

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 228**

51 Int. Cl.:

**C07D 233/64** (2006.01)

**A61K 31/4184** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61K 31/454** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 235/16** (2006.01)

**C07D 403/04** (2006.01)

**C07D 235/14** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2013 E 13708908 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 2809655**

54 Título: **Derivados de bencimidazol e imidazopiridina como moduladores de canal de sodio**

30 Prioridad:

**03.02.2012 US 201261594460 P**

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

**15.10.2015**

73 Titular/es:

**PFIZER INC (100.0%)  
235 East 42nd Street  
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**BAGAL, SHARANJEET KAUR;  
BROWN, ALAN DANIEL;  
KEMP, MARK IAN;  
KLUTE, WOLFGANG;  
MARRON, BRIAN EDWARD;  
MILLER, DUNCAN CHARLES;  
SKERRATT, SARAH ELIZABETH;  
SUTO, MARK J.;  
WEST, CHRISTOPHER WILLIAM y  
MALET SANZ, LAIA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 548 228 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 bencimidazol e imidazopiridina como moduladores de canal de sodio

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere a derivados de bencimidazol e imidazopiridina. De forma más particular, la presente invención se refiere a derivados de (bencimidazol-2-il)metilamina que (imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metilamina, a composiciones que los contienen, a procedimientos para su preparación y a compuestos intermedios usados en tales procedimientos.

**Antecedentes**

10 Los derivados de bencimidazol e imidazopiridina de la presente invención son moduladores de los canales de sodio. En particular, son moduladores del canal de sodio  $Na_v1.8$ . Los derivados de bencimidazol e imidazopiridina preferentes de la invención muestran una actividad para el canal de  $Na_v1.8$  que es mayor que su actividad para otros canales de sodio tales como el canal de sodio  $Na_v1.5$  y los canales de sodio sensibles a tetrodotoxina (TTX-S). Los derivados de bencimidazol e imidazopiridina de la invención tienen una serie de aplicaciones terapéuticas y aplicaciones terapéuticas potenciales. En particular, son útiles en el tratamiento del dolor.

15 Los canales de sodio abiertos por voltaje se encuentran en todas las células excitables que incluyen los miocitos del músculo y las neuronas del sistema nervioso periférico y central. En las células neuronales, los canales de sodio son responsables principalmente de la generación del movimiento ascendente rápido del potencial de acción. De esta manera los canales de sodio son esenciales para el inicio y la propagación de las señales eléctricas en el sistema nervioso. Por lo tanto, es necesaria una función apropiada y adecuada de los canales de sodio para la función normal de la neurona. En consecuencia, se cree que la función anómala de los canales de sodio es la base de una diversidad de trastornos médicos (véase Hubner C.A., Jentsch T.J., Hum. Mol. Genet., 11 (20): 2435-45 (2002) para una revisión general de trastornos de canales iónicos heredados) que incluyen epilepsia (Yogeeswari y col., Curr. Drug Targets, 5 (7): 589-602 (2004)), arritmia (Noble D., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99 (9): 5755-6 (2002)), miotonía (Cannon, S.C., Kidney Int. 57 (3): 772-9 (2000)), y dolor (Wood, J.N. y col., J. Neurobiol., 61 (1): 55-71 (2004)).

25 En la actualidad existen al menos nueve miembros conocidos de la familia de subunidades alfa de canales de sodio abiertos por voltaje (VGSC). Algunos nombres para esta familia incluyen SCNx, SCNAx, y  $Na_vx.x$ . La familia VGSC se ha dividido filogenéticamente en dos subfamilias,  $Nav1.x$  (todas menos SCN6A) y  $Nav2.x$  (SCN6A). La subfamilia  $Nav1.x$  se puede subdividir funcionalmente en dos grupos, los que son sensibles al bloqueo por tetrodotoxina (sensible a TTX o TTX-S) y los que son resistentes al bloqueo por tetrodotoxina (resistente a TTX o TTX-R).

30 El canal de  $Na_v1.8$  es un canal de sodio abierto por voltaje que se expresa en los nociceptores, las neuronas sensoriales responsables de la transducción de los estímulos dolorosos. El canal de la rata y el canal humano se clonaron en 1996 y 1998 respectivamente (Nature 1996; 379: 257-262; Pain 1998 (Nov); 78 (2):107-114). El canal de  $Na_v1.8$  se conocía anteriormente como SNS (específico de neuronas sensoriales) y PN3 (tipo 3 del nervio periférico). El canal de  $Na_v1.8$  es atípico ya que muestra resistencia a los efectos de bloqueo de la toxina tetrodotoxina del pez globo y se cree que es la base de las corrientes de sodio abiertas por voltaje lento y resistentes a tetrodotoxina (TTX-R) registradas desde las neuronas del ganglio de la raíz dorsal. El pariente molecular más cercano al canal de  $Nav1.8$  es el canal de  $Nav1.5$ , que es el canal de sodio cardiaco, con el que comparte aproximadamente una homología de un 60%. El canal  $Nav1.8$  se expresa más de forma más elevada en las 'células pequeñas' de los ganglios de la raíz dorsal (DRG). Se cree que estos son las células C- y A-delta que son los nociceptores polimodales supuestos, o sensores del dolor. En condiciones normales, el canal de  $Nav1.8$  no se expresa en ningún otro lugar más que en las subpoblaciones de neuronas DRG. Se cree que los canales de  $Nav1.8$  contribuyen al proceso de sensibilización de DRG y también a la hiperexcitabilidad debido a una lesión en el nervio. La modulación inhibitoria de los canales de  $Nav1.8$  tiene como objetivo reducir la excitabilidad de los nociceptores, impidiéndoles su contribución al proceso excitatorio.

45 Algunos estudios han demostrado que la genosupresión de  $Nav1.8$  conduce a un fenotipo de dolor cerrado, principalmente a los estímulos inflamatorios (A.N. Akopian y col., Nat. Neurosci. 1999; 2; 541-548) y que la reducción de la expresión de  $Na_v1.8$  los comportamientos de dolor, en este caso el dolor neuropático (J. Lai y col., Pain, 2002 (Enero); 95 (1-2): 143-152). Coward y col. y Yiangou y col., han mostrado que parece que  $Na_v1.8$  se expresa en condiciones de dolor (Pain. 2000 (Marzo); 85 (1-2): 41-50 y FEBS Lett. 2000 (Feb 11); 467 (2-3): 249-252).

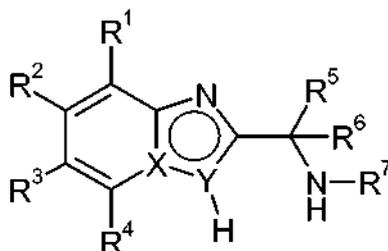
50 También se ha demostrado que el canal de  $Nav1.8$  se expresa en las estructuras relativas a la espalda y la pulpa del diente y existe evidencia de un papel en causalgia, afecciones inflamatorias del intestino y esclerosis múltiple (Bucknill y col., Spina. 2002 (Ene 15); 27 (2):135-140; Shembalquer y col., Eur J Pain. 2001; 5 (3): 319-323; Laird y col., J Neurosci. 2002 (Oct 1); 22 (19): 8352-8356; Black y col., Neuroreport. 1999 (Abr 6); 10 (5): 913-918 y Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2000: 97: 11598-11602).

55 Algunos ejemplos de moduladores del canal de sodio  $Nav1.8$  se desvelan en el documento de patente WO2008/135826, documento de patente WO2008/135830, y documento de patente WO2012/116440. Sin embargo, existe una necesidad continua de proporcionar nuevos inhibidores de los canales de sodio  $Nav1.8$  que son buenos

- 5 candidatos a fármacos. Estos candidatos a fármacos deberían tener una o más de las siguientes propiedades: absorberse bien en el tracto gastrointestinal; ser metabólicamente estables; tener un buen perfil metabólico, en particular con respecto a la toxicidad o alergenicidad de cualquier metabolito formado; o poseer propiedades farmacocinéticas favorables, mientras que todavía conservan su perfil de actividad como inhibidores del canal de Nav1.8. No deben ser tóxicos y deben demostrar pocos efectos secundarios. Los candidatos a fármaco ideales deberían existir en una forma física que sea estable, no higroscópica y de fácil formulación.

### Sumario de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



(I)

- 10 o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en el que:

uno de X e Y es C y el otro es N;  
R<sup>1</sup> se selecciona entre

H, F, Cl y CF<sub>3</sub>;

- 15 uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona entre

alquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),  
cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),  
adamantilo, y

- 20 fenilo sustituido con -CN, y opcionalmente sustituido de forma adicional con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -CF<sub>3</sub> y -CN;

y el otro de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona entre

H y F;

R<sup>4</sup> se selecciona entre

H, F, Cl y CF<sub>3</sub>

- 25 R<sup>5</sup> se selecciona entre

alquilo (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>),  
alquilo (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) sustituido con un grupo seleccionado entre

- 30 - CONH<sub>2</sub>,  
- CONH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),  
- CON(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))<sub>2</sub> en el que los grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) pueden ser los mismos o diferentes,  
- OH,  
- Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), y  
- OCONH<sub>2</sub>,

- 35 cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), y  
fenilo,

R<sup>6</sup> se selecciona entre

H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un resto de cicloalquilo de 3 a 6

miembros que puede estar opcionalmente condensado con benzo;

$R^7$  es H o metilo,

o, cuando  $R^5$  y  $R^6$  no forman un resto de cicloalquilo o cicloalquilo condensado con benzo,  $R^5$  y  $R^7$  junto con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están unidos pueden formar heterociclo de nitrógeno saturado monocíclico de 4 a 6 miembros o bicíclico de 6 a 8 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados entre -alquilo ( $C_1$ - $C_3$ ), -OH, y -F.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se denominan en el presente documento "los compuestos de la invención". La definición mencionada anteriormente se refiere en el presente documento a la realización E1 de este aspecto. Algunas realizaciones adicionales de este aspecto de la invención se describen con detalle a continuación.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente, o en una cualquiera de las realizaciones preferentes, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a la usó como un medicamento. Una realización de acuerdo con este aspecto del compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, es para uso en el tratamiento del dolor.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente, o en una cualquiera de las realizaciones preferentes, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

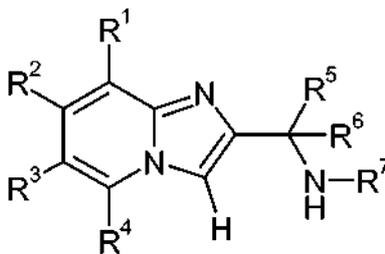
En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente, o en una cualquiera de las realizaciones preferentes, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento del dolor.

#### **Descripción detallada de la invención**

Los grupos alquilo, que contienen el número necesario de átomos de carbono, pueden estar sin ramificar o ramificados. Alquilo ( $C_1$ - $C_3$ ) incluye metilo, etilo, n-propilo (1-propilo) e isopropilo (2-propilo, 1-metiletilo). Alquilo ramificado incluye isopropilo (2-propilo, 1-metiletilo), sec-butilo (2-butilo, 1-metilpropilo), isobutilo (2-metilpropilo), *terc*-butilo (1,1-dimetiletilo), sec-pentilo (1-metilbutilo), 1-etilpropilo, isopentilo (3-metilbutilo), *terc*-pentilo (1,1-dimetilpropilo), neopentilo (2,2-dimetilpropilo) y similares.

Algunas realizaciones específicas adicionales de los compuestos de la invención son las que siguen a continuación.

En la realización E2, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización E1 de fórmula (I<sup>A</sup>)



(I<sup>A</sup>)

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

$R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son como se han definido para la realización E1;  
 $R^2$  se selecciona entre

H y F, y

$R^3$  se selecciona entre

alquilo ( $C_3$ - $C_6$ ),  
cicloalquilo ( $C_3$ - $C_6$ ),  
adamantilo, y

fenilo sustituido con -CN, y opcionalmente sustituido de forma adicional con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -CF<sub>3</sub> y -CN.

En la realización E3, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización E2 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

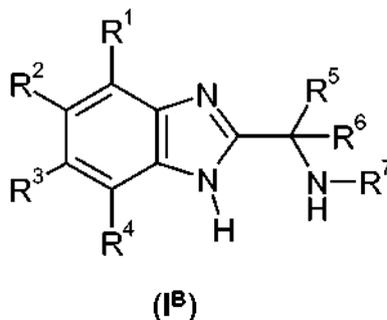
$R^1$  se selecciona entre H y CF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es H;

R<sup>3</sup> se selecciona entre alquilo ramificado (C<sub>4</sub> - C<sub>6</sub>) y fenilo sustituido en la posición 4 con -CN y opcionalmente sustituido de forma adicional con uno o dos grupos -F, y

R<sup>4</sup> se selecciona entre H, F y Cl.

- 5 En la realización **E4**, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización **E1** de fórmula (**I<sup>B</sup>**)



o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que

- 10 R<sup>1</sup> se selecciona entre H, F y Cl;  
R<sup>2</sup> se selecciona entre

alquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),  
cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),  
adamantilo, y

- 15 fenilo sustituido con -CN, y opcionalmente sustituido de forma adicional con uno o dos grupos seleccionados independientemente en -F, -Cl, -CF<sub>3</sub> y -CN; y

R<sup>3</sup> se selecciona entre

H y F; y

R<sup>4</sup> se selecciona entre H y CF<sub>3</sub>; y

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se han definido en la realización **E1**.

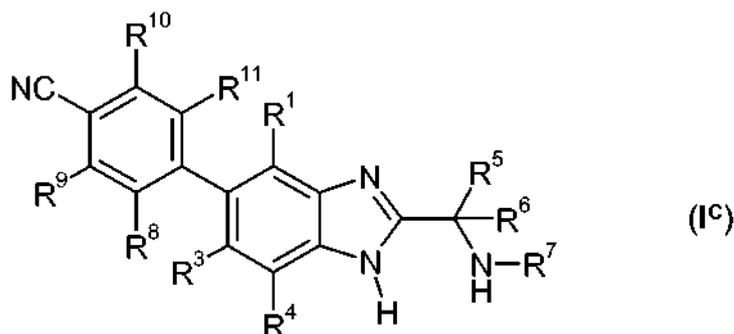
- 20 En la realización **E5**, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización **E4** o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que R<sup>3</sup> es H.

En la realización **E6**, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización **E4** o **E5** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es alquilo ramificado (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>).

- 25 En la realización **E7**, se proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **E4**, **E5** o **E6** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> se selecciona entre 1,1-dimetiletilo y 1,1-dimetilpropilo.

En la realización **E8**, se proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **E1**, **E2**, **E3**, **E4**, **E5**, **E6** o **E7** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son ambos H.

En la realización **E9**, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización **E4** de fórmula (**I<sup>C</sup>**)



- 30

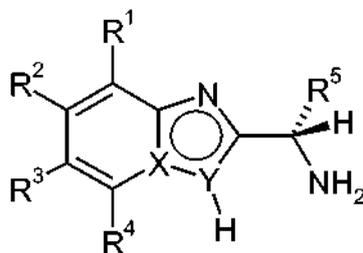
o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que:

- 5  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$ , son como se han definido en la realización **E4**;  
 $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  son como se han definido en la realización **E1**; and  
 $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  y  $R^{11}$  se seleccionan entre H, F, -Cl, -CF<sub>3</sub> y -CN, con la condición de que al menos 2 de  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son H.

En la realización **E10**, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización **E9**, o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que:

- 10  $R^1$  se selecciona entre H y -F;  
 $R^3$  y  $R^4$  son ambos H;  
 $R^8$  y  $R^9$  son ambos H;  
 cada uno de  $R^{10}$  y  $R^{11}$  se selecciona independientemente entre H y -F.

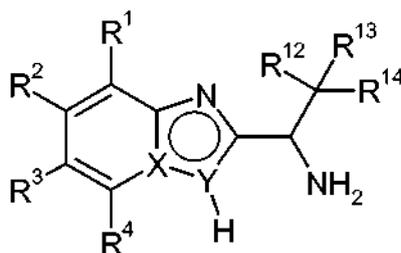
En la realización **E11**, se proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **E1**, **E2**, **E3**, **E4**, **E5**, **E6**, **E7**, **E8**, **E9** o **E10** de fórmula (**I<sup>D</sup>**)



- 15 o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, que tiene la configuración absoluta (S), en el que:

X, Y,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se han definido las realizaciones **E1**, **E2**, **E3**, **E4**, **E5**, **E6**, **E7**, **E8**, **E9** o **E10**; y  $R^5$  se selecciona entre alquilo (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>).

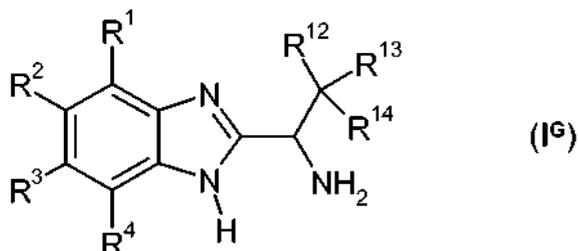
- 20 En la realización **E12**, se proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **E1**, **E2**, **E3**, **E4**, **E5**, **E6**, **E7**, **E8**, **E9** o **E10** de fórmula (**I<sup>E</sup>**)



- 25 o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que:

X, Y,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se han definido las realizaciones **E1**, **E2**, **E3**, **E4**, **E5**, **E6**, **E7**, **E8**, **E9** o **E10**;  
 $R^{12}$  y  $R^{13}$  son cada uno independientemente -H o metilo; y  
 $R^{14}$  se selecciona entre -OH, -Oalquilo (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>), -OCONH<sub>2</sub> y -CONH<sub>2</sub>.

En la realización **E13**, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización **E12** de fórmula (**I<sup>G</sup>**)

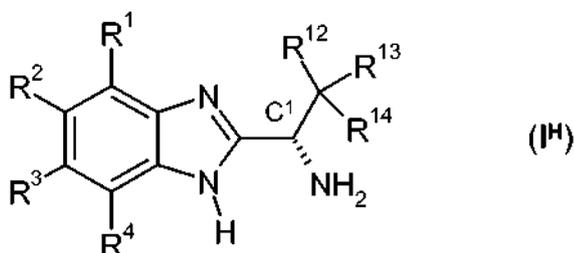


o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son como se han definido la realización **E12**.

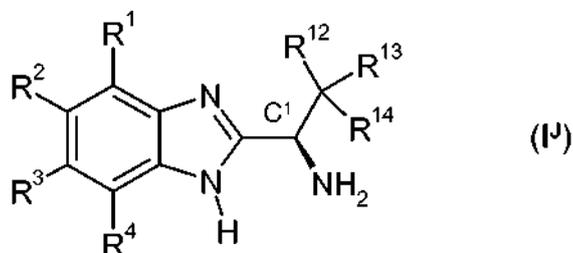
5 En la realización **E14**, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización **E13** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>14</sup> se selecciona entre -OH, -Oalquilo (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) y -OCONH<sub>2</sub>.

En la realización **E15**, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización **E14** de fórmula (I<sup>H</sup>)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la configuración (R) en C<sup>1</sup>.

En la realización **E16**, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización **E14** de fórmula (I<sup>J</sup>)



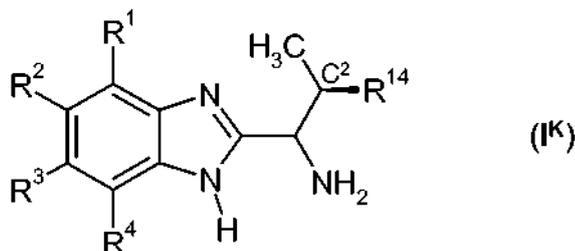
10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la configuración (S) en C<sup>1</sup>.

En la realización **E17**, se proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **E14**, **E15** o **E16** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

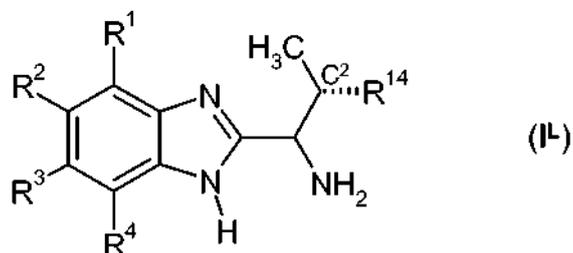
15 R<sup>12</sup> es metilo;  
R<sup>13</sup> es H; y  
R<sup>14</sup> se selecciona entre -OH, -OCH<sub>3</sub> y -OCONH<sub>2</sub>

En la realización **E18**, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización **E17** de fórmula (I<sup>K</sup>)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la configuración (R) en C<sup>2</sup>.

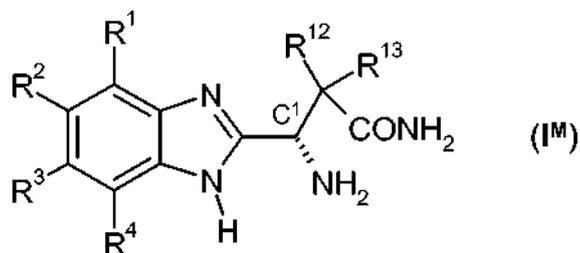
En la realización **E19**, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización **E17** de fórmula (**I<sup>L</sup>**)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la configuración (S) en C<sup>2</sup>.

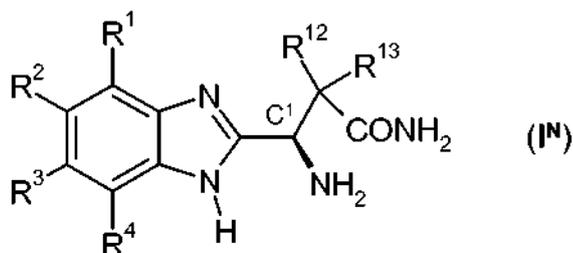
- 5 En la realización **E20**, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización **E13** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>14</sup> es -CONH<sub>2</sub>.

En la realización **E21**, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización **E20** de fórmula (**I<sup>M</sup>**)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la configuración (S) en C<sup>1</sup>.

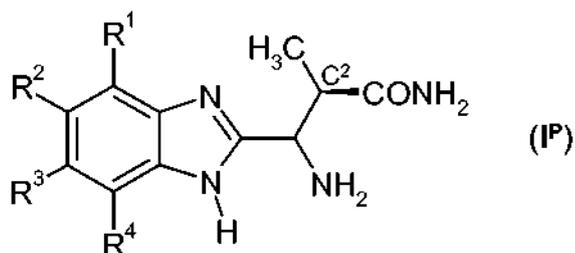
- 10 En la realización **E22**, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización **E20** de fórmula (**I<sup>N</sup>**)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la configuración (R) en C<sup>1</sup>.

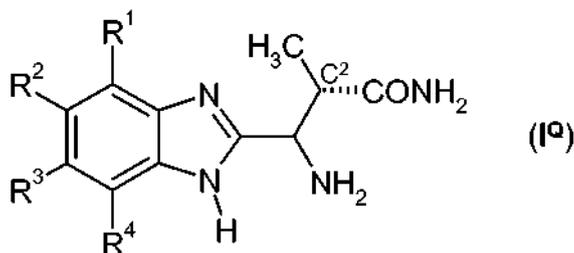
En la realización **E23**, se proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **E20**, **E21** o **E22** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>12</sup> es metilo y R<sup>13</sup> es H.

- 15 En la realización **E24**, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización **E23** de fórmula (**I<sup>P</sup>**)



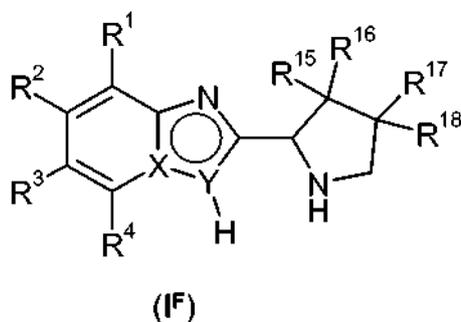
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la configuración (R) en C<sup>2</sup>.

En la realización **E25**, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización **E23** de fórmula (**I<sup>Q</sup>**)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la configuración (S) en C<sup>2</sup>.

5 En la realización **E26**, se proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **E1**, **E2**, **E3**, **E4**, **E5**, **E6**, **E7**, **E8**, **E9** o **E10** de fórmula (**I<sup>F</sup>**)



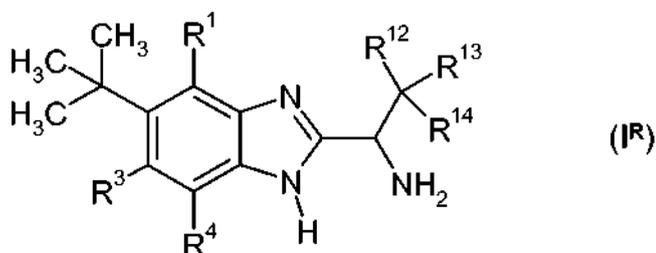
o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que:

10 X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido las realizaciones **E1**, **E2**, **E3**, **E4**, **E5**, **E6**, **E7**, **E8**, **E9** o **E10**; y cada uno de R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> se selecciona independientemente entre H, -OH, y -F, con la condición de que al menos dos de R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> are H.

En la realización **E27**, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización **E26** o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

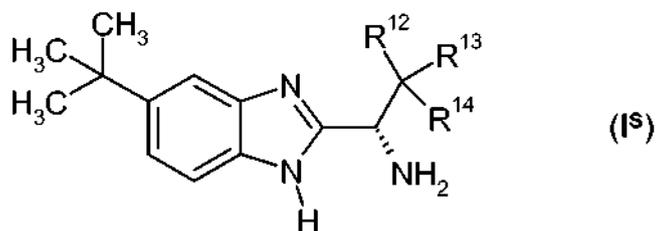
15 R<sup>15</sup> se selecciona entre H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -OH y -F  
 R<sup>16</sup> es H,  
 R<sup>17</sup> se selecciona entre H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -OH y -F, y  
 R<sup>18</sup> es H.

En la realización **E28**, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización **E1** de fórmula (**I<sup>R</sup>**)



20 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  
 cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H, -F y -Cl,  
 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son cada uno independientemente -H o metilo; y  
 R<sup>14</sup> se selecciona entre -OH, -Oalquilo (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>), -OCONH<sub>2</sub> y -CONH<sub>2</sub>.

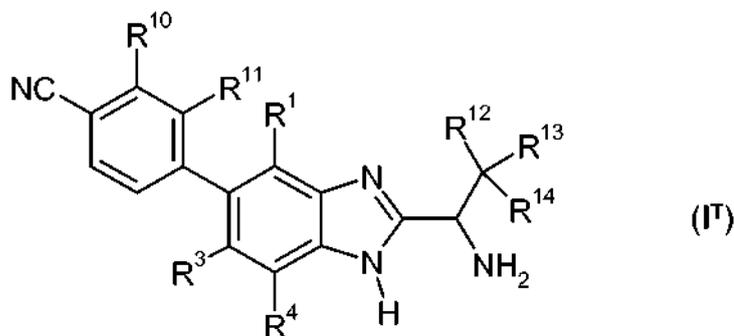
En la realización **E29**, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización **E28** de fórmula (**I<sup>S</sup>**)



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

- 5  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son cada uno independientemente -H o metilo; y  
 $R^{14}$  se selecciona entre -OH, -Oalquilo ( $C_1 - C_3$ ), -OCONH<sub>2</sub> y -CONH<sub>2</sub>.

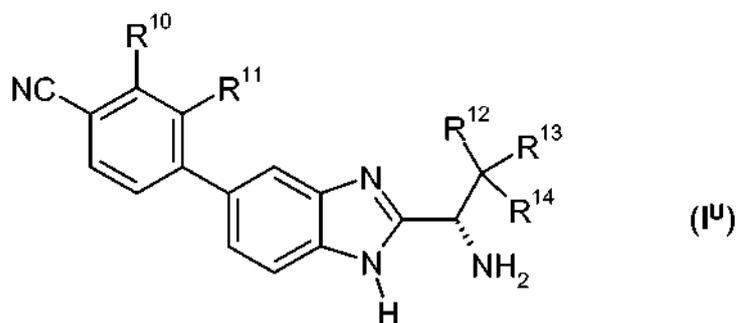
En la realización **E30**, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización **E1** de fórmula (**I<sup>T</sup>**)



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

- 10 cada uno de  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  se selecciona independientemente entre H, -F y -Cl,  
 cada uno de  $R^{10}$  y  $R^{11}$  se selecciona independientemente entre H y -F,  
 $R^{12}$  y  $R^{13}$  son cada uno independientemente -H o metilo; y  
 $R^{14}$  se selecciona entre -OH, -Oalquilo ( $C_1 - C_3$ ), -OCONH<sub>2</sub> y -CONH<sub>2</sub>.

En la realización **E31**, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización **E30** de fórmula (**I<sup>U</sup>**)



15 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

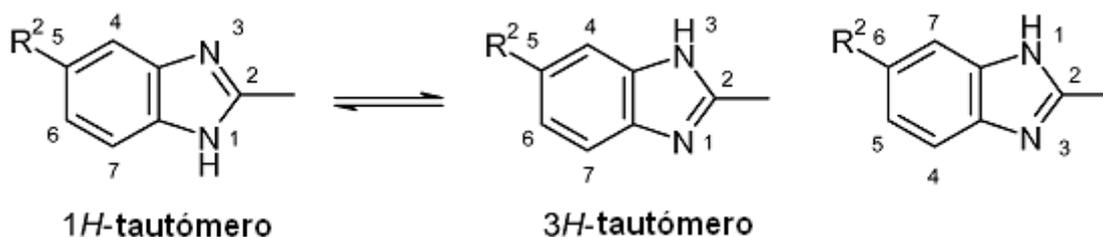
- cada uno de  $R^{10}$  y  $R^{11}$  se selecciona independientemente entre H y -F,  
 $R^{12}$  y  $R^{13}$  son cada uno independientemente -H o metilo; y  
 $R^{14}$  se selecciona entre -OH, -Oalquilo ( $C_1 - C_3$ ), -OCONH<sub>2</sub> y -CONH<sub>2</sub>.

Algunos compuestos preferentes de la invención incluyen:

- 20 4-{2-[(1R,2R)-1-amino-2-metoxipropil]-1H-benzimidazol-5-il}-2-fluorobenzonitrilo,  
 4-{2-[(1R,2R)-1-amino-2-metoxipropil]-1H-benzimidazol-5-il}benzonitrilo,  
 4-{2-[(1R,2R)-1-amino-2-metoxipropil]-1H-benzimidazol-5-il}-3-fluoro-benzonitrilo,

- 4-{2-[(1R,2R)-1-amino-2-hidroxiopropil]-1H-bencimidazol-6-il}-2-fluoro-benzonitrilo,  
 4-{2-[(1R,2R)-1-amino-2-hidroxiopropil]-1H-bencimidazol-5-il}benzonitrilo,  
 4-{2-[(1R,2R)-1-amino-2-metoxipropil]-4-cloro-1H-bencimidazol-5-il}-benzonitrilo,  
 (2R,3S)-3-amino-3-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-bencimidazol-2-il]-2-metilpropanamida,  
 5 4-{2-[(1R,2R)-1-amino-2-metoxipropil]-4-cloro-1H-bencimidazol-5-il}-2-fluorobenzonitrilo,  
 4-{2-[(1R,2R)-1-amino-2-metoxipropil]-1H-bencimidazol-6-il}-3-cloro-benzonitrilo,  
 (1R,2R)-1-(5-*terc*-butil-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxipropan-1-amina, (2R,3S)-3-amino-3-(5-*terc*-butil-1H-  
 bencimidazol-2-il)-2-metilpropanamida, y  
 carbamato de (1R,2S)-1-amino-1-(6-*terc*-butil-1 H-bencimidazol-2-il)propan-2-ilo;
- 10 y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Dos compuestos de fórmula (I) en la que X es carbono (C) e Y es nitrógeno (N) pueden existir como formas tautoméricas. De forma específica, el bencimidazol 2,5-di sustituido puede existir como el (1H)-tautómero o el (3H)-tautómero. Se entenderá que un 2,5-disustituido-(3H)-bencimidazol también se puede describir como un 2,6-disustituido-(1H)-bencimidazol.



- 15 Los compuestos de fórmula (I) en la que X es carbono (C) e Y es nitrógeno (N) pueden existir en la forma (1H)-tautomérica básicamente pura, forma (3H)-tautomérica básicamente pura, o como una mezcla de formas tautoméricas. Todos estos tautómeros y mezclas de tautómeros están incluidos dentro del alcance de la presente invención.
- 20 Ciertos compuestos de fórmula (I) incluyen uno o más centros estereogénicos y por lo tanto pueden existir como isómeros ópticos, tal como enantiómeros y diastereómeros. En lo sucesivo en el presente documento, todas las referencias a compuestos de la invención incluyen los compuestos de fórmula (I) o sales, solvatos, o complejos de múltiples componentes farmacéuticamente aceptables de los mismos, o solvatos o complejos de múltiples componentes farmacéuticamente aceptables de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), como se analiza con más detalle a continuación.
- 25

Algunos compuestos preferentes de la invención son los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 30 Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Algunos ejemplos incluyen las sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/olfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.
- 35 También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato.

La persona experta observará que las sales mencionadas anteriormente incluyen aquellas en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo d-lactato o l-lisina, o racémico, por ejemplo dl-tartrato o dl-arginina.

Para una revisión de sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

- 40 Algunas sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante uno o más de tres procedimientos:

- (i) haciendo reaccionar el de fórmula (I) con el ácido o base deseados;  
 (ii) retirando un grupo protector inestable para ácido o para base a partir de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I) usando el ácido o la base deseados; o  
 (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (I) en otra por reacción con un ácido o base apropiados o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones por lo general se realizan en solución. La sal resultante se puede precipitar y recoger por filtración o se puede recuperar por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden existir en formas tanto sin solvatar como solvatadas. El término 'solvato' se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se usa cuando dicho disolvente es agua. Algunos solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización se puede sustituir de forma isotópica, por ejemplo, D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-acetona y d<sub>6</sub>-DMSO.

Un sistema de clasificación aceptado en la actualidad para hidratos orgánicos es uno que define hidratos de sitio aislado, canal, o coordinados de metal-ión - véase *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995), incorporado en el presente documento por referencia. Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua se aíslan del contacto directo entre sí mediante la intervención de moléculas orgánicas. En hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran en canales de la red cristalina en los que están cerca de otras moléculas de agua. En hidratos coordinados de metal-ión, las moléculas de agua se unen al ión metálico.

Cuando el disolvente o agua está fuertemente unido, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o agua está unido débilmente, como en los solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolventes dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En tales casos, la norma será la no estequiometría.

Los compuestos de la invención pueden existir en un continuo de estados sólidos que varían de totalmente amorfo a totalmente cristalino. El término 'amorfo' se refiere a un estado en el que el material carece de un orden de intervalo grande a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, representa las propiedades físicas de un sólido un líquido. Por lo general, tales materiales no proporcionan patrones de difracción de rayos X distintivos y, cuando presentan las propiedades de un sólido, se describen de forma más formal como un líquido. Después del calentamiento, se produce un cambio de las propiedades de sólido a líquido que se caracteriza por un cambio de estado, por lo general de segundo orden ('transición vítrea'). El término 'cristalino' se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y proporciona un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Cuando tales materiales se calientan no suficiente también presentarán las propiedades de un líquido, en el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, por lo general de primer orden ('punto de fusión').

Dentro del alcance de la invención también se incluyen complejos de múltiples componentes (distintos de sales y solvatos) de los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en los que el fármaco y al menos otro componente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiometría es. Algunos complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión de fármaco-hospedador) y co-cristales. Los últimos por lo general se definen como complejos cristalinos de componentes moleculares neutros que se unen entre sí a través de interacciones no covalentes, pero también podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Algunos co-cristales se pueden preparar mediante cristalización en estado fundido, mediante recristalización a partir de disolventes, o mediante molienda física de los componentes en conjunto - véase *Chem Commun*, 17, 1889-1896, de O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004), que se incorporan en el presente documento por referencia. Para una revisión general de complejos de múltiples componentes, véase *J Pharm Sci*, 64 (8), 1269-1288, de Haleblan (Agosto de 1975), que se incorpora en el presente documento por referencia.

Los compuestos de la invención también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el estado cristalino real y el estado líquido real (ya sea en estado fundido o en solución). El mesomorfismo que surge como el resultado de un cambio en la temperatura se describe como 'termotrópico' y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como 'liotrópico'. Los compuestos que tienen el potencial para formar mesofases liotrópicas se describen como 'anfifílicos' y consisten en moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónica (tal como -COO-Na<sup>+</sup>, -COO-K<sup>+</sup>, o -SO<sub>3</sub>-Na<sup>+</sup>) o no iónica (tal como -N-N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Para más información, véase *Crystals and the Polarizing Microscope* de N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4<sup>a</sup> Edición (Edward Arnold, 1970), que se incorporan en el presente documento por referencia.

Los compuestos de la invención se pueden administrar como pro fármacos. Por lo tanto, ciertos derivados de los compuestos de fórmula (I) que pueden tener poca actividad farmacológica o ninguna por sí mismos, cuando se

- 5 administran en o sobre el organismo, se pueden convertir en dos compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan 'profármacos'. Alguna información adicional sobre el uso de profármacos se puede encontrar en 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).
- Algunos profármacos, por ejemplo, se pueden producir mediante sustitución de los grupos funcionales apropiados presentes en un compuesto de fórmula (I) con ciertos restos conocidos por los expertos en la materia como 'pro-restos' como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H Bundgaard (Elsevier, 1985).
- 10 Algunos ejemplos de profármacos incluyen profármacos de fosfato, tales como profármacos de fosfato de dihidrógeno o dialquilo (por ejemplo, di-*tert*-butilo). algunos ejemplos adicionales de grupos de sustitución de acuerdo con los ejemplos mencionados anteriormente y que ejemplos de otros tipos de profármacos se pueden encontrar en las referencias mencionadas anteriormente.
- 15 Dentro del alcance de la presente invención también se incluyen metabolitos de los compuestos de fórmula (I), es decir, los compuestos formados *in vivo* después de la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen, cuando compuesto de fórmula (I) contiene un resto de fenilo (Ph), un derivado del fenol del mismo (-Ph > -PhOH);
- Algunos compuestos de la invención que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros.
- 20 Algunas técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida a alta presión quiral (HPLC).
- 25 Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de fórmula (I) contiene un resto ácido o básico, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante se puede separar mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diastereoisómeros se pueden convertir en el enantiómero o enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos para una persona experta en la materia.
- 30 Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) se pueden obtener en una forma enriquecida de forma enantiomérica usando cromatografía, por lo general HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, por lo general heptano o hexano, que contiene de un 0 % a un 50 % en volumen de isopropanol, por lo general de un 2 % a un 20 %, y de un 0 % a un 5 % en volumen de una alquilamina, por lo general un 0,1 % de dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.
- 35 Algunas mezclas de estereoisómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia; véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, Nueva York, 1994).
- La invención incluye todas las formas cristalinas de los compuestos de la invención, incluyendo racematos y mezclas congénitas (conglomerados) de las mismas. Los conglomerados estereoisoméricos también se pueden separar mediante las técnicas convencionales que se han descrito en el presente documento justamente antes.
- 40 La invención incluye todos los compuestos marcados de forma isotópica farmacéuticamente aceptables de la invención en los que uno o más átomos se reemplazan con átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.
- 45 Algunos ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ , carbono, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ , cloro, tales como  $^{36}\text{Cl}$ , flúor, tales como  $^{18}\text{F}$ , yodo, tales como  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , nitrógeno, tales como  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , oxígeno, tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ , fósforo, tales como  $^{32}\text{P}$ , y azufre, tales como  $^{35}\text{S}$ .
- 50 Ciertos compuestos de la invención marcados de forma isotópica, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución en tejido de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir,  $^3\text{H}$ , y carbono 14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para esta finalidad en vista de su facilidad de incorporación y medios fáciles de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación, y por lo tanto pueden ser preferentes en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos de fórmula (I) marcados de forma isotópica se pueden preparar generalmente mediante
- 55 técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los que se describen en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando un reactivo marcado de forma isotópica apropiado en

lugar del reactivo no marcado usado anteriormente.

5 La invención describe compuestos intermedios como se definen en lo sucesivo en el presente documento, todas las sales, solvatos y complejos de los mismos y todos los solvatos y complejos de sales de los mismos como se ha definido anteriormente en el presente documento para los compuestos de fórmula (I). La invención incluye todos los polimorfos de las especies mencionadas anteriormente y comportamientos cristalinos de los mismos.

10 Cuando se prepara un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención, un experto en la materia puede seleccionar de forma rutinaria la forma del compuesto intermedio que proporciona la mejor combinación de características para esta finalidad. Tales características incluyen el punto de fusión, solubilidad, procesabilidad y rendimiento de la forma intermedia y la facilidad resultante con la que se puede purificar el producto en el aislamiento.

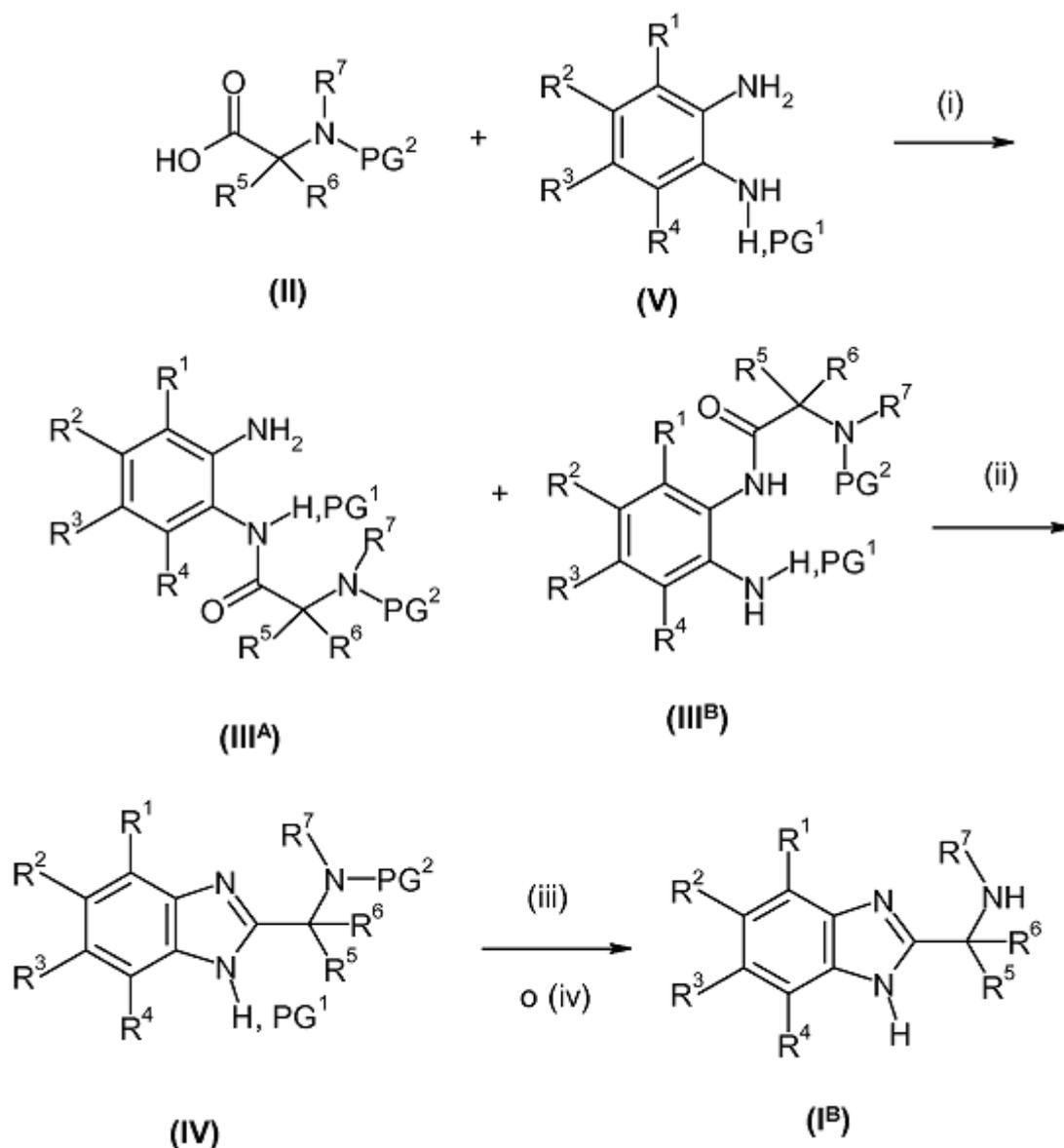
15 Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica para la preparación de compuestos de estructura análoga. En particular, los compuestos de la invención se pueden preparar mediante los procedimientos que se describen por referencia a los Esquemas que siguen a continuación, o mediante los procedimientos específicos que se describen en los Ejemplos, o mediante procedimientos similares a los mismos.

La persona experta observará que las condiciones experimentales que se exponen en los esquemas que siguen a continuación son ilustrativas de las condiciones adecuadas para realizar las transformaciones mostradas, y que puede ser necesario o deseable variar las condiciones precisas usadas para la preparación de los compuestos de fórmula (I).

20 Además, la persona experta observará que puede ser necesario o deseable en cualquier etapa de la síntesis de los compuestos de la invención proteger uno o más grupos sensibles, con el fin de evitar reacciones secundarias deseables. En particular, puede ser necesario o deseable proteger los grupos ácidos amino o carboxílico. Los grupos de protección usados en la preparación de los compuestos de la invención se pueden usar de una manera convencional. Véanse, por ejemplo, los que se describen en 'Greene's Protective Groups in Organic Synthesis' de Theodora W Greene y Peter G M Wuts, tercera edición, (John Wiley and Sons, 1999), en particular en los capítulos 7 ("Protection for the Amino Group") y 5 ("Protection for the Carboxyl Group"), que se incorpora en el presente documento por referencia, que también describe procedimientos para la retirada de tales grupos.

30 Todos los derivados de bencimidazol de imidazopiridina de fórmula (I) se pueden preparar con los procedimientos que se describen en los procedimientos generales presentan a continuación mediante modificaciones de rutina de los mismos. En estos procedimientos y esquemas generales, a menos que se indique de otro modo, los sustituyentes  $R^1 - R^{13}$  tienen los mismos significados que se han analizado anteriormente. La presente invención también incluye uno cualquiera, así de estos procedimientos para la preparación de los derivados de bencimidazol e imidazopiridina de fórmula (I), además de cualquier compuesto intermedio nuevo usado en los mismos.

35 De acuerdo con un primer procedimiento, los compuestos de fórmula (I<sup>B</sup>) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (II) y (V), como se ilustra en el Esquema 1.



Esquema 1

en el que PG<sup>1</sup> y PG<sup>2</sup> son grupos protectores de amino adecuados, por lo general *tert*-butoxicarbonilo o bencilo para PG<sup>1</sup> y *tert*-butoxicarbonilo o benciloxycarbonato para PG<sup>2</sup>.

- 5 Los compuestos de fórmula (I<sup>B</sup>) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (IV) de acuerdo con la etapa (iii) del procedimiento, una reacción de desprotección en condiciones de hidrogenólisis o ácidas. Las condiciones habituales dependen de la naturaleza del grupo protector. Cuando el grupo protector es el *tert*-butoxicarbonilo, las condiciones están mediadas por ácido. Algunas condiciones preferentes comprenden un exceso de HCl en 1,4-dioxano, DCM o MeOH de 0 °C a 100 °C. Cuando el grupo protectores benciloxycarbonilo, las condiciones están mediadas ya sea por ácido, por lo general usando HBr en ácido acético a temperatura ambiente o mediante hidrogenólisis sobre un catalizador de hidrogenación adecuado, por lo general Pd/C o Pd(OH)<sub>2</sub>/C o mediante el uso de TMSI en DCM. La desprotección también se puede producir durante las etapas (i) y (ii) para proporcionar los compuestos de fórmula (I<sup>B</sup>). Cuando R<sup>7</sup> es Me, los compuestos de fórmula (I<sup>B</sup>) también se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (IV) en los que PG<sup>1</sup> es H y PG<sup>2</sup> es *tert*-butoxicarbonilo, de acuerdo con la etapa (iv) de reacción, una etapa de reducción del grupo protector *tert*-butoxicarbonilo con respecto a un grupo metilo. Algunas condiciones habituales comprenden LiAlH<sub>4</sub> en THF a reflujo.
- 10
- 15

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (III<sup>A</sup> y III<sup>B</sup>) de acuerdo con la etapa (ii) del procedimiento, una reacción de condensación. Algunas condiciones habituales comprenden un exceso de ácido acético a temperatura ambiente una elevada ya sea puro o en un disolvente tal como Me-THF o

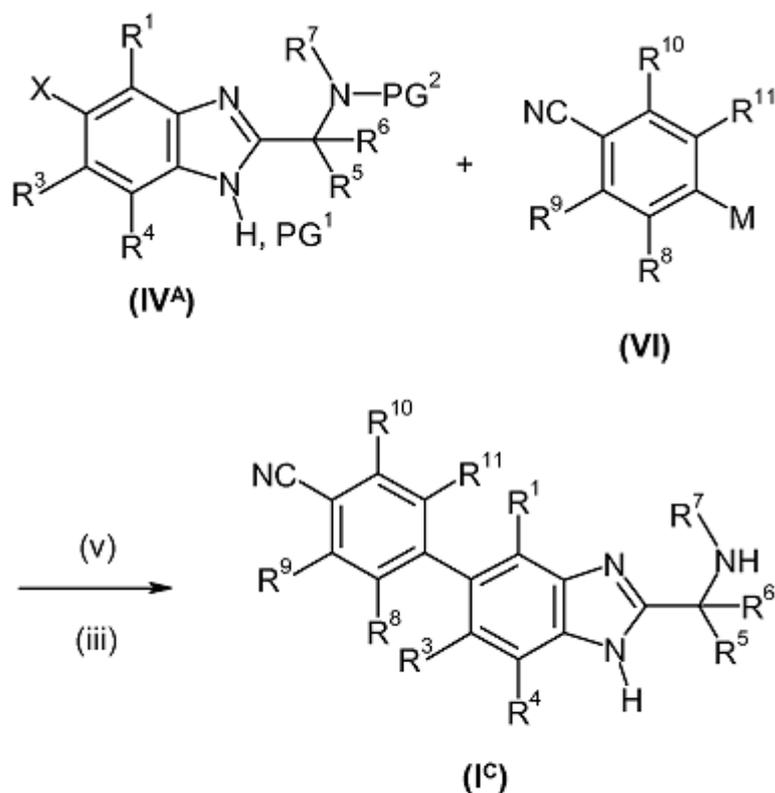
usando un agente de deshidratación tal como sulfato de magnesio en un disolvente adecuado tal como DCE a 65 °C. La ciclación también se puede producir durante la etapa (i) del procedimiento para proporcionar los compuestos de fórmula (IV).

- 5 Los compuestos de fórmula (III<sup>A</sup> y III<sup>B</sup>) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la etapa (i) del procedimiento, mediante acoplamiento de amida con un compuesto de fórmula (V) en presencia de base en un disolvente adecuado. Las condiciones habituales comprenden la conversión del ácido (II) en cloruros de ácido usando un reactivo de cloración adecuado, tal como cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o tolueno, opcionalmente en presencia de DMF catalítica, a una temperatura adecuada, por lo general entre -78 °C y la temperatura ambiente. A continuación, el cloruro de ácido se puede hacer reaccionar con la amina (V) en presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o tolueno, a una temperatura entre -78 °C y la temperatura ambiente. como alternativa, el ácido (II) se puede convertir en una especie activada adecuada con un agente de acoplamiento, tal como EDCI.HCl, EDCI.MeI, HBTU, HATU, PyBop, DCC, T3P o CDI, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, acetonitrilo o DMF. En presencia de EDCI.HCl o EDCI.MeI, se añade opcionalmente HOBT. También se usa una base adecuada, tal como trietilamina, diisopropiletilamina o NMM y la reacción por lo general se realiza a temperatura ambiente o inferior. Algunas condiciones preferentes comprenden la adición de 1,2-1,4 equivalentes de *N*-metilmorfolina seguido por 1,0-1,05 equivalentes de cloroformiato de isobutilo a 1,0 equivalente de ácido carboxílico de fórmula (II) en acetonitrilo a entre 0 °C-10 °C, a que se añade 1,0 equivalente de compuesto de diamina de fórmula (V) o usando HATU, HOBT/EDCI o T3P con DIPEA, TEA o NMM en EtOAc, dioxano, DMF o DMA de temperatura ambiente a 100 °C.

Los compuestos de fórmula (II) están disponibles en el mercado o serán bien conocidos por los expertos en la materia con referencia a los precedentes de la bibliografía y/o las preparaciones en el presente documento.

Los compuestos de fórmula (V) están disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos que se establecen en el Esquema 8.

- 25 De acuerdo con un segundo procedimiento, los compuestos de fórmula (I<sup>C</sup>) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (IV<sup>A</sup>) y (VI), como se ilustra en el Esquema 2.



Esquema 2

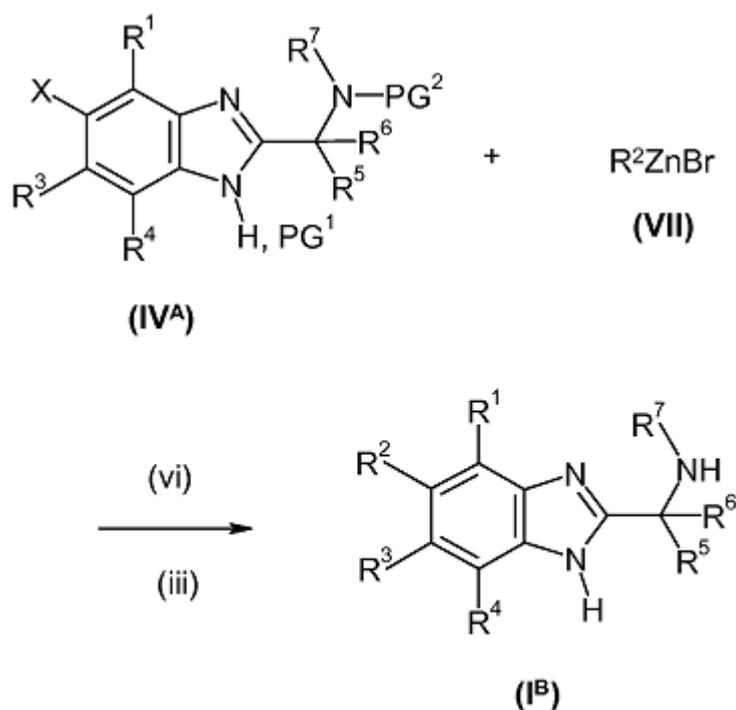
en el que X es I, Br, Cl; M es un ácido o éster borónico.

5 Los compuestos de fórmula (I<sup>C</sup>) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmulas (IV<sup>A</sup>) y (VI) de acuerdo con la etapa (v) del procedimiento, una reacción de acoplamiento cruzado catalizado con metal, seguido por la etapa (iii) del procedimiento, una reacción de desprotección adecuada como se describe en el Esquema 1. Las condiciones habituales para la reacción de acoplamiento cruzado catalizado con metal comprenden un catalizador de paladio tal como dicloro [1,1-bis(di-*tert*-butilfosfino)]ferroceno paladio (II) o tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) con una base tal como carbonato sódico potásico en THF/agua o DME/agua con un ácido o éster borónico adecuado ya sea calentando a reflujo por vía térmica, o calentando hasta 120 °C con radiación de microondas.

Los compuestos de fórmula (VI) están disponibles en el mercado o se describen en una preparación en el presente documento.

10 Los compuestos de fórmula (IV<sup>A</sup>) se pueden preparar como se ha descrito para los compuestos de fórmula (IV) en el Esquema 1.

De acuerdo con un tercer procedimiento, los compuestos de fórmula (I<sup>B</sup>) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (IV<sup>A</sup>) y (VII), como se ilustra con el Esquema 3.



**Esquema 3**

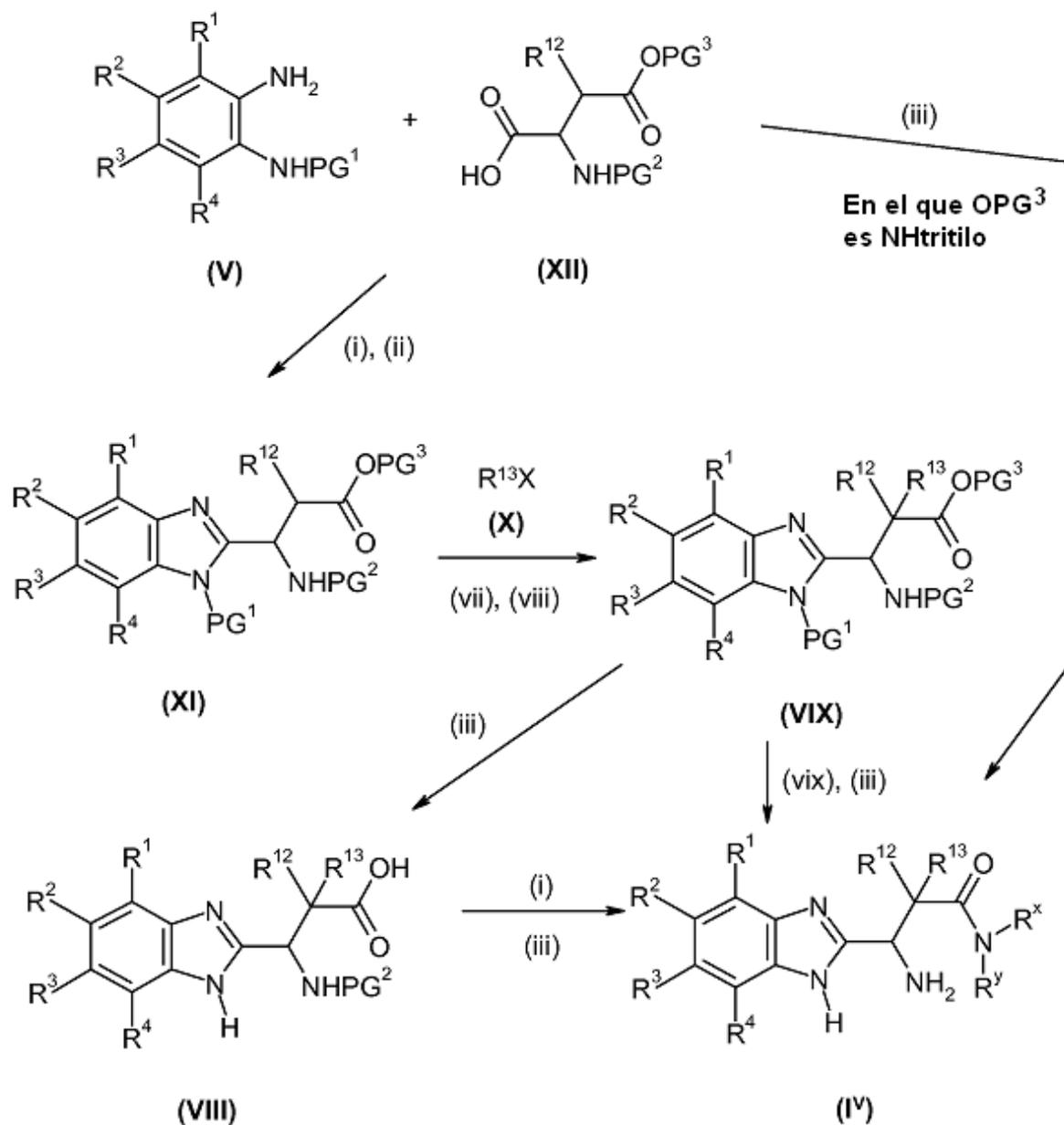
15 en el que X es I, Br, Cl; PG<sup>1</sup> es metoximetilo.

20 Los compuestos de fórmula (I<sup>B</sup>) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmulas (IV<sup>A</sup>) y (VII) de acuerdo con la etapa (vi) del procedimiento, una reacción de acoplamiento cruzado de Negishi que implica un compuesto de organocinc seguido por la etapa (iii) del procedimiento, una reacción de desprotección. Las condiciones habituales comprenden [1,1'-bis(difenilfosfino)]ferroceno]dicloropaladio (II) con los compuestos de fórmula (VII) en THF a 65 °C, seguido por desprotección con tribromuro de boro de 0 °C a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (VII) están disponibles en el mercado.

Los compuestos de fórmula (IV<sup>A</sup>) se pueden preparar como se ha descrito en el Esquema 2.

De acuerdo con un cuarto procedimiento, los compuestos de fórmula (I<sup>V</sup>) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (V) y (XII), como se ilustra con el Esquema 4.



Esquema 4

en el que  $PG^1$  es H o bencilo;  $PG^2$  es carbonato de *terc*-butilo;  $PG^3$  es bencilo o metilo y X es I, Br, Cl, triflato, tosilato o mesilato;  $R^{13}$  es como se ha definido anteriormente;  $R^x$  y  $R^y$  son H o alquilo ( $C_1-C_3$ ).

5 Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VIII) de acuerdo con las etapas (i) y (iii) del procedimiento, una etapa de acoplamiento de enlace amida en presencia de hidróxido amónico o una amina adecuada seguido por una reacción de desprotección adecuada, ambas etapas tal como se describe en el Esquema 1. Las condiciones habituales comprenden carbonildiidimidazol en THF o EDCI con NMM en DMF de -15 °C a temperatura ambiente seguido por TFA en DCM a 0 °C o HCl 4 M en dioxano.

10 Los compuestos de fórmula (IV) también se pueden preparar directamente a partir de los compuestos de fórmula (VIX) de acuerdo con las etapas (vix) y (iii) del procedimiento, una reacción de amidación nucleófila seguido por desprotección como se describe en el Esquema 1. Las condiciones habituales comprenden nitruro de magnesio en un disolvente tal como metanol calentado a 80 °C en un tubo sellado seguido por HCl 4 N en dioxano a temperatura ambiente o amoniaco líquido a -78 °C en THF seguido por HCl 2 N en dioxano a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VIX) de acuerdo con la etapa (iii) del procedimiento, una reacción de desprotección adecuada de acuerdo con la naturaleza de los grupos protectores de amino. Cuando PG<sup>1</sup> y PG<sup>3</sup> son ambos bencilo, las condiciones comprenden paladio al 10 % sobre carbono con hidrogenación a 276 kPa. Cuando PG<sup>3</sup> es metilo, las condiciones comprenden LiOH en THF acuoso a temperatura ambiente.

5

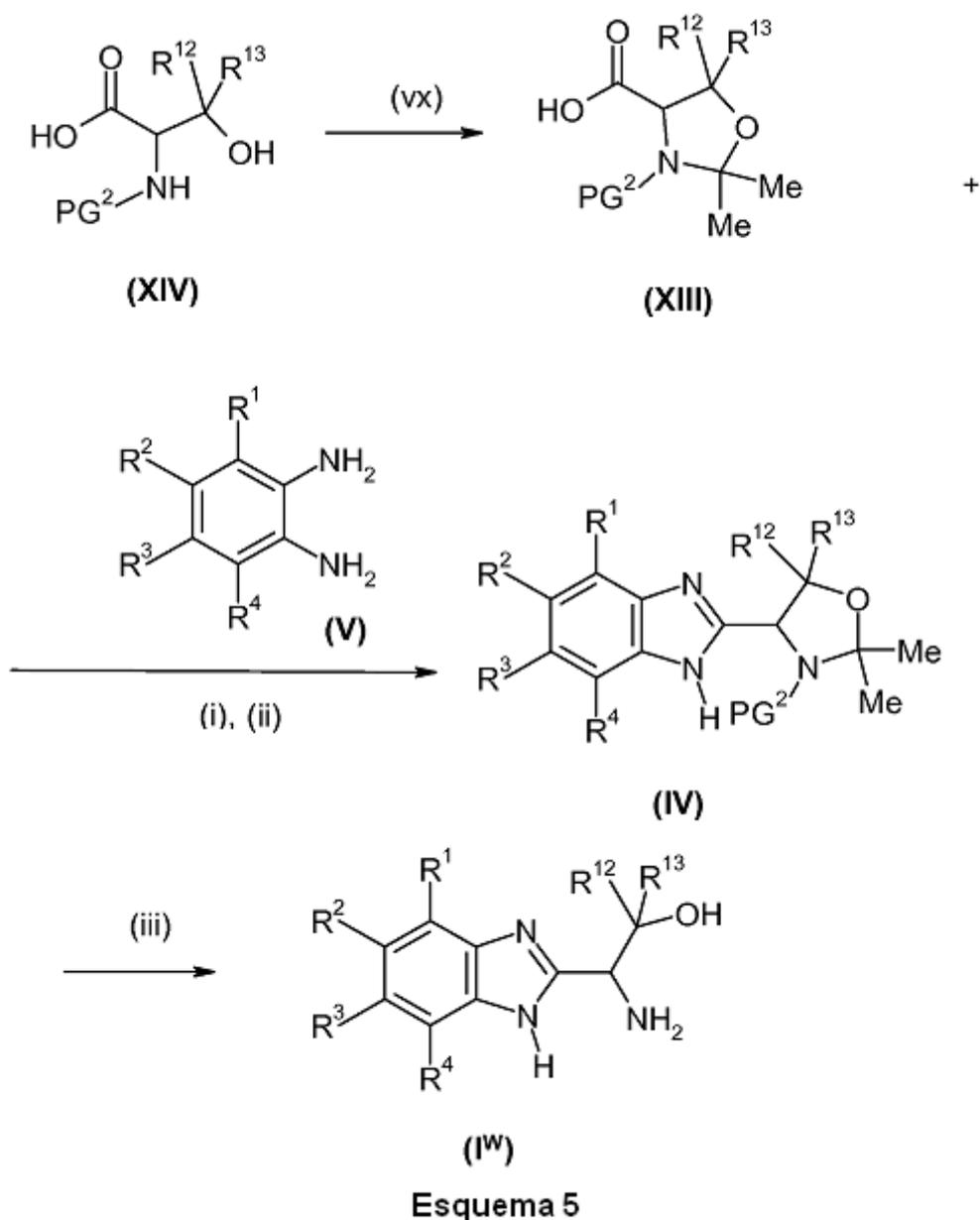
Los compuestos de fórmula (VIX) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XI) y (X) de acuerdo con la etapa del (vii) procedimiento, una reacción de alquilación en presencia de una base fuerte seguido por la etapa (viii) del procedimiento, una etapa de purificación enantiomérica si fuera necesario. Las condiciones habituales comprenden LiHMDS en THF anhidro con la adición de dos compuestos de fórmula (X) a -55 °C seguido por KOtBu en THF anhidro.

10

Los compuestos de fórmula (X) están disponibles en el mercado, los compuestos de fórmula (XI) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (V) y (XII) de acuerdo con las etapas (i) y (ii) del procedimiento como se describe en el Esquema 1.

También se pueden preparar compuestos de fórmula (I<sup>v</sup>) en la que OPG<sup>3</sup> se reemplaza con NHtrilito. El grupo protector de trilito se puede retirar usando TFA a temperatura ambiente. De acuerdo con un quinto procedimiento, los compuestos de fórmula (I<sup>w</sup>) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (V) y (XIII), como se ilustra con el Esquema 5.

15

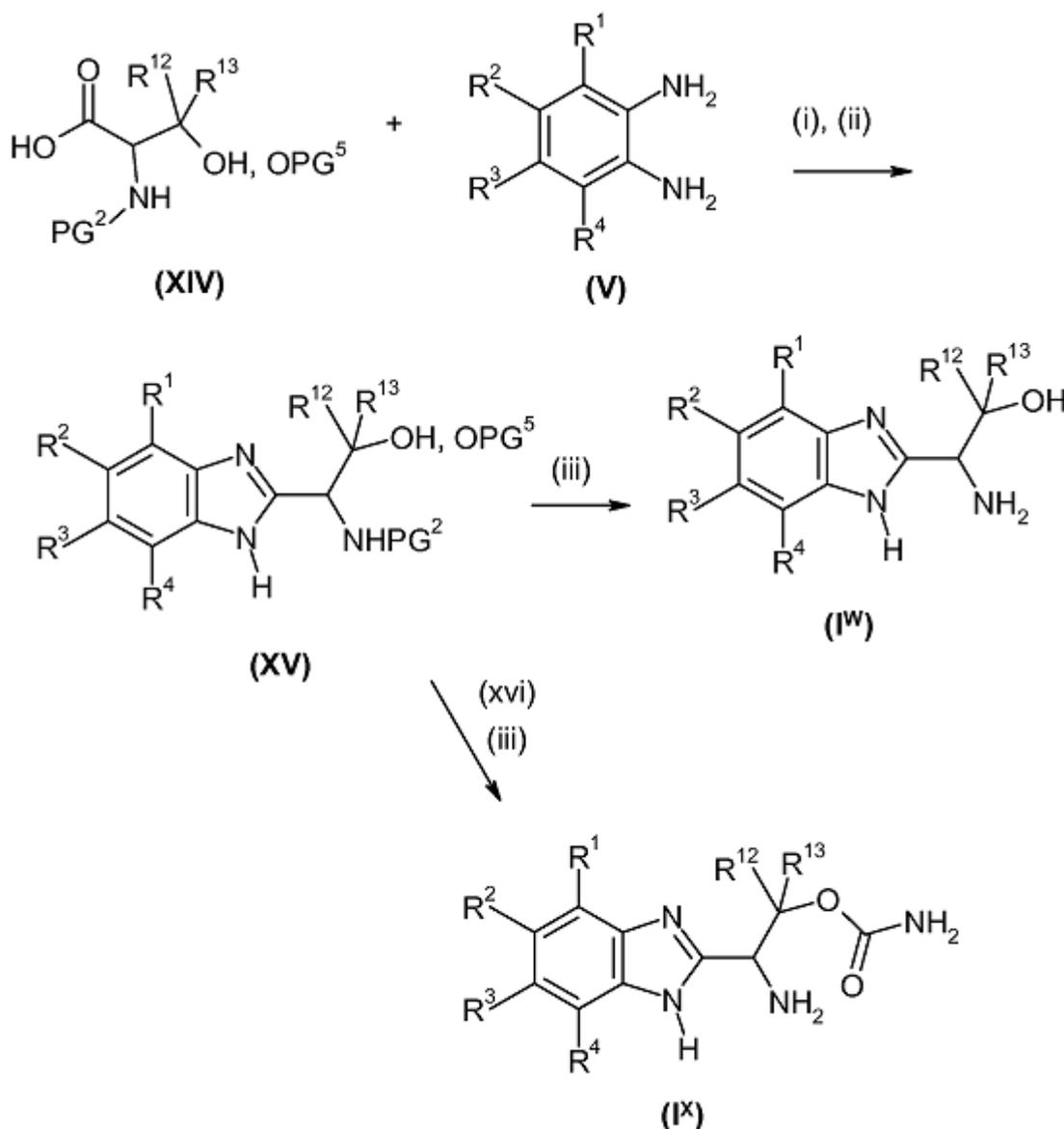


Los compuestos de fórmula (I<sup>w</sup>) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (IV) de acuerdo con la etapa (iii) del procedimiento, una etapa de desprotección como se describe en el Esquema 1. Las condiciones preferentes comprenden HCl 4 N en dioxano a temperatura ambiente.

5 Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmulas (V) y (XIII) de acuerdo con las etapas (i) y (ii) del procedimiento como se describe en el Esquema 1. Las condiciones preferentes comprenden HATU y NMM en DMF de 0 °C a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (V) pueden estar disponibles en el mercado o se pueden preparar como se describe en el Esquema 8.

10 Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XIV) de acuerdo con la etapa (vx) del procedimiento, una reacción de protección. Las condiciones habituales comprenden 2,2-dimetoxipropano en THF y TBME con un catalizador tal como p-toluenosulfonato de piridinio a reflujo.

De acuerdo con un sexto procedimiento, los compuestos de fórmulas (I<sup>w</sup>) y (I<sup>x</sup>) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmulas (XIV) y (V), como se ilustra con el Esquema 6.



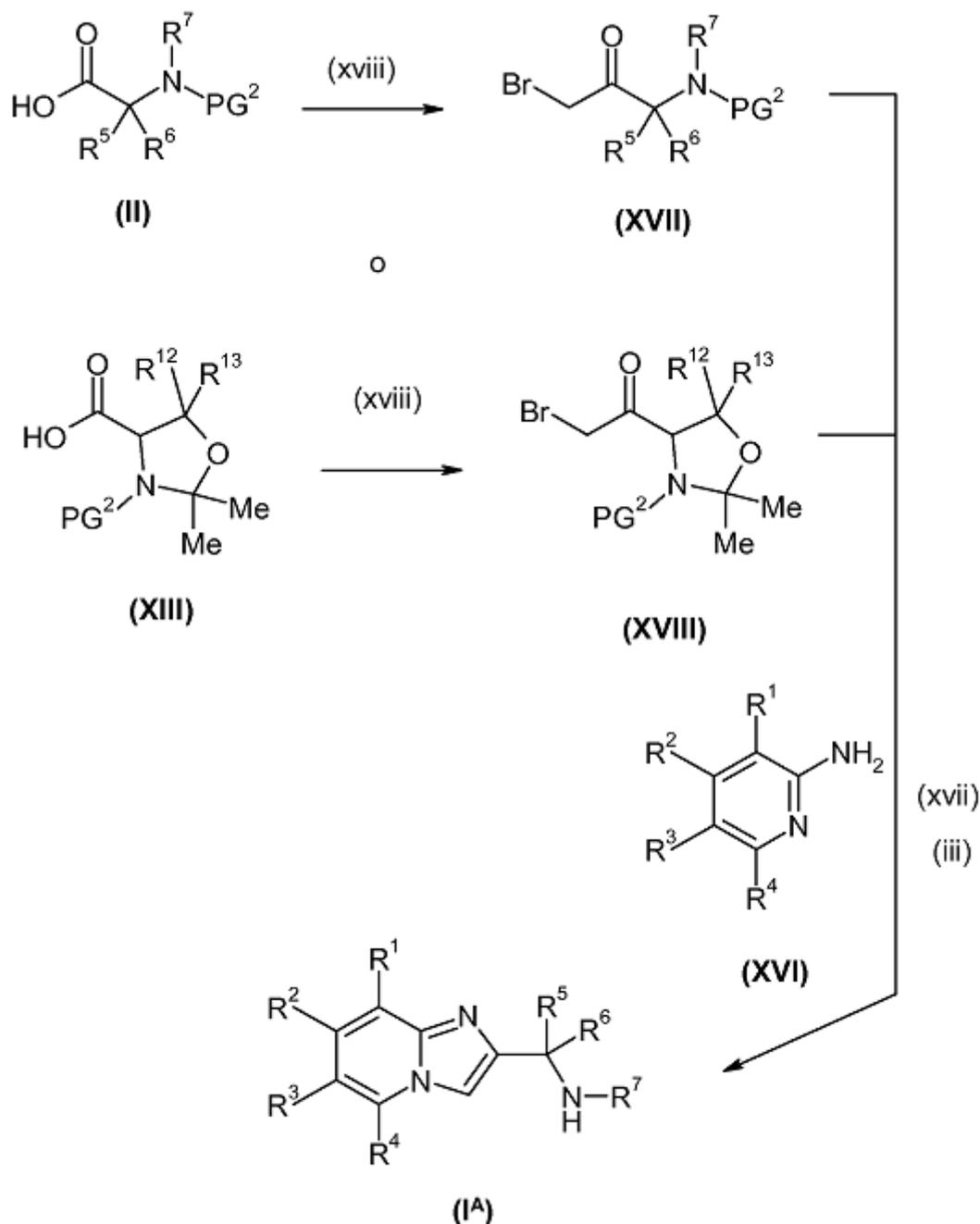
Esquema 6

15 Los compuestos de fórmula (I<sup>x</sup>) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XV) de acuerdo con la etapa (xvi) de reacción, una reacción de formación de carbamato seguido por una reacción de desprotección (iii). Las condiciones habituales comprenden carbonato de N,N-disuccinimidilo y trietilamina en DCM con la adición de hidróxido amónico a temperatura ambiente seguido por TFA en DCM a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (I<sup>w</sup>) también se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XV) de acuerdo con la etapa (iii) de reacción, una etapa de desprotección cuando PG<sup>5</sup> es bencilo o acetilo. Las condiciones habituales comprenden paladio al 5 % sobre carbono en un globo de hidrógeno a temperatura ambiente o HCl 6 N a 60 °C.

- 5 Los compuestos de fórmula (XV) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmulas (V) y (XIV) de acuerdo con las etapas (i) y (ii) del procedimiento como se describe en el Esquema 1. Los compuestos de fórmula (V) y (XIV) están disponibles en el mercado o se describen en las Preparaciones en el presente documento.

- 10 De acuerdo con un séptimo procedimiento, los compuestos de fórmula (I<sup>A</sup>) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (II) o (XIII) y (XVI), como se ilustra con el Esquema 7.



Esquema 7

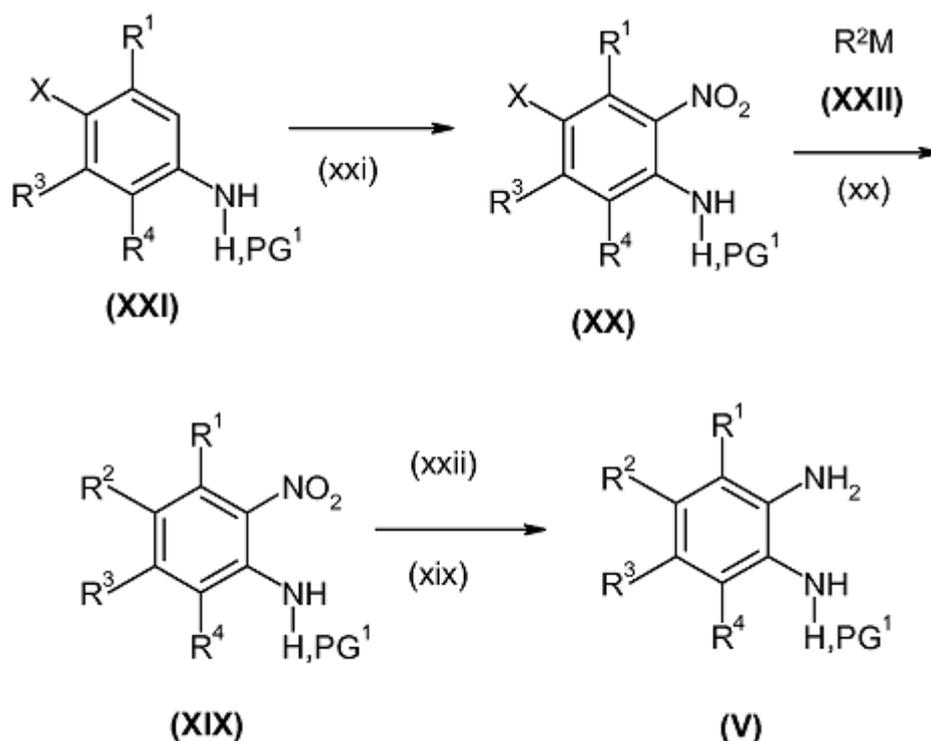
Los compuestos de fórmula (I<sup>A</sup>) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmulas (XVI) y (XVII) o (XVI) y

(XVIII) de acuerdo con las etapas (xvii) y (iii) del procedimiento; una reacción de ciclación heteroaromática seguido por una etapa de desprotección adecuada como se describe en el Esquema 1. Las condiciones adecuadas comprenden el calentamiento de dos compuestos de fórmulas (XVII) y (XVI) o (XVI) y (XVIII) en conjunto en THF a reflujo seguido por desprotección en condiciones ácidas tales como TFA en DCM o HCl 4 M en dioxano, o si el compuesto final se protege como una lactama, se puede usar hidróxido amónico para proporcionar la carboxamida primaria como R<sup>5</sup>.

Los compuestos de fórmulas (XVII) y (XVIII) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmulas (II) y (XIII) respectivamente de acuerdo con la etapa de reacción (xviii); una reacción de diazotación realizó mediante la formación de un anhídrido mixto con la adición de HBr. Las condiciones preferentes comprenden cloroformiato de isobutilo y NMM con diazometano de -78 °C a 0 °C durante 12 horas seguido por la adición de HBr en agua.

Los compuestos de fórmulas (II) o (XIII) están disponibles en el mercado, se describen en el Esquema 5 o se describen en las Preparaciones en el presente no.

De acuerdo con un octavo procedimiento, los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XXI) como se ilustra con el Esquema 8.



Esquema 8

en el que M es Pd o Zn; PG<sup>1</sup> es bencilo o acetilo; X es I, Br o Cl;

Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XIX) de acuerdo con una etapa (xix) del procedimiento, una reacción de reducción en presencia de un catalizador adecuado. Las condiciones habituales comprenden cinc en polvo o y en polvo en presencia de cloruro amónico o cloruro cálcico o paladio sobre carbono bajo hidrogenación en un disolvente prático adecuado tal como metanol o etanol o ácido acético. Cuando PG<sup>1</sup> es acetilo, el grupo protector se puede retirar de acuerdo con la etapa (xxii) del procedimiento, una reacción de hidrólisis en presencia de una base fuerte. Las condiciones habituales comprenden hidróxido sódico acuoso a 90 °C.

Los compuestos de fórmula (XIX) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmulas (XX) y (XXII) de acuerdo con la etapa (xx) del procedimiento, una reacción de acoplamiento cruzado catalizado con metal como se describe en los Esquemas 2 y 3. Las condiciones preferentes comprenden [1,1']-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) o tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o [1,1']-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno paladio (II) en un disolvente tal como tolueno, EtOH o THF en combinación con agua y una base adecuada tal como carbonato sódico a 60-100 °C por vía térmica o a 140 °C con radiación de microondas.

Los compuestos de fórmula (XXII) están disponibles en el mercado o se describen en las Preparaciones en el presente documento.

Los compuestos de fórmula **(XX)** se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula **(XXI)** de acuerdo con la etapa (xxi) del procedimiento, una etapa de nitración electrófila aromática. Las condiciones habituales comprenden ácido nítrico en anhídrido acético a 0 °C.

5 Los compuestos de fórmula **(XXI)** están disponibles en el mercado o serán bien conocidos por los expertos en la materia con referencia a precedentes de la bibliografía y/o las preparaciones en el presente documento.

Haciendo referencia a los procedimientos generales mencionados anteriormente, la persona experta entenderá fácilmente que cuando están presentes grupos protectores, por lo general estos serán intercambiables con otros grupos protectores de naturaleza similar, por ejemplo, cuando se describe que una amina está protegida con un grupo *terc*-butoxicarbonilo, éste se puede intercambiar fácilmente con cualquier grupo protector de amina. Algunos grupos protectores adecuados se describen en 'Protective Groups in Organic Synthesis' de T. Greene y P. Wuts (3ª edición, 1999, John Wiley and Sons).

15 La presente invención también se refiere a nuevos compuestos intermedios tal como se ha definido anteriormente, todas las sales, solvatos y complejos de los mismos y todos los solvatos y complejos de sales de los mismos como se ha definido anteriormente en el presente documento para los derivados de bencimidazol de fórmula **(I)**. La invención incluye todos los polimorfos de las especies mencionadas anteriormente y comportamientos cristalinos de los mismos.

20 Cuando los derivados de bencimidazol de fórmula **(I)** o los aminoácidos de fórmula **(II)** se preparan de acuerdo con la invención, queda abierta para una persona experta en la materia la selección de forma rutinaria del mejor orden de las etapas con las que sintetizar los compuestos intermedios, y la elección de la forma o de los compuestos intermedios que proporciona la mejor combinación de características para este fin. Tales características incluyen el punto de fusión, solubilidad, procesabilidad y rendimiento de la forma intermedia y la facilidad resultante con la que el producto se puede purificar en el aislamiento.

25 Los compuestos de la invención destinados a su uso farmacéutico se pueden administrar como productos cristalinos o amorfos o pueden existir en un continuo de estados sólidos que varían de totalmente amorfo a totalmente cristalino. Se pueden obtener, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización, o secado evaporativo. Para este fin se puede usar secado con frecuencias de microondas o radio.

30 Se pueden administrar solos o en combinación con uno u otros más compuestos de la invención o en combinación con uno u otros fármacos más (o como una combinación de los mismos). Por lo general, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente fetales. En el presente documento el término 'excipiente' se usa para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto o compuestos de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración en particular, el efecto del excipiente en la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

35 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de los compuestos de la invención y los procedimientos para su preparación serán evidentes rápidamente para los expertos en la materia. Tales composiciones y procedimientos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

40 Los modos de administración adecuados incluyen administración oral, parenteral, tópica, inhalada/intranasal, rectal/intravaginal, y ocular/auricular.

Las formulaciones adecuadas para los modos de administración mencionados anteriormente se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

45 Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar hinchamiento, de modo que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o se puede usar administración bucal o sublingual mediante la que el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca. Algunas formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos, o polvos, pastillas para chupar (que incluyen carga líquida), chicles, multi- y nano-  
50 partículas, geles, solución sólida, liposoma, películas, óvulos, pulverizaciones, formulaciones líquidas y parches bucales/mucoadhesivos.

55 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones se pueden usar como cargas en cápsulas blandas o duras y por lo general comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulgentes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobrecito.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en por más de dosificación de disolución rápida, disgregación rápida tales como las que se describen en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, de Liang y Chen (2001).

5 Para las formas de dosificación como comprimido, dependiendo de la dosis, el fármaco puede representa de un 1 % en peso a un 80 % en peso de la forma de dosificación, más habitualmente de un 5 % en peso a un 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos por lo general contienen un agente disgregante. Algunos ejemplos de agentes disgregantes incluyen de almidón sódico, carboximetil celulosa sódica, carboximetil celulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metil celulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Por lo  
10 general, el agente disgregante comprenderá de un 1 % en peso a un 25 % en peso, preferentemente de un 5 % en peso a un 20 % en peso de la forma de dosificación.

Por lo general se usan agentes aglutinantes para transmitir cualidades de cohesión a una formulación de contenido. Algunos agentes aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropil celulosa y hidroxipropil metilcelulosa.  
15 Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y dihidrato de fosfato cálcico dibásico.

Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes de superficie activa, tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80, y sustancias de deslizamiento tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes,  
20 los agentes de superficie activa pueden comprender de un 0,2 % en peso a un 5 % en peso del comprimido, y las sustancias de deslizamiento pueden comprender de un 0,2 % en peso a un 1 % en peso del comprimido.

Por lo general los comprimidos también contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato cálcico, estearato de cinc, estearil fumarato sódico, y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Por lo general, los lubricantes comprenden de un 0,25 % en peso a un 10 % en peso, preferentemente de un 0,5 % en peso a un 3 % en peso del comprimido. Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, agentes  
25 saborizantes, conservantes y agentes para enmascarar el sabor.

Algunos comprimidos a modo de ejemplo contienen hasta aproximadamente un 80 % de fármaco, de aproximadamente un 10 % en peso aproximadamente un 90 % en peso de agente aglutinante, de aproximadamente un 0 % en peso aproximadamente un 85 % en peso de diluyente, de aproximadamente un 2 % en peso aproximadamente un 10 % en peso de agente disgregante, y de aproximadamente un 0,25 % en peso aproximadamente un 10 % en peso de lubricante. Las mezclas de comprimidos se pueden comprimir directamente o mediante rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o partes de mezclas se pueden granular de forma alternativa en húmedo, seco, o en estado fundido, congelar en estado fundido, o extruir antes de la formación del comprimido. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar revestida o sin revestir;  
30 incluso se puede encapsular. La formulación de comprimidos se analiza en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

Algunas formulaciones de liberación modificada para los fines de la invención se describen en la Patente de Estados Unidos N° 6.106.864. Algunos detalles de otras tecnologías de liberación adecuada tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y revestidas se van a encontrar en "Pharmaceutical Technology On-line", 25 (2), 1-14, de Verma y col. (2001). El uso de goma de mascar para conseguir liberación controlada se describen el documento de patente WO 00/35298.  
40

Los compuestos de la invención también se creen administrar directamente al torrente sanguíneo, en el músculo, o en un órgano interno. Algunos medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea.  
45 Algunos dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (que incluyen microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Por lo general, las formulaciones parenterales son soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes de tamponamiento (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, se pueden formular de forma más adecuada como una solución no acuosa estéril o como una forma seca a usar en conjunto con un vehículo adecuado tal como agua libre de pirógenos, estéril.  
50

La preparación de las formulaciones parenteral es en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, se puede conseguir fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales se puede aumentar mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes de aumento de la solubilidad. Las formulaciones para administración parenteral se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden  
55

formular como un sólido, semisólido, o líquido tixotrópico para administración como un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Algunos ejemplos de tales formulaciones incluyen endoprótesis vasculares revestidas con fármaco y microesferas de poliácido(dl-láctico-coglicólico) (PGLA).

5 Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía tópica a la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o por vía transdérmica las formulaciones habituales para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos para espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos habituales incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de la penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 10 955-958, de Finin y Morgan (octubre de 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen administración mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

15 Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía intranasal o mediante inhalación, por lo general en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componente mixta, por ejemplo, mixta con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco o como un pulverizador de aerosol desde un envase presurizado, bomba, pulverización, atomizador (preferentemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una bruma fina), o memorizado, con o sin el uso de un agente propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

20 El envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o memorizado contiene una solución o suspensión del compuesto o compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersión, solubilización, o extensión de la liberación del agente activo, un agente o agentes propelentes como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

25 Antes de su uso en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto farmacológico se microniza hasta un tamaño adecuado para administración mediante inhalación (por lo general inferior a 5 micrómetros). Esto se puede conseguir mediante cualquier procedimiento de trituración apropiado, tal como molienda de chorro en espiral, molienda por chorro de lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión, o secado por pulverización.

30 Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísters y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón modificador del rendimiento tal como l-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato, preferentemente la última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

35 Una formulación de solución adecuada para uso en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una bruma fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por activación y el volumen de activación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación habitual puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Algunos disolventes alternativos que se pueden usar en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Se pueden añadir sabores adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, a las formulaciones de invención destinadas a la administración inhalada/intranasal.

45 En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que administra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen por lo general para estar una dosis medida o "descarga" que contiene de 1 µg a 100 mg del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria general variará por lo general en el intervalo de 1 µg a 200 mg que se puede administrar en una sola dosis o, más habitualmente, como dosis divididas durante todo el día.

50 Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía rectal o por vía vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, supositorio vaginal, microbica, anillo vaginal o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero se pueden usar diversas alternativas cuando sea apropiado.

55 Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente al ojo o al oído, por lo general en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril, con el pH ajustado, isotónica. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y auricular incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como un ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metil celulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma de gelano, se puede

incorporar junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también se deben administrar mediante iontoforesis.

5 Los compuestos de la invención se pueden combinar con sustancias macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de aumentar su solubilidad, tasa de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

10 Por lo general se encuentra que los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Se pueden usar complejos tanto de inclusión como de no inclusión. Como una alternativa a la formación directa de complejos con el fármaco, la ciclodextrina se puede usar como un aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente, o solubilizante. Las más usadas habitualmente para estos fines son las alfa, beta y gamma-ciclodextrinas, cuyos ejemplos se pueden encontrar en las Solicitudes de Patente Internacional N<sup>os</sup> WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

15 Para administración de pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención por lo general está en intervalo de 1 mg a 10 g, tal como de 10 mg a 1 g, por ejemplo de 25 mg a 500 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración y eficacia. Por ejemplo, la administración oral puede necesitar una dosis diaria total de 50 mg a 100 mg. La dosis diaria total se puede administrar en dosis individuales o divididas y, de acuerdo con el criterio del médico, puede caer fuera del intervalo habitual proporcionado en el presente documento. Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico será capaz fácilmente de determinar las dosis para sujetos cuyos pesos caen fuera de este intervalo, tales como niños y las personas mayores.

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de invención son útiles porque presentan actividad farmacológica en animales, es decir, modulación del canal de Na<sub>v</sub>1.8. Más particularmente, los compuestos de la invención son para uso en el tratamiento de trastornos para los que está indicado un modulador de Na<sub>v</sub>1.8. Preferentemente, el animal es un mamífero, más preferentemente un ser humano.

25 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la invención para uso como un medicamento.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la invención para uso tratamiento de un trastorno para el que está indicado un modulador de Na<sub>v</sub>1.8.

30 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno para el que está indicado un modulador de Na<sub>v</sub>1.8.

Algunos trastornos para los que está indicado un modulador de Na<sub>v</sub>1.8 incluyen dolor, en particular dolor neuropático, nociceptivo e inflamatorio.

35 El dolor fisiológico es un mecanismo protector importante diseñado para advertir del peligro de estímulos potencialmente perjudiciales del ambiente externo. El sistema funciona a través de un conjunto específico de neuronas sensoriales primarias y se activa mediante estímulos nocivos a través de mecanismos de transducción periférica (véase Millan, 1999, Prog. Neurobiol., 57, 1-164 para una revisión). Estas fibras sensoriales se conocen como nociceptores y son axones de diámetro característicamente pequeño con velocidades de conducción lentas. Los nociceptores codifican la intensidad, duración y calidad de los estímulos nocivos y en virtud de su proyección topográficamente organizada hacia la médula espinal, la localización del estímulo. Los nociceptores se encuentran en fibras nerviosas nociceptivas de las cuales hay dos tipos principales, las fibras A-delta (mielinizadas) y las fibras C (no mielinizadas). La actividad generada por la entrada del nociceptor se transfiere, después de un procesamiento complejo en el asta dorsal, ya sea directamente, o a través de los núcleos de transmisión del tronco cerebral, al tálamo ventrobasal y a continuación a la corteza, donde se genera la sensación de dolor.

45 Por lo general, el dolor se puede clasificar dolor como agudo o crónico. El dolor agudo comienza repentinamente y es de corta duración (normalmente doce semanas o menos). Por lo general, se asocia con una causa específica, como una lesión específica y a menudo es agudo y grave. Es el tipo de dolor que se puede producir después de lesiones específicas derivadas de cirugía, trabajo dental, un esguince o una torcedura. El dolor agudo por lo general no da lugar a ninguna respuesta psicológica persistente. Por el contrario, el dolor crónico es el dolor a largo plazo, por lo general persiste durante más de tres meses y conduce a problemas psicológicos y emocionales significativos. Los ejemplos más comunes de dolor crónico son dolor neuropático (por ejemplo, neuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética), síndrome del túnel carpiano, dolor de espalda, dolor de cabeza, dolor por cáncer, dolor por artritis dolor post-quirúrgico crónica.

55 Cuando se produce una lesión sustancial en el tejido corporal, a través de enfermedad o traumatismo, las características de activación de los nociceptores se alteran y aparece sensibilización en la periferia, localmente alrededor de la lesión y centralmente donde terminan los nociceptores. Estos efectos conducen a una sensación de aumento del dolor. En el dolor agudo, estos mecanismos pueden ser útiles para estimular comportamientos de protección que pueden permitir que se produzcan mejores procesos de reparación. La expectativa normal sería que

la sensibilidad volviera a la normalidad una vez que la lesión se ha curado. Sin embargo, en muchos estados de dolor crónico, la hipersensibilidad dura mucho más que el proceso de curación y a menudo se debe a lesión en el sistema nervioso. A menudo, esta lesión conduce a anomalías en las fibras nerviosas sensoriales asociadas con mala adaptación y actividad anómala (Woolf y Salter, 2000, *Science*, 288, 1765-1768). El dolor clínico está presente cuando entre los síntomas del paciente se presentan molestias y sensibilidad anómala. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden presentar diversos síntomas de dolor. Tales síntomas incluyen: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, ardiente o punzante; 2) respuestas de dolor exageradas a estímulos nocivos (hiperalgesia); y 3) dolor producido por estímulos normalmente inocuos (alodinia - Meyer y col., 1994, *Textbook of Pain*, 13-44). Aunque los pacientes que padecen diversas formas de dolor crónico y agudo pueden tener síntomas similares, los mecanismos subyacentes pueden ser diferentes y, por lo tanto, pueden necesitar diferentes estrategias de tratamiento. Por lo tanto, el dolor también se puede dividir en un número de subtipos diferentes de acuerdo con patofisiología de diferenciación, que incluye dolor nociceptivo, neuropático e inflamatorio.

El dolor nociceptivo está inducido por lesión tisular o por estímulos intensos con el potencial de causar lesiones. Los aferentes del dolor se activan mediante transducción de estímulos por nociceptores en el sitio de la lesión y activan neuronas en la médula espinal al nivel de su terminación. Esto entonces se retransmite de los tractos espinales al cerebro en los que se percibe el dolor (Meyer y col., 1994, *Textbook of Pain*, 13-44). La activación de los nociceptores activa dos tipos de fibras nerviosas aferentes. Las fibras A-delta mielinizadas transmiten rápidamente y son responsables de sensaciones de dolor nítidas y punzantes, mientras que las fibras C no mielinizadas transmiten a una velocidad más lenta y transmiten un dolor o un dolor molesto. El dolor nociceptivo de moderado a agudo severo es una característica importante del dolor por traumatismo en el sistema nervioso central, torceduras/esguinces, quemaduras, infarto de miocardio y pancreatitis aguda, dolor postoperatorio (dolor después de cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor postraumático, cólico renal, dolor por cáncer y dolor de espalda. El dolor por cáncer puede ser dolor crónico tal como dolor tumoral relacionado (por ejemplo, dolor de huesos, dolor de cabeza, dolor facial o dolor visceral) o dolor asociado con terapia para el cáncer (por ejemplo, síndrome posterior a la quimioterapia, síndrome de dolor postquirúrgico crónico o síndrome post radiación). El dolor por cáncer también se puede producir como respuesta a quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal o radioterapia. El dolor de espalda se puede deber a discos intervertebrales herniados o rotos o anomalías de las articulaciones facetarias lumbares, articulaciones sacroilíacas, músculos paraespinales o el ligamento longitudinal posterior. El dolor de espalda se puede resolver de forma natural, pero en algunos pacientes, en los que dura más de 12 semanas, se convierte en una enfermedad crónica que puede ser particularmente debilitante.

En la actualidad, el dolor neuropático se define como dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso. El daño al nervio puede ser causado por traumatismo y enfermedad y por lo tanto la expresión "dolor neuropático" incluye muchos trastornos con diversas etiologías. Estos incluyen, pero no se limitan a, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuralgia post herpética, neuralgia del trigémino, dolor de espalda, neuropatía de cáncer, neuropatía por VIH, dolor del miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano, dolor posterior al accidente cerebrovascular central y dolor asociado con alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad de Parkinson, epilepsia y deficiencia de vitaminas. El dolor neuropático es patológico ya que no tiene función protectora. A menudo se presenta mucho después de que se haya disipado la causa original, normalmente dura años, disminuyendo de forma significativa la calidad de vida de un paciente (Woolf y Mannion, 1999, *Lancet*, 353, 1959-1964). Los síntomas del dolor neuropático son difíciles de tratar, ya que a menudo son heterogéneos incluso entre los pacientes de la misma enfermedad (Woolf y Decosterd, 1999, *Pain Supp.*, 6, S141-S147; Woolf y Mannion, 1999, *Lancet*, 353, 1959-1964). Incluyen dolor espontáneo, que puede ser continuo, y paroxismal o dolor evocado anómalo, tal como hiperalgesia (aumento de la sensibilidad a un estímulo nocivo) y alodinia (sensibilidad a un estímulo normalmente inocuo).

El proceso inflamatorio es una serie compleja de sucesos bioquímicos y celulares, activados como respuesta a la lesión tisular o la presencia de sustancias extrañas, que da como resultado hinchazón y dolor (Levina y Taiwo, 1994, *Textbook of Pain*, 45-56). El dolor artrítico es el dolor inflamatorio más común. La enfermedad reumatoide es una de las afecciones inflamatorias crónicas más comunes en los países desarrollados y la artritis reumatoide es una causa común de incapacidad. La etiología exacta de la artritis reumatoide se desconoce, pero las hipótesis actuales sugieren que pueden ser importantes factores tanto genéticos como microbiológicos (Grennan y Jayson, 1994, *Textbook of Pain*, 397-407). Se ha estimado que casi 16 millones de americanos tienen osteoartritis sintomática (OA) o enfermedad articular degenerativa, la mayoría de las cuales se producen con más de 60 años de edad, y se espera que esto aumente a 40 millones a medida que la edad de la población aumenta, convirtiendo esto en un problema de salud pública de una magnitud enorme (Houge y Mersfelder, 2002, *Ann Pharmacother.*, 36, 679-686; McCarthy y col., 1994, *Textbook of Pain*, 387-395). La mayoría de los pacientes con osteoartritis buscan atención médica debido al dolor asociado. La artritis que un impacto significativo en la función psicosocial y física y se sabe que es la causa principal de incapacidad en la vida adulta. La espondilitis anquilosante también es una enfermedad reumática que provoca artritis destinados a las articulaciones sacroilíacas. Varía de episodios intermitentes de la espalda baja que se producen durante la vida hasta enfermedad grave que ataca a la espina dorsal, articulaciones periféricas y otros órganos corporales.

Otro tipo de dolor inflamatorio que es el dolor visceral que incluye dolor asociado con la enfermedad intestinal inflamatoria (IBD). El dolor visceral es el dolor asociado con las vísceras, que incluye los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen los órganos sexuales, bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado con la

disquera se puede dividir en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Los trastornos gastrointestinales (GI) encontrados normalmente que provocan dolor incluyen trastorno intestinal funcional (FBD) y trastorno intestinal inflamatorio (IBD). Estos trastornos GI incluyen una amplia gama de patologías que en la actualidad solamente se controlan de forma moderada, que incluyen, con respecto a FBD, reflujo gastro-esofágico, dispepsia, síndrome del intestino irritable (IBS) y síndrome del dolor abdominal funcional (FAPS), y, con respecto al IBD, enfermedad de Crohn, ileítis y colitis ulcerativa, todas las cuales producen dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado con dismenorrea, cistitis y pancreatitis y dolor pélvico.

Se debería indicar que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías y por lo tanto se pueden clasificar en más de una zona, por ejemplo, el dolor de espalda y dolor por cáncer tienen componentes tanto nociceptivos como neuropáticos.

Otros tipos de dolor incluyen:

- dolor que resulta de trastornos músculo-esqueléticos, que incluyen mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías seronegativas (no reumatoides), reumatismo no articular, distrofinopatía, glicogenólisis, polimiositis y piomiositis;
- dolor cardíaco y vascular, que incluye dolor causado por angina de pecho, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, escleredema e isquemia del músculo esquelético;
- dolor de cabeza, tal como migraña (que incluye migraña con aura y migraña sin aura), cefalea histamínica, dolor de cabeza de tipo tensional mezclado con dolor de cabeza y dolor de cabeza asociado con trastornos vasculares;
- eritemalgia; y
- dolor orofacial, incluyen dolor dental, ótico, síndrome de boca ardiente y dolor miofascial temporomandibular.

Un modulador de  $Na_v1.8$  se puede combinar de forma útil con otro compuesto fármaco lógicamente activo, o con dos o más compuestos farmacológicamente activos distintos, en particular en el tratamiento del dolor. Tales combinaciones ofrecen la posibilidad de ventajas significativas, que incluyen el cumplimiento del paciente, facilidad de dosificación y actividad sinérgica.

En las combinaciones que siguen a continuación el compuesto de la invención se puede administrar de forma simultánea, secuenciado separada en combinación con el otro agente o agentes terapéuticos.

Un modulador de  $Na_v1.8$  de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente, se puede administrar en combinación con uno o más agentes seleccionados entre:

- un modulador de  $Na_v1.8$  alternativo (por ejemplo, tal como se desvela en el documento de patente WO 2008/135826, más particularmente N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida);
- un modulador de canales de sodio alternativo, tal como modulador de  $Na_v1.3$  (por ejemplo, tal como se desvela en el documento de patente WO2008/118758); o un modulador del canal de  $Na_v1.7$  por ejemplo, tal como se desvela en el documento de patente WO 2009/012242);
- un inhibidor de la señalización del factor de crecimiento nervioso, tal como: un agente que se une a NGF y que inhibe la actividad biológica de NGF y/o la ruta o rutas corriente abajo mediadas por la señalización de NGF (por ejemplo, tanezumab), un antagonista de TrkA o un antagonista de p75;
- un compuesto que aumenta los niveles de endocannabinoides, tal como un compuesto con actividad inhibidora de hidrolasa amida de ácidos grasos (FAAH), en particular los que se desvelan en el documento de patente WO 2008/047229 (por ejemplo, N-piridazin-3-il-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridina-2-il]oxi]bencilideno)piperideno-1-carboxamida);
- un analgésico opioide, por ejemplo morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfanol, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxycodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmeveno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), por ejemplo, aspirina, diclofenaco, diflusinal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetina o zomepirac;
- un sedante barbitúrico, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;
- una benzodiazepina que tiene una acción sedante, por ejemplo, clordiazepóxido, clorzepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- un antagonista de  $H_1$  que tiene una acción sedante, por ejemplo, difenhidramina, pirlamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;
- un agente sedante tal como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;
- un relajante del músculo esquelético, por ejemplo, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadina;
- un antagonista del receptor de NMDA, por ejemplo, dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metil-morfinano) o sus metabolito dextrorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinina, ácido

- cis-4-(fosfonometil)-2-piperidinacarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex®, una formulación de combinación de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel que incluye un antagonista de NR2B, por ejemplo, ifenprodilo, traxoprodilo o (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxietil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona;
- 5 • un alfa-adrenérgico, por ejemplo, doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinilo, o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil) quinazolina;
- un antidepresivo tricíclico, por ejemplo, desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- un anticonvulsivo, por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
- 10 • un antagonista de taquiquinina (NK), en particular un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo, (aR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridina-6-13-diona (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
- 15 • un antagonista muscarínico, por ejemplo, oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropsio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- un inhibidor selectivo de la COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, o lumiracoxib;
- un analgésico de alquitrán de hulla, en particular paracetamol;
- 20 • un neuroléptico tal como, droperidol, clorpromazina, haloperidol, perphenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonopiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindora, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion® o sarizotano;
- un agonista (por ejemplo, resinferatoxina) o antagonista (por ejemplo, capsazepina) del receptor vaniloide;
- 25 • un beta-adrenérgico tal como propranolol;
- un anestésico local tal como mexiletina;
- un corticosteroide tal como dexametasona;
- un agonista o antagonista del receptor 5-HT, en particular un agonista de 5-HT<sub>1B/1D</sub> tal como eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;
- 30 • un antagonista del receptor de 5-HT<sub>2A</sub> tal como R(+)- alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletil)]-4-piperidinmetanol (MDL-100907);
- un antagonista de 5-HT<sub>3</sub>, tal como ondansetrón
- un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como ispronclina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidiniometoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
- 35 • Tramadol®;
- un inhibidor de PDEV, tal como 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinil-sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)-pirazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 ortadalafilo), 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1.2.4]triazin-4-ona (vardenafilo), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidini)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidini)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidina-5-carboxamida, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida;
- 40 • un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanoico y ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanoico;
- 45 • antagonista del receptor del subtipo 1 de glutamato metabotrópico (mGluR1);
- 50 • un inhibidor de la reabsorción de serotonina, tal como sertralina, demetilsertalina metabolito de sertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito de fluoxetina desmetilo), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, desmetilcitalopram metabolito de citalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
- 55 • un inhibidor de la reabsorción de noradrenalina (norepinefrina), tal como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, hidroxibupropión metabolito de bupropión, nomifensina y viloxazina (Vivalan®), especialmente un inhibidor selectivo de la reabsorción de noradrenalina tal como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina;
- 60 • un inhibidor de la reabsorción de serotonina-noradrenalina dual, tal como venlafaxina, O-desmetilvenlafaxina metabolito de venlafaxina, clomipramina, desmetilclomipramina metabolito de clomipramina, duloxetina, milnaciprán y imipramina;
- 65 • un inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) tal como S-[2-[(1-iminoetil)-amino]etil]-L-homocisteína,

- S-[2-[(1-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-5-cloro-3-piridinacarbonitrilo; 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolbutanol, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-6-(trifluorometil)-3-piridinacarbonitrilo, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tio]feno-2-carboxamidina, o disulfuro de guanidinoetilo;
- un inhibidor de la acetilcolinesterasa tal como donepezilo;
  - un antagonista del subtipo 4 de la prostaglandina E<sub>2</sub> (EP4) como N-[[{2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil}amino)-carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
  - un inhibidor de tipo 1 de la prostaglandina E sintasa microsomal (mPGES-1);
  - un antagonista del leucotrieno B<sub>4</sub>; tal como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)-ciclopentanocarboxílico (CP-105696), ácido 5-[2-(2-Carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]-valérico (ONO-4057) o DPC-11870,
  - un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, tal como zileutón, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il])fenoxi-metil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138), o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil),1,4-benzoquinona (CV-6504).

También se describen combinaciones de un compuesto de la invención junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales que ralentizan la tasa de metabolismo del compuesto de la invención, conduciendo de este modo a un aumento de la exposición en los pacientes. El aumento de la exposición de tal manera se conoce como refuerzo. Esto tiene el beneficio del aumento de la eficacia del compuesto de la invención o reducción de la dosis necesaria para conseguir la misma eficacia que una dosis sin reforzar. El metabolismo de los compuestos de la invención incluye procedimientos oxida tipos realizados mediante enzimas P450 (CYP450), en particular CYP 3A4 y conjugación con enzimas UDP glucuronosil transferasa y de sulfatación. Por lo tanto, entre los agentes que se pueden usar para aumentar la exposición de un paciente al un compuesto de la presente invención se encuentran los que actúan como inhibidores de al menos una isoforma de las enzimas del citocromo P450 (CYP450). Las isoformas de CYP450 que se pueden inhibir de forma beneficiosa incluyen, pero no se limitan a, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Algunos agentes adecuados que se pueden usar para inhibir CYP 3A4 incluyen ritonavir, saquinavir, ketoconazol, N-(3,4-difluorobencil)-N-metil-2-[[4-(4-metoxipiridin-3-il)amino]sulfonil]benzamida y N-(1-(2-(5-(4-fluorobencil)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)acetil)piperidin-4-il)metanosulfonamida.

Dentro del alcance de la invención se encuentra que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención, se puede combinar de forma conveniente en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones. Por lo tanto, el kit comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contienen un compuesto de la invención, y medios para retener de forma separada dichas composiciones, tal como un envase, frasco dividido, o en base de papel de aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es el envase de tipo blíster familiar usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares. El kit de la invención es particularmente adecuado para la administración de diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para la administración de las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para la valoración de las composiciones separadas frente a otra. Para ayudar con el cumplimiento, el kit por lo general comprende instrucciones para la administración y se puede proporcionar con un denominado recordatorio.

En otro aspecto producto farmacéutico (tal como en forma de un kit) que comprende un compuesto de la invención en conjunto con uno o más agentes terapéuticamente activos en forma de una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un trastorno para el que está indicado un modulador de Nav1.8.

Se debe observar que todas las referencias en el presente documento para tratamiento incluyen tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

En los Ejemplos y Preparaciones que se exponen posteriormente en la descripción, y en los Esquemas que se han mencionado anteriormente, las siguientes abreviaturas, definiciones y procedimientos analíticos pueden hacer referencia a:

- AcOH es ácido acético;
- APCI es espectro de masas con ionización química a presión atmosférica;
- Arbocel es un agente de filtrado;
- a es ancho;
- Celite® es un agente de filtrado;
- CDI es N,N'-carbonildiimidazol;
- Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> es carbonato de cesio;
- Cu(acac)<sub>2</sub> es acetilacetato de cobre (II);
- CuI es yoduro de cobre (I);
- Cu(OAc)<sub>2</sub> es acetato de cobre (II);
- δ es desplazamiento químico;
- d es doblete;

- DABCO es 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano;  
 DAD es detector de matriz con yodo;  
 DCM es diclorometano; cloruro de metileno;  
 DCC es N,N'-diciclohexilcarbodiimida;  
 5 DDQ es 2,3-Dicloro-5,6-Dicianobenzoquinona;  
 DIPEA es N-etildiisopropilamina, N,N-diisopropiletilamina;  
 DMAP es 4-dimetilaminopiridina;  
 DMF es N,N-dimetilformamida;  
 DMSO es dimetil sulfóxido;  
 10 EDCI.HCl es clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;  
 EDCI.MeI es metilioduro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida;  
 EDTA es ácido etilendiamintetraacético;  
 ELSD es detección por dispersión de luz evaporativa;  
 ES es ionización por electronebulización;  
 15 Et<sub>2</sub>O es dietil éter;  
 EtOAc es acetato de etilo;  
 EtOH es etanol;  
 HATU es hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio;  
 HBTU es hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio;  
 20 HCl es ácido clorhídrico;  
 HOBT es hidrato de N-hidroxibenzotriazol;  
 HPLC es cromatografía líquida a alta presión;  
 IPA es isopropanol;  
 25 Ir<sub>2</sub>(OMe)<sub>2</sub>COD<sub>2</sub> es bis(1,5-ciclooctadieno)di-p-metoxidiiridio (I);  
 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> es carbonato potásico;  
 KHSO<sub>4</sub> es hidrogenosulfato potásico;  
 KOAc es acetato potásico;  
 KOH es hidróxido potásico;  
 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> es fosfato potásico tribásico;  
 30 l es litro  
 CLEM es espectrometría de masas y cromatografía líquida (T<sub>r</sub> = tiempo de retención);  
 LiOH es hidróxido de litio;  
 m es multiplete;  
 MeOH es metanol;  
 35 2-MeTHF es 2-metiltetrahidrofurano;  
 MgSO<sub>4</sub> es sulfato de magnesio;  
 m/z es tipo de espectro de masas;  
 NaH es hidruro sódico;  
 NaHCO<sub>3</sub> es hidrogenocarbonato sódico;  
 40 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> es carbonato sódico;  
 NaHSO<sub>3</sub> es bisulfito sódico;  
 NaHSO<sub>4</sub> es hidrogenosulfato sódico;  
 NaOH es hidróxido sódico;  
 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> es sulfato sódico;  
 45 NBS es N-bromosuccinimida  
 NH<sub>4</sub>Cl es cloruro de amonio;  
 NMP es N-Metil-2-pirrolidona;  
 RMN es resonancia magnética nuclear;  
 Pd-118 es dicloro [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)]ferroceno paladio (II);  
 50 PdCl<sub>2</sub>(dtbpf) es dicloro [1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)]ferroceno paladio (II);  
 Pd/C es paladio sobre carbono;  
 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> es paladio tetraquis(trifenilfosfina);  
 Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.DCM es [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II),  
 Complejo con diclorometano;  
 55 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> es tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0);  
 Pd(OAc)<sub>2</sub> es acetato de paladio;  
 Pd(OH)<sub>2</sub>/C es hidróxido de paladio sobre carbono;  
 Prep es preparación;  
 POBr<sub>3</sub> es oxibromuro de fósforo;  
 60 kPa es kiloPascal;  
 PyBop es hexafluorofosfato de (Benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio;  
 c es cuadruplete;  
 T<sub>r</sub> es tiempo de retención;  
 s es singlete;  
 65 SPhos es 2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo;  
 t es triplete;

T3P es anhídrido del ácido propilfosfónico;  
 TBAF es fluoruro de tetrabutil amonio;  
 TBME es *terc*-butil dimetil éter;  
 THF es tetrahidrofurano;  
 5 THP es tetrahidropirano;  
 TLC es cromatografía en capa fina;  
 UV es ultravioleta; y  
 WSCDI es clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

10 Ciertos compuestos de dos Ejemplos y Preparaciones se purificaron usando Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento Preparativa Automatizada (HPLC). Las condiciones de HPLC en fase inversa se producen en sistemas FractionLynx. Las muestras se presentaron de forma disuelta en 1 ml de DMSO. Dependiendo de la naturaleza de los compuestos y los resultados de un análisis previo, la purificación se realizó bien en condiciones ácidas ('A-HPLC') o bien en condiciones básicas ('B-HPLC') a temperatura ambiente. Las realizaciones ácidas se realizaron en Sunfire Prep C18 OBD (19 x 100 mm, 5 µm), las realizaciones básicas se realizaron en una columna Xterra Prep EM C18 (19 x 100 mm, 5 µm), ambas de Waters. Se usó un caudal de 18 ml/min con una fase móvil de A: agua + agente modificador al 0,1 % (v/v) y B: acetonitrilo + agente modificador al 0,1 % (v/v). Para las realizaciones ácidas, el agente modificador era ácido fórmico, para la realización básica el agente modificador era dietilamina. Una bomba de CL binaria 2525 de Waters proporcionaba una fase móvil con una composición de B al 5 % durante 1 min y a continuación se realizó con B de un 5 % a un 98 % durante 6 min seguido de un mantenimiento de 2 min de B al 98 %. La detección se consiguió usando un detector de absorbanza de longitud de onda dual 2487 de Waters ajustado a 225 nm seguido en serio por un detector PL-ELS 2100 de Polymer Labs y un espectrómetro de masas y a MUX del 4 vías ZQ 2000 de Waters en paralelo. El PL 2100 ELSD se ajustó a 30 °C con un suministro de nitrógeno de 1,6 l/min. El EM de Waters ZQ se ajustó con los siguientes parámetros:

25 Voltaje del Cono ES+: 30 V Capilar: 3,20 kV  
 Voltaje del Cono ES-: -30 V Capilar: -3,00 kV  
 Gas de desolvatación: 600 l/h  
 Temp de la Fuente: 120 °C.  
 Intervalo de barrido 150-900 Da

30 La recogida de la fracción se realizó tanto con EM como con ELSD. Se realizó un análisis de control de calidad (QC) usando un procedimiento de CLEM. Las realizaciones ácidas se realizaron en una Sunfire C18 (4,6 x 50 mm, 5 µm), las realizaciones básicas se realizaron en una Xterra C18 (4,6 x 50 mm, 5 µm), ambas de Waters. Se usó un caudal de 1,5 ml/min con la fase móvil de A: agua + modificador al 0,1 % (v/v) y B: acetonitrilo + modificador al 0,1 % (v/v). Para las realizaciones ácidas, el modificador era ácido fórmico, para la realización básica el modificador era amoniaco. Una bomba de CL binaria 1525 de Waters realizó una inducción en gradiente de B de un 5 % a un 95 % durante 3 min seguido por un mantenimiento de 1 min de B a un 95 %. La detección se consiguió usando un detector MUX UV 2488 de Waters ajustado a 225 nm seguido en serio por un detector PL-ELS 2100 de Polymer Labs y un espectrómetro de masas MUX de 4 vías ZQ 2000 de Waters en paralelo. El PL 2100 ELSD se ajustó al 30 °C con un suministro de nitrógeno de 1,6 l/min. El EM de Waters ZQ se ajustó con los siguientes parámetros:

40 Voltaje del Cono ES+: 25 V Capilar: 3,30 kV  
 Voltaje del Cono ES-: -30 V Capilar: -2,50 kV  
 Gas de desolvatación: 800 l/h  
 Temp de la Fuente: 150 °C.  
 Intervalo de barrido 160-900 Da

45 Las Preparaciones y Ejemplos que siguen a continuación ilustran la invención pero no limitan la invención en modo alguno. Todos los materiales de partida están disponibles en el mercado o se describen en la bibliografía. Todas las temperaturas están en °C. la cromatografía en columna ultrarrápida se realizó usando el gel de sílice 60 (9385) de Merck. La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó en placas (5729) de gel de sílice 60 de Merck. "R<sub>f</sub>" representa la distancia recorrida por un compuesto dividido por la distancia recorrida por el frente del disolvente en una placa de TLC. Los puntos de fusión se terminaron usando un aparato MPD350 de Gallenkamp y están sin corregir. Los aspectos de RMN <sup>1</sup>H se registraron en un Varian Mercury 300 o 400 MHz, Bruker Avance 400 MHz RMN o Jeol ECX 400 MHz. Los espectros de RMN se obtuvieron como soluciones de DMSO-d<sub>6</sub> (indicadas en ppm). Se usaban otros disolventes de RMN si era necesario. Cuando se informa de multiplicidades de los picos, se usan las siguientes abreviaturas: s = singlete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, a = ancho, dd = duplete de dupletes, dt = duplete de tripletes.

55 CLEM indica espectrometría de masas y cromatografía líquida (T<sub>r</sub> = tiempo de retención). Cuando se dan proporciones de disolventes, las proporciones están en volumen.

60 Los espectros de masas (EM) se registraron usando ionización por electronebulización (IEN) o ionización química con presión atmosférica (APCI). La espectroscopía de masas se realizó usando un espectrómetro de masas de electronebulización de cuadrupolo individual Navigator de Finnigan, espectrómetro de masas de aQa APCI de Finnigan o Q-Trap de Applied Biosystem.

Para evitar dudas, los compuestos nombrados usados en el presente documento se han nombrado usando el Software v7.11™ de Denominación de ACD Labs.

Cuando los compuestos se purifican por HPLC, los procedimientos usados se muestran a continuación:

### **CLEM/HPLC**

#### **5 Condiciones de HPLC preparativa para los Protocolos de las Bibliotecas 1, 6, 7**

Gradiente de CL-EM prep de 8 minutos y condiciones de instrumento

A: TFA al 0,1 % en agua

B: acetonitrilo

Columna: Sepax BR de fase de C18 100 x 21,2 mm

10 Gradiente: A al 96-33 % durante 8 min, caudal de 30 ml/min

Temperatura: ambiente

#### **Sistema A: AB01**

15 Columna: Welch XB-C18 2,1 x 50 mm 5 µm, 50 °C, fase móvil de A: TFA al 0,0375 % en agua; fase móvil de B: TFA al 0,01875 % en acetonitrilo. Gradiente inicial de B al 1 %; 0,60 min para B al 5 %, 4,00 min para B al 100 %, 4,30 min para B al 1 %, 4,70 min para B al 1 %. Caudal de 0,8 ml/min.

#### **Sistema B: realización de 2 minutos**

Gradiente de CL-EM de 2 minutos y condiciones del instrumento

A: ácido fórmico al 0,1 % en agua

B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo

20 Columna: Phenomenex de fase C18 20 x 4,0 mm con tamaño de partícula de 3 micrómetros

Gradiente: 70-2 % A durante 1,5 min, mantenimiento de 0,3 min, re-equilibrado 0,2 de min, caudal de 1,8 ml/min

UV: 210 nm – 450 nm DAD

Temperatura: 75 °C

#### **Sistema C: realización de 5 minutos con ácido fórmico**

25 Gradiente de CL-EM de 5 minutos y condiciones del instrumento

A: ácido fórmico al 0,1 % en agua

B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo

Columna: Sunfire de fase C18 de Waters 50 x 4,6 mm con tamaño de partícula de 5 micrómetros

30 Gradiente: A al 95-5 % durante 3 min, mantenimiento de 1 min, re-equilibrado de 1 min, caudal de 1,5 ml/min UV:

225 nm - ELSD - EM

Temperatura: ambiente

#### **Sistema D: realización de 5 minutos con hidróxido amónico**

Gradiente de CL-EM de 5 minutos y condiciones del instrumento

A: hidróxido amónico al 0,1 % en agua

35 B: hidróxido amónico al 0,1 % en acetonitrilo

Columna: XTerra de fase C18 50 x 4,6 mm con tamaño de partícula de 5 micrómetros

Gradiente: A al 95-5 % durante 3 min, mantenimiento de 1 min, re-equilibrado de 1 min, caudal de 1,5 ml/min UV:

225 nm - ELSD - EM

Temperatura: ambiente

#### **40 Sistema E: realización de 5 minutos con TFA**

Gradiente de CL-EM de 5 minutos y condiciones del instrumento

A: TFA al 0,0375 % en agua

B: TFA al 0,01875 % en acetonitrilo

Columna: Welch XB de fase C18 50 x 2,1 mm con tamaño de partícula de 5 micrómetros

45 Gradiente: A al 99-0 % durante 4 min, re-equilibrado de 0,70 min, caudal de 0,8 ml/min

UV: 225 nm - ELSD - EM

Temperatura: 50 °C

#### **Sistema F: realización de 5 minutos con ácido fórmico**

Gradiente de CL-EM de 5 minutos y condiciones del instrumento

50 A: ácido fórmico al 0,05 % en agua

B: acetonitrilo

Columna: XBridge de fase C18 50 x 4,6 mm con tamaño de partícula de 5 micrómetros

Gradiente: A al 90-10 % durante 3 min, mantenimiento de 1 min, re-equilibrado de 1 min, caudal de 1,2 ml/min

UV: 200 nm - 260 nm DAD  
 Temperatura: 25 °C

**Sistema G: realización de 5 minutos con acetato de amonio**

5 Gradiente de CL-EM de 5 minutos y condiciones del instrumento  
 A: acetato de amonio 10 mM en agua  
 B: acetonitrilo  
 Columna: Gemini NX de fase C18 50 x 4,6 mm con tamaño de partícula de 5 micrómetros  
 Gradiente: A al 90-10 % durante 3 min, mantenimiento de 1 min, re-equilibrado de 1 min, caudal de 1,2 ml/min  
 UV: 200 nm - 260 nm DAD  
 10 Temperatura: 25 °C

**Sistema H: realización de 7 minutos**

15 Columna: Symmetry-C18 2,1 X 50 mm 3,5 µm  
 Fase móvil - A = ACN, B = FA al 0,1 % EN AGUA;  
 Tiempo (min)/% de B = 0/90, 1,5/90, 2/15, 4,5/15, 6,5/90, 7/90  
 Caudal: 0,5 ml/min, Temp de la Columna = 45 °C; Diluyente: ACN

**Sistema I: realización de 7 minutos**

20 Columna: Symmetry-C18 2,1 X 50 mm 3,5 µm  
 Fase móvil - A = FA al 0,1 % en ACN, B = FA al 0,1 % en Agua;  
 Tiempo (min)/% de B = 0/90 , 0,5/90, 2,0/55, 3,0/55, 3,5/10,6/10, 7/90;  
 Caudal: 0,5 ml/min, Temp de la Columna = 45 °C; Diluyente: MEOH

**Sistema J: realización de 20 minutos**

25 Columna : NUCLEODUR C18 150 x 4,6 mm ,  
 Columna ID : ANL\_C18\_187  
 Fase móvil : D = ACN, B = NH<sub>4</sub>OAC 10 mM  
 Tiempo/% de B : 0/80, 2/80, 6/10, 18/10, 19/80, 20/80.  
 Caudal : 1,0 ml/min  
 Temp de la Columna : 40 °C  
 Diluyente: MeOH

**Sistema K: realización de 25 minutos**

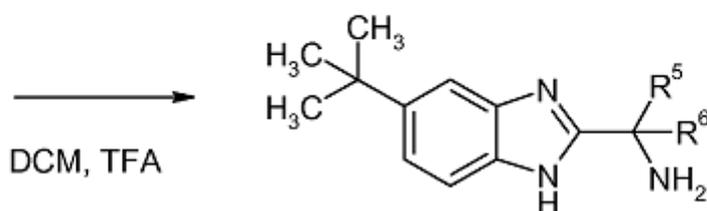
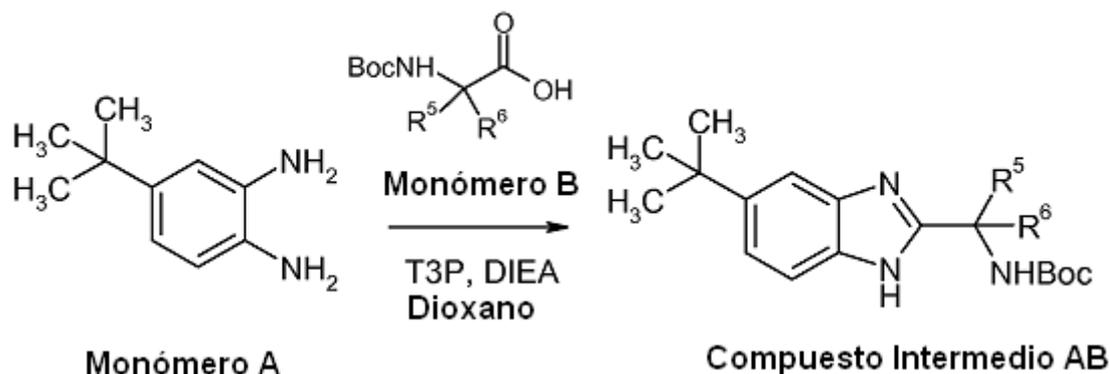
30 A: ácido fórmico al 0,05 % en agua  
 B: ácido fórmico al 0,05 % en acetonitrilo  
 Columna: Luna C18 3 µm 150 x 4,6 mm  
 Gradiente: 95 % de A a 5 % de A durante 22,5 minutos, caudal de 0,5 ml/min  
 Temperatura: 25 °C

**Sistema L: realización de 25 minutos**

40 A: 20 mmol de formiato de amonio en agua  
 B: acetonitrilo al 100 %  
 Columna: Luna C18 3 µm 150 x 4,6 mm  
 Gradiente: 95 % de A a 5 % de A durante 22,5 minutos, caudal de 0,5 ml/min  
 Temperatura: 25 °C  
 Condiciones del eluyente CMA 80: CHCl<sub>3</sub> al 80 % : 20 % (MeOH:NH<sub>4</sub>OH a 9:1).

**Ejemplos**

**Protocolo de la Biblioteca 1**

**Etapla 1**

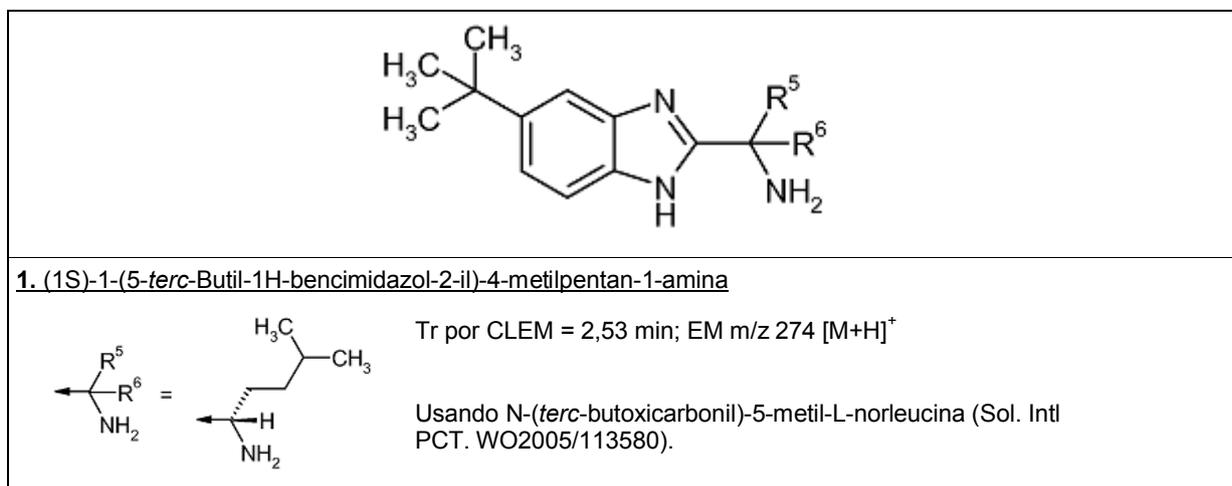
Al Monómero B (100  $\mu$ mol, 1 equiv.) se añadió 4-*tert*-butil-1,2-diaminobenceno (son 0,2 M en Dioxano, 500  $\mu$ l, 100  $\mu$ mol, 1 equiv.) seguido por DIEA (300  $\mu$ l, 3 equiv.) y T3P (solución al 50 % en EtOAc, 200  $\mu$ mol, 2 equiv.). La reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas antes de concentración al vacío y purificación mediante HPLC preparativa para proporcionar

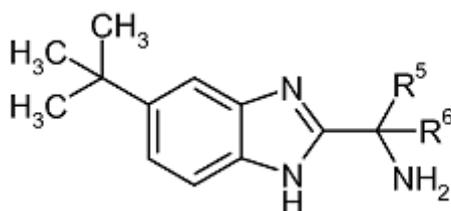
**Compuesto Intermedio AB.****Etapla 2**

Al Compuesto Intermedio AB se le añadió una solución de TFA en DCM (2 ml, TFA/DCM V/V = 1/5) y la reacción se agitó a 30 °C durante 5 horas antes de concentrar al vacío para proporcionar los compuestos finales como sus sales de TFA a menos que se describa de otro modo.

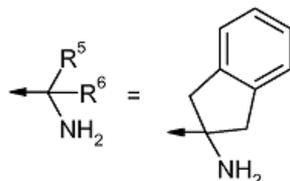
**CLEM QC:** Welch XB-C18 2,1 x 50 mm 5  $\mu$ m/TFA al 0,05 %

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el **Protocolo de la Biblioteca 1** usando 4-*tert*-butil-1,2-diaminobenceno y los aminoácidos apropiados para el Monómero B tal como se describe.





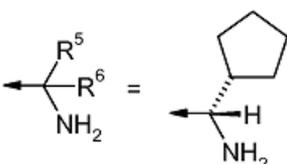
**2. 2-(5-*tert*-Butil-1H-benzimidazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina**



Tr por CLEM = 2,44 min; EM m/z 306 [M+H]<sup>+</sup>

Usando ácido N-Boc-2-aminoindano-2-carboxílico.

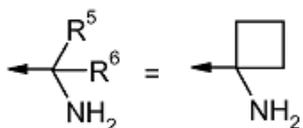
**3. (S)-1-(5-*tert*-Butil-1H-benzimidazol-2-il)-1-ciclopentilmetanamina**



Tr por CLEM = 2,39 min; EM m/z 272 [M+H]<sup>+</sup>

Usando N-Boc-(S)-ciclopentilglicina.

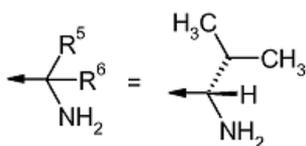
**4. 1-(5-*tert*-Butil-1H-benzimidazol-2-il)ciclobutanamina**



Tr por CLEM = 2,39 min; EM m/z 244 [M+H]<sup>+</sup>

Usando ácido 1-(boc-amino)ciclobutanocarboxílico.

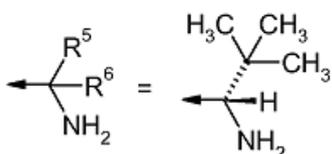
**5. (1S)-1-(5-*tert*-Butil-1H-benzimidazol-2-il)-2-metilpropan-1-amina**



Tr por CLEM = 2,26 min; EM m/z 246 [M+H]<sup>+</sup>

Usando N-Boc-L-valina.

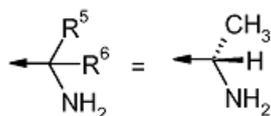
**6. (1S)-1-(5-*tert*-Butil-1H-benzimidazol-2-il)-2,2-dimetilpropan-1-amina**



Tr por CLEM = 2,37 min; EM m/z 260 [M+H]<sup>+</sup>

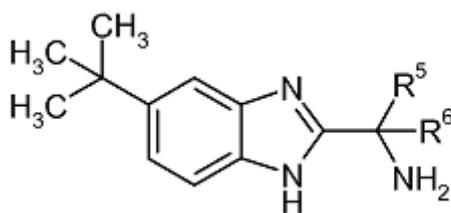
Usando N-Boc-*tert*-L-leucina.

**7. (1S)-1-(5-*tert*-Butil-1H-benzimidazol-2-il)etanamina**

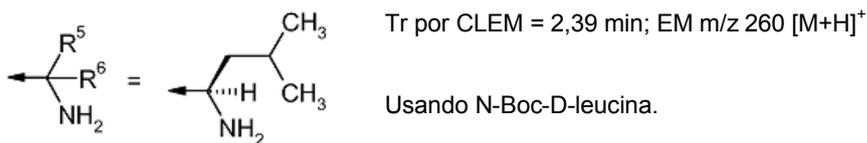


Tr por CLEM = 2,32 min; EM m/z 218 [M+H]<sup>+</sup>

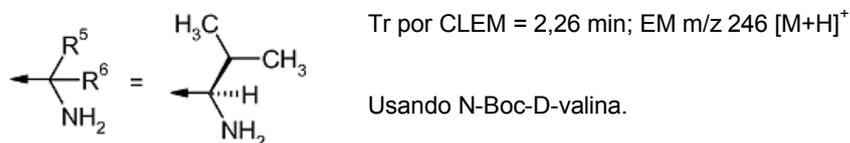
Usando N-Boc-L-alanina.



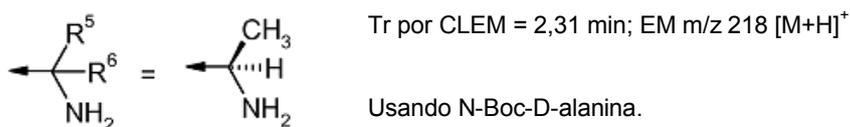
**8. (1R)-1-(5-*tert*-Butil-1H-bencimidazol-2-il)-3-metilbutan-1-amina**



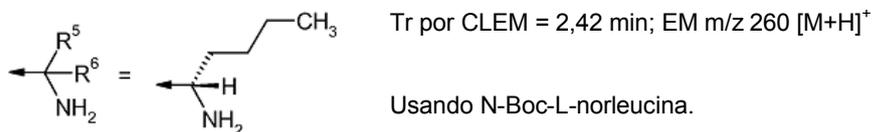
**9. (1R)-1-(5-*tert*-Butil-1H-bencimidazol-2-il)-2-metilpropan-1-amina**



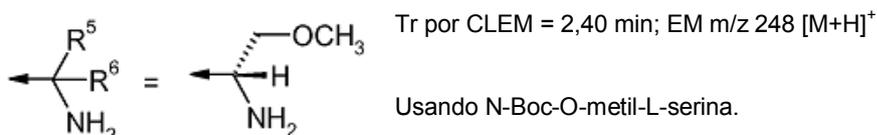
**10. (1R)-1-(5-*tert*-Butil-1H-bencimidazol-2-il)etanamina**



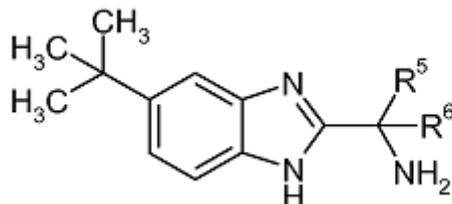
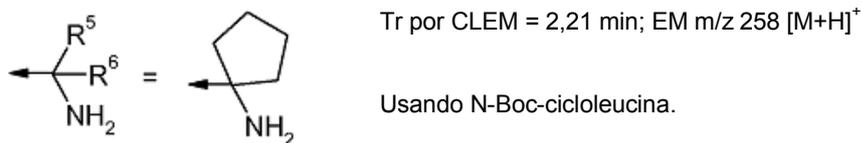
**11. (1S)-1-(5-*tert*-Butil-1H-bencimidazol-2-il)pentan-1-amina**

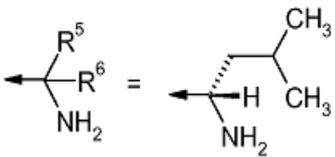
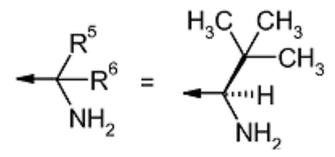
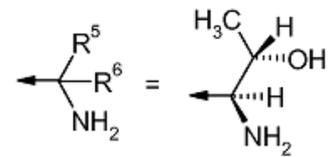
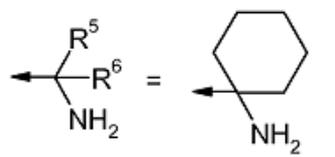


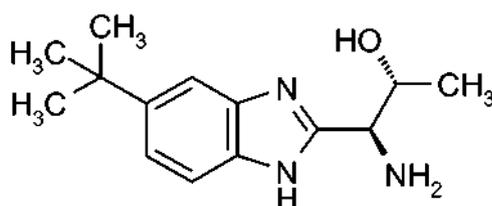
**12. (1R)-1-(5-*tert*-Butil-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietanamina**



**13. 1-(5-*tert*-Butil-1H-bencimidazol-2-il)ciclopentanamina**

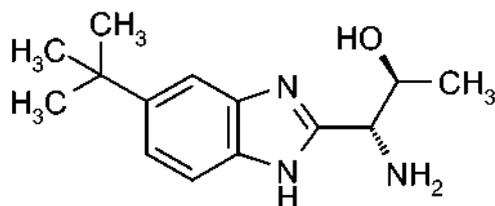


|                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>14. (1S)-1-(5-<i>tert</i>-Butil-1H-bencimidazol-2-il)-3-metilbutan-1-amina</b></p>       | <p>Tr por CLEM = 2,40 min; EM m/z 260 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando N-Boc-L-leucina.</p>                                                                                                       |
| <p><b>15. (1R)-1-(5-<i>tert</i>-Butil-1H-bencimidazol-2-il)-2,2-dimetilpropan-1-amina</b></p>  | <p>Tr por CLEM = 2,36 min; EM m/z 260 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando N-Boc-<i>tert</i>-D-leucina y purificación usando HPLC preparativa para proporcionar el precursor libre.</p>               |
| <p><b>16. (1S,2S)-1-Amino-1-(5-<i>tert</i>-butil-1H-bencimidazol-2-il)propan-2-ol</b></p>      | <p>Tr por CLEM = 2,36 min; EM m/z 248 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando N-Boc-D-treonina y purificación usando HPLC preparativa para proporcionar el precursor libre.</p>                          |
| <p><b>17. 1-(5-<i>tert</i>-Butil-1H-bencimidazol-2-il)hexanamina</b></p>                     | <p>Tr por CLEM = 2,28 min; EM m/z 272 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando ácido 1-(boc-amino)ciclohexanocarboxílico y purificación usando HPLC preparativa para proporcionar el precursor libre.</p> |

**Ejemplo 18****(1S,2R)-1-Amino-1-(5-*tert*-butil-1H-bencimidazol-2-il)propan-2-ol**

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se describe en el **Protocolo de la Biblioteca 1** usando N-boc-D-alo-treonina. El material en bruto se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con DCM (30 ml). La fase orgánica se separó usando un cartucho de separación y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con a 80:20:2 DCM:MeOH:NH<sub>3</sub> a 80:20:2.
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,20 (d, 3H), 1,35 (s, 9H), 4,10-4,20 (m, 2H), 7,35 (m, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,55 (m, 1 H).

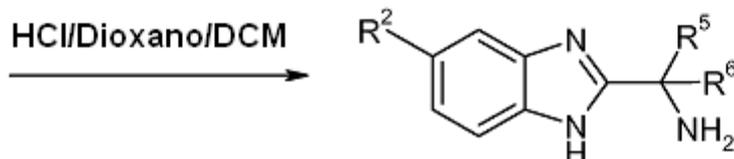
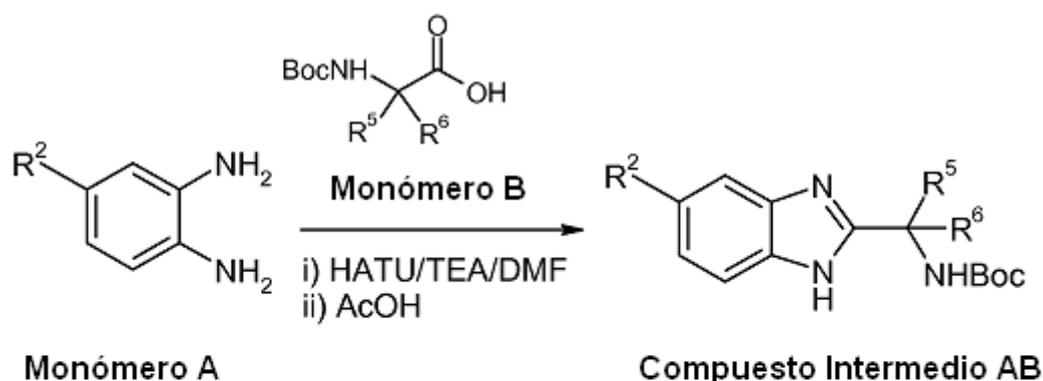
**Ejemplo 19****(1R,2S)-1-Amino-1-(5-*tert*-butil-1H-bencimidazol-2-il)propan-2-ol**



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se describe en el **Protocolo de la Biblioteca 1** usando N-boc-L-alo-treonina. El material en bruto se diluyó con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) y se extrajo con DCM (30 ml). La fase orgánica se separó usando un cartucho de separación y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con  $\text{DCM}:\text{MeOH}:\text{NH}_3$  a 80:20:2.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1,20 (d, 3H), 1,35 (s, 9H), 3,95-4,00 (m, 2H), 7,30 (m, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,55 (m, 1 H).

### Protocolo de la Biblioteca 2



10

#### **Etapas 1**

15 A 4-*tert*-butil-1,2-diaminobenceno (100  $\mu\text{mol}$ , 1 equiv.) se añadió una solución del Monómero B en DMF (0,2 M, 500  $\mu\text{l}$ , 100  $\mu\text{mol}$ , 1 equiv.) seguido por TEA (28  $\mu\text{l}$ , 200  $\mu\text{mol}$ , 2 equiv.) y una solución de HATU en DMF (0,2 M, 500  $\mu\text{l}$ , 100  $\mu\text{mol}$ , 1 equiv.). La reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas antes de enfriar y concentrar al vacío para proporcionar el **Compuesto Intermedio AB** sin ciclar en bruto.

#### **Etapas 2**

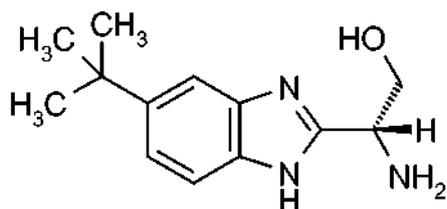
Al **Compuesto Intermedio AB** sin ciclar en bruto se añadió ácido acético (1000  $\mu\text{l}$ ) y la reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se disolvió en DMSO. La solución se filtró y se purificó usando HPLC preparativa para proporcionar el **Compuesto Intermedio AB**.

#### **Etapas 3**

Al **Compuesto Intermedio AB** se añadió DCM (1800  $\mu\text{mol}$ ) seguido por HCl 4 M en dioxano (200  $\mu\text{l}$ ) y la reacción se agitó a 30 °C durante 1,5 horas. La reacción se concentró al vacío para proporcionar los compuestos finales en forma de sus sales de HCl.

#### **Ejemplo 20**

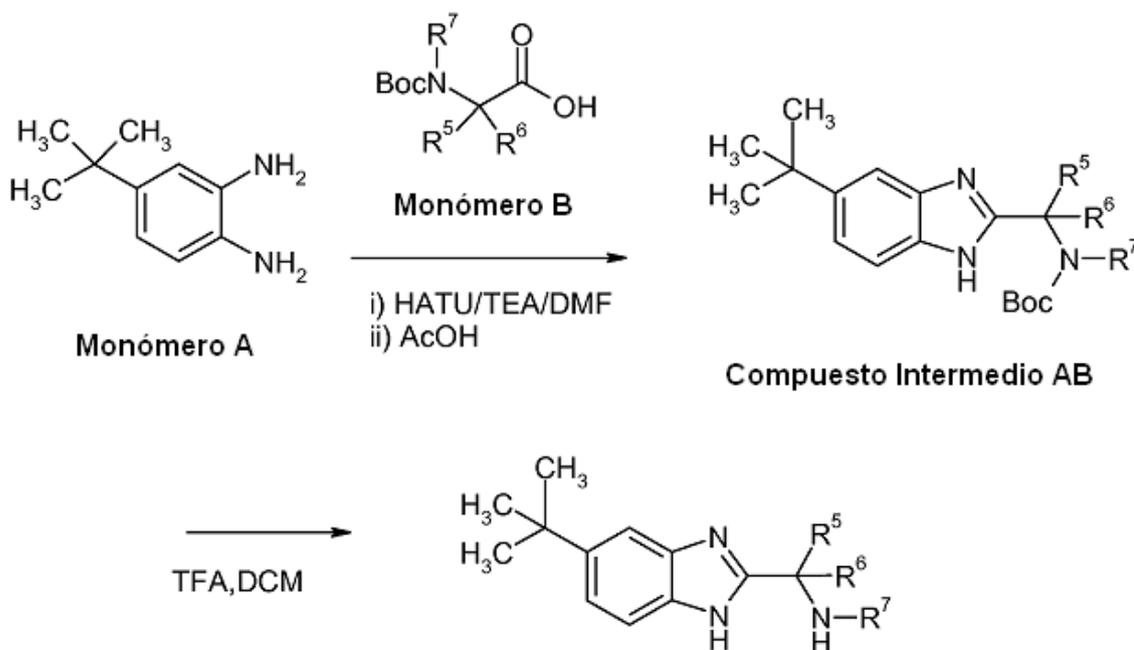
25 **(2R)-2-Amino-2-(5-*tert*-butil-1H-benzimidazol-2-il)etanol**



Preparado de acuerdo con el **Protocolo de la Biblioteca 2** usando N-Boc-L-serina con purificación mediante HPLC preparativa:

- 5 **HPLC Preparativa:** Phenomenex Gemini C18; 250 x 21,2 mm x 10  $\mu$ m; Acetonitrilo :NH<sub>4</sub>OH eluyendo con MeCN al 41-71 % durante un tiempo de gradiente de 8,5 minutos. Caudal 30 ml/min.  
Tr por CLEM = 2,28 minutos EM m/z 234 [M+H]<sup>+</sup>  
**CLEM QC: AB01;** Columna: Welch XB-C18 2,1 x 50 mm 5  $\mu$ m, 50 °C, fase móvil de A: TFA al 0,0375 % en agua; fase móvil de B: TFA al 0,01875 % en acetonitrilo. Gradiente inicial de B al 1 %; 0,60 min para B al 5 %, 4,00 min para B al 100 %, 4,30 min para B al 1 %, 4,70 min para B al 1 %. Caudal de 0,8 ml/min.

10 **Protocolo de la Biblioteca 3**



**Etap 1**

- 15 A una solución 0,325 M del Monómero B en DMF (400  $\mu$ l, 125  $\mu$ mol, 1 equiv.) se añadió una solución 0,325 M de 4-*tert*-butil-1,2-diaminobenceno en DMF (400  $\mu$ l, 125  $\mu$ mol, 1 equiv.) y TEA (35  $\mu$ l, 250  $\mu$ mol, 2 equiv.). La reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas antes de concentración al vacío. Al residuo se le añadió HOAc (1,25 ml) y la reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se purificó usando HPLC preparativa para proporcionar el **Compuesto Intermedio AB**.

**Etap 2**

- 20 Al **Compuesto Intermedio AB** se le añadió una solución de TFA/DCM (V/V = 1/5, 2 ml) y la reacción se agitó a 30 °C durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío para proporcionar los compuestos finales como sus sales de TFA.

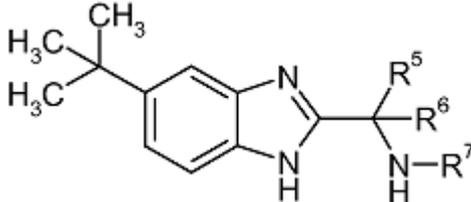
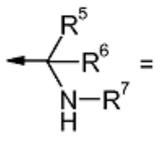
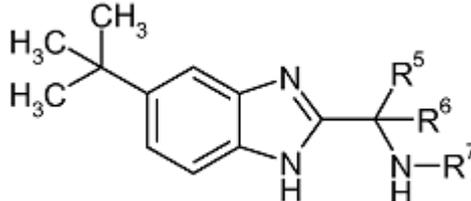
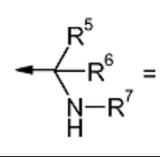
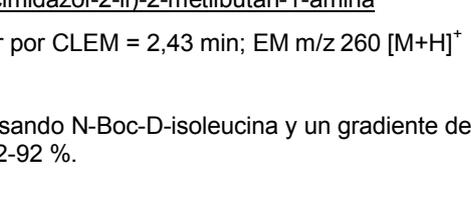
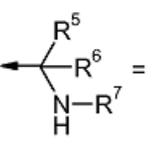
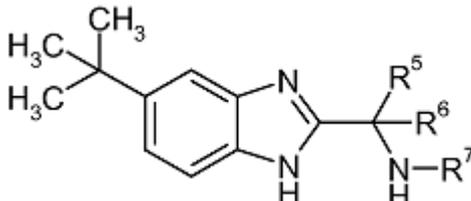
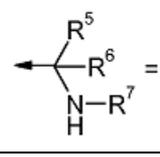
- 25 **CLEM QC: AB01;** Columna: Welch XB-C18 2,1 x 50 mm 5  $\mu$ m, 50 °C, fase móvil de A: TFA al 0,0375 % en agua; fase móvil de B: TFA al 0,01875 % en acetonitrilo. Gradiente inicial de B al 1 %; 0,60 min para B al 5 %, 4,00 min para B al 100 %, 4,30 min para B al 1 %, 4,70 min para B al 1 %. Caudal de 0,8 ml/min.

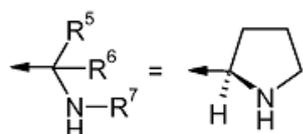
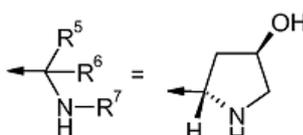
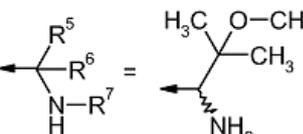
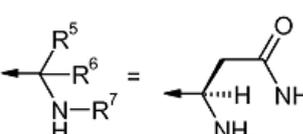
**HPLC Preparativa:** Phenomenex Gemini C18; 250 x 21,2 mm x 10  $\mu$ m; Acetonitrilo:NH<sub>4</sub>OH eluyendo con un

gradiente específico para cada compuesto (véase la tabla) durante un período de tiempo de gradiente de 8-10 minutos. Caudal de 30/35 ml/min a menos que se especifique de otro modo.

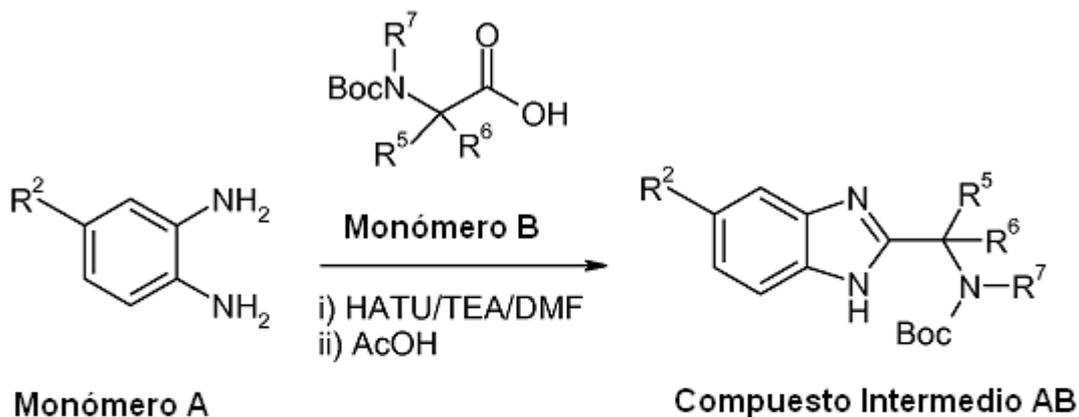
Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el **Protocolo de la Biblioteca 3** usando 4-*tert*-butil-1,2-diaminobenceno y el aminoácido apropiado para el Monómero B tal como se describe.

5

|                                                                                               |                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             |                                                                                                                                                                  |
| <p><b>21. (1R,2R)-1-(5-<i>tert</i>-Butil-1H-benzimidazol-2-il)-2-metoxipropan-1-amina</b></p> |                                                                                                                                                                  |
|              | <p>Tr por CLEM = 2,53 min; EM m/z 262 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando N-Boc-O-metil-L-treonina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 56-85 %.</p>      |
|            |                                                                                                                                                                  |
| <p><b>22. (3S,5S)-5-(5-<i>tert</i>-Butil-1H-benzimidazol-2-il)pirrolidin-3-ol</b></p>         |                                                                                                                                                                  |
|            | <p>Tr por CLEM = 2,31 min; EM m/z 260 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando N-Boc-cis-4-hidroxi-L-prolina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 47-77 %.</p> |
|           |                                                                                                                                                                  |
| <p><b>23. (1R,2R)-1-(5-<i>tert</i>-Butil-1H-benzimidazol-2-il)-2-metilbutan-1-amina</b></p>   |                                                                                                                                                                  |
|            | <p>Tr por CLEM = 2,43 min; EM m/z 260 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando N-Boc-D-isoleucina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 62-92 %.</p>            |
|           |                                                                                                                                                                  |
| <p><b>24. (3R,5R)-5-(5-<i>tert</i>-Butil-1H-benzimidazol-2-il)pirrolidin-3-ol</b></p>         |                                                                                                                                                                  |
|            | <p>Tr por CLEM = 2,35 min; EM m/z 260 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando N-Boc-cis-4-hidroxi-D-prolina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 41-71 %.</p> |

|                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>25. 5-<i>tert</i>-Butil-2-[(2R)-pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol</b></p>                 | <p>Tr por CLEM = 2,40 min; EM m/z 244 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando N-Boc-D-prolina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 54-84 %.</p>                                                                                             |
| <p><b>26. (3R,5S)-5-(5-<i>tert</i>-Butil-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-3-ol</b></p>          | <p>Tr por CLEM = 2,38 min; EM m/z 260 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando N-Boc-trans-4-hidroxi-L-prolina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 44-74 %.</p>                                                                             |
| <p><b>27. 1-(5-<i>tert</i>-Butil-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxi-2-metilpropan-1-amina</b></p>  | <p>Tr por CLEM = 2,50 min; EM m/z 276 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando ácido 2-[[(<i>tert</i>-butoxi)carbonil]amino]-3-metoxi-3-metilbutanoico y una columna de HPLC Boston Symmetrix C18 ODS-H eluyendo con compuesto orgánico al 29-69 %.</p> |
| <p><b>28. (3R)-3-Amino-3-(5-<i>tert</i>-butil-1H-bencimidazol-2-il)propanamida</b></p>        | <p>Tr por CLEM = 2,28 min; EM m/z 261 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando N-Boc-D-Asparagina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 42-72 %.</p>                                                                                          |

**Protocolo de la Biblioteca 4**



**Etapas 1**

Una solución 0,2 M del Monómero B en DMF (500  $\mu$ l, 100  $\mu$ mol) se añadió a una solución 0,2 M del Monómero A en DMF (500  $\mu$ l, 100  $\mu$ mol) seguido por HATU (100  $\mu$ mol) y TEA (200  $\mu$ mol). La reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La reacción se concentró al vacío y se añadió AcOH (10 ml) al residuo. La reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas, sencillo y se concentró al vacío para proporcionar el **Compuesto Intermedio AB** en bruto.

## 5 Etapa 2

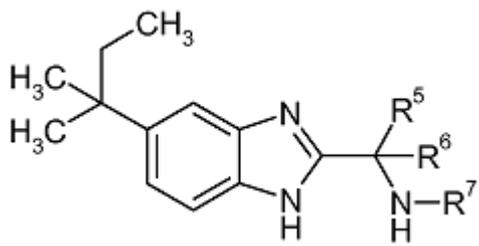
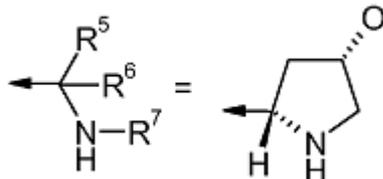
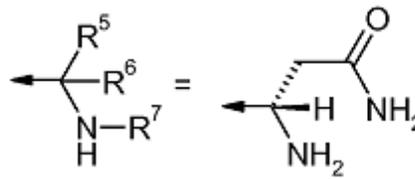
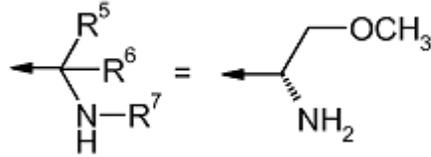
Al **Compuesto Intermedio AB** en bruto se añadió MeCN (20 ml) seguido por resina Dowex® de MSC (150 mg) y la reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. La resina se lavó con MeCN:MeOH a 1:1 seguido por NH<sub>3</sub> al 5 %/MeOH. Los disolventes combinados se concentraron al vacío, se disolvieron en DMSO (1 ml) y se purificaron usando HPLC preparativa para proporcionar los compuestos finales.

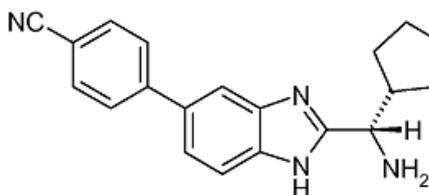
10 **CLEM QC Método 1:** Columna: RESTEK C18 2,1 x 30 mm 3  $\mu$ m, fase móvil de A: ácido fórmico al 0,05 % en agua; fase móvil de B: Acetonitrilo. Gradiente inicial de B al 2 %; 0,75 min para B al 2 %, 1,00 min para B al 10 %, 2,00 min para B al 98 %, 2,90 min para B al 2 %, 3,00 min para B al 2 %. Caudal de 1,5 ml/min.

15 **CLEM QC Método 2:** Columna: Xbridge C18 2,1 x 50 mm 5  $\mu$ m, fase móvil de A: Acetato de amonio 10 mM en agua; fase móvil de B: Acetonitrilo. Gradiente inicial de B al 5 %; 0,50 min para B al 5 %, 1,00 min para B al 25 %, 1,50 min para B al 45 %, 2,00 min para B al 90 %, 2,90 min para B al 5 %, 3,00 min para B al 5 %. Caudal de 1,5 ml/min.

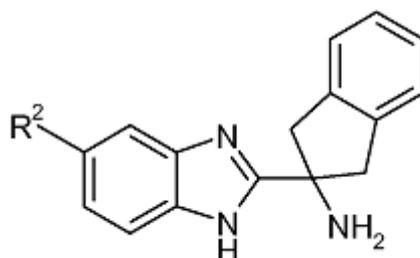
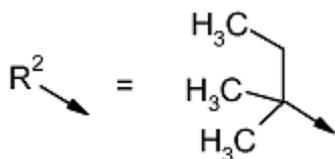
**HPLC Preparativa:** Xterra 250 x 19 mm, 10  $\mu$  o X-Bridge 50 x 19 mm, 5  $\mu$ ; fase móvil de A: acetonitrilo, fase móvil de B: NH<sub>3</sub> al 0,05 % en agua; eluyendo con un gradiente específico para cada compuesto (véase la tabla) para un tiempo de gradiente de 7, 16, 18 o 22 minutos. Caudal entre 13-20 ml/min a menos que se especifique de otro modo.

20 Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el **Protocolo de la Biblioteca 4** usando cualquiera de 4-(1,1-dimetilpropil)benceno-1,2-diamina (**Preparación 75**) o 3',4'-diaminobifenil-4-carbonitrilo (**Preparación 82**) y el aminoácido apropiado para el Monómero B tal como se describe.

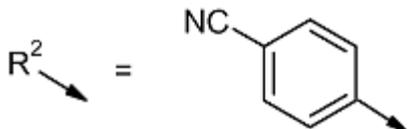
|                                                                                          |                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |                                                                                                                                                          |
| <p><b>29.</b> (3S,5S)-5-[5-(2-Metilbutan-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]pirrolidin-3-ol</p>  |                                                                                                                                                          |
|       | <p>Tr por CLEM = 1,35 min; EM m/z 274 [M+H]<sup>+</sup> Usando N-Boc-cis-4-hidroxi-L-prolina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 5-50 %.</p> |
| <p><b>30.</b> (3S)-3-Amino-3-[5-(2-metilbutan-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]propanamida</p> |                                                                                                                                                          |
|       | <p>Tr por CLEM = 1,33 min; EM m/z 275 [M+H]<sup>+</sup> Usando N-Boc-L-Asparagina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 10-40 %.</p>           |
| <p><b>31.</b> (1 R)-2-Metoxi-1-[5-(2-metilbutan-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]etanamina</p> |                                                                                                                                                          |
|       | <p>Tr por CLEM = 1,37 min; EM m/z 262 [M+H]<sup>+</sup> Usando N-Boc-O-metil-L-serina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 10-70 %.</p>       |

**32. 4-[2-[(S)-Amino(ciclopentil)metil]-1H-bencimidazol-5-il]benzonitrilo**

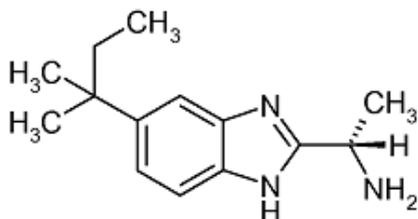
Tr por CLEM = 1,39 min; EM m/z 317 [M+H]<sup>+</sup> Usando N-Boc-L-ciclopentilglicina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 10-60 %.

**33. 2-[5-(2-Metilbutan-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina**

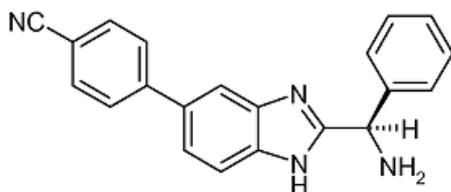
Tr por CLEM = 1,45 min; EM m/z 320 [M+H]<sup>+</sup> Usando ácido N-Boc-2-aminoindano-2-carboxílico y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 5-60 %.

**34. 4-[2-(2-Amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1H-bencimidazol-5-il]benzonitrilo**

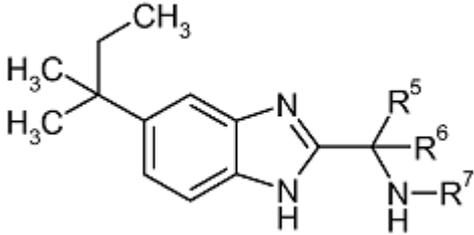
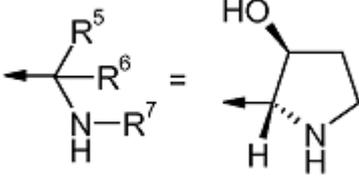
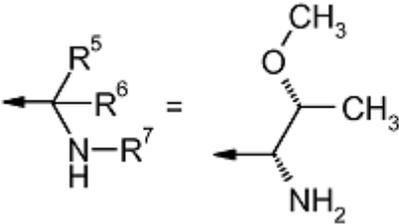
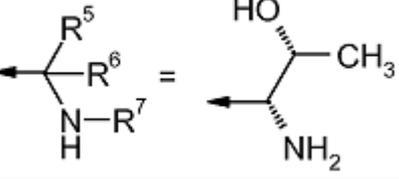
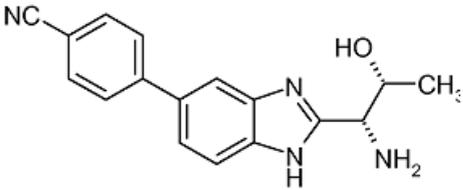
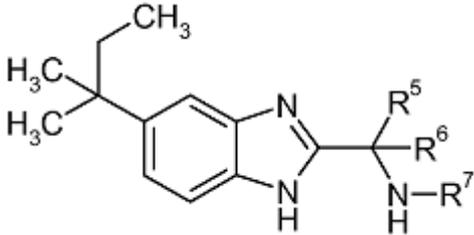
Tr por CLEM = 1,40 min; EM m/z 351 [M+H]<sup>+</sup> Usando ácido N-Boc-2-aminoindano-2-carboxílico y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 5-50 %.

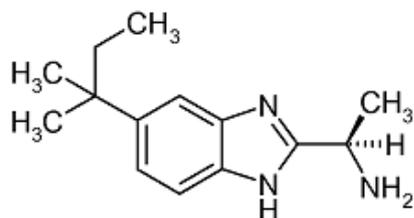
**35. (1 S)-1-[5-(2-Metilbutan-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]etanamina**

Tr por CLEM = 1,35 min; EM m/z 232 [M+H]<sup>+</sup> Usando N-Boc-L-alanina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 5-40 %.

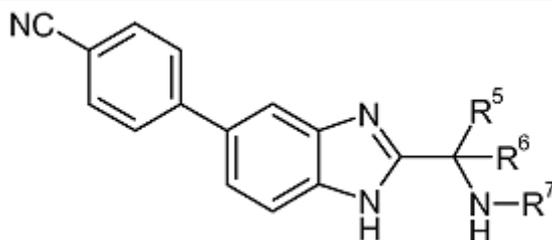
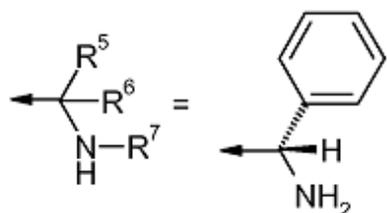
**36. 4-[2-[(R)-Amino(fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-il]benzonitrilo**

Tr por CLEM = 1,40 min; EM m/z 325 [M+H]<sup>+</sup> Usando N-boc-D-fenilglicina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 10-60 %.

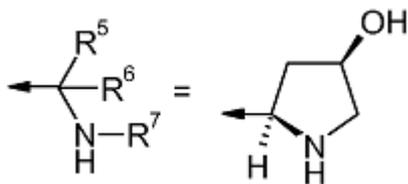
|                                                                                                 |                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               |                                                                                                                                                             |
| <p><b>37. (2R,3S)-2-[5-(2-Metilbutan-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]pirrolidin-3-ol</b></p>         |                                                                                                                                                             |
|                | <p>Tr por CLEM = 1,36 min; EM m/z 274 [M+H]<sup>+</sup> Usando N-Boc-trans-3-hidroxi-L-prolina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 10-70 %.</p> |
| <p><b>38. (1R,2R)-2-Metoxi-1-[5-(2-metilbutan-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]propan-1-amina</b></p> |                                                                                                                                                             |
|               | <p>Tr por CLEM = 1,39 min; EM m/z 276 [M+H]<sup>+</sup> Usando N-Boc-O-Metil-L-treonina usando un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 5-50 %.</p>    |
| <p><b>39. (1R,2R)-1-Amino-1-[5-(2-metilbutan-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]propan-2-ol</b></p>     |                                                                                                                                                             |
|              | <p>Tr por CLEM = 1,35 min; EM m/z 262 [M+H]<sup>+</sup> Usando N-Boc-L-treonina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 5-40 %.</p>                 |
| <p><b>40. 4-{2-[(1R,2R)-1-Amino-2-hidroxiopropil]-1H-bencimidazol-5-il}benzonitrilo</b></p>     |                                                                                                                                                             |
|              | <p>Tr por CLEM = 1,32 min; EM m/z 293 [M+H]<sup>+</sup> Usando N-Boc-L-treonina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 5-40 %.</p>                 |
|             |                                                                                                                                                             |

**41. (1R)-1-[5-(2-Metilbutan-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]etanamina**

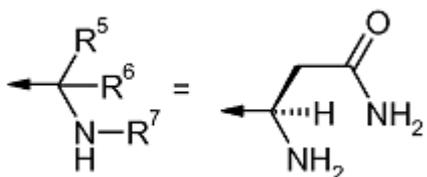
Tr por CLEM = 1,35 min; EM m/z 232 [M+H]<sup>+</sup> Usando N-Boc-D-alanina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 5-50 %.

**42. 4-{2-[(S)-Amino(fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-il}benzonitrilo**

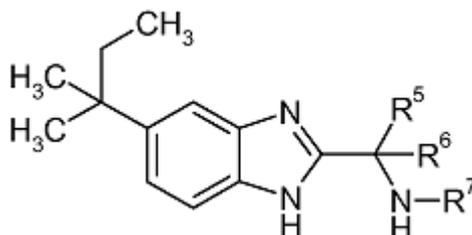
Tr por CLEM = 1,40 min; EM m/z 325 [M+H]<sup>+</sup> Usando N-boc-L-fenilglicina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 10-60 %.

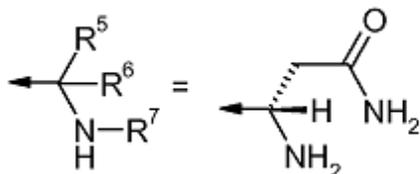
**43. 4-{2-[(2R,4R)-4-Hidroxipirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}benzonitrilo**

Tr por CLEM = 1,31 min; EM m/z 305 [M+H]<sup>+</sup> Usando N-Boc-cis-4-hidroxi-D-prolina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 5-40 %.

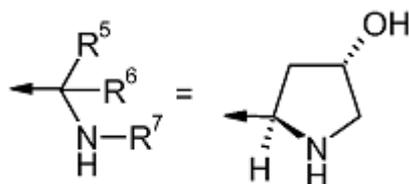
**44. (3R)-3-Amino-3-[5-(4-cianofenil)-1H-bencimidazol-2-il]propanamida**

Tr por CLEM = 1,28 min; EM m/z 306 [M+H]<sup>+</sup> Usando N-Boc-D-Asparagina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 10-50 %.

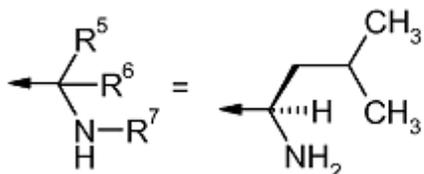


**45. (3S)-3-Amino-3-[5-(4-cianofenil)-1H-benzimidazol-2-il]propanamida**

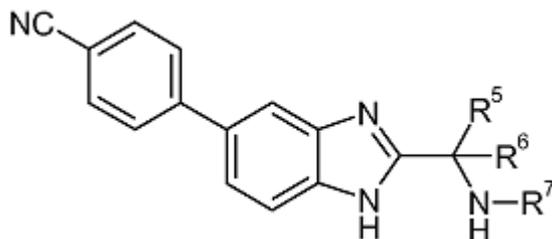
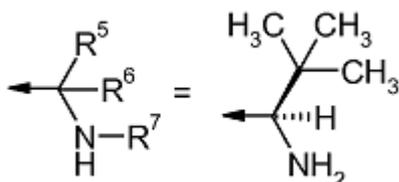
Tr por CLEM = 1,29 min; EM m/z 306 [M+H]<sup>+</sup> Usando N-Boc-L-Asparagina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 10-45 %.

**46. 4-[2-[(2S,4R)-4-Hidroxipirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il]benzonitrilo**

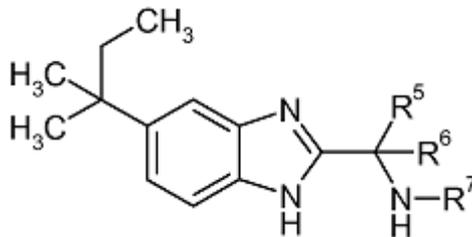
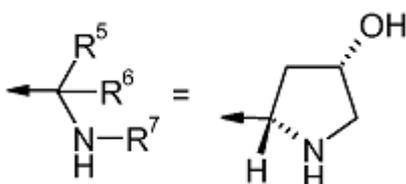
Tr por CLEM = 1,31 min; EM m/z 305 [M+H]<sup>+</sup> Usando N-Boc-trans-4-hidroxi-D-prolina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 5-40 %.

**47. 4-[2-[(1R)-1-Amino-3-metilbutil]-1H-benzimidazol-5-il]benzonitrilo**

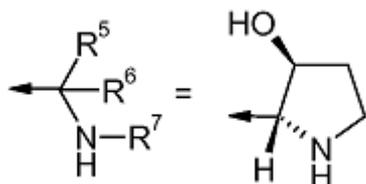
Tr por CLEM = 1,39 min; EM m/z 305 [M+H]<sup>+</sup> Usando y N-Boc-D-leucina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 5-45 %.

**48. 4-[2-[(1R)-1-Amino-2,2-dimetilpropil]-1H-benzimidazol-5-il]benzonitrilo**

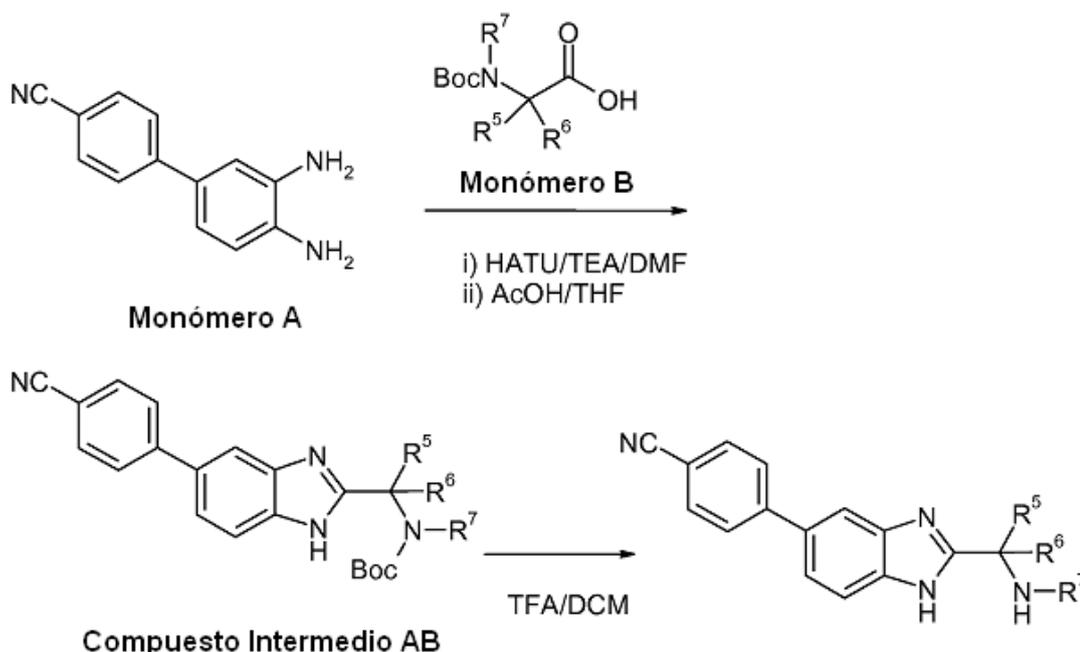
Tr por CLEM = 1,38 min; EM m/z 305 [M+H]<sup>+</sup> Usando N-Boc-*tert*-D-leucina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 10-45 %.

**49. 4-[2-[(2S,4S)-4-Hidroxipirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il]benzonitrilo**

Tr por CLEM = 1,32 min; EM m/z 305 [M+H]<sup>+</sup> Usando N-Boc-cis-4-hidroxi-L-prolina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 10-50 %.

**50. 4-{2-[(2R,3S)-3-Hidroxi-pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}benzonitrilo**

Tr por CLEM = 1,32 min; EM m/z 305 [M+H]<sup>+</sup> Usando N-Boc-trans-3-hidroxi-L-prolina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 10-40 %.

**Protocolo de la Biblioteca 5****5 Etapa 1**

Una solución 0,25 M del Monómero B en DMF (500  $\mu$ l, 125  $\mu$ mol) se añadió a una solución 0,25 M del Monómero A en DMF (500  $\mu$ l, 125  $\mu$ mol) seguido por HATU (125  $\mu$ mol) y TEA (18  $\mu$ l, 125  $\mu$ mol). La reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La reacción se concentró al vacío y se añadió una mezcla de disolventes de AcOH:THF (1:5, 1 ml) al residuo. La reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas, se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (500  $\mu$ l) y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (Biotage Quad-III) eluyendo con acetona al 20 % en hexano para proporcionar el compuesto intermedio AB.

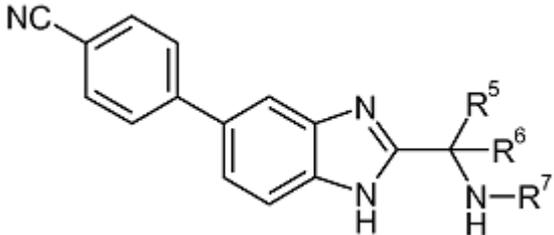
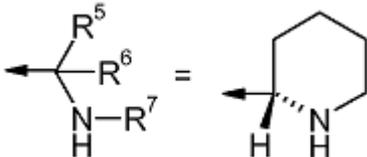
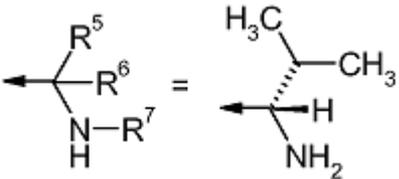
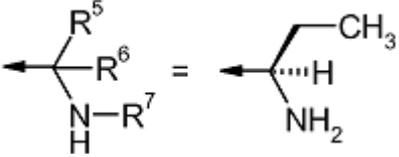
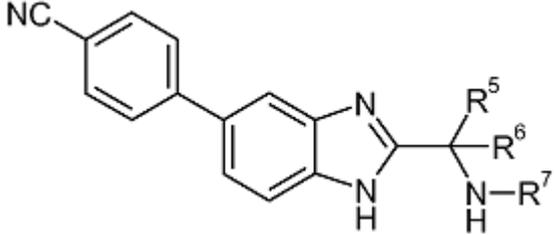
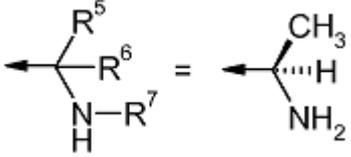
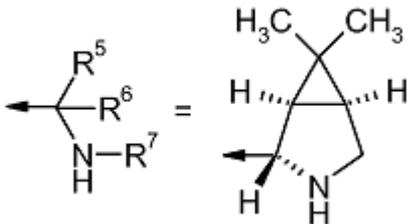
**Etapa 2**

El Compuesto Intermedio AB se disolvió en DCM (800  $\mu$ l), se enfrió a 5-10 °C y se añadió TFA (200  $\mu$ l). la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de concentración al vacío. El residuo se disolvió en una solución de TEA al 20 % en DMF (1 ml). Se retiró una alícuota de 10  $\mu$ l, se diluyó hasta 200  $\mu$ l con DMSO y se purificó usando HPLC preparativa para proporcionar los compuestos finales.

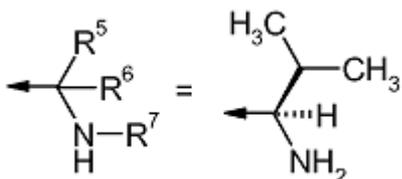
**CLEM QC:** Columna: RESTEK C18 2,1 x 30 mm 3  $\mu$ m, fase móvil de A: ácido fórmico al 0,05 % en agua; fase móvil de B: Acetonitrilo. Gradiente inicial de B al 2 %; 0,75 min para B al 2 %, 1,00 min para B al 10 %, 2,00 min para B al 98 %, 2,90 min para B al 2 %, 3,00 min para B al 2 %. Caudal de 1,5 ml/min.

**HPLC Preparativa:** XBRIDGE C18 (250 x 19 mm, 51  $\mu$ ) o (50 x 19 mm, 5 $\mu$ ); fase móvil de A: acetonitrilo, fase móvil de B: NH<sub>3</sub> al 0,1 % en agua, durante un tiempo de gradiente de 7, 18, 22, 23 o 24 minutos; caudal entre 16-20 ml/min; eluyendo con un gradiente específico para cada compuesto (véase la tabla).

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el **Protocolo de la Biblioteca 5** usando 3',4'-diaminobifenil-4-carbonitrilo (**Preparación 82**) y el aminoácido apropiado para el Monómero B tal como se describe.

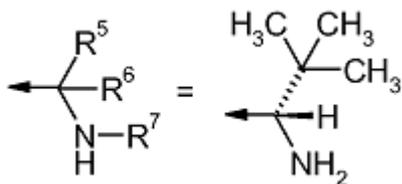
|                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      |                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>51. 4-{2-[(2S)-Piperidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}benzonitrilo</b>                                |                                                                                                                                                                                                                             |
|                       | Tr por CLEM = 1,34 min; EM m/z 303 [M+H] <sup>+</sup> Usando ácido (S)-1-N-Boc-piperidin-2-carboxílico y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 10-45 %.                                                             |
| <b>52. 4-{2-[(1S)-1-amino-2-metilpropil]-1H-benzimidazol-5-il}benzonitrilo</b>                         |                                                                                                                                                                                                                             |
|                       | Tr por CLEM = 1,35 min; EM m/z 291 [M+H] <sup>+</sup> Usando N-Boc-L-valina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 10-45 %.                                                                                        |
| <b>53. 4-{2-[(1R)-1-aminopropil]-1H-benzimidazol-5-il}benzonitrilo</b>                                 |                                                                                                                                                                                                                             |
|                     | Tr por CLEM = 1,33 min; EM m/z 277 [M+H] <sup>+</sup> Usando ácido (R)-N-Boc-2-aminobutírico y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 10-40 %.                                                                       |
|                    |                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>54. 4-{2-[(1R)-1-aminoetil]-1H-benzimidazol-5-il}benzonitrilo</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                             |
|                     | Tr por CLEM = 1,30 min; EM m/z 263 [M+H] <sup>+</sup> Usando N-Boc-D-alanina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 10-45 %.                                                                                       |
| <b>55. 4-{2-[(1R,2S,5S)-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}benzonitrilo</b> |                                                                                                                                                                                                                             |
|                     | Tr por CLEM = 1,37 min; EM m/z 329 [M+H] <sup>+</sup> Usando ácido (1R,2S,5S)-3-( <i>terc</i> -butoxicarbonil)-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 10-60 %. |

**56. 4-[2-[(1R)-1-amino-2-metilpropil]-1H-bencimidazol-5-il]benzonitrilo**



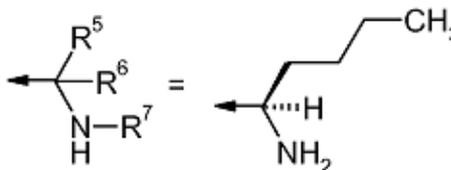
Tr por CLEM = 1,35 min; EM m/z 291 [M+H]<sup>+</sup> Usando N-Boc-D-valina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 10-45 %.

**57. 4-[2-[(1S)-1-amino-2,2-dimetilpropil]-1H-bencimidazol-5-il]benzonitrilo**

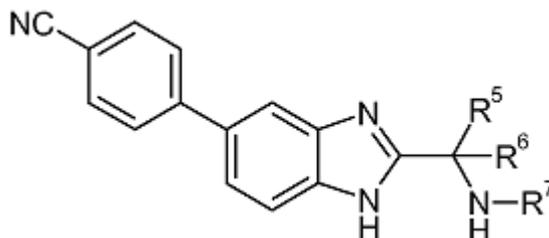


Tr por CLEM = 1,38 min; EM m/z 305 [M+H]<sup>+</sup> Usando N-Boc-L-*terc*-leucina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 10-50 %.

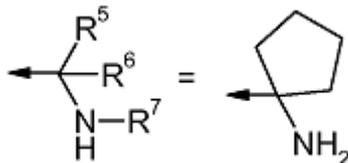
**58. 4-[2-[(1R)-1-aminopentil]-1H-bencimidazol-5-il]benzonitrilo**



Tr por CLEM = 1,40 min; EM m/z 305 [M+H]<sup>+</sup> Usando N-Boc-D-norleucina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 5-50 %.

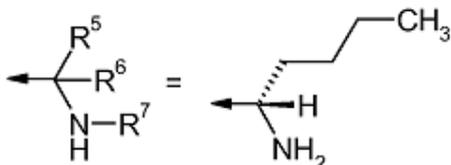


**59. 4-[2-(1-aminociclopentil)-1H-bencimidazol-5-il]benzonitrilo**



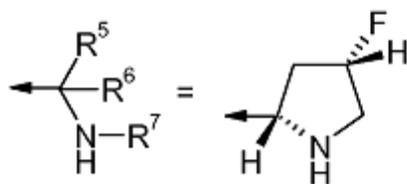
Tr por CLEM = 1,33 min; EM m/z 303 [M+H]<sup>+</sup> Usando N-Boc-cicloleucina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 10-60 %.

**60. 4-[2-[(1S)-1-aminopentil]-1H-bencimidazol-5-il]benzonitrilo**

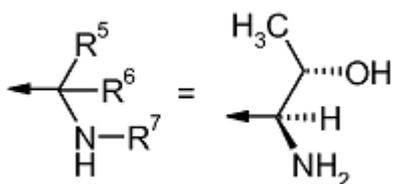


Tr por CLEM = 1,40 min; EM m/z 305 [M+H]<sup>+</sup> Usando N-Boc-L-norleucina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 5-50 %.

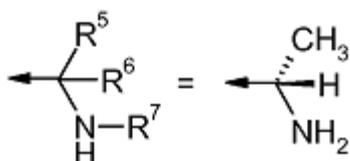
**61. 4-[2-[(2S,4S)-4-fluoropirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il]benzonitrilo**



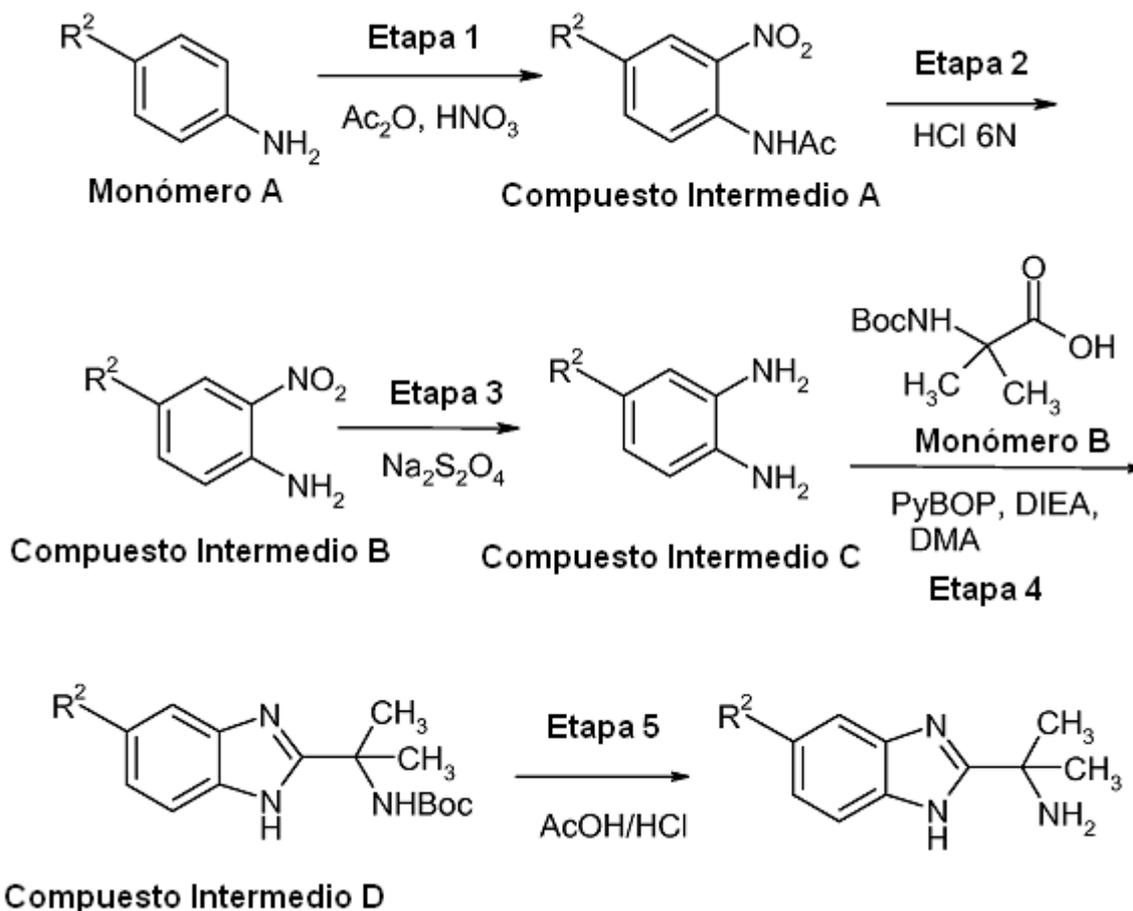
Tr por CLEM = 1,32 min; EM m/z 307 [M+H]<sup>+</sup> Usando N-Boc-cis-4-fluoro-L-prolina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 10-50 %.

**62. 4-{2-[(1S,2S)-1-amino-2-hidroxiopropil]-1H-bencimidazol-5-il}benzonitrilo**

Tr por CLEM = 1,39 min; EM m/z 339 [M+H]<sup>+</sup> Usando N-Boc-D-treonina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 10-40 %.

**63. (Este Ejemplo se omite de forma intencionada)****64. 4-{2-[(1S)-1-aminoetil]-1H-bencimidazol-5-il}benzonitrilo**

Tr por CLEM = 1,29 min; EM m/z 263 [M+H]<sup>+</sup> Usando N-Boc-L-alanina y un gradiente de HPLC de compuesto orgánico al 10-40 %.

**Protocolo de la Biblioteca 6****5 Etapa 1**

Se añadió anhídrido acético (500  $\mu$ l) al Monómero A (150  $\mu$ mol, 1 equiv.) seguido por HNO<sub>3</sub> concentrado (120  $\mu$ l) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió agua con hielo (1 ml) seguido por hidróxido de amonio (500  $\mu$ l) para alcanzar un pH = 9. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 1 ml), la fase orgánica se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto intermedio A.

**Etapa 2**

Al compuesto intermedio A en bruto se le añadió HCl 6 N (500 µl) y la reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de enfriar, se añadió hidróxido amónico (500 µl) para alcanzar un pH = 9 y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 1 ml). las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto intermedio B.

**Etapa 3**

Al compuesto intermedio B en bruto (125 µmol) se le añadió dioxano (1 ml) seguido por una solución 2 M de carbonato potásico en agua (300 µl, 10 µmol), una solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 2,08 M en agua (300 µl, 625 µmol) y una solución 0,033 M de metilo viológeno en agua (300 µl, 10 µmol). La reacción se agitó a 30 °C durante 16 horas. La reacción se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml), la fase orgánicas se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto intermedio C.

**Etapa 4**

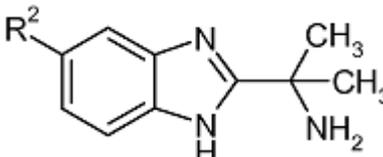
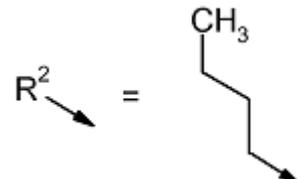
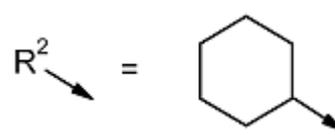
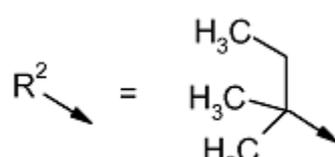
Se añadió DMA (800 µl) a ácido N-boc-2-amino-isobutírico (100 µmol) y PyBOP (55 mg, 110 µmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 30 minutos. Una solución del compuesto intermedio C en bruto en DMA (400 µl) se añadió a la reacción seguido por DIEA (75 µl, 300 µmol). La reacción se agitó a 30 °C durante 16 horas antes de concentración al vacío para proporcionar el compuesto intermedio D.

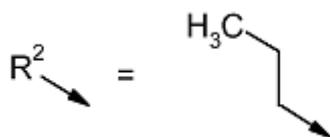
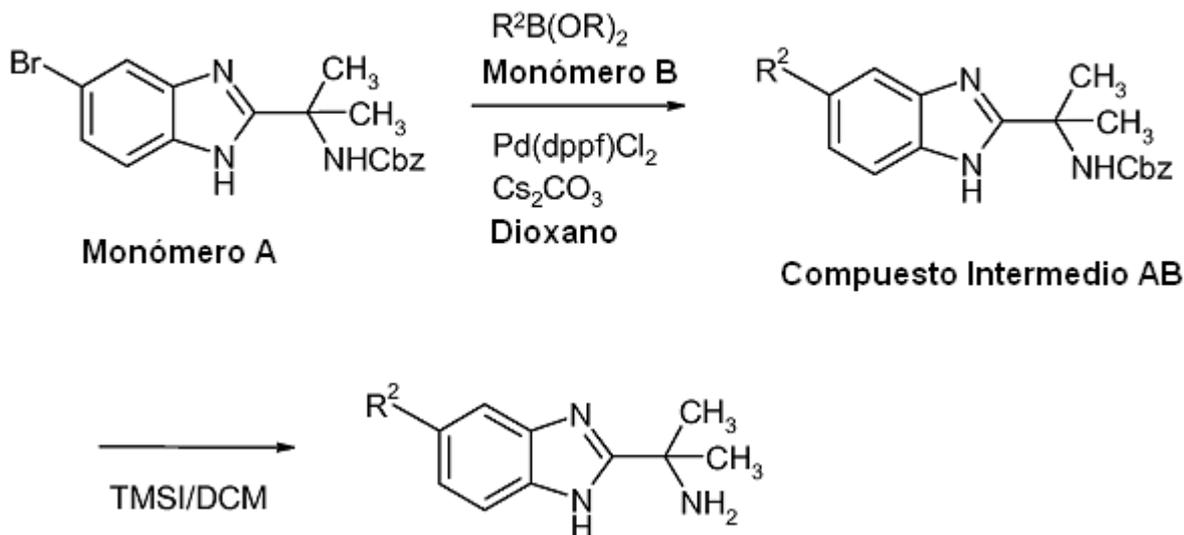
**Etapa 5**

Al compuesto intermedio D en bruto (75 µmol) se añadió ácido acético (400 µmol) seguido por HCl 6 N (150 µl). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se purificó usando HPLC preparativa para proporcionar los compuestos finales.

**CLEM QC:** Columna Welch XB-C18 2,1 x 50 mm 5 µm, fase móvil de A: Acetonitrilo; fase móvil de B: TFA al 0,05 %.

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el **Protocolo de la Biblioteca 6** y se aislaron en forma de sus sales de TFA. La anilina apropiada para el Monómero B se usó tal como se describe.

|                                                                                      |                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                                                                                               |
| <p><b>65.</b> 2-(5-Butil-1 H-bencimidazol-2-il)propan-2-amina</p>                    | <p>Tr por CLEM = 2,48 min; EM m/z 232 [M+H]<sup>+</sup> Usando 4-n-butilanilina.</p>                                          |
|   |                                                                                                                               |
| <p><b>66.</b> 2-(5-Ciclohexil-1 H-bencimidazol-2-il)propan-2-amina</p>               | <p>Tr por CLEM = 2,39 min; EM m/z 258 [M+H]<sup>+</sup> Usando 4-ciclohexilanilina.</p>                                       |
|   |                                                                                                                               |
| <p><b>67.</b> (Este Ejemplo se omite de forma intencionada )</p>                     |                                                                                                                               |
| <p><b>68.</b> 2-[5-(2-Metilbutan-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]propan-2-amina</p>       | <p>Tr por CLEM = 2,29 min; EM m/z 246 [M+H]<sup>+</sup><br/>Usando 4-(1,1-dimetilpropil)anilina (<b>Preparación 100</b>).</p> |
|   |                                                                                                                               |

**69. 2-(5-Propil-1H-benzimidazol-2-il)propan-2-amina**Tr por CLEM = 2,30 min; EM m/z 218 [M+H]<sup>+</sup> Usando 4-propilanilina.**Protocolo de la Biblioteca 7****Etapas 1**

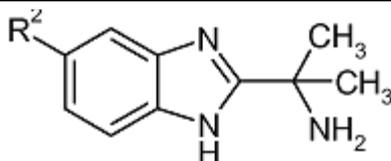
- 5 Al Monómero B (150  $\mu\text{mol}$ ) se añadió una solución 0,2 M de [1-(5-bromo-1H-benzimidazol-2-il)-1-metil-etil]carbamato de bencilo (**Preparación 27**, 500  $\mu\text{l}$ , 100  $\mu\text{mol}$ ) en dioxano seguido por carbonato de cesio (147 mg, 450  $\mu\text{mol}$ ), agua (30  $\mu\text{l}$ ) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (25 mg, 30  $\mu\text{mol}$ ). La reacción se agitó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Después de enfriar, la reacción se concentró al vacío y se purificó usando HPLC preparativa para proporcionar el **Compuesto Intermedio AB**.

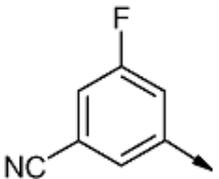
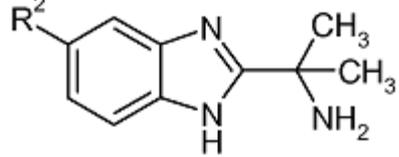
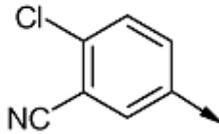
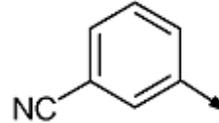
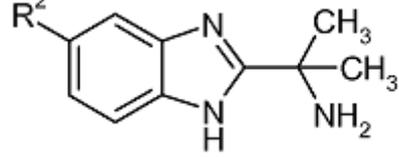
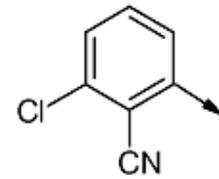
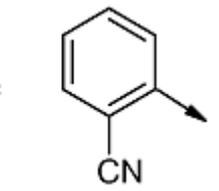
**10 Etapas 2**

El **Compuesto Intermedio AB** se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió TMSI (75  $\mu\text{l}$ , 108 mg). La reacción se agitó a 30 °C durante 1 hora antes de la adición de agua (100  $\mu\text{l}$ ) y MeOH (500  $\mu\text{l}$ ). La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar los compuestos finales.

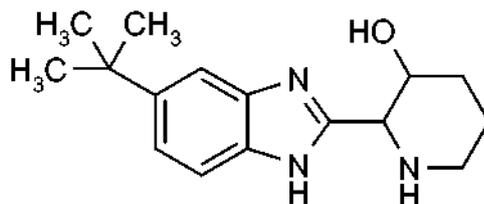
**CLEM QC:** Columna Welch XB-C18 2,1 x 50 mm 5  $\mu\text{m}$ , fase móvil de A: Acetonitrilo; fase móvil de B: TFA al 0,05 %.

- 15 Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el **Protocolo de la Biblioteca 7** y se aislaron en forma de sus sales de TFA. El ácido borónico o éster de boronato apropiado se usó para el Monómero B tal como se describe.



|                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>70. 3-[2-(1-Amino-1-metiletil)-1H-bencimidazol-5-il]-5-fluorobenzonitrilo</b></p> <p><math>R^2 \rightarrow =</math> </p>  | <p>Tr por CLEM = 2,29 min; EM m/z 295 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando ácido (3-ciano-5-fluorofenil)borónico.</p>                              |
|                                                                                                                                |                                                                                                                                               |
| <p><b>71. 5-[2-(1-Amino-1-metiletil)-1H-bencimidazol-5-il]-2-clorobenzonitrilo</b></p> <p><math>R^2 \rightarrow =</math> </p>   | <p>Tr por CLEM = 2,39 min; EM m/z 311 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando ácido (3-ciano-4-clorofenil)borónico.</p>                               |
| <p><b>72. 3-[2-(1-Amino-1-metiletil)-1H-bencimidazol-5-il]benzonitrilo</b></p> <p><math>R^2 \rightarrow =</math> </p>          | <p>Tr por CLEM = 2,06 min; EM m/z 277 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando ácido (3-cianofenil)borónico.</p>                                       |
|                                                                                                                              |                                                                                                                                               |
| <p><b>73. 2-[2-(1-Amino-1-metiletil)-1H-bencimidazol-5-il]-6-clorobenzonitrilo</b></p> <p><math>R^2 \rightarrow =</math> </p> | <p>Tr por CLEM = 2,48 min; EM m/z 311 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando 2-cloro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo.</p> |
| <p><b>74. 2-[2-(1-Amino-1-metiletil)-1H-bencimidazol-5-il]benzonitrilo</b></p> <p><math>R^2 \rightarrow =</math> </p>         | <p>Tr por CLEM = 2,30 min; EM m/z 277 [M+H]<sup>+</sup></p> <p>Usando ácido (2-cianofenil)borónico.</p>                                       |

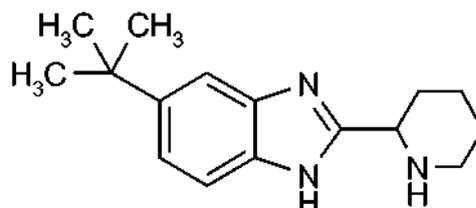
**Ejemplo 75****2-(5-*terc*-Butil-1H-bencimidazol-2-il)piperidin-3-ol**



Una solución 0,2 M de ácido 3-hidroxipiperidina-2-carboxílico (500  $\mu$ l, 100  $\mu$ mol) en DMA se añadió a una solución 0,2 M de 4-*tert*-butil-1,2-diaminobenceno (500  $\mu$ l, 100  $\mu$ mol) en DMA seguido de BOP (44 mg, 100  $\mu$ mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de concentración al vacío. Se añadió una mezcla de disolventes THF/AcOH (5/1, 1 ml) al residuo, y la reacción se calentó a 60 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío, se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó usando HPLC preparativa (XTERRA-C18 (250 x 19 mm, 10  $\mu$ m), fase móvil de A: Acetonitrilo, fase móvil de B: Acetato de amonio 10 mM en agua; eluyendo con un gradiente de un 10-70 % de material orgánico con un caudal de 16 ml/min durante 18 minutos) para proporcionar el compuesto del título. Tr por CLEM = 1,33 minutos EM m/z 274 [M+H]<sup>+</sup>

#### 10 Ejemplo 76

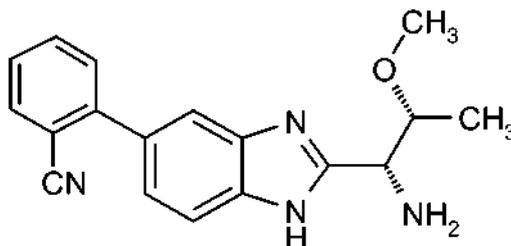
##### 5-*tert*-Butil-2-piperidin-2-il-1H-benzimidazol



El compuesto del título se puede preparar de acuerdo con el protocolo que se ha descrito para el Ejemplo 75 usando ácido piperidin-2-carboxílico y purificación usando HPLC preparativa como se ha descrito con un gradiente orgánico de un 10-65 %. Tr por CLEM = 1,28 minutos EM m/z 258 [M+H]<sup>+</sup>

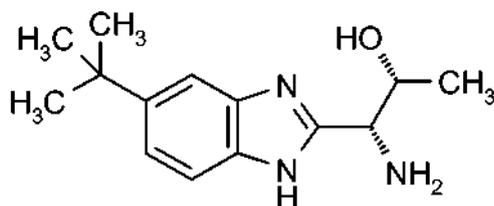
#### Ejemplo 77

##### 2-{2-[(1R,2R)-1-Amino-2-metoxipropil]-1H-benzimidazol-5-il}benzonitrilo



A 4-bromo-1,2-benzenodiamina (2,3 g, 12,3 mmol) y N-boc-O-metil-L-treonina (2,9 g, 12,3 mmol) se añadió DCM (100 ml) seguido de DIEA (3 ml, 17,5 mmol) y HATU (4,7 g, 12,3 mmol). La reacción se agitó a 30 °C durante 16 horas antes de concentración al vacío. Al residuo se le añadió AcOH (120 ml) y la reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se diluyó con una solución 2 M de LiOH en agua (250 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml), las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. el residuo se disolvió en dioxano para obtener una solución 0,075 M.

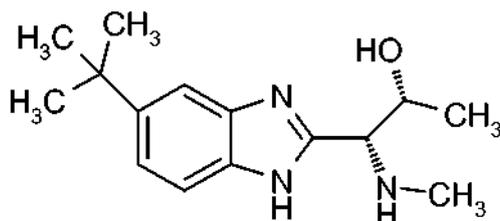
A una alícuota de esta solución (1 ml) se añadió carbonato de cesio (75 mg, 225  $\mu$ mol), ácido 2-cianofenilborónico (112,5  $\mu$ mol), agua (30  $\mu$ l), y se burbujeó nitrógeno durante 30 segundos. A continuación se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (6 mg, 7,5  $\mu$ mol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas antes de enfriar y filtrar. A continuación se añadió MeOH (200  $\mu$ l) seguido por HCl 4 M en dioxano (300  $\mu$ l) y la reacción se agitó a 30 °C durante 16 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó usando HPLC preparativa (Boston Symmetrix ODS-H; 150 x 30 mm x 5  $\mu$ m; fase móvil de A: Acetonitrilo, fase móvil de B: TFA al 0,225 % en agua; eluyendo con un gradiente de material orgánico al 22-52 %, durante 10 minutos con un caudal de 30 ml/min) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de TFA. Tr por CLEM = 2,42 minutos EM m/z 307 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 78****(1R,2R)-1-Amino-1-(5-*tert*-butil-1H-bencimidazol-2-il)propan-2-ol****Etapa 1**

- 5 A una solución agitada de 4-*tert*-butil-1,2-diaminobenceno (375 mg, 2,28 mmol) en dioxano (4 ml) se añadió una solución de N-Boc-L-treonina (500 mg, 2,28 mmol) en dioxano (4 ml) seguido de trietilamina (636  $\mu$ l, 456 mmol) y T3P (1520 mg, 2,40 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos seguido de calentamiento a 100 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc (50 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (40 ml). La fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con TBME al 15-100 % en heptanos para proporcionar [(1R,2R)-1-(5-*tert*-butil-1H-bencimidazol-2-il)-2-hidroxiopropil]carbamato de *tert*-butilo.

**Etapa 2**

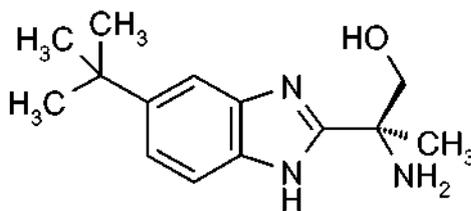
- 15 A [(1R,2R)-1-(5-*tert*-butil-1H-bencimidazol-2-il)-2-hidroxiopropil]carbamato de *tert*-butilo (105 mg, 0,302 mmol) se añadió DCM (5 ml) seguido de TFA (700  $\mu$ l) a 0 °C. Se permitió que la reacción se calentara a temperatura ambiente durante 4 horas antes de enfriar de nuevo a 0 °C e inactivando con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml). La mezcla se extrajo con DCM, la fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH:NH<sub>3</sub> (80:20:2) para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 28 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  ppm 1,20 (s, 3H), 1,35 (s, 9H), 4,00 (m, 1H), 4,37 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,50 (m, 1 H). CLEM (realización de 2 minutos) T<sub>r</sub> = 1,02 minutos EM m/z 246 [M-H]<sup>-</sup>

**Ejemplo 79****(1R,2R)-1-(5-*tert*-Butil-1H-bencimidazol-2-il)-1-(metilamino)propan-2-ol**

- 25 A una suspensión agitada de hidruro de litio y aluminio 2 M en THF (0,09 ml, 0,180 mmol) se añadió una solución del producto intermedio del **Ejemplo 78, Etapa 1**; [(1R,2R)-1-(5-*tert*-butil-1H-bencimidazol-2-il)-2-hidroxiopropil]carbamato de *tert*-butilo (50 mg, 0,15 mmol) en THF (2 ml) gota a gota a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se calentó reflujo durante 18 horas. La reacción se enfrió, se inactivó mediante la adición de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O en porciones seguido de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y THF (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La suspensión se filtró a través de Arbocel y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice dos veces eluyendo ambas veces con DCM:MeOH:NH<sub>3</sub> a 90:10:1 para proporcionar el compuesto del título. Tr por CLEM = 1,80 minutos EM m/z 262 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 80**

- 35 **(2S)-2-Amino-2-(5-*tert*-butil-1H-bencimidazol-2-il)propan-1-ol**

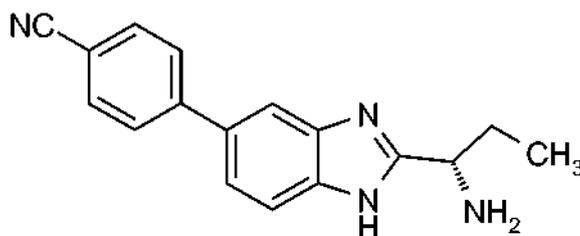


A una solución de [(1S)-1-(5-*tert*-butil-1H-benzimidazol-2-il)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de *tert*-butilo (**Preparación 26**, 94 mg, 0,27 mmol) en dioxano (3 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (4 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se concentró al vacío, formando azeótropos con tolueno (2 x 10 ml) para proporcionar un sólido gomoso. El residuo se trituró con TBME (15 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de bis HCl (90 mg, 83 %). Microanálisis: Teórico C: 52,66 %; H: 6,58 %; N: 13,17 %. Encontrado: C: 51,11 %; H: 7,31 %; N: 12,37 %.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,34 (s, 9H), 1,70 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 7,40 (m, 1 H), 7,55 (m, 2H), 8,80 (s a, 4H).

## 10 Ejemplo 81

### 4-{2-[(1S)-1-Aminopropil]-1H-benzimidazol-5-il}benzonitrilo



## Método 1

### Etapas 1

15 A una solución agitada de ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)butanoico (391 mg, 1,92 mmol) en acetonitrilo (6 ml) a 0 °C se añadió NMM (0,30 ml, 2,7 mmol) seguido de cloroformiato de isobutilo (0,25 ml, 1,00 mmol) gota a gota durante 15 minutos. Esta solución se añadió gota a gota a 3',4'-diaminobifenil-4-carbonitrilo (**Preparación 82**, 401 mg, 1,92 mmol) en acetonitrilo (4 ml) a 0 °C durante 15 minutos, y se permitió que la reacción se calentara a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y solución acuosa de ácido cítrico al 5 % (12,5 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5 % (2 x 12,5 ml). La fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío.

### Etapas 2

25 A este residuo se añadió AcOH (6 ml) y se permitió que la reacción se agitara a temperatura ambiente durante 4 días. La reacción se diluyó con solución acuosa de carbonato potásico al 10 % (5 ml) y EtOAc (10 ml). La fase orgánica se recogió y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-50 % en heptanos.

### Etapas 3

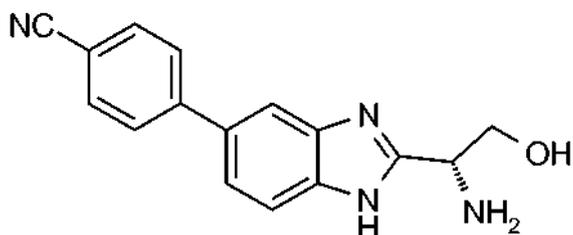
30 El residuo se disolvió en dioxano (10 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (8,8 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó usando un cartucho de SCX eluyendo con MeOH seguido de NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. El aceite resultante se purificó adicionalmente usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH:NH<sub>3</sub> a 90:10:1 para proporcionar un sólido de color blanco que se trituró en éter para proporcionar el compuesto del título (215 mg, 45 %).

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 0,85 (t, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 3,90 (m, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,80 (s a, 1 H), 7,85 (m, 4H).

CLEM (realización de 5 minutos) T<sub>r</sub> = 1,44 minutos EM m/z 277 [M+H]<sup>+</sup>

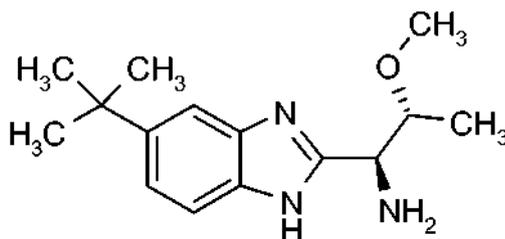
## Ejemplo 82

## 4-{2-[(1R)-1-Amino-2-hidroxietil]-1H-bencimidazol-5-il}benzonitrilo



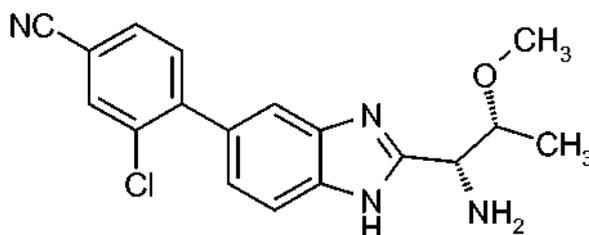
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Método 1** usando ácido (S)-3-(*terc*-butoxicarbonil)-2,2-dimetiloxazolidina-4-carboxílico y 3',4'-diaminobifenil-4-carbonitrilo (Preparación 82). El residuo se purificó a través de un cartucho de SCX seguido por cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con MeCN al 0-60 % en agua.

CLEM (realización de 2 minutos)  $T_r = 0,77$  minutos EM  $m/z$  279  $[M+H]^+$

**Ejemplo 83****(1 S,2R)-1-(5-*terc*-Butil-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxipropan-1-amina**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Método 1** usando N-Boc-alo-O-Metil-D-treonina y 4-(*terc*-butil)benzeno-1,2-diamina. El residuo se disolvió en MeOH y se purificó a través de un cartucho de SCX eluyendo con MeOH seguido de  $NH_3$  7 N en MeOH (120 mg, 84 %).

CLEM (realización de 5 minutos)  $T_r = 1,47$  minutos EM  $m/z$  262  $[M+H]^+$

**Ejemplo 84****4-{2-[(1R,2R)-1-Amino-2-metoxipropil]-1H-bencimidazol-5-il}-3-clorobenzonitrilo****Método 2**

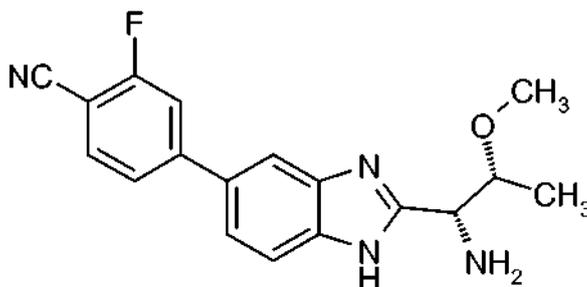
20 A [(1R,2R)-1-(5-bromo-1H-benzimidazol-2-il)-2-metoxipropil]carbamato de *terc*-butilo (**Preparación 22**, 400 mg, 1,04 mmol) en THF/agua (8 ml/2 ml) se añadió 2-(2-cloro-4-cianofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (411 mg, 1,56 mmol) y carbonato sódico (275 mg, 2,60 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió dicloro [1,1' bis(di-*terc*-butilfosfino)]ferroceno paladio (II) (18 mg, 0,031 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con MeOH (100 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). La solución orgánica se lavó con agua  
25 (20 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice y se disolvió en HCl 4 M en dioxano (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de la adición de solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (20 ml), y extracción en EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con acetonitrilo al 0-30 % en ácido fórmico al 0,1 % en agua  
30 para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de formiato (98 mg, 28 %).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  ppm 1,20 (d, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 4,26 (d, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,70 (m, 2H), 7,77 (d, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,40 (s a, 1 H).

CLEM (4, realización de 5 minutos)  $T_r$  = 1,84 minutos EM m/z 341  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Ejemplo 85

##### 5 4-{2-[(1R,2R)-1-Amino-2-metoxipropil]-1H-bencimidazol-5-il}-2-fluorobenzonitrilo

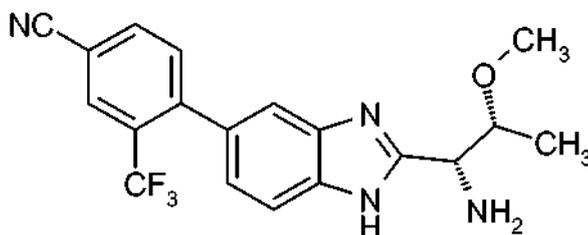


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Método 2** usando ácido 3-fluoro-4-cianofenilborónico e isopropanol para inactivar la primera etapa y se filtró a través de Celite. El residuo final se purificó usando cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con acetonitrilo al 0-40 % en ácido fórmico al 0,1 % en agua para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de formiato (212 mg, 51 %).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  ppm 1,39 (d, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,87 (m, 1H), 4,32 (d, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,65 (m, 3H), 7,83 (m, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,40 (s a, 1 H).

#### Ejemplo 86

##### 15 4-{2-[(1,1R,2R)-1-Amino-2-metoxipropil]-1H-benzimidazol-5-il}-3-(trifluorometil)-benzonitrilo

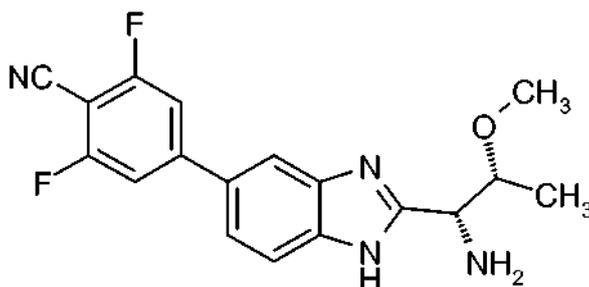


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Método 2** usando 2-[4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**Preparación 102**) y se aisló en forma de la sal de formiato.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  ppm 1,18 (d, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,93 (m, 1H), 4,37 (d, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H). CLEM (realización de 4,5 minutos)  $T_r$  = 1,91 minutos EM m/z 375  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Ejemplo 87

##### 20 4-{2-[(1R,2R)-1-Amino-2-metoxipropil]-1H-benzimidazol-5-il}-2,6-difluorobenzonitrilo

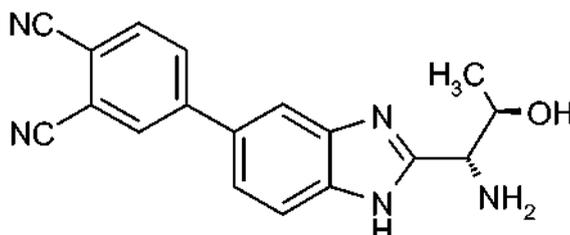


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Método 2** usando 2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (**Preparación 103**). El residuo se purificó usando cromatografía en columna en fase inversa eluyendo de MeCN al 5 % en agua (ácido fórmico al 0,1 %) a MeCN al 100 % con ácido fórmico al 0,1 %.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,17 (d, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,83-3,93 (m, 1H), 4,33 (d, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,43 (s a, 1 H).

#### Ejemplo 88

##### 4-{2-[(1R,2R)-1-Amino-2-hidroxiopropil]-1H-benzimidazol-5-il}benceno-1,2-dicarbonitrilo



5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Método 2** usando (4R,5R)-4-(5-bromo-1H-benzimidazol-2-il)-2,2,5-trimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (**Preparación 21**) y ácido 3,4-dicianofenilborónico (**Preparación 104**). después de la etapa de formación del enlace de amida, el residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 40-80 % en heptanos. El residuo final se purificó usando cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con acetonitrilo al 5-70 % en ácido fórmico al 0,1 % en agua para proporcionar la sal de formiato.

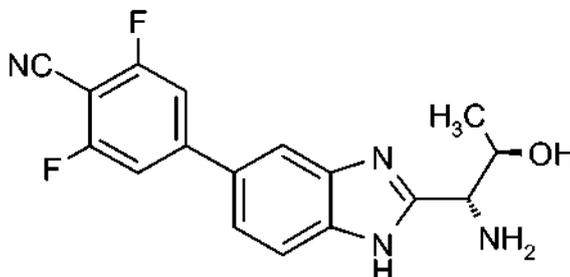
10

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,20 (d, 3H), 4,13-4,27 (m, 2H), 7,64-7,66 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,01-8,03 (m, 1 H), 8,15 (m, 1 H), 8,31 (s, 1 H).

Tr por CLEM = 1,82 minutos EM m/z 318 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 89

##### 4-{2-[(1R,2R)-1-Amino-2-hidroxiopropil]-1H-benzimidazol-5-il}-2,6-difluorobenzonitrilo



20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Método 2** usando (4R,5R)-4-(5-bromo-1H-benzimidazol-2-il)-2,2,5-trimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (**Preparación 21**) y ácido 3,5-difluoro-4-cianofenilborónico (**Preparación 105**). Después de la etapa de formación del enlace de amida, el residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30-60 % en heptanos. El residuo final se purificó usando cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con acetonitrilo al 5-100 % en ácido fórmico al 0,1 % en agua para proporcionar la sal de formiato.

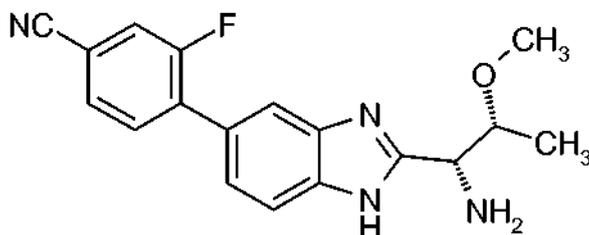
25

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,20 (d, 3H), 4,21-4,30 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,61 (s, 1 H), 7,64-7,66 (m, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H).

Tr por CLEM = 1,80 minutos EM m/z 329 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 90

##### 4-{2-[(1R,2R)-1-Amino-2-metoxipropil]-1H-benzimidazol-5-il}-3-fluorobenzonitrilo



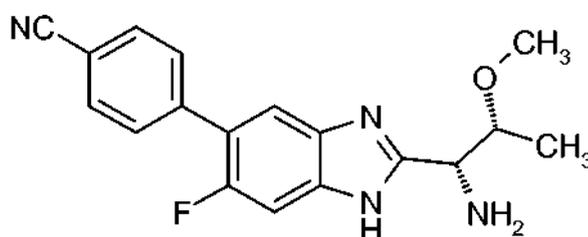
A [(1R,2R)-1-(5-bromo-1H-benzimidazol-2-il)-2-metoxipropil]carbamato de *terc*-butilo (**Preparación 22**, 120 mg, 0,312 mmol) en THF/agua (5 ml/1 ml) se añadió ácido 2-fluoro-4-cianofenilborónico (77 mg, 0,531 mmol) y carbonato sódico (83 mg, 0,780 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió dicloro [1,1' bis(di-*terc*-butilfosfino)]ferroceno paladio (II) (6 mg, 0,00937 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió y se filtró a través de Celite. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice y se disolvió en una mezcla de TFA y DCM (1 ml/5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de concentrar al vacío. El residuo se purificó por filtración a través de Amberlist-21 seguido por cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con acetonitrilo al 0-40 % en ácido fórmico al 0,1 % en agua para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de formiato (32 mg, 30 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,18 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,87 (s a, 1 H), 4,32 (s a, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 7,65-7,80 (m, 4H), 7,87 (s a, 1 H).

CLEM (4, realización de 5 minutos) T<sub>r</sub> = 1,79 minutos EM m/z 325 [M+H]<sup>+</sup>

### 15 Ejemplo 91

#### 4-{2-[(1R,2R)-1-Amino-2-metoxipropil]-6-fluoro-1H-benzimidazol-5-il}benzonitrilo



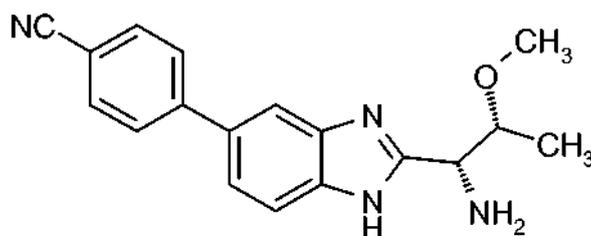
Se añadió cloroformiato de isobutilo (0,17 g, 0,125 mmol) a una mezcla enfriada de N-(*terc*-butoxicarbonil)-O-metil-L-treonina (**Preparación 51**, 0,28 g, 0,12 mmol) y NMM (0,137 g, 0,135 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora y a continuación se añadió gota a gota a una solución enfriada de 4',5'-diamino-2'-fluorobifenil-4-carbonitrilo (**Preparación 76**, 0,28 g, 0,12 mmol) a -78 °C y se agitó a esa temperatura durante 3 horas. La reacción se repartió entre EtOAc (70 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml), la fase orgánica se recogió y se concentró al vacío para proporcionar un residuo de color marrón que se disolvió en AcOH (5 ml) y se calentó a 40 °C durante 2 días seguido a 50 °C durante 1 día. La reacción se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar un sólido de color beige que se disolvió en TFA/DCM (0,2 ml/3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se repartió entre una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y EtOAc (30 ml). La fase orgánica se recogió y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en ácido fórmico al 0,5 % en agua seguido por elución a través de un cartucho de SCX para proporcionar el compuesto del título que contiene una cierta cantidad del otro diastereómero.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,08 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,82 (m, 1H), 4,36-4,50 (m, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,69 (m, 1 H), 7,76 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 8,40 (s a, 1 H).

CLEM (4, realización de 5 minutos) T<sub>r</sub> = 1,80 minutos EM m/z 325 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 92

#### 35 4-{2-[(1R,2R)-1-Amino-2-metoxipropil]-1H-benzimidazol-5-il}benzonitrilo

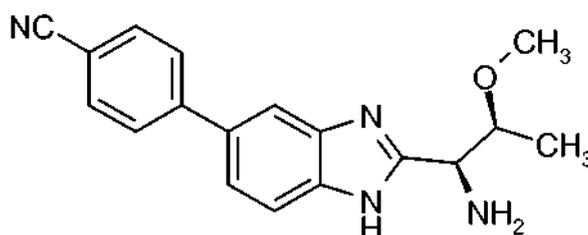


A una solución agitada de N-(*terc*-butoxicarbonil)-O-metil-L-treonina (**Preparación 51**, 1,696 g, 7,27 mmol) en acetonitrilo (25 ml) a 0 °C se añadió NMM (1,12 ml, 10,2 mmol) seguido de cloroformiato de isobutilo (0,943 ml, 7,27 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a 0 °C durante 35 minutos formando un precipitado de color blanco (sal de NMM.HCl). Esta suspensión se añadió gota a gota filtrando a través de un tapón de lana de algodón a una solución de 3',4'-diaminobifenil-4-carbonitrilo (**Preparación 82**, 1,521 g, 7,271 mmol) en acetonitrilo (25 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y ácido cítrico

acuoso al 5 % (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó adicionalmente con ácido cítrico acuoso al 5 % (50 ml), salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOH (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La reacción se concentró hasta sequedad y se repartió entre solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (50 ml) y EtOAc (100 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-50 % en heptanos para proporcionar una espuma de color naranja/marrón que se disolvió en HCl 4 M en dioxano (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró al vacío y se diluyó con NaOH 4 M a pH 9. la solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml), las fases orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH: $\text{NH}_3$  a 95:5:0,5 para proporcionar el compuesto del título (1 g, 46 %).  
 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1,20 (d, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 4,25 (m, 1 H), 7,45 (d, 2H), 7,60-7,75 (m, 6H). CLEM (realización de 5 minutos)  $T_r = 1,44$  minutos EM  $m/z$  307  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### Ejemplo 93

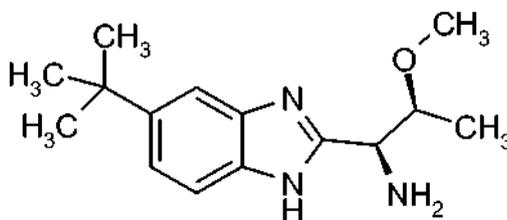
#### 4-{2-[(1S,2S)-1-Amino-2-metoxipropil]-1H-benzimidazol-5-il}benzonitrilo



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método 1 usando *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*O*-metil-*D*-treonina. El residuo se purificó usando HPLC preparativa.  
 CLEM (realización de 5 minutos)  $T_r = 1,48$  minutos EM  $m/z$  307  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### Ejemplo 94

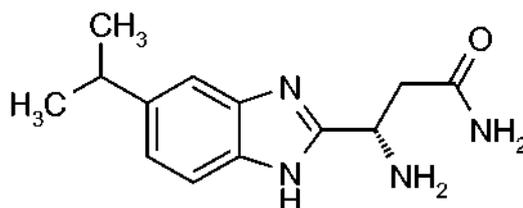
#### (1S,2S)-1-(5-*tert*-Butil-1H-benzimidazol-2-il)-2-metoxipropan-1-amina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Método 1 usando *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*O*-metil-*D*-treonina y 4-*tert*-butil-1,2-diaminobenceno. El residuo se purificó por elución a través de un cartucho de SCX con MeOH seguido de  $\text{NH}_3$  2 M en MeOH seguido por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH: $\text{NH}_3$  a 90:10:1.  
 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1,00 (m, 3H), 1,25 (s, 9H), 3,20 (s, 3H), 3,60 (m, 1 H), 3,95 (m, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,20-7,35 (s a, 2H), 11,90 (s a, 1 H).  
 CLEM (realización de 5 minutos)  $T_r = 1,36$  minutos EM  $m/z$  260  $[\text{M}-\text{H}]^-$

### Ejemplo 95

#### (3S)-3-Amino-3-[5-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-2-il]propanamida



Se añadieron nitruro de magnesio (137 mg, 1,36 mmol) y metanol (5 ml) a (3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(5-

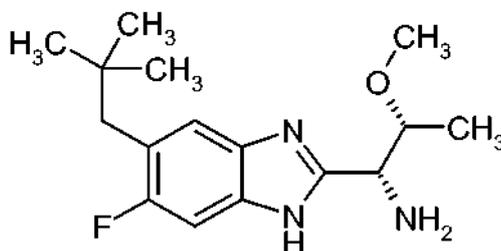
isopropil-1H-bencimidazol-2-il)propanoato de bencilo (**Preparación 36**, 85 mg, 0,194 mmol) en un tubo sellado, y la reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl diluido y se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa y se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió HCl 4 N en dioxano (5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó a través de un cartucho de SCX-2 para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 40 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ ppm 2,04 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,20-3,40 (m, 3H), 4,50 (s, 1 H), 7,20-7,38 (m, 2H), 7,42 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H).

CLEM (realización de 20 minutos) T<sub>r</sub> = 7,54 minutos EM m/z 247 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 96

#### (1R,2R)-1-[5-(2,2-Dimetilpropil)-5-fluoro-1H-bencimidazol-2-il]-2-metoxipropan-1-amina



### Método 3

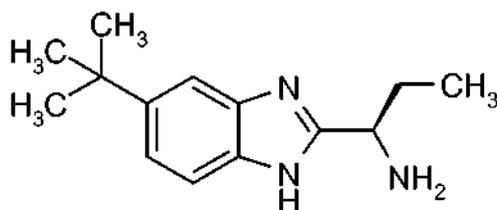
A una suspensión de Boc-Thr(Me)-OH (23,8 mg, 0,102 mmol) en acetonitrilo (0,4 ml) se añadió 4-metilmorfolina (0,025 ml, 0,23 mmol) y cloruro de isobutilo (0,014 ml, 0,11 mmol). Después de agitación durante 45 minutos, se añadió 4-fluoro-5-neopentilbencen,-1,2-diamina (**Preparación 73**, 22 mg, 0,11 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas. La solución se concentró al vacío, se volvió a disolver en ácido acético (0,4 ml, 7 mmol) y se calentó a 65 °C durante 5 horas. Después de la refrigeración, la solución se concentró al vacío, se volvió a disolver en cloruro de metileno y se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (2x). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % /hexanos para proporcionar el bencimidazol protegido en forma de un aceite transparente. El aceite se disolvió en cloruro de metileno (3 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6 mmol). Después de agitación durante 2 horas, la solución se concentró al vacío, se volvió a disolver en cloruro de metileno y se trató con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de CMA80 al 0-100 % /cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 0,93 (s, 9H), 1,00 (d, 3H), 2,61 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,68 (m, 1 H), 3,97 (d, 1 H), 7,27 (m, 2H).

Tr por CLEM = 1,16 minutos EM m/z 294 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 97

#### (1R)-1-(5-terc-Butil-1H-benzimidazol-2-il)propan-1-amina

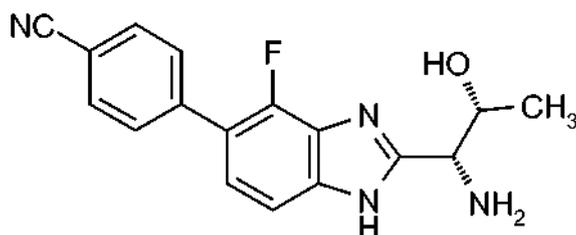


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Método 3** usando 4-terc-butyl-1,2-diaminobenceno y ácido (terc-butoxicarbonil)-D-2-aminobutírico.

CLEM (realización de 2 minutos) T<sub>r</sub> = 0,75 minutos EM m/z 232 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 98

## 4-{2-[(1R,2R)-1-Amino-2-hidroxiopropil]-4-fluoro-1H-bencimidazol-5-il}benzonitrilo



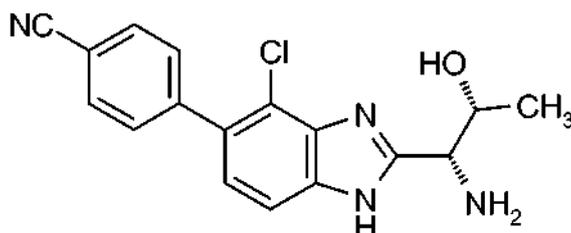
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Método 1** usando ácido (4S,5R)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-2,2,5-trimetil-1,3-oxazolidina-4-carboxílico (**Preparación 57**) y 3',4'-diamino-2'-fluorobifenil-4-carbonitrilo (**Preparación 77**). Después de la etapa de desprotección final, el residuo se purificó usando cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con acetonitrilo en ácido fórmico al 0,1 % en agua para proporcionar la sal de formiato.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,21 (d, 3H), 4,26 (s a, 2H), 7,40 (m, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,78 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,44 (s a, 1 H).

Tr por CLEM = 1,69 minutos EM m/z 311 [M+H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 99

## 4-{2-[(1R,2R)-1-Amino-2-hidroxiopropil]-4-cloro-1H-benzimidazol-5-il}benzonitrilo



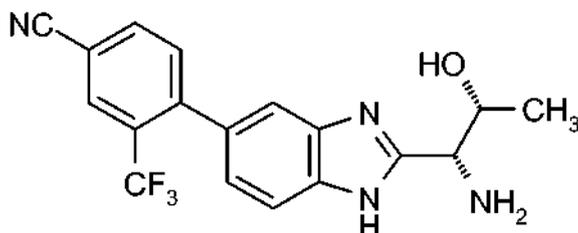
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Método 3** usando ácido (4S,5R)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-2,2,5-trimetil-1,3-oxazolidina-4-carboxílico (**Preparación 57**) y 3',4'-diamino-2'-clorobifenil-4-carbonitrilo (**Preparación 78**).

La etapa de ciclación con ácido acético se realizó a temperatura ambiente. después de la desprotección de TFA, el residuo se purificó por cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con acetonitrilo en ácido fórmico al 0,1 % en agua para proporcionar la sal de formiato.

Tr por CLEM = 1,67 minutos EM m/z 327 [M+H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 100

## 4-{2-[(1R,2R)-1-Amino-2-hidroxiopropil]-1H-benzimidazol-5-il}-3-(trifluorometil)benzonitrilo

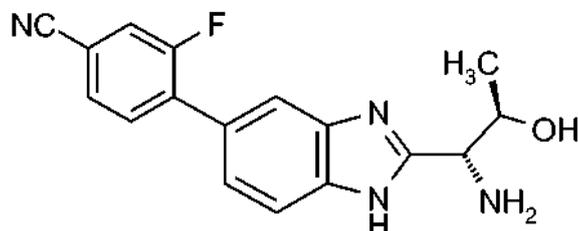


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Método 2** usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzonitrilo (**Preparación 102**) y (4R,5R)-4-(5-bromo-1H-benzimidazol-2-il)-2,2,5-trimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo (**Preparación 21**). El residuo se purificó usando cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con MeCN/ácido fórmico al 0,1 % en agua y se liofilizó durante 18 horas para proporcionar la sal de formiato (320 mg, 81 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,21 (d, 3H), 4,27 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,58 (s, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 8,02 (dd, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H).

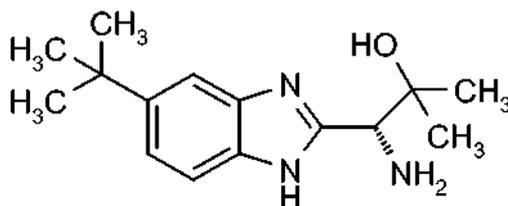
RMN <sup>19</sup>F (400 MHz, MeOD): δ ppm -58,16

Tr por CLEM = 1,91 minutos.

**Ejemplo 101****4-{2-[(1R,2R)-1-Amino-2-hidroxiopropil]-1H-benzimidazol-5-il}-3-fluorobenzonitrilo**

A una solución de ácido (4S,5R)-3-(terc-butoxicarbonil)-2,2,5-trimetil-1,3-oxazolidina-4-carboxílico (**Preparación 57**, 778 mg, 3 mmol) y HOBt (551 mg, 3,60 mmol) in DMF (23 ml) se añadió NMM (0,33 ml, 3 mmol) y la mezcla se enfrió a -5 °C. Se añadió EDCI (690 mg, 3,60 mmol) y la reacción se agitó a -5 °C durante 90 minutos. Se añadió una solución de 3',4'-diamino-2-fluorobifenil-4-carbonitrilo (**Preparación 79**, 750 mg, 3,30 mmol) en DMF (7 ml) y se permitió que la reacción se calentara a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se vertió en EtOAc (120 ml), se lavó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 3 % (4 x 120 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:Heptano a 1:1. El residuo se disolvió en AcOH (7 ml) y se agitó a 40 °C durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y se trató con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml), se extrajo en EtOAc (2 x 15 ml), las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetona:heptanos a 1:3. El residuo se disolvió en HCl 4 M en dioxano con 1 gota de agua y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó a través de una columna de SCX lavando a través de ella con MeOH seguido por NH<sub>3</sub> 3 N en MeOH y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se trató con agua (1 ml) y MeOH (0,5 ml) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (125 mg, 75 %).

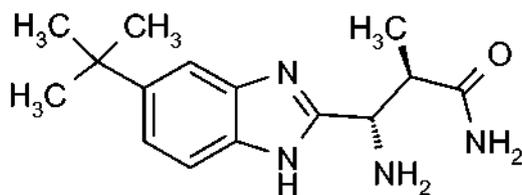
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,19 (d, 3H), 3,99 (d, 1H), 4,06 (m, 1H), 7,46 (d, 1 H), 7,61-7,79 (m, 5H). Tr por CLEM = 1,82 minutos EM m/z 311 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 102****(1R)-1-Amino-1-(5-terc-butil-1H-benzimidazol-2-il)-2-metilpropan-2-ol**

Una solución de 4-terc-butil-1,2-diaminobenceno (1 g, 6 mmol), N-boc-3-hidroxi-L-valina (1,4 g, 6 mmol) y trietilamina (1,5 ml, 15,1 mmol) en dioxano (50 ml) se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se añadió T3P (al 50 % en p/p en EtOAc, 4,6 ml, 7,3 mmol) gota a gota y la reacción continuó en agitación a esta temperatura durante 30 minutos. A continuación, la reacción se calentó a reflujo durante 5 horas antes de enfriar y se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con solución acuosa saturada de carbonato sódico dos veces, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-50 % en heptanos. El residuo se disolvió en dioxano (10 ml) a 0 °C y se trató con HCl 4 M en dioxano (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de concentrar al vacío. El residuo se lavó con EtOAc y pentano antes de basificar con solución acuosa saturada de NaOH y se extrajo en EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío y se trituró con EtOH al 10 % en pentano (5 ml) para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 2 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,08-1,1 (m, 6H), 1,21-1,39 (m, 9H), 2,17-2,27 (m, 2H), 3,81 (s, 1H), 4,87 (s, 1 H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 11,9 (s a, 1 H). EM m/z 262 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 103****(2R,3S)-3-Amino-3-(5-terc-butil-1H-benzimidazol-2-il)-2-metilpropanamida**



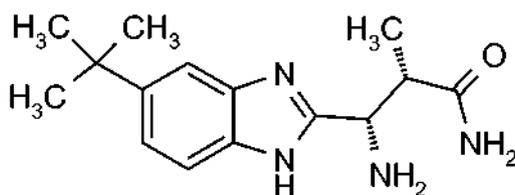
Una solución de [(1S)-3-amino-1-(5-*tert*-butil-1H-benzimidazol-2-il)-2-metil-3-oxopropil]carbamato de *tert*-butilo (**Preparación 29**, 3,07 g, 8,2 mmol) en DCM (50 ml) y TFA (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de concentrar al vacío. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y el producto se extrajo con 2-MeTHF (4 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con acetonitrilo al 0-40 % en agua. El sólido resultante se disolvió en MeCN (40 ml) a 50 °C y se añadió metanol antes de permitir que la solución se enfriara. El precipitado de color blanco resultante se recogió, seco, y se trituró adicionalmente con EtOAc (5 ml) dos veces para proporcionar un sólido de color blanco como el diastereómero (2R,3S) deseado.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,03 (d, 3H), 1,38 (s, 9H), 2,84 (m, 1H), 4,18 (d, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 7,46 (m, 1 H), 7,54 (m, 1 H).

Tr por CLEM = 2,32 minutos EM m/z 275 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 104

#### (2S,3S)-3-Amino-3-(5-*tert*-butil-1H-benzimidazol-2-il)-2-metilpropanamida

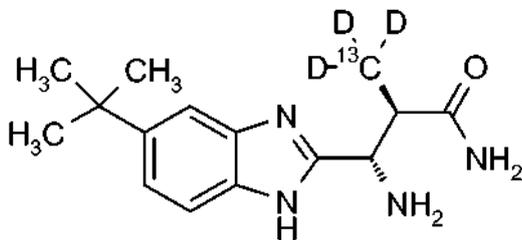


La mezcla diastereomérica del Ejemplo anterior se puede separar de acuerdo con las siguientes condiciones de HPLC quiral para obtener el compuesto del título:

Chiralpak IC heptano/IPA/DEA a 70/30/0,1 para proporcionar los dos diastereómeros separados: Pico 1 (realización ácida de 2,5 minutos) T<sub>r</sub> = 0,67 minutos EM m/z 275 [M+H]<sup>+</sup> (Ejemplo 103) Pico 2 (realización ácida de 2,5 minutos) T<sub>r</sub> = 0,62 minutos EM m/z 275 [M+H]<sup>+</sup> (Ejemplo 104) RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,20 (d, 3H), 1,38 (s, 9H), 2,92 (m, 1H), 4,35 (d, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 7,46 (m, 1 H), 7,54 (m, 1 H).

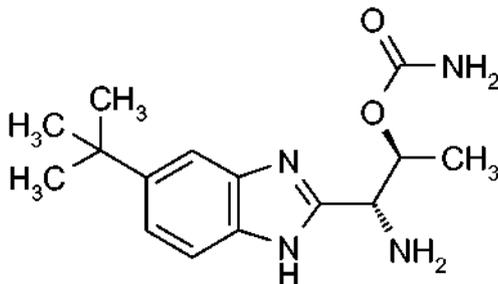
#### Ejemplo 105

#### (2R,3S)-3-Amino-3-(5-*tert*-butil-1H-benzimidazol-2-il)-2-(<sup>13</sup>CD<sub>3</sub>-metil)propanamida

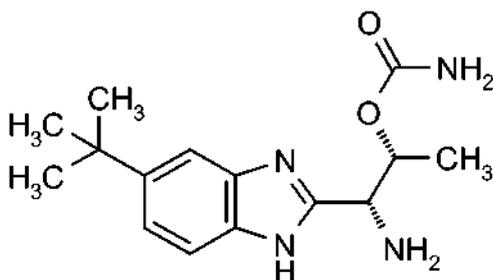


Se disolvió [(1S,2R)-3-amino-1-(5-*tert*-butil-1H-benzimidazol-2-il)-2-(<sup>13</sup>CD<sub>3</sub>-metil-3-oxopropil]carbamato de *tert*-butilo (**Preparación 1**, 0,95 g, 2,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) en un matraz de fondo redondo. La reacción se enfrió a 0 °C y TFA (3,0 ml) y se añadió gota a gota a la vez que se agitaba. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se concentró al vacío y se formaron azeótropos dos veces con tolueno (20 ml). El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y se lavó con NaOH 1 N a pH = 6, seguido por salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con MeOH y se filtró para proporcionar un sólido de color blanco como el compuesto del título (0,512 g, 73 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,30 (s, 9H), 3,20 (m, 1 H), 4,25 (m, 1 H), 5,65 (s a, 1 H), 6,45 (s a, 1 H), 7,30-7,35 (m, 1 H), 7,45-7,60 (m, 2H).

EM m/z 277 [M-H]<sup>-</sup>**Ejemplo 106****Carbamato de (1R,2S)-1-amino-1-(5-*terc*-butil-1H-bencimidazol-2-il)propan-2-ilo**

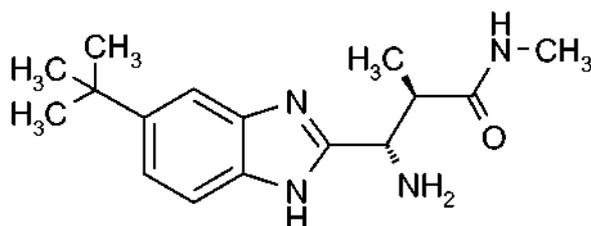
- 5 Se disolvió [(1R,2S)-1-(5-*terc*-butil-1H-bencimidazol-2-il)-2-hidroxiopropil]carbamato de *terc*-butilo (**Preparación 24**, 60 g, 172 mmol) en MeCN (2 l) y se enfrió a la 13 °C. Se añadió carbonato de N,N'-disuccinimidilo (58,8 g, 207 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas antes de enfriar de nuevo a 3 °C. Se añadió hidróxido amónico (200 ml) y la reacción se calentó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró a bajo volumen y se diluyó con EtOAc (2 l), se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 300 ml), agua (2 x 400 ml), salmuera (2 x 400 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de ciclohexano de 4:1 a 1:1 en acetona. El compuesto intermedio puro (55,10 g) se disolvió en dioxano (1 l) y se enfrió a 3 °C. Se añadió HCl 4 M en dioxano (1 l) manteniendo la temperatura interna a < 10 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas antes de concentrar al vacío. El sólido en bruto se sonicó en éter (1 l), se filtró, y se volvió a suspender en acetonitrilo (1 l) con una sonicación adicional durante 1 hora. El sólido se filtró, se lavó con acetonitrilo y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de bis HCl (47 g, 90 %).
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,18 (d, 3H), 1,38 (s, 9H), 5,00 (m, 1H), 5,19 (m, 1 H), 6,80 (s a, 2H), 7,60 (m, 1 H), 7,78 (m, 2H), 9,37 (s a, 3H).
- 15 CLEM (realización de 2,5 minutos) T<sub>r</sub> = 9,18 minutos EM m/z 291 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 107****Carbamato de (1R,2R)-1-amino-1-(6-*terc*-butil-1H-bencimidazol-2-il)propan-2-ilo**

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 106** usando [(1R,2R)-1-(6-*terc*-butil-1H-bencimidazol-2-il)-2-hidroxiopropil]carbamato de *terc*-butilo (**Preparación 25**). El residuo en bruto se trituró con éter seguido de acetonitrilo y se purificó adicionalmente usando HPLC preparativa y se aisló mediante liofilización.
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,40 (d, 3H), 1,42 (s, 9H), 5,12 (d, 1H), 5,37-5,43 (m, 1 H), 7,71-7,78 (m, 2H), 7,81 (s, 1 H).
- Tr por CLEM = 1,52 minutos EM m/z 291 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 108**

- 30 **(2R,3S)-3-Amino-3-(6-*terc*-butil-1H-bencimidazol-2-il)-N,2-dimetilpropanamida**



Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (90 mg, 0,47 mmol) a una solución agitada de ácido ((3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(5-*tert*-butil-1H-benzimidazol-2-il)-2-metilpropanoico (**Preparación 30**, 140 mg, 0,39 mmol), N-metilmorfolina en DMF (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C y se cargó con solución de metilamina en agua (40 %, 0,07 ml, 0,78 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se mantuviera a -18 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se volvió a cargar con clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (100 mg, 0,50 mmol) y se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se almacenó a -18 °C durante un periodo adicional de 72 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (2x 10 ml). La fase orgánica se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de DCM/ *tert*-butil metil éter para separar los diastereómeros para proporcionar el diastereómero del título en forma de un sólido de color blanco (50 mg, 30 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,18 (d, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,48 (s, 9H), 2,90 (m, 3H), 3,32 (m, 1 H), 5,02 (m, 1 H), 6,52 (m, 1 H), 6,60 (m, 1 H), 7,29-7,80 (m, 3H).

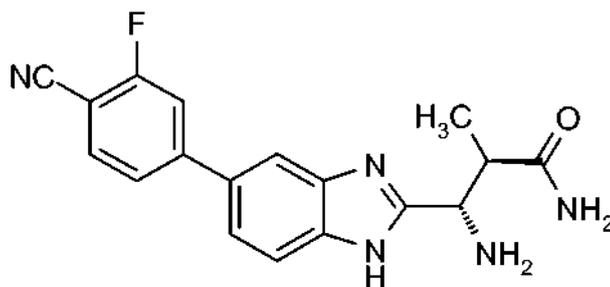
Se añadió HCl en 1,4-dioxano (4 M, 2 ml, 8,00 mmol) a una solución agitada de ((1S,2R)-1-(5-(*tert*-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metil-3-(metilamino)-3-oxopropil)carbomato de *tert*-butilo (50 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas antes de concentrar al vacío. El residuo se sonicó en éter dietílico (0,5 ml) durante 30 minutos, el disolvente orgánico se decantó y el precipitado fino se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título como la sal de clorhidrato en forma de un sólido de color blanco (43,4 mg, cuant).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,26 (d, 3H), 1,40 (s, 9H), 2,78 (s, 3H), 3,34 (m, 1 H), 5,07 (d, 1 H), 7,73 (m, 2H), 7,80 (s, 1 H).

Tr por CLEM = 1,56 minutos EM m/z 289 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 109

#### (2R,3S)-3-Amino-3-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-benzimidazol-2-il]-2-metilpropanamida



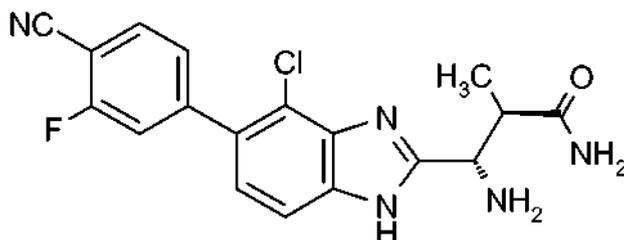
El compuesto del título se preparó de acuerdo con la **Preparación 28** usando hidróxido amónico y ácido (2R,3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-benzimidazol-2-il]-2-metilpropanoico (**Preparación 32**). El residuo se sonicó en DCM:ciclohexano a 5:1 para proporcionar el compuesto intermedio de amida protegida con boc. El residuo se disolvió en HCl 4 M en dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. el disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH y se pasó a través de un cartucho de SCX eluyendo primero con MeOH seguido de NH<sub>3</sub> 3 M en MeOH. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH:NH<sub>3</sub> (90:10:0,5) para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 71 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,09 (d, 3H), 2,92-2,95 (m, 1H), 4,25 (d, 1H), 7,60 (d, 1 H), 7,65-7,70 (m, 3H), 7,80-7,83 (m, 1 H), 7,89 (s, 1 H).

Tr por CLEM = 1,90 minutos EM m/z 338 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 110

#### (2R,3S)-3-Amino-3-[4-cloro-5-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-benzimidazol-2-il]-2-metilpropanamida

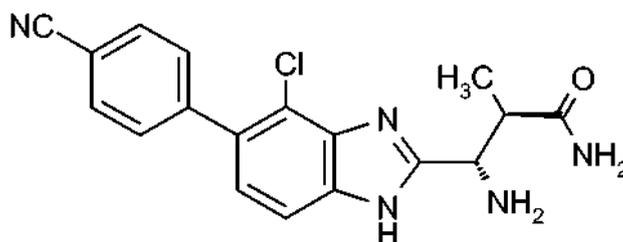


El compuesto del título se preparó de acuerdo con las Preparaciones 34 y 30 seguido por el Ejemplo 108 usando 3',4'-diamino-2'-cloro-3-fluorobifenil-4-carbonitrilo (Preparación 80) y ácido (2S)-4-(benciloxi)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-metil-4-oxobutanoico (Preparación 66).

5 Tr por CLEM = 1,94 minutos EM m/z 372 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 111

#### (2R,3S)-3-Amino-3-[4-cloro-5-(4-cianofenil)-1H-benzimidazol-2-yl]-2-metilpropanamida

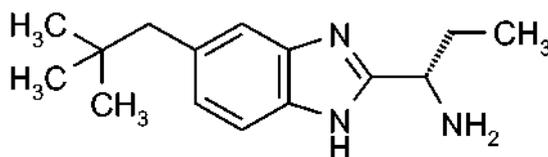


El compuesto del título se preparó de acuerdo con las Preparaciones 34 y 30 seguido por el Ejemplo PF-108 usando 3',4'-diamino-2'-clorobifenil-4-carbonitrilo (Preparación 78) y ácido (2S)-4-(benciloxi)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-metil-4-oxobutanoico (Preparación 66).

10 Tr por CLEM = 1,73 minutos EM m/z 354 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 112

#### (1S)-1-[5-(2,2-Dimetilpropil)-1H-benzimidazol-2-yl]propan-1-amina



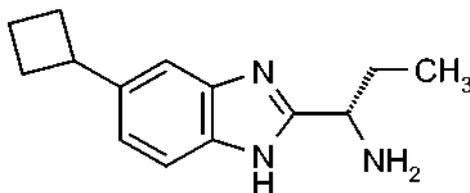
15 Se burbujeó argón a través de una mezcla de (1-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)propil)carbamato de (S)-terc-butilo (Preparación 18, 150 mg, 0,42 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (48,2 mg, 0,0659 mmol), y bromuro de neopentilcinc en tetrahidrofurano (0,5 M, 2,5 ml, 1,3 mmol) durante 5 minutos. A continuación la mezcla se calentó con radiación microondas durante 10 minutos a 140 °C. Después de la refrigeración, la reacción se concentró al vacío, se volvió a disolver en diclorometano (9 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1 ml, 13 mmol). Después de agitación durante 2,5 horas, la reacción se concentró al vacío y se volvió a disolver en una solución saturada de cloruro de hidrógeno en metanol y se agitó durante 18 horas. El producto totalmente desprotegido se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa seguido por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CMA80 al 0-50 %/cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 0,86 (m, 12H), 1,70 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 2,59 (s, 2H), 3,91 (t, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 12,0 (m, 1H).

25 Tr por CLEM = 0,83 minutos EM m/z 246 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 113

#### 30 1-(5-Ciclobutil-1H-benzimidazol-2-yl)propilamina



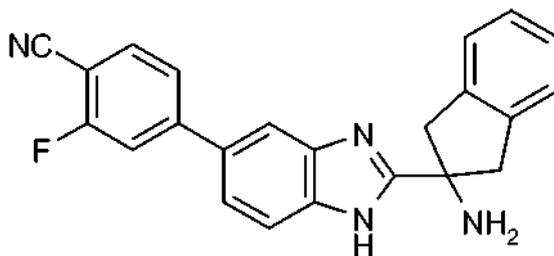
Se burbujeó argón a través de una mezcla de (1-(6-bromo-1-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propil)carbamato de (S)-terc-butilo (**Preparación 19**, 218 mg, 0,55 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (45,0 mg, 0,0615 mmol), y bromuro de ciclobutilcinc en tetrahidrofurano (0,5 M, 5,5 ml, 2,8 mmol) durante 5 minutos. La mezcla se calentó a continuación a reflujo durante 18 horas. Después de la refrigeración, la reacción se concentró al vacío, se volvió a disolver en acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % /hexanos para proporcionar el compuesto intermedio totalmente protegido en forma de un aceite de color marrón. A este aceite, enfriado en un baño de agua con hielo, se añadió tribromuro de boro (0,5 ml, 5 mmol) y se permitió que la reacción se calentara a la temperatura ambiente y se agitó durante 5 días. La mezcla resultante se purificó a continuación por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 0,88 (t, 3H), 1,85 (m, 1 H), 2,02 (m, 3H), 2,15 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 3,62 (m, 1 H), 4,54 (m, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 7,43 (m, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 8,61 (m, 2H)

Tr por CLEM = 0,84 minutos EM m/z 230 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 114

#### 4-[2-(2-Amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1H-bencimidazol-5-il]-2-fluorobenzonitrilo



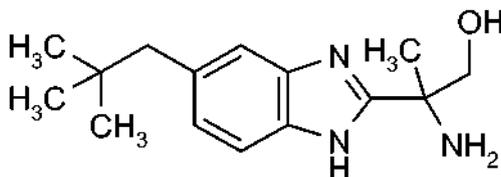
Se burbujeó argón a través de una mezcla de (2-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-in-den-2-il)carbamato de *terc*-butilo (**Preparación 20**, 179 mg, 0,42 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (64 mg, 0,055 mmol), ácido 4-ciano-3-fluorofenilborónico (97 mg, 0,59 mmol), carbonato potásico acuoso (2 M, 0,45 ml, 0,90 mmol), y 1,2-dimetoxietano (2 ml) durante 5 minutos. A continuación la mezcla se calentó con radiación microondas durante 45 minutos a 120 °C. después de la refrigeración, la reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % /hexanos para proporcionar el compuesto intermedio protegido en forma de un aceite transparente. El aceite se disolvió en diclorometano (5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (0,5 ml, 7 mmol). Después de agitación durante 2 horas, la reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de CMA80 al 0-100 %/cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título (15,2 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 3,41 (d, 2H), 3,82 (d, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,84 (dd, 1 H), 7,99 (dd, 1 H), 8,03 (t, 1 H), 8,15 (m, 1 H), 12,9 (s a, 1 H).

Tr por CLEM = 0,97 minutos EM m/z 369 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 115

#### 2-Amino-2-[6-(2,2-dimetilpropil)-1H-bencimidazol-2-il]propan-1-ol



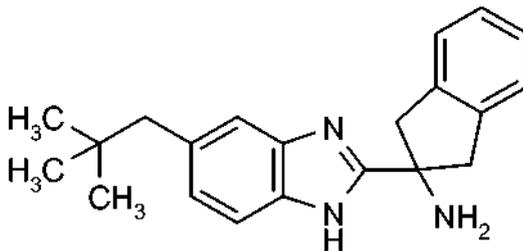
A una solución de ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico (**Preparación 53**, 186 mg, 0,85 mmol) acetonitrilo (4,0 ml) y 4-metilmorfolina (0,15 ml, 1,4 mmol) refrigerado en un baño de hielo/salmuera se añadió cloroformiato de isobutilo (0,050 ml, 0,38 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y a continuación se añadió 4-neopentilbenceno-1,2-diamina (**Preparación 83**, 139 mg, 0,78 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara al temperatura ambiente y se agitó durante 4 días. El disolvente se evaporó y del aceite resultante se disolvió en ácido acético (3,0 ml, 50 mmol) y se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas y a continuación se calentó a 70 °C durante 5 horas. Después de refrigeración, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/hexanos. En aceite resultante se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6 mmol). Después de agitación durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de CMA80 al 0-100 %/cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título (20,6 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 0,94 (s, 9H), 1,64 (s, 3H), 2,65 (s, 2H), 3,78 (m, 4H), 5,76 (m, 1 H), 7,03 (m, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 8,62 (s a, 2H).

Tr por CLEM = 0,85 minutos EM m/z 263 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 116

##### 2-[6-(2,2-Dimetilpropil)-1H-benzimidazol-2-il]-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina



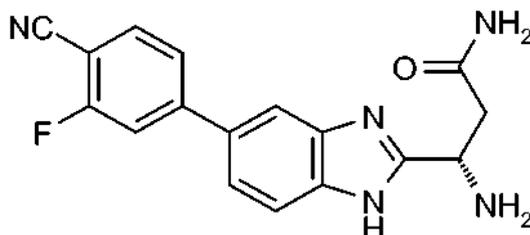
A una solución de ácido Boc-2-aminoindano-2-carboxílico (107 mg, 0,386 mmol) en acetonitrilo (2,0 ml) y 4-metilmorfolina (0,11 ml, 1,0 mmol) enfriada en un baño de hielo/salmuera se añadió cloroformiato de isobutilo (0,050 ml, 0,38 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y a continuación se añadió 4-neopentilbenceno-1,2-diamina (**Preparación 83**, 82 mg, 0,46 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. El disolvente se evaporó y el aceite resultante se disolvió en ácido acético (3,0 ml, 50 mmol) y se calentó a 65 °C durante 16 horas. Después de la refrigeración, el disolvente se retiró vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/hexanos. El aceite resultante se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6 mmol). Después de agitación durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de CMA80 al 0-100 %/cloruro de metileno. Esto proporcionó el compuesto del título (63,7 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 0,91 (s, 9H), 2,62 (s, 2H), 3,52 (d, 2H), 3,83 (d, 2H), 5,41 (m, 1 H), 7,06 (d, 1 H), 7,32 (m, 3H), 7,47 (m, 2H), 7,67 (m, 1 H), 8,96 (s a, 2H).

Tr por CLEM = 1,02 minutos EM m/z 320 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 117

##### (3S)-3-Amino-3-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-benzimidazol-2-il]propanamida

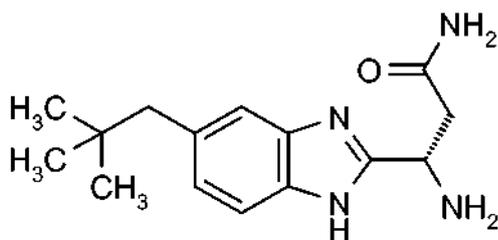


Se disolvió (1-(5-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-oxo-3-(tritylamino)propil)carbamato de (S)-*terc*-butilo (**Preparación 17**, 28 mg, 0,042 mmol) en ácido trifluoroacético (1,1 ml, 14 mmol) y se agitó durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se formaron azeótropos con metanol (3x), y se purificó mediante

5 cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CMA80 al 0-100 %/cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 37 %) en forma de un sólido de color blanco.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 2,70 (dd, 1H), 2,89 (dd, 1H), 4,60 (m, 1H), 7,00 (m, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,64 (m, 2H), 7,79 (dd, 1 H), 7,91 (m, 1 H), 7,99 (m, 2H).  
 Tr por CLEM = 0,80 minutos EM m/z 325 [M+H]<sup>+</sup>

#### 10 Ejemplo 118

##### (3S)-3-Amino-3-[5-(2,2-dimetilpropil)-1H-bencimidazol-2-il]propanamida

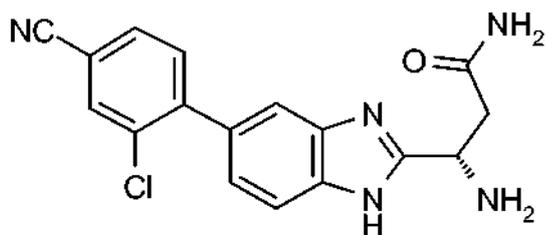


A una solución de (1-(5-neopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-oxo-3-(tritylamino)propil)carbamato de (S)-*terc*-butilo (**Preparación 16**, 107 mg, 0,173 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió trietilsilano (0,15 ml, 0,94 mmol) y ácido trifluoroacético (1,0 ml, 13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y a continuación se concentró al vacío. En residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar la sal del ácido trifluoroacético. La sal se suspendió en cloruro de metileno y se trató con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con cloruro de metileno (2x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para

15 proporcionar el producto deseado (25 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanquecino.  
 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 0,88 (s, 9H), 2,58 (s, 2H), 2,89 (dd, 1H), 2,97 (dd, 1 H), 4,84 (m, 1 H), 7,03 (m, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 8,57 (s a, 2H).  
 Tr por CLEM = 0,88 minutos EM m/z 275 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 119

##### 25 (3S)-3-Amino-3-[5-(2-cloro-4-cianofenil)-1H-bencimidazol-2-il]propanamida



A (1-(6-(2-cloro-4-cianofenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-oxo-3-(tritylamino)propil)carbamato de (S)-*terc*-butilo (**Preparación 15**, 35 mg, 0,051 mmol) se añadió ácido trifluoroacético (1,3 ml, 17 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La producción de reacción se concentró al vacío y se formaron azeótropos con metanol. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CMA80 al 0-100 %/cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 65 %) en forma de un sólido de color

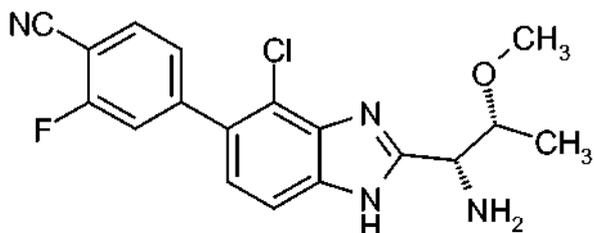
30 amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 2,60 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 7,00 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,60 (m, 4H), 7,90 (m, 1 H), 8,25 (m, 1 H).

Tr por CLEM = 0,75 minutos EM m/z 340 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 120

#### 5 4-{2-[(1R,2R)-1-Amino-2-metoxipropil]-4-cloro-1H-benzimidazol-5-il}-2-fluorobenzonitrilo



### Método 4

#### Etapa 1

10 A una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-O-metil-L-treonina (**Preparación 51**, 280 mg, 1,20 mmol) en DMF (15 ml) se añadió NMM (175 mg, 1,73 mmol) y HATU (525 mg, 1,38 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas antes de añadir una solución de 3',4'-diamino-2'-cloro-3-fluorobifenil-4-carbonitrilo (**Preparación 80**, 300 mg, 1,15 mmol) in DMF (5 ml) con calentamiento a 50 °C durante 18 horas. La reacción se diluyó con agua (80 ml) y salmuera (80 ml), y se extrajo en EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se entraron al vacío para proporcionar un aceite de color marrón que se

15 disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó usando cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con acetonitrilo al 0-100 % en ácido fórmico al 0,1 % en agua durante 30 minutos para proporcionar una espuma de color marrón pálido.

#### Etapa 2

20 La espuma se disolvió en AcOH (15 ml) y se calentó a 40 °C durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío formando azeótropos con DCM. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-15 % EtOAc en DCM para proporcionar un sólido de color marrón.

#### Etapa 3

El sólido se disolvió en HCl 4 M en dioxano (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.

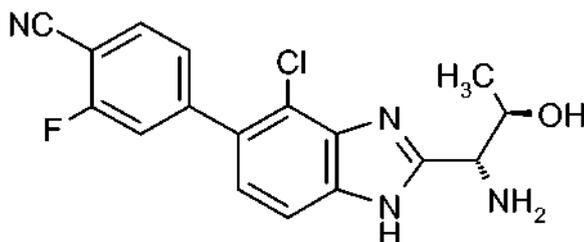
25 El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (1 ml) y NH<sub>3</sub> 0,7 N (10 ml). los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH:NH<sub>3</sub> (de 99:1:0,1 a 96:4:0,1) para proporcionar un sólido de color blanco (49 mg, 45 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,16 (d, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,68-3,74 (m, 1 H), 4,09 (d, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,59 (d, 1 H), 7,84 (dd, 1 H).

CLEM (realización de 4,5 minutos) T<sub>r</sub> = 1,90 minutos EM m/z 359 [M+H]<sup>+</sup>

### 30 Ejemplo 121

#### 4-{2-[(1R,2R)-1-Amino-2-hidroxiopropil]-4-cloro-1H-benzimidazol-5-il}-2-fluorobenzonitrilo



35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Método 4** usando ácido (4S,5R)-3-(terc-butoxicarbonil)-2,2,5-trimetil-1,3-oxazolidina-4-carboxílico (**Preparación 57**) y 3',4'-diamino-2'-cloro-3-fluorobifenil-4-carbonitrilo (**Preparación 80**). El residuo final se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con

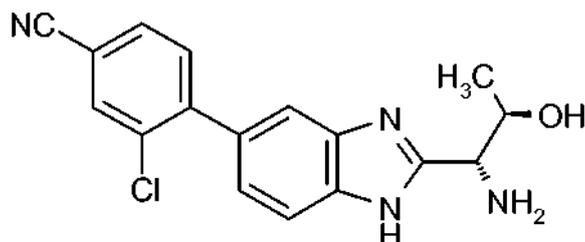
DCM:MeOH (NH<sub>3</sub> 7 N), de 97:3 a 93:7 y se liofilizó durante 18 horas.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,17 (d, 3H), 3,98-4,01 (m, 1H), 4,04-4,11 (m, 1H), 7,30 (d, 1 H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,59 (d, 1 H), 7,82-7,86 (m, 1 H).

Tr por CLEM = 1,83 minutos EM m/z 345 [M+H]<sup>+</sup>

## 5 Ejemplo 122

### 4-{2-[(1R,2R)-1-Amino-2-hidroxiopropil]-1H-bencimidazol-6-il}-3-clorobenzonitrilo

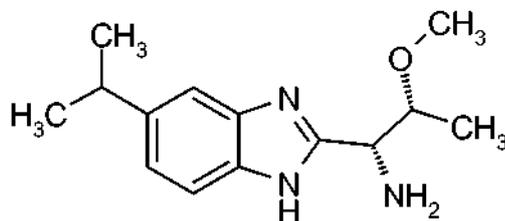


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Método 4** usando ácido (4S,5R)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-2,2,5-trimetil-1,3-oxazolidina-4-carboxílico (**Preparación 57**) y 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo. El residuo final se purificó usando cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con acetonitrilo al 0-30 % en ácido fórmico al 0,1 % en agua para proporcionar la sal de formiato.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ ppm 1,12 (d, 3H), 4,23 (m, 1H), 4,44 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,42 (m, 1 H), 7,55-7,65 (m, 3H), 7,78 (m, 1 H), 8,27 (s, 1 H).

## Ejemplo 123

### 15 (1R,2R)-2-Metoxi-1-[5-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-2-il]propan-1-amina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Método 4** usando 4-(1-metiletil)-1,2-bencenodiamina y N-(*tert*-butoxicarbonil)-O-metil-L-treonina (**Preparación 51**). El residuo se purificó por elución a través de un cartucho de SCX.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 0,96 (d, 3H), 1,19 (s, 6H), 2,93-2,98 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,64 (m, 1 H), 4,15 (d, 1 H), 7,0 (d, 1 H), 7,25-7,41 (m, 2H), 11,95 (s a, 1 H).

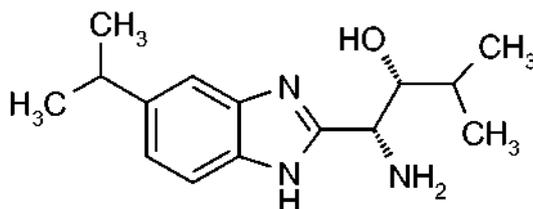
CLEM (realización de 5 minutos por GVK) Tr = 2,40 minutos EM m/z 248 [M+H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 124

(Este Ejemplo se omite de forma intencionada )

## 25 Ejemplo 125

### (1R,2R)-1-Amino-3-metil-1-[5-(propan-2-il)-1H-benzimidazol-2-il]butan-2-ol



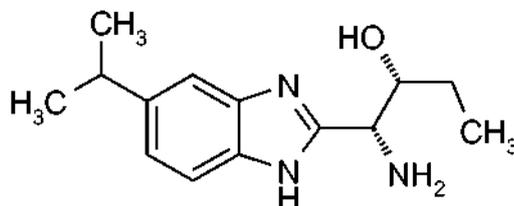
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Método 4** usando ácido (4S,5R)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-5-isopropil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-4-carboxílico (**Preparación 60**) y 4-(1-metiletil)-1,2-bencenodiamina.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 0,80-1,00 (m, 6H), 1,30-1,40 (m, 6H), 1,50-1,60 (m, 1 H), 2,90-3,10 (m, 2H),

3,40-3,50 (m, 1 H), 4,00 (d, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 7,20-7,40 (m, 2H), 12,10 (s a, 1H).  
 CLEM (realización de 7 minutos)  $T_r = 3,24$  minutos EM  $m/z$  262  $[M+H]^+$

#### Ejemplo 126

##### (1R,2R)-1-Amino-1-[5-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]butan-2-ol



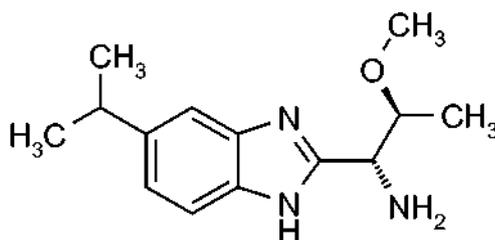
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Método 4** usando el compuesto mencionado (**Preparación 61**) y 4-(1-metiletil)-1,2-bencenodiamina.

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 0,85 (t, 3H), 1,25 (s, 6H), 1,30-1,45 (m, 2H), 2,0 (m a, 2H), 2,92-3,00 (m, 1 H), 3,6 (s, 1 H), 3,82 (d, 1 H), 4,76 (s, 1H), 7,0 (d, 1 H), 7,40 (s a, 2H), 12,00 (s a, 1 H).

10 CLEM (realización de 5 minutos)  $T_r = 1,84$  minutos EM  $m/z$  248  $[M+H]^+$

#### Ejemplo 127

##### (1R,2S)-2-Metoxi-1-[5-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]propan-1-amina



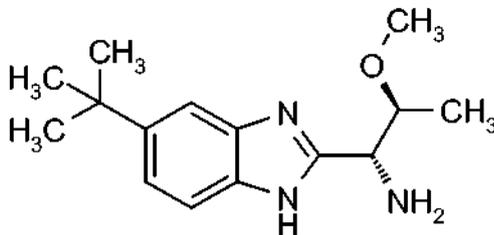
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Método 4** usando ácido N-boc-(2S,3S)-2-amino-3-metoxibutanoico y 4-(1-metiletil)-1,2-bencenodiamina.

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 1,0 (s, 3H), 1,2 (s, 6H), 2,2 (m a, 2H), 2,98 (m, 1 H), 3,2 (s, 3H), 3,65 (m, 1 H), 4,15 (d, 1 H), 7,0 (d, 1 H), 7,20-7,45 (m, 2H), 11,95 (s a, 1 H).

EM  $m/z$  248  $[M+H]^+$

#### Ejemplo 128

##### 20 (1R,2S)-1-(5-terc-Butil-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxipropan-1-amina



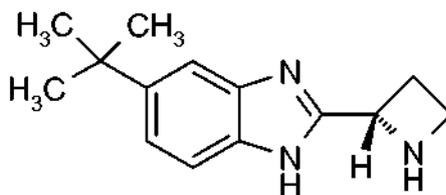
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Método 4** usando ácido N-boc-(2S,3S)-2-amino-3-metoxibutanoico y 4-terc-butil-1,2-diaminobenceno.

25 RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 1,02 (d, 3H), 1,35 (s, 9H), 2,15 (s a, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,60-3,70 (m, 1 H), 4,16 (d, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 7,25-7,55 (m, 2H), 11,95 (s, 1 H).

EM  $m/z$  262  $[M+H]^+$

#### Ejemplo 129

##### 2-[(2S)-Azetidín-2-il]-5-terc-butil-1H-bencimidazol

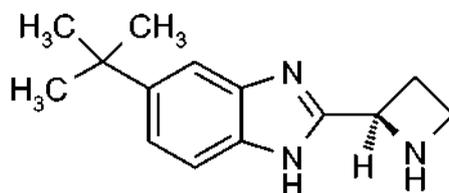


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Método 4** usando ácido (S)-N-Boc-azetidina carboxílico y 4-*tert*-butil-1,2-diaminobenceno. La desprotección final se realizó con HCl en éter en DCM. Después de la retirada del disolvente con el sólido se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de HCl.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,35 (s, 9H), 2,85-2,95 (m, 1H), 3,00-3,15 (m, 1 H), 3,90-4,20 (m, 2H), 5,75 (s a, 1 H), 7,5 (d, 1 H), 7,7 (d, 2H), 9,85 (d, 2H).  
EM m/z 230 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 130

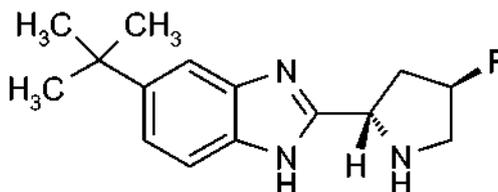
#### 2-[(2R)-Azetidín-2-il]-5-*tert*-butil-1H-benzimidazol



- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Método 4** usando ácido (R)-N-Boc-azetidina carboxílico y 4-*tert*-butil-1,2-diaminobenceno. La desprotección final se realizó con HCl en éter en DCM. Después de la retirada del disolvente con el sólido se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de HCl.  
15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,35 (s, 9H), 2,80-2,95 (m, 1 H), 3,00-3,20 (m, 1 H), 3,90-4,18 (m, 2H), 5,8 (s a, 1 H), 7,5 (d, 1 H), 7,60-7,75 (m, 2H), 9,9 (d, 2H).  
EM m/z 230 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 131

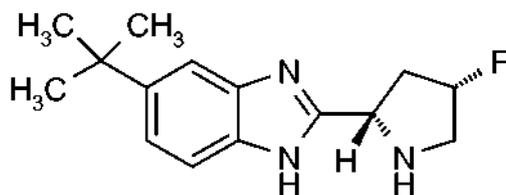
#### 5-*tert*-Butil-2-[(2S,4R)-4-fluoropirrolidín-2-il]-1H-benzimidazol



- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Método 4** usando N-Boc-trans-4-fluoro-L-prolina y 4-*tert*-butil-1,2-diaminobenceno. El residuo final se lavó con acetato de etilo y se diluyó con agua, se basificó con solución saturada de hidróxido de litio (pH = 8), se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida.  
25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,34 (s, 9H), 2,10-2,30 (m, 1 H), 2,40-2,50 (m, 2H), 3,05-3,20 (m, 2H), 4,50-4,55 (m, 1 H), 5,25-5,40 (m, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 7,30-7,50 (m, 2H), 12,0 (s a, 1 H).  
EM m/z 262 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 132

#### 5-*tert*-Butil-2-[(2S,4S)-4-fluoropirrolidín-2-il]-1H-benzimidazol

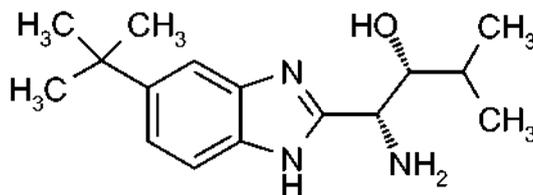


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Método 4** usando N-Boc-cis-4-fluoro-L-prolina y 4-*tert*-butil-1,2-diaminobenceno. El residuo final se lavó con acetato de etilo y se diluyó con agua, se basificó con solución saturada de hidróxido de litio (pH = 8), se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,34 (s, 9H), 2,10-2,30 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 2H), 3,08-3,20 (m, 2H), 4,30-4,40 (m, 1 H), 5,25-5,40 (m, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 7,30-7,50 (m, 2H), 11,95 (s a, 1 H).  
EM m/z 262 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 133

#### 10 (1R,2R)-1-Amino-1-(5-*tert*-butil-1H-benzimidazol-2-il)-3-metilbutan-2-ol

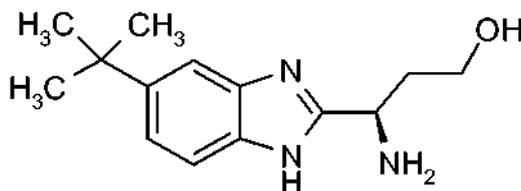


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Método 4** usando ácido (4S,5R)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-5-isopropil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-4-carboxílico (**Preparación 60**) y 4-*tert*-butil-1,2-diaminobenceno. El residuo final se lavó con acetato de etilo y se diluyó con agua, se basificó con solución saturada de hidróxido de litio (pH = 8), se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 0,86 (d, 6 H), 1,32 (s, 9H), 1,50-1,60 (m, 1 H), 2,2 (s a, 2H), 3,42-3,50 (m, 1 H), 3,90 (d, 1 H), 4,75 (d, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 7,32-7,55 (m, 2H), 12,00 (s a, 1H).  
EM m/z 276 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 134

#### 20 (3R)-3-Amino-3-(5-*tert*-butil-1H-benzimidazol-2-il)propan-1-ol

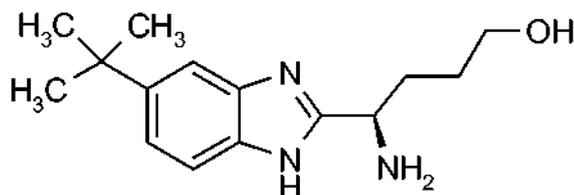


El compuesto del título se preparó usando las **Etapas 1 y 2 del Método 4** seguido por el procedimiento que se ha descrito para el **Ejemplo 140** usando 4-*tert*-butil-1,2-diaminobenceno y N-α-*t*-Butiloxilcarbonil-O-bencil-D-homoserina. El residuo se diluyó con agua y se lavó con EtOAc. Se añadió una solución acuosa diluida de LiOH a pH = 10 y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío (56 mg, 79 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,32 (s, 9H), 1,72-1,84 (m, 1H), 1,90-2,20 (m, 3H), 3,42-3,59 (m, 2H), 4,05-4,12 (m, 1 H), 4,6 (s a, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 7,41 (s, 2H), 11,95 (s a, 1 H).  
EM m/z 248 [M+H]<sup>+</sup>

### 30 Ejemplo 135

#### (4R)-4-Amino-4-(5-*tert*-butil-1H-benzimidazol-2-il)butan-1-ol



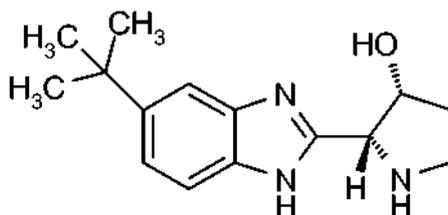
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Método 4** usando ácido (4R)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-2,2-dimetil-1,3-oxazepano-4-carboxílico (**Preparación 48**) y 4-*tert*-butil-1,2-diaminobenceno.

- 5 El residuo se diluyó con agua, se basificó con una solución de NaOH al 10 % y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido que se trituró con *n*-pentano y éter dietílico (68 mg, 52 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1,32 (s, 9H), 1,62-1,74 (m, 2H), 1,76-1,85 (m, 2H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,9 (t, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 7,30-7,50 (m, 2H), 11,9 (s a, 1 H). EM m/z 262 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 136

- 10 **(2R,3R)-2-(5-*tert*-Butil-1H-benzimidazol-2-il)pirrolidin-3-ol**

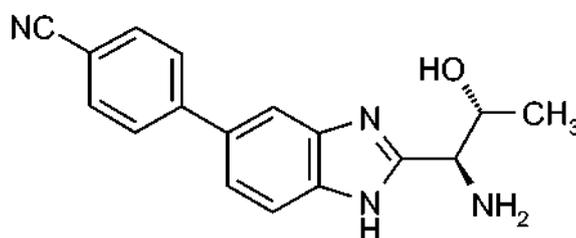


El compuesto del título se preparó de acuerdo con las **Etapas 1 y 2 del Método 4** usando (3R)-3-acetoxi-1-(*tert*-butoxi-carbonil)-L-prolina (**Preparación 47**) y 4-*tert*-butil-1,2-diaminobenceno. El residuo se disolvió en HCl 6 N (5 ml) a 0 °C y a continuación se calentó a 60 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se purificó a través de un cartucho de SCX (47 mg, 66 %).

- 15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1,36 (s, 9H), 1,68-1,8 (m, 1H), 1,90-2,03 (m, 1 H), 2,83-3,02 (m, 2H), 3,15 (c, 1 H), 4,10 (d, 1 H), 4,30-4,40 (m, 1 H), 4,70 (s a, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 7,3-7,45 (m, 2H), 11,90 (s a, 1 H). EM m/z 260 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 137

- 20 **4-{2-[(1S,2R)-1-Amino-2-hidroxiipropil]-1H-benzimidazol-5-il}benzonitrilo**

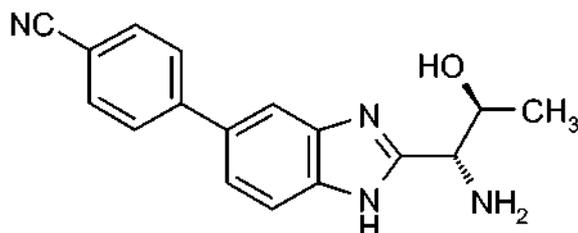


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Método 4** usando ácido (4R,5R)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-2,2,5-trimetil-1,3-oxazolidina-4-carboxílico (Preparación 59A) y 3',4'-diaminobifenil-4-carbonitrilo (Preparación 82). La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó con un cartucho de SCX-2 (16 mg, 72 %).

- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1,05 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 5,00 (s, 1 H), 7,45-8,00 (7H), 12,2 (s, 1 H), EM m/z 291 [M-H]<sup>-</sup>

#### Ejemplo 138

- 4-{2-[(1R,2S)-1-Amino-2-hidroxiipropil]-1H-benzimidazol-5-il}benzonitrilo**



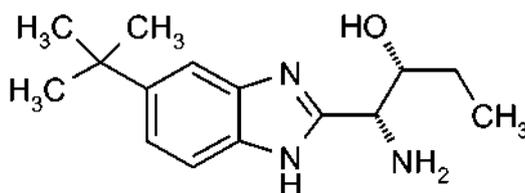
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Método 4** usando ácido (4S,5S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-5-isopropil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-4-carboxílico (**Preparación 59B**) y 3',4'-diaminobifenil-4-carbonitrilo (**Preparación 82**). La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó con un cartucho de SCX-2 (16 mg, 72 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,1 (d, 3H), 4,2 (d, 2H), 5,25 (s a, 1 H), 7,5 (d, 1 H), 7,60-7,70 (m, 1 H), 7,9 (s a, 5H).

EM m/z 293 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 139

#### (1R,2R)-1-Amino-1-(5-*tert*-butil-1H-benzimidazol-2-il)butan-2-ol



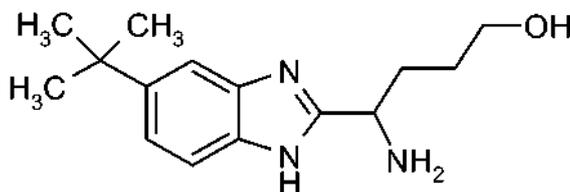
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Método 4** usando el compuesto mencionado (**Preparación 61**) y 4-(*tert*-butil)benzeno-1,2-diamina. El residuo se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró al vacío y se trituró con éter.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 0,80 (t, 3H), 1,20 (s, 11 H), 2,00 (s a, 2H), 3,60 (s, 1 H), 3,80 (d, 1 H), 4,80 (d, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,40 (m a, 2H), 12,00 (s a, 1 H).

EM m/z 260 [M-H]<sup>-</sup>

#### Ejemplo 140

#### (4S)-4-Amino-4-(5-*tert*-butil-1H-benzimidazol-2-il)butan-1-ol



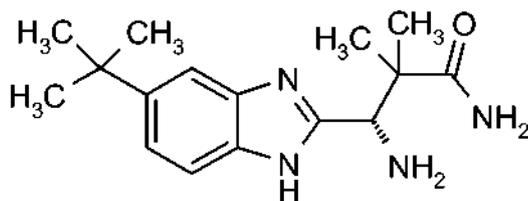
Se añadió Pd al 5 %/C húmedo (150 mg) a una solución de [(1S)-4-(*ben*iloxi)-1-(5-*tert*-butil-1 H-benzimidazol-2-il)butil]carbamato de *tert*-butilo (**Preparación 35**, 390 mg, 0,864) en EtOAc (150 ml) y se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente bajo presión con un globo de H<sub>2</sub>. La reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30-40 % en éter de petróleo. El sólido resultante se suspendió en dioxano (4 ml) y se trató con HCl 4 N en dioxano (4 ml) a 0 °C. La reacción se agitó calentando a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó a través de un cartucho de SCX para proporcionar el compuesto del título (38 mg, 45 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,34 (s, 9H), 1,48-1,62 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 1 H), 2,80-2,92 (m, 2H), 3,16-3,22 (m, 1 H), 4,58 (s a, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 7,40 (s, 1 H).

EM m/z 262 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 141

#### (3S)-3-Amino-3-(5-*tert*-butil-1H-benzimidazol-2-il)-2,2-dimetilpropanamida



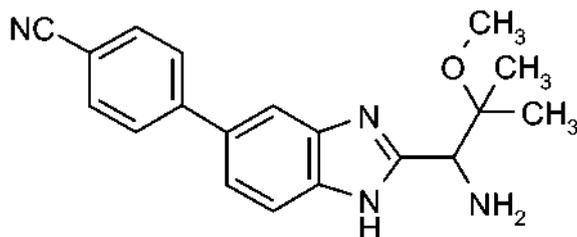
A una solución de (3S)-3-amino-3-(5-*tert*-butil-1H-benzimidazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de bencilo (**Preparación 13**, 150 mg, 0,312 mmol) en THF (10 ml) se añadió NH<sub>3</sub> líquido condensado recién preparado (20 ml) a -78 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con EtOAc al 70 % en éter de petróleo. El residuo se disolvió en dioxano (6 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con HCl 2 N en dioxano (4 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas antes de concentrar al vacío. El residuo se purificó a través de un cartucho de SCX para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 30 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,03 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,32 (s, 9H), 6,85 (s a, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,30-7,60 (m, 3H), 11,90 (s a, 1 H).

EM m/z 289 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 142

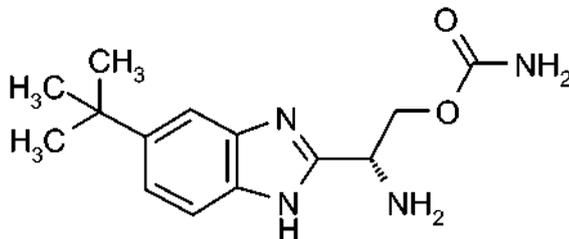
#### 4-[2-(1-Amino-2-metoxi-2-metilpropil)-1H-benzimidazol-5-il]benzonitrilo



- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Método 4** usando T3P y trietilamina en la primera etapa con ácido 2-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino-3-metoxi-3-metilbutanoico y 3',4'-diaminobifenil-4-carbonitrilo (**Preparación 82**). La reacción se concentró hasta sequedad, se trituró con éter y se purificó usando HPLC preparativa. T<sub>r</sub> = 3,21 minutos EM m/z 321 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 143

- 20 Carbamato de (R)-2-amino-2-(5-(*tert*-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etilo



- 25 Se disolvió (1-(6-(*tert*-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-hidroxietil)carbamato de (R)-*tert*-butilo (**Preparación 12**, 35 mg, 0,10 mmol) en diclorometano y trietilamina (10,8 mg, 0,11 mmol) seguido por carbonato de N,N-disuccinimidilo (27 mg, 0,11 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió una solución acuosa de hidróxido amónico al 28 % (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 50 °C en un vial sellado durante 18 horas. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 0,5 N y salmuera, a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto protegido con BOC que se utilizó a continuación simplificación adicional.

- 30 El producto protegido se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (25 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas y a continuación el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en

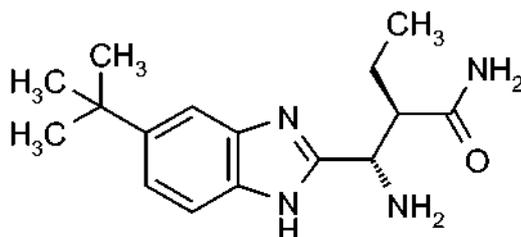
diclorometano y se neutralizó con resina macroporosa de carbonato de trietilamonio metilpoliestireno. La mezcla de reacción se evaporó sobre Celite y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CMA80 al 0-100 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (13,8 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,33 (s, 9H), 2,15 (s a, 2H), 4,12-4,27 (m, 3H), 6,47 (s a, 2H), 7,21 (d, 1 H), 7,32-7,55 (m, 2H), 12,05 (s a, 1 H).

Tr por CLEM = 0,82 minutos EM m/z 277 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 144

##### (R)-2-((S)-Amino-6-(*terc*-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)butanamida



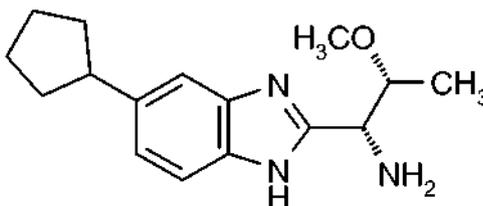
- 10 Se disolvió ácido (2S,3R)-1-(*terc*-butildimetilsilil)-3-etil-4-oxoazetidina-2-carboxílico (Tetrahedron, 46(7), 2255-62; 1990, 100 mg, 0,388 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (418 mg, 1,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y a continuación se añadió 4-(*terc*-butil)benceno-1,2-diamina (165 mg, 1,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces éter etílico. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexanos para proporcionar la amida como una mezcla de isómeros.

- 15 El compuesto intermedio de amida se agitó en ácido acético (2 ml) a 60 °C durante 18 horas. El ácido acético se retiró al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y a continuación se añadieron 4-dimetilaminopiridina (0,12 g, 0,97 mmol) y bicarbonato de di-*terc*-butilo (0,2 g, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y a continuación se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-50 % en hexanos para proporcionar el bencimidazol protegido con BOC.

- 25 El bencimidazol se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) con hidróxido amónico acuoso al 28 % (1 ml) y se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en HCl 4 N en 1,4-dioxano y se agitó durante 2 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se llegó a la metanol/diclorometano y se trató con resina macroporosa de carbonato de trietilamonio poliestireno para neutralizar el exceso de ácido. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CMA80 al 0-80 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (38 mg).  
 30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 0,81 (t, 3H), 1,31-1,45 (m, 11 H), 2,94 (m, 1 H), 4,62 (m, 1 H), 7,29-7,37 (m, 2H), 7,47-7,59 (m, 2H), 7,74 (s a, 1 H), 8,54 (s a, 2H), 12,7 (s a, 1 H).  
 Tr por CLEM = 1,01 minutos, EM m/z 289 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 145

- 35 (1R,2R)-1-(5-Ciclopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metoxipropan-1-amina



- 40 A una solución de Boc-Thr(Me)-OH (113 mg, 0,48 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,0 ml) se añadió HATU (225 mg, 0,592 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y a continuación se añadió 4-ciclopentilbenceno-1,2-diamina (**Compuesto 84**, 118 mg, 0,669 mmol). Después de agitación durante 2 días, la solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. Al residuo resultante se le añadió ácido acético (3 ml, 50 mmol) y se permitió que la mezcla se agitara durante

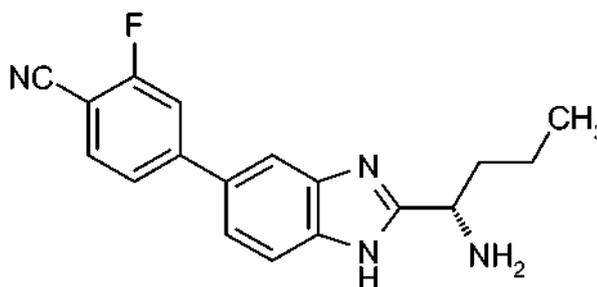
2 días. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexanos. El aceite de color marrón resultante se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6 mmol). Después de agitación durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se volvió a disolver en cloruro de metileno, y se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno al 0-100 %/CMA80 para proporcionar el compuesto del título (10,4 mg, 8 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,06 (d, 3H), 1,65 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 3,15 (m, 1 H), 3,24 (s, 3H), 3,65 (m, 1 H), 3,96 (d, 1 H), 7,05 (m, 1 H), 7,47 (m, 2H), 11,80 (m, 1 H).

Tr por CLEM = 1,08 minutos EM m/z 275 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 146

##### 4-{2-[(1S)-1-Aminobutil]-1H-benzimidazol-5-il}-2-fluorobenzonitrilo



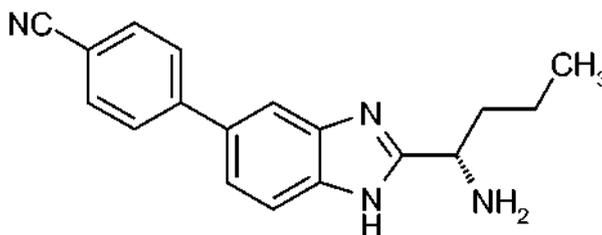
Se burbujeó argón a través de una mezcla de (1-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)butil)carbamato de (S)-terc-butilo (**Preparación 11**, 109 mg, 0,296 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (50,2 mg, 0,043 mmol), ácido 4-ciano-3-fluorofenilborónico (117 mg, 0,71 mmol), carbonato potásico acuoso (2,0 M, 0,50 ml, 1,0 mmol), y 1,2-dimetoxietano (2,0 ml) durante 5 minutos. A continuación, la mezcla se calentó en un microondas durante 45 minutos a 120 °C. Después de refrigeración, la reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexanos para proporcionar el compuesto intermedio protegido en forma de un aceite transparente. En aceite se disolvió en diclorometano (5,0 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (0,5 ml, 7 mmol). Después de agitación durante 2 horas, la reacción se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno al 0-50 %/CMA80. esto proporcionó el compuesto del título (40,3 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 0,92 (t, 3H), 1,31 (m, 2H), 1,68 (m, 1 H), 1,83 (m, 1 H), 4,03 (m, 1 H), 7,58 (m, 2H), 7,77 (m, 1 H), 7,98 (m, 3H).

EM m/z 309 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 147

##### 4-{2-[(1S)-1-Aminobutil]-1H-benzimidazol-5-il}benzonitrilo



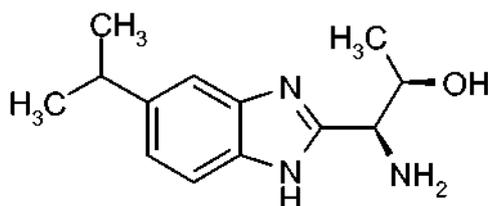
A una solución de (1-(5-bromo-1 H-benzo[d]imidazol-2-il)butil)carbamato de (S)-terc-butilo (**Preparación 11**, 101 mg, 0,274 mmol) y ácido 4-cianofenilborónico (100 mg, 0,68 mmol) en 1,2-dimetoxietano (4,0 ml) se añadió carbonato potásico acuoso (2,0 M, 0,41 ml, 0,82 mmol) seguido por tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (32 mg, 0,027 mmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos y a continuación se calentó durante 45 minutos con radiación de microondas a 120 °C. Después de refrigeración, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y a continuación con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexanos para proporcionar el compuesto intermedio protegido en forma de un aceite. Este

aceite se disolvió en cloruro de metileno (5 ml), se trató con ácido trifluoroacético (1 ml, 10 mmol), y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno al 0-40 %/CMA80 para proporcionar el compuesto del título (15,0 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanco.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 0,92 (m, 3H), 1,31 (m, 2H), 1,69 (m, 1 H), 1,81 (m, 1 H), 4,04 (m, 1 H), 7,53 (m, 2H), 7,85 (m, 1 H), 7,96 (m, 4H), 12,25 (s a, 1 H).  
Tr por CLEM = 0,88 minutos EM m/z 291 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 148

##### (1S,2R)-1-Amino-1-[5-(propan-2-il)-1H-bencimidazol-2-il]propan-2-ol



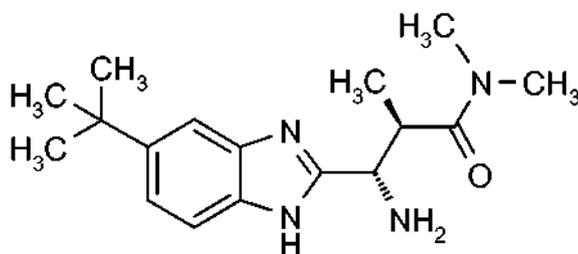
- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el **Método 4** usando N-Boc-D-alo-treonina (**Preparación 55**) y 4-(1-metiletil)-1,2-bencenodiamina. El residuo se purificó usando HPLC preparativa usando las siguientes condiciones:

Phenomenex Gemini C18 250 x 21,2 mm x 10 um; eluyendo con acetonitrilo al 28-58 % en NH<sub>4</sub>OH (pH = 10); con un caudal de 30 ml por minuto.

- 15 CLEM (ABO1) T<sub>r</sub> = 1,95 minutos EM m/z 234 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 149

##### (2R,3S)-3-Amino-3-(5-*terc*-butil-1H-bencimidazol-2-il)-N,N,2-trimetilpropanamida



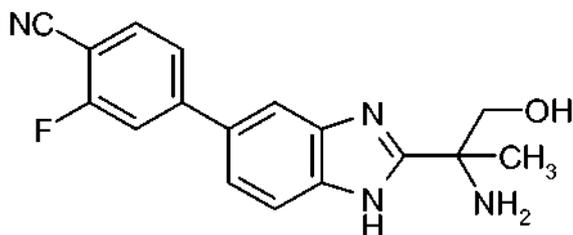
- 20 Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (90 mg, 0,47 mmol) a una solución agitada de ácido (2R,3S)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(5-(*terc*-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilpropanoico (**Preparación 31**, 140 mg, 0,39 mmol), N-metilmorfolina (0,10 ml, 0,78 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C y se cargó con una solución de dimetilamina en THF (2 M, 0,30 ml, 0,60 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se mantuviera a -18 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se volvió a cargar con una solución de dimetilamina en THF (2 M, 0,30 ml, 0,60 mmol) y se almacenó a -18 °C
- 25 durante 72 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 10 ml). La fase orgánica se evaporó hasta sequedad para proporcionar el residuo en bruto que se había epimerizado parcialmente. La mezcla de diastereoisómeros se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de Heptano/EtOAc para proporcionar el diastereómero puro, que se disolvió en dioxano (1 ml). La solución se trató con HCl 4 M en dioxano (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4
- 30 horas. La reacción se concentró al vacío, se sonicó en éter durante 30 minutos, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de HCl (20 mg, 32 %)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,20 (d, 3H), 1,42 (s, 9H), 3,00 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,98 (m, 1 H), 5,13 (d, 1 H), 7,77 (m, 2H), 7,81 (s, 1 H).

Tr por CLEM = 1,66 minutos EM m/z 303 [M+H]<sup>+</sup>

- 35 **Ejemplo 150**

##### 4-(2-(2-Amino-1-hidroxiopropan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-fluorobenzonitrilo



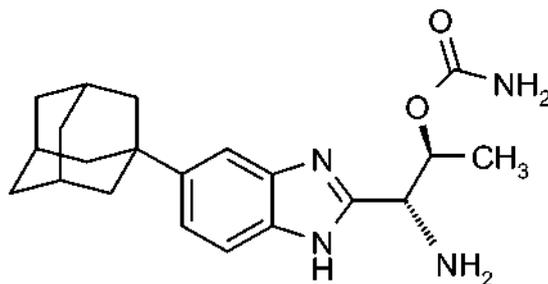
Una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (0,3 ml) se añadió a (2-(5-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-hidroxiopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (**Preparación 10**, 10 mg, 0,024 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico anhidro y a continuación se secó al vacío para proporcionar el producto en forma de una sal de ácido clorhídrico. El producto se disolvió en agua, se basificó con solución de hidróxido sódico 1 N, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano seguido por una solución de cloroformo al 0-70 %/metanol/solución acuosa de hidróxido amónico (80/18/2) en diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1 mg, 12 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,44 (s, 3H), 3,55 (d, 1 H), 3,69 (d, 1 H), 5,00 (s a, 1 H), 7,61 (m, 2H), 7,79 (d, 1 H), 7,84-8,05 (m, 3H).

Tr por CLEM = 0,98 minutos EM m/z 311 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 151

15 **Carbamato de (1R,2S)-1-(5-((3R,5R,7R)-adamantan-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-aminopropan-2-ilo**



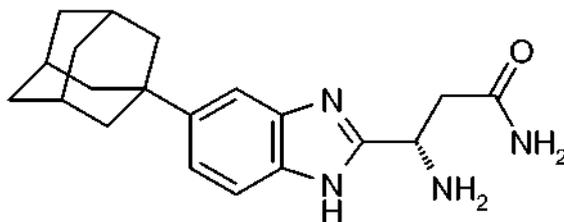
Se colocó ((1R,2S)-1-(6-((3R,5R,7R)-adamantan-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(carbamiloxi)propil)carbamato de terc-butilo (**Preparación 7**, 26 mg, 0,055 mmol) en un vial de reacción. Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (0,75 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se concentró al vacío para proporcionar el producto desprotegido. El producto se trituró con éter dietílico anhidro y a continuación se secó al vacío durante 18 horas para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido clorhídrico (12 mg, 54 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,21 (d, 3H), 1,79 (m, 6H), 1,96 (m, 6H), 2,12 (m, 3H), 4,91 (d, 1 H), 5,21 (m, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 9,07 (s a, 3H).

Tr por CLEM = 1,21 minutos EM m/z 369 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 152

**(3S)-3-Amino-3-[5-(triciclo[3,3,1,1<sup>3,7</sup>]dec-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]propanamida**



Se añadió ácido trifluoroacético (3,2 ml, 41 mmol) a ((S)-1-(6-((3S,5S,7S)-adamantan-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-oxo-3-(tritolamino)propil)carbamato de terc-butilo (**Preparación 8**, 82 mg, 0,12 mmol) y se agitó a temperatura

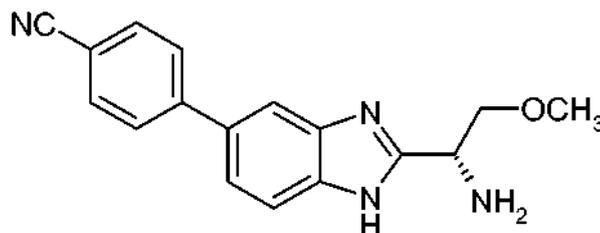
30

ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol y se concentró al vacío, a continuación se cual vacío durante 18 horas. El residuo se disolvió en dimetil sulfóxido, se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó durante 48 horas para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal del ácido trifluoroacético (13 mg, 32 %, polvo de color blanco).

- 5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,79 (m, 6H), 1,95 (m, 6H), 2,12 (m, 3H), 2,95 (dd, 2H), 4,88 (s a, 2H), 7,23 (s, 1 H), 7,34 (dd, 1H), 7,51 (d, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 7,70 (s a, 1 H), 8,59 (s a, 2H).  
CLEM T<sub>r</sub> = 1,20 minutos EM m/z 339 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 153

##### 4-{2-[(1R)-1-Amino-2-metoxietil]-1H-benzimidazol-5-il}benzonitrilo



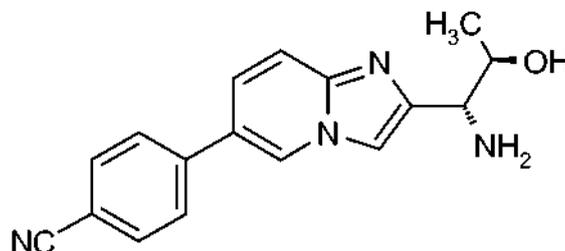
- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento 1 usando N-Boc-O-metil-serina y 3',4'-diaminobifenil-4-carbonitrilo (**Preparación 82**).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 3,25 (m, 3H), 3,50-3,70 (m, 2H), 4,20 (m, 1 H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,80-7,90 (m, 5H).

- 15 Tr por CLEM = 1,25 minutos EM m/z 293 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 154

##### 4-{2-[(1R,2R)-1-Amino-2-hidroxiopropil]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}benzonitrilo



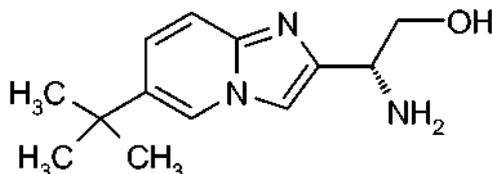
- 20 Una solución de (4S,5R)-4-(bromoacetil)-2,2,5-trimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo (**Preparación 58**, 400 mg, 1,2 mmol) y 4-(6-aminopiridin-3-il)benzonitrilo (0,234 mg, 1,2 mol) en THF (5 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. La reacción se filtró, se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20-50 % en heptanos. El residuo se disolvió en HCl 4 M en dioxano (4 ml) y se agitó la temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se concentró al vacío y se trató con una solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10 % (6 ml) y se agitó durante 1 hora antes de la extracción con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de formiato.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,18 (d, 3H), 4,18-4,25 (m, 2H), 7,70 (d, 1 H), 7,73 (dd, 1 H), 7,86-7,89 (d a, 4H), 8,02 (s, 1 H), 8,50 (s a, 1 H), 8,87 (s, 1 H).

Tr por CLEM = 1,53 minutos EM m/z 293 [M+H]<sup>+</sup>

- 30 **Ejemplo 155**

##### (2R)-2-Amino-2-(6-*tert*-butylimidazo[1,2-a]piridin-2-il)etanol



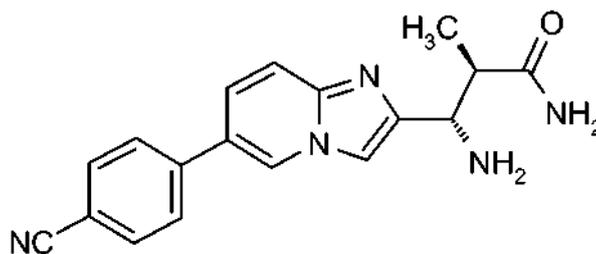
Se añadió HCl de cono frío (0,5 ml) a [(1R)-2-(benciloxi)-1-(6-*terc*-butilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]carbamato de *terc*-butilo (**Preparación 41**, 15 mg, 0,035 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de HCl (7 mg, 73 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,4 (s, 9H), 3,30 (m, 1 H), 4,00-4,16 (m, 2H), 7,9 (d, 1 H), 8,4 (d, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,8 (s, 1 H)

EM m/z 234 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 156

#### 10 (2R,3S)-3-Amino-3-[6-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-2-metilpropanamida



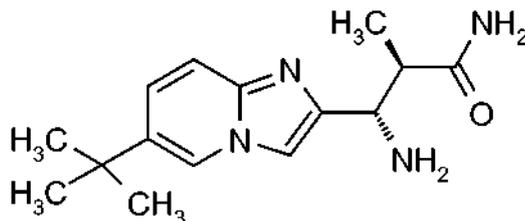
A una solución de (2R,3S)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-[6-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-2-metilpropanoato de bencilo (**Preparación 42**, 100 mg, 0,196 mmol) en THF/agua (2,5 ml/0,5 ml) se añadió LiOH (6 mg, 0,250 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de KHSO<sub>4</sub> a pH = 5-6 y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc. El residuo se disolvió en dioxano (10 ml) y se añadieron EDCI (72 mg, 0,31 mmol), HOBt (83 mg, 0,46 mmol) y NMM (62 mg, 0,62 mmol) y la reacción se agitó durante 1,5 horas. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió NH<sub>3</sub> 0,5 M en dioxano (1,86 ml) y la reacción continuó en agitación durante 3 horas antes de concentrar al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con MeCN al 0-60 % en agua. El residuo se disolvió en HCl 4 M en dioxano (1 ml) y se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con 2-MeTHF (3 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH:NH<sub>3</sub> 70:30:0,7 seguido por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de formiato.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,18 (d, 3H), 3,13 (m, 1H), 4,57 (d, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,83 (m, 3H), 8,01 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H).

Tr por CLEM = 2,02 minutos EM m/z 320 [M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 157

#### (2R,3S)-3-Amino-3-(6-*terc*-butilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-metilpropanamida



Se disolvió ((1S,2R)-3-amino-1-(6-(*tert*-butil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-metil-3-oxopropil)carbamato de *tert*-butilo (**Preparación 37**, 311 mg) en diclorometano (aproximadamente 4 ml) y se añadió exceso de ácido trifluoroacético (aproximadamente 0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas y a continuación el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se grabó con bicarbonato sódico acuoso saturado. El producto permaneció en la fase acuosa. La fase acuosa se ajustó a pH = 10 con hidróxido sódico 1 N, y a continuación se añadió cloruro sódico hasta que la solución se saturó. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CMA80 al 0-100 % en diclorometano para proporcionar 233 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-<sub>d</sub><sub>6</sub>): δ ppm 0,89 (d, 3H), 1,33 (s, 9H), 1,90 (s a, 2H), 2,66 (m, 1 H), 3,93 (d, 1 H), 6,77 (s a, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,40-7,49 (m, 2H), 7,72 (s, 1 H), 8,38 (m, 1 H).

Tr por CLEM = 0,36 minutos EM m/z 275 [M+H]<sup>+</sup>

## PREPARACIONES

### Preparación 1

[(1S,2R)-3-Amino-1-(5-*tert*-butil-1H-bencimidazol-2-il)-2-(<sup>13</sup>CD<sub>3</sub>-metil-3-oxopropil)carbamato de *tert*-butilo

Se disolvió ácido (2R,3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(5-*tert*-butil-1H-bencimidazol-2-il)-2-(<sup>13</sup>CD<sub>3</sub>-metil)propanoico (**Preparación 2**, 1,8 g, 4,74 mmol) en THF anhidro (35 ml) y se enfrió a -9 °C en un baño de agua con hielo/acetona. A la mezcla de reacción en atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió carbonildiimidazol (0,92 g, 5,67 mmol). La temperatura de la reacción continuó disminuyendo hasta alcanzar -14 °C. Después de 45 minutos a -15 °C el baño de refrigeración se retiró y se permitió que la temperatura aumentará hasta 15 °C durante 30 minutos. La agitación continuó durante otra hora a temperatura ambiente y a continuación la reacción se enfrió a -11 °C. Se añadió rápidamente hidróxido amónico (2,7 ml 23,7 mmol) seguido de agitación durante 1 hora a -12 °C. se añadió ácido cítrico (0,5 M, 40 ml) rápidamente durante 1 minutos. Se añadió EtOAc (25 ml), el baño de hielo se retiró y la agitación continuó durante 5 minutos. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se lavó con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-20 % en DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco que se utilizó directamente en la siguiente etapa (1,0 g, 56 %).

### Preparación 2

Ácido (2R,3S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(5-*tert*-butil-1H-bencimidazol-2-il)-2-(<sup>13</sup>CD<sub>3</sub>-metil)propanoico

A una solución de (2R,3S)-3-(1-bencil-5-*tert*-butil-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-(<sup>13</sup>CD<sub>3</sub>-metil)propanoato de bencilo (**Preparación 3**, 3,15 g, 5,6 mmol) en EtOH (35 ml) se añadió Pd al 10 %/C (700 mg) y la mezcla se hidrogenó a 276 kPa durante 18 horas seguido por la adición de más catalizador (300 mg) y una hidrogenación adicional durante 24 horas. La reacción se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 1:1. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma dura de color blanco que se usó directamente en la siguiente etapa (1,8 g, 85 %).

### Preparación 3

(2R,3S)-3-(1-Bencil-5-*tert*-butil-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-(<sup>13</sup>CD<sub>3</sub>-metil)propanoato de bencilo

Se disolvió (2S,3S)-3-(1-bencil-5-*tert*-butil-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-(<sup>13</sup>CD<sub>3</sub>-metil)propanoato de bencilo (**Preparación 4**, 4,53 g, 8,1 mmol) en THF anhidro (58 ml), se lavó abundantemente con N<sub>2</sub> y se enfrió a -61 °C (temperatura interna). Se añadió KOtBu (25 ml, 1 M en THF) gota a gota durante 2 minutos. La temperatura interna se elevó a -51 °C durante la adición. Se permitió que la solución de color amarillo se calentara hasta -30 °C durante 55 minutos. La reacción se agitó durante 2 horas manteniendo la temperatura entre -41 °C y -29 °C. La mezcla se inactivó a -31 °C con ácido acético glacial (2,3 ml) y la temperatura de la reacción se elevó hasta aproximadamente -20 °C. El baño de refrigeración se retiró y se añadió agua (50 ml) en una porción junto con NaOH (1 N, 17 ml) hasta pH = 9. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se lavó con metil *tert*-butil

éter (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por filtración a través de un lecho de Celite eluyendo con EtOAc/Hexano a 1:1 y 2:1 para proporcionar el compuesto del título que se usó directamente en la siguiente etapa en forma de una espuma dura (3,15 g, 70 %).

#### 5 **Preparación 4**

(2S,3S)-(1-Bencil-5-*terc*-butil-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-(<sup>13</sup>CD<sub>3</sub>-metil)propanoato de bencilo

Se disolvió (3S)-3-(1-bencil-5-*terc*-butil-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)-amino]propanoato de bencilo (**Preparación 5**, 2,2 g, 4,06 mmol) en THF anhidro (22 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se enfrió a -55 °C y se añadió LiHMDS 1 M en THF (10,5 ml) gota a gota durante 2 minutos, manteniendo una temperatura de reacción < -50 °C. La reacción se agitó durante 1 hora, durante los primeros 15 minutos, se permitió que la reacción se calentara a -25 °C, a continuación se volvió a enfriar a -50 °C seguido por calentamiento a -27 °C durante los siguientes 25 minutos y se volvió a enfriar hasta -40 °C. Por último, la reacción se enfrió a -56 °C y se añadió <sup>13</sup>CD<sub>3</sub>I (1,0 g, 6,85 mmol). La reacción se agitó entre -45 °C y -55 °C durante las siguientes 2,5 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de ácido acético glacial (1,4 ml) seguido por agua (30 ml). La solución (pH = 6) se extrajo con *t*-butil metil éter (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron el disolvente se retiró a presión reducida. el producto en bruto se obtuvo en forma de un aceite de color ámbar ruso simplificación adicional (2,27 g, cuant).

#### **Preparación 5**

20 (3S)-3-(1-bencil-5-*terc*-butil-1H-bencimidazol-2-il)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)-amino]propanoato de bencilo

##### **Etapas 1**

Un reactor de 100 ml se cargó con N-1-bencil-4-*terc*-butilbenceno-1,2-diamina (**Preparación 106**, 7,254 g) y acetato de etilo (60 ml) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla se enfrió a 15 °C, a continuación se añadieron ácido (S)-4-(benciloxi)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-oxobutanoico (9,218 g) y acetato de etilo (12,5 ml). Se añadió trietilamina (5,16 ml) en una porción, seguido por una solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo, 22,1 ml) durante 7 minutos. Después de 3 horas, se añadió agua (24 ml), la mezcla se agitó durante 20 minutos, y a continuación se permitió que sedimentara y las fases se separaron. Se añadió agua (24 ml) a la fase orgánica, la mezcla se agitó durante 20 minutos, a continuación se permitió que sedimentara y las fases se separaron. La fase orgánica se concentró hasta volumen bajo para proporcionar una solución concentrada de acetato de etilo de (S)-bencil-4-(2-bencilamino)-5-*terc*-butilfenilamino-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-oxobutanoato.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1,18 (s, 9H), 1,38 (s, 9H), 2,74 (m, 1 H), 2,92 (m, 1 H), 4,30 (m, 2H), 4,52 (m, 1 H), 5,10 (m, 2H), 5,38 (m, 1 H), 6,42 (m, 1 H), 6,97 (m, 1 H), 7,06 (m, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,27 - 7,39 (m, 10H), 9,36 (s, 1 H).

##### **Etapas 2**

35 Se añadió acetonitrilo (150 ml) a la solución concentrada de acetato de etilo de (S)-bencilo 4-(2-bencilamino)-5-*terc*-butilfenilamino-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-oxobutanoato preparado en la etapa anterior. La solución se concentró al vacío hasta que permanecía aproximadamente un 20 % de la cantidad inicial. Se añadió acetonitrilo (58 ml) y la solución se calentó a 30 °C. Se añadieron agua (15 ml) y ácido trifluoroacético (3,2 ml). Después de 68 horas, la mezcla se diluyó con 2-metiltetrahidrofurano (160 ml). la fase orgánica se lavó una vez con bicarbonato sódico al 7,5 % en p/p en agua (80 ml) y a condensación una vez con agua (80 ml). La fase orgánica final se concentró al vacío hasta que permanecía aproximadamente un 25 % de la candidata inicial. Se añadió 2-propanol (160 ml), y la solución se concentró al vacío hasta que permanecía aproximadamente un 25 % de la cantidad inicial. Se añadió 2-propanol (77 ml) adicional, seguido por agua (42 ml), y se permitió que la mezcla se agitara a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla se calentó a 45 °C y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Al enfriar, comenzó la cristalización. Después de un periodo adicional de 23 horas, se añadió agua (28 ml) y se permitió que la suspensión se agitara durante un periodo adicional de 23 horas a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y la torta de filtro se lavó una vez con 2-propanol:agua a 1:1 en v/v (37,5 ml). La torta de filtro se secó pasando gas nitrógeno a través de la torta durante 2 horas para proporcionar 9,530 g del compuesto del título.

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1,26 (s, 9H), 1,32 (s, 9H), 2,99 (m, 1 H), 3,38 (m, 1 H), 5,07 (m, 2H), 5,40 - 5,45 (m, 2H), 5,54 (m, 1 H), 7,14 - 7,27 (m, 12 H), 7,59 (s, 1H), 7,72 (m, 1 H).

50

#### **Preparación 6**

((1R,2S)-1-(5-((3R,5R,7R)-Adamantan-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo

Se añadió HATU (340 mg, 0,849 mmol) a una solución de ácido (2S,3S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-butanoico (**Preparación 43**, 186 mg, 0,849 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,3 ml). La solución de reacción se agitó durante 10 minutos y a continuación se añadió una solución de 4-((3R,5R,7R)-adamantan-1-il)benceno-1,2-diamina (**Preparación 74**, 137 mg, 0,28 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 36 horas. Se añadió solución saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío y a continuación se secaron al vacío durante 18 horas para proporcionar el producto intermedio en forma de un aceite espeso de color marrón.

- 5 Una solución del producto intermedio mencionado anteriormente en ácido acético (4,7 ml) se calentó a 65 °C durante 2 horas. El ácido acético se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró al vacío y se secó. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo de un 0 % a un 100 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (96 mg).  
Tr por CLEM = 1,30 minutos EM m/z 426 [M+H]<sup>+</sup>

### **Preparación 7**

((1R,2S)-1-(5-((3R,5R,7R)-Adamantan-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(carbamoiloxi)propil)carbamato de *terc*-butilo

- 15 Se añadió trietilamina (16 ul, 0,114 mmol) a una solución del ((1R,2S)-1-(5-((3R,5R,7R)-adamantan-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-hidroxiopropil)carbamato de *terc*-butilo (**Preparación 6**, 38 mg, 0,076 mmol) en diclorometano (1 ml), seguido por adición del carbonato de N,N'-disuccinimidilo (22,7 mg, 0,084 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se concentró al vacío y se secó a continuación al vacío para proporcionar el producto intermedio.

- 20 Se añadió tetrahidrofurano (1,5 ml) al producto intermedio mencionado anteriormente, seguido por la adición de solución acuosa de hidróxido amónico (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3x), salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo significó dos veces usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo de un 0 % a un 100 % en diclorometano y metanol de un 1 % a un 5 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (26 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.  
Tr por CLEM = 1,36 minutos EM m/z 469 [M+H]<sup>+</sup>

### **Preparación 8**

((S)-1-(5-((3S,5S,7S)-Adamantan-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-oxo-3-(tritolamino)propil)carbamato de *terc*-butilo

- 30 Una mezcla de (1-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-oxo-3-(tritolamino)propil)carbamato de (S)-*terc*-butilo (**Preparación 9**, 525 mg, 0,839 mmol), [1,1'-bis(difenil fosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (61 mg, 0,084 mmol) y bromuro de 1-adamantilcinc 0,5 M en tetrahidrofurano (3,4 mmol, 6,8 ml) se calentó a 110 °C durante 2 horas con radiación de microondas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico, salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó tres veces usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano seguido por metanol/ acetato de etilo de un 0 % a un 100 % (5/95) en diclorometano para la primera realización, acetato de etilo de un 0 % a un 50 % en diclorometano para la segunda realización, y diclorometano/hexanos (1/1) metanol al 0,35 % en diclorometano/hexanos (1/1) a la tercera realización para proporcionar el compuesto del título (82 mg).  
Tr por CLEM = 1,54 minutos EM m/z 681 [M+H]<sup>+</sup>

### **Preparación 9**

(1-(5-Bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-oxo-3-(tritolamino)propil)-carbamato de (S)-*terc*-butilo

- 45 A una solución de ácido (S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-oxo-4-(tritolamino)butanoico (4,25 g, 8,96 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml, 200 mmol) enfriada en un baño de agua con hielo se añadió 4-metilmorfolina (1,48 ml, 13,4 mmol) y cloroformiato de isobutilo (1,28 ml, 9,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C y a continuación se añadió 4-bromo-1,2-bencenodiamina (1,68 g, 8,96 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente durante 2 horas y se agitó a temperatura ambiente durante un periodo adicional de 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se secó al vacío durante 18 horas para proporcionar el producto intermedio.

- 50 Se añadió ácido acético (48 ml, 850 mmol) al producto intermedio mencionado anteriormente y se calentó a 65 °C durante 2 horas. La solución de reacción se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato sódico, salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío hasta la mitad del volumen original. Un sólido precipitó durante la concentración y se recogió por filtración para proporcionar 2,48 g del compuesto del título en forma de un sólido de color rosa pálido. El filtrado se concentró sobre Celite y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo de un 0 % a un 100 % en diclorometano para proporcionar el compuesto adicional (0,97 g, sólido de color castaño pálido). Se obtuvo un total de 3,45 g del producto.

Tr por CLEM = 1,47 minutos EM m/z 625 [M+H]<sup>+</sup>

### **Preparación 10**

(2-(5-(4-Ciano-3-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-hidroxiopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

5 Una solución de anhídrido 1-propilfosfónico (50 % en acetato de etilo, 165 mg, 0,259 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se añadió alguna solución del ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico (**Preparación 53**, 52,2 mg, 0,238 mmol), 3',4'-diamino-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (49 mg, 0,220 mmol) y trietilamina (106 ul, 0,756 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) y se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con una bicarbonato sódico acuoso saturado, salmuera al 50 % y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío y a continuación se secaron al vacío para proporcionar el producto intermedio en bruto o en forma de un sólido de color marrón, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

15 Se añadió ácido acético (1,6 ml) al compuesto intermedio mencionado anteriormente y la solución resultante se calentó a 65 °C durante 2 horas. El ácido acético se retiró al vacío y el residuo se repartió entre una solución de acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x). La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto final en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en diclorometano. El producto se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-5 % en diclorometano para proporcionar 10 mg del producto puro en forma de un sólido de color amarillo claro.  
20 CLEM T<sub>r</sub>= 1,10 minutos EM m/z 411 [M+H]<sup>+</sup>

### **Preparación 11**

(1-(5-Bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)butil)carbamato de (S)-*terc*-butilo

25 A una solución de Boc-NVA-OH (4,5 g, 21 mmol) en acetonitrilo (68 ml) y 4-metilmorfolina (2,41 ml, 21,9 mmol) refrigerada a -20 °C se añadió cloroformiato de isobutilo (2,7 ml, 21 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 120 minutos a -20 °C y a continuación se añadió 4-bromo-1,2-bencenodiamina (3,87 g, 20,7 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara al temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. el disolvente se evaporó, se volvió a disolver en acetato de etilo, se lavó con agua, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en ácido acético (20 ml, 400 mmol) y se agitó a 70 °C durante 6 horas. El ácido acético se retiró al vacío y la mezcla se volvió a disolver en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El aceite resultante se volvió a disolver en diclorometano, se trató con carbón activo y se filtró a través de un tapón de Celite. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % /hexanos para proporcionar el compuesto del título (5,95 g, 78 %) en forma de un sólido de color blanco.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 0,92 (t, 3H), 1,41 (m, 11H), 1,90 (m, 1H), 2,11 (m, 1 H), 4,85 (m, 1 H), 5,65 (m, 1H), 7,11 (m, 0,5H), 7,25 (m, 0,5H), 7,31 (m, 0,5H), 7,37 (m, 0,5H), 7,52 (m, 0,5H), 7,80 (m, 0,5H), 11,20 (m, 1 H).  
Tr por CLEM = 1,19 minutos EM m/z 366, 368 [<sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br M+H]<sup>+</sup>

### **Preparación 12**

(1-(5-(*terc*-Butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-hidroxietil)carbamato de (R)-*terc*-butilo

45 Se disolvió ácido (S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiopropanoico (226 mg, 1,10 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y se añadió 1 3-óxido-hexafluorofosfato de -[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (440 mg, 1,10 mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos y a continuación se añadió 4-(*terc*-butil)benceno-1,2-diamina (164 mg, 1,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con éter etílico. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en 1,2-dicloroetano y se añadió sulfato de magnesio anhidro. La reacción se agitó a 65 °C durante 18 horas para completar la deshidratación. La mezcla de reacción se filtró y se cargó directamente en una columna de gel de sílice de 4 g para purificación. La columna se eluyó con metanol al 0-10 % en diclorometano para proporcionar 73 mg del producto en forma de un sólido de color blanco.

50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,33 (s, 9H), 1,40 (s, 9H), 3,72 (m, 2H), 4,76 (m, 1 H), 4,95 (t, 1 H), 7,03, (m, 1 H), 7,21 (m, 1 H), 7,34-7,52 (m, 2H), 11,95 (m, 1 H).  
Tr por CLEM = 1,03 minutos EM m/z 334 [M+H]<sup>+</sup>

### **Preparación 13**

(3S)-3-Amino-3-(5-*terc*-butil-1H-bencimidazol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de bencilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las **Etapas 1 y 2 del Procedimiento 1** usando ácido (2S)-4-(benciloxi)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetil-4-oxobutanoico (**Preparación 44**) y 4-*tert*-butil-1,2-diaminobenceno.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,20 (d, 6H), 1,30 (s, 9H), 5,08 (d, 2H), 5,27-5,31 (m, 1 H), 7,15-7,34 (m, 7H), 7,36-7,40 (m, 1 H), 7,42-7,51 (m, 1 H), 12,02 (d, 1 H).

#### **Preparación 14**

(1-(5-Bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-oxo-3-(tritolamino)propil)carbamato de (S)-*tert*-butilo

10 A una solución de Boc-Asn(Trt)-OH (1,05 g, 2,21 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) exige o en un baño de agua con hielo se añadió 4-metilmorfolina (0,365 ml, 3,32 mmol) y cloroformiato de isobutilo (0,316 ml, 2,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C y a continuación se añadió 4-bromo-1,2-bencenodiamina (414 mg, 2,21 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se agitó durante un periodo adicional de 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se secó. Al residuo resultante se le añadió ácido acético (12 ml, 210 mmol) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 2 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se llevó a acetato de etilo, se lavó con agua, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/cloruro de metileno. Esto proporcionó el compuesto del título (1,38 g, 61 %) en forma de un sólido de color castaño claro. Tr por CLEM = 1,54 minutos EM m/z 625, 627 [<sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br, M+H]<sup>+</sup>

#### **Preparación 15**

(1-(5-(2-Cloro-4-cianofenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-oxo-3-(tritolamino)propil)carbamato de (S)-*tert*-butilo

25 Una mezcla de (1-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-oxo-3-(tritolamino)propil)carbamato de (S)-*tert*-butilo (**Preparación 14**, 87 mg, 0,14 mmol), ácido 2-cloro-4-cianofenilborónico (34 mg, 0,19 mmol) y solución acuosa de carbonato sódico (2 M, 150 µl, 0,30 mmol) en 1,2-dimetoxietano (0,95 ml) se roció con argón tres veces, a continuación se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (8 mg, 0,007 mmol). La mezcla de reacción se calentó con radiación de microondas a 120 °C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % /hexanos para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 48 %) en forma de un sólido de color castaño pálido. Tr por CLEM = 1,30 minutos EM m/z 682 [M+H]<sup>+</sup>

#### **Preparación 16**

(1-(5-Neopentil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-oxo-3-(tritolamino)propil)carbamato de (S)-*tert*-butilo

35 A una solución de Boc-Asn(Trt)-OH (101 mg, 0,213 mmol) en acetonitrilo (2,0 ml) enfriada en un baño de agua con hielo se añadió 4-metilmorfolina (0,059 ml, 0,53 mmol) y cloroformiato de isobutilo (0,027 ml, 0,21 mmol). Después de agitación durante 45 minutos se añadió 4-neopentilbenceno-1,2-diamina (**Preparación 83**, 34 mg, 0,19 mmol) y se permitió que la mezcla se calentara a la temperatura ambiente. Después de agitación durante 2,5 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se añadió ácido acético (1,0 ml, 18 mmol). La reacción se agitó durante 18 horas, se concentró al vacío, se volvió a disolver en acetato de etilo, se lavó con agua, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % /hexanos para proporcionar el compuesto del título (108 mg, 93 %) en forma de un sólido blanquecino que se usó directamente en la siguiente etapa.

#### **Preparación 17**

45 (1-(5-(4-Ciano-3-fluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-oxo-3-(tritolamino)propil)carbamato de (S)-*tert*-butilo

A una solución de Boc-Asn(Trt)-OH (100,4 mg, 0,2116 mmol) en acetonitrilo (2,0 ml) enfriada en un baño de agua con hielo se añadió 4-metilmorfolina (0,059 ml, 0,53 mmol) y cloroformiato de isobutilo (0,027 ml, 0,21 mmol). Después de agitación durante 60 minutos, se añadió 3',4'-diamino-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (**Preparación 81**, 42,7 mg, 0,188 mmol) y se permitió que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. Después de agitación durante 18 horas la mezcla de reacción se concentró al vacío y se volvió a disolver en ácido acético. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 6,5 horas, la mezcla se concentró al vacío, se volvió a disolver en acetato de etilo, se lavó con agua, HCl 0,5 M, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % /hexanos para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 60 %). Tr por CLEM = 1,44 minutos EM m/z 666 [M+H]<sup>+</sup>

**Preparación 18**(1-(5-Bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propil)carbamato de (S)-terc-butilo

5 A una solución de Boc-Abu-OH (2,979 g, 14,66 mmol) en acetonitrilo (50 ml) y 4-metilmorfolina (1,78 ml, 16,2 mmol) enfriada al -20 °C se añadió cloroformiato de isobutilo (1,92 ml, 14,8 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante un periodo adicional de 90 minutos a -20 °C y a continuación se añadió 4-bromo-1,2-bencenodiamina (2,86 g, 15,3 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. El disolvente se evaporó, se volvió a disolver en acetato de etilo, se lavó con agua, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en ácido acético (5,0 ml, 88 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El ácido acético se retiró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/hexanos. El residuo se recristalizó a partir de una mezcla de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título (2,65 g, 51 %) en forma de un sólido de color blanco.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,05 (t, 3H), 1,44 (s, 9H), 2,02 (m, 1 H), 2,26 (m, 1 H), 4,76 (m, 1 H), 5,30 (d, 1 H), 7,24 (m, 0,5H), 7,36 (m, 1 H), 7,53 (m, 0,5H), 7,60 (m, 0,5H), 7,91 (m, 0,5H).  
Tr por CLEM = 1,03 minutos EM m/z 354, 356 [<sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br, M+H]<sup>+</sup>

**Preparación 19**(1-(6-Bromo-1-(metoximetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propil)carbamato de (S)-terc-butilo

20 A una solución de (1-(6-bromo-1 H-benzo[d]imidazol-2-il)propil)carbamato de (S)-terc-butilo (**Preparación 18**, 0,97 g, 2,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió carbonato potásico (1,35 g, 9,77 mmol) y clorometil metil éter (0,40 ml, 5,3 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % /hexanos para proporcionar el compuesto del título (580 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanco.

25 Tr por CLEM = 1,27 minutos EM m/z 398, 400 [<sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br, M+H]<sup>+</sup>

**Preparación 20**(2-(5-Bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)carbamato de terc-butilo

30 A una solución de ácido N-Boc-2-aminoindano-2-carboxílico (3,30 g, 11,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (15,0 ml) y 4-metilmorfolina (2,20 ml, 20,0 mmol) enfriada a -20 °C se añadió una solución de cloroformiato de isopropilo en tolueno (1,0 M, 20,0 ml, 20,0 mmol) gota a gota durante una hora. La mezcla se agitó durante un periodo adicional de 60 minutos a -20 °C y a continuación se añadió 4-bromo-1,2-bencenodiamina (3,30 g, 17,6 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó, se volvió a disolver en acetato de etilo, se lavó con agua, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en ácido acético (20,0 ml, 352 mmol) y se calentó a 60 °C durante 2 horas. Después de refrigeración, el disolvente se retiró al vacío y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % /hexanos para proporcionar el compuesto del título (3,05 g, 60 %) en forma de un sólido de color marrón.

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,44 (s, 9H), 3,60 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 5,41 (m, 1 H), 7,21 (m, 6H), 7,31 (m, 1 H).  
Tr por CLEM = 1,24 minutos EM m/z 428, 430 [<sup>79</sup>Br, <sup>81</sup>Br, M+H]<sup>+</sup>

**Preparación 21**(4R,5R)-4-(5-Bromo-1H-benzimidazol-2-il)-2,2,5-trimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo

45 A una solución de ácido (4S,5R)-3-(terc-butoxicarbonil)-2,2,5-trimetil-1,3-oxazolidina-4-carboxílico (**Preparación 57**, 15 g, 57,9 mmol) en DMF (100 ml) se añadió HATU (24,2 g, 63,7 mmol) y DIPEA (25,9 ml, 144,7 mmol) y se permitió que la mezcla se agitara durante 10 minutos a 0 °C. Se añadió 4-bromofenil-1,2-diamina (10,8 g, 57,9 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 15-20 % en éter de petróleo y el compuesto intermedio resultante se disolvió en AcOH (100 ml) y se calentó a 50 °C durante 16 horas. La reacción se concentró al vacío y se diluyó con agua, se basificó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (11,7 g, 74 %).

55 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 0,90 (s, 7H), 1,30 (d, 3H), 1,40 (s, 2H), 1,50-1,70 (m, 6H), 4,30 (s a, 1 H), 4,50 (d, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 12,60 (d, 1 H).

**Preparación 22**[(1R,2R)-1-(5-Bromo-1H-benzimidazol-2-il)-2-metoxipropil]carbamato de terc-butilo

Una solución de {(1S,2R)-1-[(2-amino-4-bromofenil)carbamoil]-2-metoxipropil}carbamato de *terc*-butilo (**Preparación 23**, 6,5 g, 16,17 mmol) en AcOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días seguido por calentamiento a 40 °C durante 18 horas. La reacción se diluyó mediante la adición de dioxano y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con acetonitrilo al 0-40 % en ácido fórmico al 0,1 % en agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,8 g, 29 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,18 (d, 3H), 1,55 (s, 9H), 3,27 (s, 3H), 3,87 (m, 1 H), 4,87 (m, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,88 (m, 1 H).

**Preparación 23**{(1S,2R)-1-[(2-Amino-4-bromofenil)carbamoil]-2-metoxipropil}carbamato de terc-butilo

A una solución de N-(*terc*-butoxicarbonil)-O-metil-L-treonina (**Preparación 51**, 4 g, 17,15 mmol) en THF anhidro (150 ml) se añadió NMM (2,43 g, 24,01 mmol) y clorofornato de isobutilo (2,58 g, 18,86 mmol) a -78 °C y la reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora. A continuación, esta solución se añadió a una solución de 4-bromofenil-1,2-diamina (3,85 g, 20,58 mmol) en THF (50 ml) a -78 °C y la reacción se agitó calentando a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con acetonitrilo al 0-60 % en ácido fórmico al 0,1 % en agua para proporcionar el compuesto del título (6,60 g, 96 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ ppm 0,95-1,20 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 3,38 (s, 3H), 3,85 (m, 1 H), 4,20 (m, 1 H), 6,60-7,20 (m, 3H).

**Preparación 24**[(1R,2S)-1-(5-*terc*-Butil-1H-benzimidazol-2-il)-2-hidroxipropil]carbamato de terc-butilo

N-Boc-L-alo-treonina (**Preparación 54**, 67,12 g, 306 mmol), 4-*terc*-butildiaminobenceno (60,3 g, 367 mmol) y HOBT (56,3 g, 367 mmol) se disolvieron en DMF (500 ml). Se añadió NMM (67 ml, 612 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió EDCI (65,6 g, 336 mmol) en porciones durante 1,5 horas y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió EtOAc (2 l) seguido por agua (1 l) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. La fase acuosa se retiró y se lavó adicionalmente con EtOAc (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se sonicó en pentano/DCM a 10/1 dos veces y se filtró para proporcionar un sólido de color rosa pálido que se disolvió en AcOH (500 ml) y se agitó a 40 °C durante 24 horas seguido de temperatura ambiente durante 2 días. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (1,5 l). Se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (500 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente. La fase orgánica se recogió, se lavó con solución de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 200 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (500 ml) y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetona al 0-20 % en ciclohexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (89 g, cuant).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,17 (d, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 4,17 (m, 1 H), 4,80 (m, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,55 (m, 1 H).

Tr por CLEM = 1,87 minutos EM m/z 348 [M+H]<sup>+</sup>

**Preparación 25**[(1R,2R)-1-(5-*terc*-Butil-1H-benzimidazol-2-il)-2-hidroxipropil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las **Etapas 1 y 2 del Procedimiento 4** usando N-Boc-L-treonina (**Preparación 52**) y 4-*terc*-butil-diaminobenceno.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,33 (d, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 4,64-4,73 (m, 3H), 5,61 (d, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 7,43-7,64 (m, 2H).

Tr por CLEM = 1,90 minutos EM m/z 348 [M+H]<sup>+</sup>

**Preparación 26**[(1S)-1-(5-*terc*-Butil-1H-benzimidazol-2-il)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de *terc*-butilo y [(1R)-1-(5-*terc*-butil-1H-benzimidazol-2-il)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de *terc*-butilo y

A una solución agitada de Rac-N-Boc-2-metilserina (**Preparación 53**, 700 mg, 3,19 mmol) en dioxano (30 ml) se añadió 4-*terc*-butil-1,2-diaminobenceno (787 mg, 4,79 mmol), T3P (2130 mg, 3,35 mmol) y TEA (0,89 ml, 6,39 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió y se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se recogió y se concentró al vacío. El residuo se purificó primero usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 2/8 a 0/1 de heptano en TBDME seguido por separación

quiral usando una columna Chiralpak-IC, 220 nM eluyendo con heptanos:iPrOH a 80:20 para proporcionar dos enantiómeros:

Pico 1: 11,24 minutos, ee de un 89 %.

Pico 2: 16,94 minutos, ee de un 99 %.

5 El pico 1 se llevó a través de la siguiente etapa y se supuso que era (S).

### **Preparación 27**

#### [1-(5-Bromo-1H-bencimidazol-2-il)-1-metiletil]carbamato de bencilo

10 Una solución de {2-[(2-amino-5-bromofenil)amino]-1,1-dimetil-2-oxoetil}carbamato de bencilo (**Preparación 28**, 80 g, 0,2 mol) y p-TsOH (34 g, 0,2 mol) en MeOH anhidro (1 l) se calentó a reflujo durante 48 horas. La reacción se enfrió, se concentró al vacío y se repartió entre DCM (1 l) y agua (500 ml). La fase orgánica se recogió, se lavó con agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a bajo volumen para permitir la precipitación de un sólido de color amarillo. El sólido se recogió y se secó para proporcionar el compuesto del título (18 g, 23 %).  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,61 (s, 6H), 4,93 (s a, 2H), 7,24-7,81 (m a, 8H), 12,32 (s a, 1 H).

### **Preparación 28**

15 {2-[(2-Amino-5-bromofenil)amino]-1,1-dimetil-2-oxoetil}carbamato de bencilo

20 A una solución agitada de N-[(benciloxi)carbonil]-2-metilalanina (**Preparación 56**, 35 g, 0,15 mmol) en DCM (600 ml) se añadió HOBt (25 g, 0,18 mmol) seguido por EDCI.HCl (35,5 g, 0,18 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 4-bromobenceno-1,2-diamina (30,7 g, 0,16 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. La reacción se enfrió y se vertió en agua (500 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (200 ml), salmuera (100 ml) se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón que se puso directamente en la siguiente etapa (80 g, 66 %).

### **Preparación 29**

#### [(1S)-3-Amino-1-(5-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-2-metil-3-oxopropil]carbamato de terc-butilo

25 Una mezcla de ácido (3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(5-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-2-metilpropanoico (**Preparación 30**, 7,25 g, 19,33 mmol), Boc<sub>2</sub>O (5,9 g, 27,0 mmol), piridina (1 ml) y NaHCO<sub>3</sub> (2 g, 25 mmol) en THF/DMF (200 ml/100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió amoniaco 0,5 M en dioxano (150 ml) y la reacción continuó en agitación a temperatura ambiente durante un periodo adicional de 18 horas.  
30 La reacción se concentró hasta sequedad y se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La solución se extrajo con 2-MetilTHF y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con acetonitrilo al 5-70 % en ácido fórmico al 0,1 % en agua para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros (3 g, 43 %).  
Tr por CLEM = 2,20 minutos EM m/z 375 [M+H]<sup>+</sup>

### **Preparación 30**

35 Ácido (3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(5-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-2-metilpropanoico

40 Una mezcla de (3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(5-terc-butil-1H-bencimidazol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo (**Preparación 33**, 7,25 g, 18,65 mmol) e hidróxido de litio (0,67 g, 27,95 mmol) en THF y agua (100 ml/10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El THF se evaporó y la solución acuosa restante se diluyó con agua (100 ml). Se añadió una solución de KHSO<sub>4</sub> en agua dando como resultado un precipitado de color blanco. El sólido se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título que se usó directamente en la siguiente etapa.

### **Preparación 31**

#### Ácido (2R,3S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(5-(terc-butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-metilpropanoico

45 A una solución enfriada (-78 °C) de ácido (2S,3R)-4-(benciloxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metil-4-oxobutanoico (**Preparación 66**, 4,10 g, 12,2 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió N-metilmorfolina (2,0 ml, 18,23 mmol) seguido por cloroformiato de isobutilo (1,67 ml, 12,8 mmol) y la suspensión de color blanco resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió una solución de 4-(terc-butil)benceno-1,2-diamina (2,40 g, 14,6 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto bruto se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (3 x 50 ml), agua (2x 50 ml).  
50 La fase orgánica se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano: EtOAc. El residuo se disolvió en metanol (50 ml) y se añadió hidróxido de paladio (al 20 % en peso sobre carbono, 0,43 g). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (203 kPa) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de un pequeño lecho de Arbocel y se

concentró al vacío. El residuo se disolvió en ácido acético (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con un gradiente de agua/MeCN para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (3,54 g, 78 %).

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,13 (d, 3H), 1,26 (s, 9H), 1,37 (s, 9H), 3,41 (m, 1 H), 5,40 (s a, 1 H), 5,54 (m, 1 H), 7,08 (m, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 7,62 (s, 1 H)  
CLEM (sistema 1, ácido, 4,5 min): T<sub>r</sub> = 2,09 minutos EM m/z 376 [M+H]<sup>+</sup>

### **Preparación 32**

#### Ácido (2R,3S)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-bencimidazol-2-il]-2-metilpropanoico

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se han escrito para la **Preparación 30** usando (2R,3S)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-bencimidazol-2-il]-2-metilpropanoato de bencilo (**Preparación 34**), (163 mg, 84 %).

- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,25 (d, 3H), 1,46 (s, 9H), 3,30 (m, 1H), 5,14 (d, 1 H), 7,57-7,60 (m, 1 H), 7,64-7,69 (m, 3H), 7,78-7,82 (m, 1 H), 7,86 (m, 1 H).  
15 Tr por CLEM = 2,39 minutos EM m/z 439 [M+H]<sup>+</sup>

### **Preparación 33**

#### (3S)-3-[(*terc*-Butoxicarbonil)aminol]-3-(5-*terc*-butil-1H-bencimidazol-2-il)-2-metilpropanoato de metilo

- Una solución de ácido (2S)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-metoxi-3-metil-4-oxobutanoico (**Preparación 62**, 8,45 g, 32,3 mmol) en THF (300 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió NMM (5,3 ml, 48,5 mmol) seguido por una solución de cloroformiato de isobutilo (4,44 ml, 34 mmol) en THF (20 ml) gota a gota durante 30 minutos. La solución resultante se añadió a una solución de 4-*terc*-butil-1,2-diaminobenceno (5,95 g, 36,22 mmol) en THF (100 ml) mediante una cánula a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, a continuación se permitió que calentara a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se concentró al vacío y se diluyó con EtOAc (300 ml). La solución se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 100 ml), salmuera (3 x 100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOH (150 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La reacción se evaporó hasta sequedad formando azeótropos con dioxano. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con MeCN al 5-40 % en ácido fórmico al 0,1 % en agua. El acetonitrilo se evaporó y la solución acuosa restante se basificó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El producto se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/TBME a 9/1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (7,25 g, 58 %).

- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,10-1,55 (m, 21 H), 3,25 y 3,52 (m, 1H, diastereómeros en una proporción de 1:2), 3,65 y 3,72 (s, 3H, diastereómeros en una proporción de 1:2), 5,18 y 5,21 (m, 1 H, diastereómeros en una proporción de 1:2), 5,60 y 6,25 (m, 1 H, diastereómeros en una proporción de 1:2), 7,28-7,80 (m, 3H).  
35 Tr por CLEM = 2,59 minutos EM m/z 390 [M+H]<sup>+</sup>

### **Preparación 34**

#### (2R,3S)-3-[(*terc*-Butoxicarbonil)amino]-3-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-bencimidazol-2-il]-2-metilpropanoato de bencilo

- A una solución de ácido (2S)-4-(benciloxi)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-metil-4-oxobutanoico (**Preparación 66**, 713 mg, 2,11 mmol) en DMF (15 ml) se añadió NMM (267 mg, 2,64 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió HATU (871 mg, 2,29 mmol) y la reacción se agitó calentando a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió 3',4'-diamino-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (**Preparación 81**, 400 mg, 1,76 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20-40 % en heptanos. El residuo se disolvió en AcOH (10 ml) y se calentó a 40 °C durante 2 días. La reacción se enfrió y se concentró al vacío, formando azeótropos con DCM para proporcionar una espuma. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM:EtOAc a 94:6 para proporcionar el compuesto del título.

- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD): δ ppm 1,25 (d, 3H), 1,46 (s, 9H), 3,39 (m, 1H), 5,08 (m, 2H), 5,18 (m, 1 H), 7,17-7,20 (m, 3H), 7,59-7,84 (m, 3H).

### **Preparación 35**

#### [(1S)-4-(Benciloxi)-1-(5-*terc*-butil-1H-bencimidazol-2-il butil)]carbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con las **Etapas 1 y 2 del Procedimiento 4** usando 5-(benciloxi)-N-(*terc*-butoxi-carbonil)-L-norvalina y 4-*terc*-butil-1,2-diaminobenceno. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30-40 % en éter de petróleo (430 mg, 52 %).

- 55 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,32 (s, 9H), 1,40 (s, 9H), 1,43-1,65 (m, 2H), 1,76-1,90 (m, 1 H), 1,95-2,05 (m, 1 H), 3,43 (t, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,70-4,80 (m, 1 H), 7,18-7,35 (m, 7H), 7,40 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 11,98 (d, 1 H).

EM m/z 452 [M+H]<sup>+</sup>

### **Preparación 36**

(3S)-3-[(*terc*-Butoxicarbonil)amino]-3-(5-isopropil-1H-bencimidazol-2-il)propanoato de bencilo

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con las **Etapas 1 y 2 del Procedimiento 4** usando 4-(1-metiletil)-1,2-bencenodiamina y éster de N-boc-L-asp-4-bencilo y se usó directamente en la siguiente reacción.

### **Preparación 37**

((1S,2R)-3-Amino-1-(6-(*terc*-butil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-metil-3-oxopropil)carbamato de *terc*-butilo

10 Se disolvió 2-(6-(*terc*-butil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-metil-4-oxoazetidina-1-carboxilato de (2S,3R)-*terc*-butilo (**Preparación 38**) en THF (10 ml) y se añadió un exceso de solución acuosa de hidróxido amónico al 28 % (aproximadamente 3 ml). La reacción se agitó en un vial sellado a 50 °C durante 18 horas. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar 311 mg del concurso del título.  
Tr por CLEM = 0,98 minutos EM m/z 375 [M+H]<sup>+</sup>

### **Preparación 38**

2-(6-(*terc*-Butil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-metil-4-oxoazetidina-1-carboxilato de (2S,3R)-*terc*-butilo

15 Se disolvió (3R,4S)-4-(6-(*terc*-butil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-metilazetidina-2-ona (**Preparación 39**) en THF (15 ml) y se añadió 4-dimetilaminopiridina (89 mg, 0,71 mmol), seguido por exceso de bicarbonato de di-*terc*-butilo (1560 mg, 7,14 mmol) y trietilamina (721 mg, 7,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y a continuación el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título.  
20 Tr por CLEM = 1,04 minutos EM m/z 358 [M+H]<sup>+</sup>

### **Preparación 39**

(3R,4S)-4-(6-(*terc*-Butil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-metilazetidina-2-ona

25 Se disolvió (3R,4S)-4-(6-(*terc*-butil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1-(*terc*-butildimetilsilil)-3-metilazetidina-2-ona (**Preparación 40**) en THF y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (3 ml, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas la continuación del disolvente se retiró al vacío. El compuesto intermedio se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CMA80 al 0-100 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.  
Tr por CLEM = 0,37 minutos EM m/z 258 [M+H]<sup>+</sup>

### **Preparación 40**

(3R,4S)-4-(6-(*terc*-Butil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1-(*terc*-butildimetilsilil)-3-metilazetidina-2-ona

35 Se mezclaron (3R,4S)-4-(2-bromoacetil)-1-(*terc*-butildimetilsilil)-3-metilazetidina-2-ona (**Preparación 72**, 1144 mg, 3,57 mmol) y 5-(*terc*-butil)piridin-2-amina (537 mg, 3,57 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, y a continuación durante un periodo adicional de 18 horas a 65 °C para completar la deshidratación. La disolvente de la reacción se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título que se puso inmediatamente en la etapa siguiente.  
Tr por CLEM = 0,99 minutos EM m/z 372 [M+H]<sup>+</sup>

### **Preparación 41**

40 [(1R)-2-(Benciloxi)-1-(6-(*terc*-butil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]carbamato de *terc*-butilo

Una mezcla de {(1S)-1-[(benciloxi)metil]-3-bromo-2-oxopropil}carbamato de *terc*-butilo (3,72 g, 10,0 mmol) y 2-amino-6-*terc*-butilpiridina (1,5 g, 10,0 mmol) en tolueno (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas y a continuación se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30 % en éter de petróleo. El residuo se trató con HCl conc. frío (5 ml) a 0 °C seguido por agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se basificó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa eluyendo con MeOH al 20 % en EtOAc para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 25 %).  
50 EM m/z 234 [M+H]<sup>+</sup>

**Preparación 42**

(2R,3S)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-3-[6-(4-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-2-metilpropanoato de bencilo

A una solución de (2R,3S)-5-bromo-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-metil-4-oxopentanoato de bencilo (**Preparación 65**, 400 mg, 0,966 mmol) en THF (15 ml) se añadió 4-(6-aminopiridin-3-il)benzonitrilo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días seguido por 40 °C durante 18 horas. La reacción se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (80 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con MeCN al 0-60 % en agua seguido de cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 40 % en heptanos para proporcionar el compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,23 (d, 3H), 1,45 (s, 9H), 3,44 (m, 1H), 5,00 (s, 1 H), 5,18 (m, 2H), 6,00 (d, 1 H), 7,20 (m, 4H), 7,42 (m, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,82 (d, 2H), 8,18 (s, 1H).

**Preparación 43**

Ácido (2S,3S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-hidroxi-butanoico

Se añadió bicarbonato de di-*tert*-butilo (550 mg, 2,52 mmol) a una mezcla de L-alo-treonina (250 mg, 2,10 mmol) y bicarbonato sódico (529 mg, 6,30 mmol) en metanol (2,5 ml) y agua (2,5 ml) a 0 °C. A continuación, se permitió que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró para retirar el metanol y la fase acuosa residual se acidificó con solución de ácido clorhídrico 6 N (pH 3 ~ 4), se extrajo con éter (3x), las bases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentraron al vacío, a continuación se separan al vacío durante 24 horas para proporcionar el compuesto del título (304 mg) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM T<sub>r</sub> = 0,36 minutos EM m/z 220 [M+H]<sup>+</sup> EM m/z 218 [M-H]<sup>-</sup>

**Preparación 44**

Ácido (2S)-4-(benciloxi)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetil-4-oxobutanoico

A una solución de N-(*tert*-butoxicarbonil)-3,3-dimetil-L-aspartato de 4-bencil 1-metilo (**Preparación 45**, 2 g, 5,47 mmol) en MeCN (30 ml) y agua (0,6 ml) se añadió trietilamina (2,3 ml, 16,41 mmol) seguido por LiBr (4,75 g, 54,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó directamente en la siguiente etapa (1,5 g).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,2 (s, 6H), 1,36 (s, 9H), 4,6 (d, 1 H), 5,00-5,15 (m, 2H), 7,1 (d, 1 H), 7,22-7,40 (m, 5H), 12,82 (s a, 1 H).

**Preparación 45**

N-(*tert*-Butoxicarbonil)-3,3-dimetil-L-aspartato de 4-bencil 1-metilo

Se añadió LiHMDS 1 M en THF (111 ml, 111,12 mmol) a N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-aspartato de 4-bencil 1-metilo (**Preparación 46**, 7,5 g, 22,23 mmol) en THF (500 ml) a -78 °C y se agitó durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La solución se trató con MeI (5,5 ml, 88,92 mmol) y la reacción se agitó a -78 °C durante un periodo adicional de 1 hora seguido por temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se diluyó con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (2,5 g, 31 %).

CLEM (realización de 7 minutos) T<sub>r</sub> = 4,59 minutos EM m/z 266 [M-Boc+H]<sup>+</sup>

**Preparación 46**

N-(*tert*-Butoxicarbonil)-L-aspartato de 4-bencil 1-metilo

Se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (10,2 g, 74,22 mmol) y yoduro de metilo (4,6 ml, 74,22 mmol) a una solución de éster de Boc-D-Asp-OBzl éster (8 g, 24.741,8 mol) en acetona (150 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se trituró con diclorometano y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título que se usó directamente en la siguiente etapa (7,5 g, 89 %).

**Preparación 47**

(3R)-3-Acetoxi-1-(*tert*-butoxicarbonil)-L-prolina

Se añadieron piridina (5 ml) y anhídrido acético (2 ml) a N-boc-cis-3-hidroxi-L-prolina (400 mg, 1,73 mmol) y la reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (370 mg, 78 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,34 (d, 9H), 1,83-1,98 (m, 4H), 2,05-2,20 (m, 1H), 3,25-3,44 (m, 2H), 4,3 (d,

1H), 5,34-5,42 (m, 1H), 12,7 (s a, 1H).

#### **Preparación 48**

##### Ácido (4R)-3-(*terc*-butoxicarbonil)-2,2-dimetil-1,3-oxazepan-4-carboxílico

5 Se añadió Pd al 5 %/C húmedo (400 mg) a una solución de (4R)-2,2-dimetil-1,3-oxazepan-3,4-dicarboxilato de 4-bencil 3-*terc*-butilo (**Preparación 49**, 2,5 g, 6,87 mmol) en EtOH al 50 % en THF (100 ml) y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente en un globo de H<sub>2</sub>. La reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,6 g, 85 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,40 (s, 12H), 1,42 (s, 3H), 1,60-1,76 (m, 1H), 1,78-1,90 (m, 1H), 2,10-2,30 (m, 2H), 3,70-3,90 (m, 3H), 12,1 (s a, 1H).

#### **Preparación 49**

##### (4R)-2,2-Dimetil-1,3-oxazepan-3,4-dicarboxilato de 4-bencil 3-*terc*-butilo

15 A la solución de N-(*terc*-butoxicarbonil)-5-hidroxi-D-norvalinato de bencilo (**Preparación 50**, 3 g, 9,28 mmol) en THF (20 ml) se añadió 2,2-dimetoxipropano (12,07 ml, 92,8 mmol) y PPTS (cantidad catalítica), y la reacción se agitó durante 5 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua fría y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,5 g, 74 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,40 (s, 12H), 1,43 (s, 3H), 1,65-1,80 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 2H), 3,70-3,90 (m, 3H), 5,1 (s, 2H), 7,26-7,40 (m, 5H).

#### **Preparación 50**

##### N-(*terc*-Butoxicarbonil)-5-hidroxi-D-norvalinato de bencilo

20 Se añadieron trietilamina (12,4 ml, 89,02 mmol) y cloroformiato de etilo (11,57 ml, 89,02 ml) a la solución de N-Boc-D-Glu(OBzl)OH (10 g, 29,6 mmol) en THF (100 ml) a -10 °C en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 1 hora a -10 °C. Se añadió NaBH<sub>4</sub> (4,39 g, 118,4 mmol) en agua (100 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a -10 °C, a continuación la meta de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30-40 % en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (3,1 g, 33 %).

25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8 ppm 1,42 (s, 9H), 1,70-1,95 (m, 2H), 2,40-2,50 (m, 2H), 3,53-3,70 (m, 3H), 4,8 (s a, 1H), 5,1 (s, 2H), 7,30-7,40 (m, 5H).

EM m/z 224 [M-Boc+H]<sup>+</sup>

#### **Preparación 51**

##### N-(*terc*-Butoxicarbonil)-O-metil-L-treonina

35 A una solución de O-metil-L-treonina (10 g, 75,11 mmol) en THF (350 ml) y agua (350 ml) se añadió NaHCO<sub>3</sub> (18,93 g, 225,32 mmol) y Boc<sub>2</sub>O (24,59 g, 112,66 mmol) a 0 °C y se permitió que la reacción se agitara calentando a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa de KHSO<sub>4</sub> a pH = 4 y se extrajo con EtOAc (5 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con heptanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (16,50 g, 94 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8 ppm 1,22 (d, 3H), 1,45 (s, 9H), 3,28 (s, 3H), 3,98 (d a, 1H), 4,38 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 10,40-10,60 (s a, 1H).

#### **Preparación 52**

##### N-Boc-L-treonina

45 A una solución de L-treonina (400 mg, 3,36 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió NaHCO<sub>3</sub> (434 mg, 5,17 mmol) en agua (5 ml) seguido por Boc<sub>2</sub>O (1,07 g, 4,90 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó con agua (20 ml) y se lavó con éter (2 x 20 ml). La fase acuosa se acidificó con solución acuosa saturada de NaHSO<sub>4</sub> y se extrajo con 2-MeTHF. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (730 mg, 99 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8 ppm 1,24 (d, 3H), 1,44 (s, 9H), 4,26 (d, 1H), 4,40 (d, 1H), 5,52 (d, 1H), 5,69 (s a, 1H). Tr por CLEM = 1,68 minutos EM m/z 218 [M+H]<sup>+</sup>

#### **Preparación 53**

##### Ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-2-metilpropanoico

Se añadió bicarbonato de di-*terc*-butilo (3,44 g, 15,7 mmol) a una mezcla de *o*-metil-DL-serina (1,25 g, 10,5 mmol) y bicarbonato sódico (2,64 g, 31,5 mmol) en metanol (5 ml) y agua (5 ml) a 0 °C. El baño de hielo se retiró y se permitió que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró para retirar el metanol a continuación y la fase acuosa residual se acidificó con una solución de ácido clorhídrico 6 N (pH 3-4), se extrajo con éter (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron, a continuación se secaron al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (450 mg) en forma de un sólido de color blanco.

10 CLEM  $T_r = 0,37$  minutos EM  $m/z$  220  $[M+H]^+$  EM  $m/z$  218  $[M-H]^-$

#### **Preparación 54**

##### N-Boc-L-alo-treonina

A una solución de L-alo-treonina (40 g, 335,8 mmol) en MeOH (500 ml) a 0 °C se añadió una solución de NaHCO<sub>3</sub> en agua (43,44 g, 517 mmol in 500 ml) y la reacción se agitó a esta temperatura durante 10 minutos. Se añadió Boc<sub>2</sub>O (107 g, 490 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió Boc<sub>2</sub>O (10 g) adicional y la reacción continuó durante 5 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se acidificó a pH = 4/5 usando una solución acuosa saturada de KHSO<sub>4</sub> antes de la extracción con EtOAc (8 x 300 ml) y 2-MeTHF (3 x 300 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con pentano (2 x 30 ml) para proporcionar el compuesto del título (72 g, 98 %).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,20 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 4,20 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 5,45 (m, 1H).

#### **Preparación 55**

##### N-Boc-D-alo-treonina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con la **Preparación 51** usando D-alo-treonina con NaOH y *terc*-BuOH, y se usó directamente en la siguiente etapa.

#### **Preparación 56**

##### N-[(Benciloxi)carbonil]-2-metilalanina

A una solución de 2-metilalanina (50 g, 0,49 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (156 g, 1,47 mol) en agua (1 l) se añadió una solución de CbzCl (91 g, 0,54 mmol) en dioxano (500 ml) a 0 °C durante 15 minutos. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 500 ml), y la fase acuosa se recogió, se acidificó a pH = 1 con HCl y se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido de color blanco en forma del compuesto del título que se usó directamente en la siguiente etapa (111 g, 97 %).

30

#### **Preparación 57**

##### Ácido (4S,5R)-3-(*terc*-butoxicarbonil)-2,2,5-trimetil-1,3-oxazolidina-4-carboxílico

Se añadió Boc-L-treonina (600 g, 2,74 mol) a metil-*terc*-butil éter (3,6 l) y THF (1,2 l) seguido por 2,2-dimetoxipropano (1710 g, 16,42 mol) y p-toluenosulfonato de piridinio (171,9 g, 684 mmol) y la suspensión se calentó a reflujo durante 20 horas. La reacción se enfrió y se diluyó con agua (3 l) y se agitó para conseguir una solución. La fase orgánica se recogió, se lavó con agua (1,8 l), y se diluyó con metil-*terc*-butil éter (4,2 l). Se añadió una solución de NaOH en agua (109 g in 120 ml) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La mezcla se concentró a volumen bajo para realizar la precipitación. El sonido resultante se filtró y se recogió en forma de la sal sódica del compuesto del título.

40

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,20 (d, 3H), 1,29 (s, 9H), 1,42 (s, 6H), 3,43 (m, 1H), 3,94 (m, 1H).

#### **Preparación 58**

##### (4S,5R)-4-(Bromoacetil)-2,2,5-trimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con la **Preparación 65**. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10-15 % en heptanos para proporcionar un sólido de color blanco (1,23 g, 45 %).

45

$T_r$  por CLEM = 2,72 minutos EM  $m/z$  238  $[M-Boc]^+$

#### **Preparación 59A y Preparación 59B**

##### Ácido (4R,5R)-3-(*terc*-butoxicarbonil)-2,2,5-trimetil-1,3-oxazolidina-4-carboxílico

50

**(Preparación 59A)** y ácido (4S,5S)-3-(*terc*-butoxicarbonil)-2,2,5-trimetil-1,3-oxazolidina-4-carboxílico (**Preparación**

**59B)**

Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con la **Preparación 60** usando N-Boc-D-alotreonina y N-Boc-L-alotreonina.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,25 (d, 3H), 1,30-1,60 (15 H), 4,14-4,20 (m, 1 H), 4,35-4,45 (m, 1 H), 12,70 (s, 1 H).

**Preparación 60**Ácido (4S,5R)-3-(terc-butoxicarbonil)-5-isopropil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-4-carboxílico

10 Se añadieron 2,2-dimetoxipropano (10 ml, 10 mmol) y cantidad catalítica de ácido alcanforsulfúrico (0,1 g, 0,3 mmol) a la solución enfriada con hielo agitada de (3R)-L-Leucina-N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-3-hidroxi (Angew. Chem. Int. Ed., 49 (9), 9500-9503, (2010), 250 mg, 1 mmol) en THF seco (30 ml) en atmósfera de nitrógeno y se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua seguido por salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,25 g, 86 %) que se usó en la siguiente reacción sin purificación. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 0,9 (d, 6H), 1,30-1,42 (m, 9H), 1,50 (d, 6H), 1,75-1,85 (m, 1 H), 3,68-3,78 (m, 1 H), 3,90 (d, 1 H), 12,90 (s a, 1 H).

**Preparación 61**Ácido (4S,5R)-3-(terc-butoxicarbonil)-5-etil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-4-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con la **Preparación 57** usando PTSA en DCM a temperatura ambiente. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 0,90 (t, 3H), 1,30-1,70 (m, 17H), 3,80-3,85 (m, 1 H), 3,86-3,95 (m, 1 H), 12,90 (s, 1 H).

**Preparación 62**Ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-metoxi-3-metil-4-oxobutanoico

25 Se disolvió ácido (2S)-2-amino-4-metoxi-3-metil-4-oxobutanoico (**Preparación 63**, 23 g, 82,55 mmol) en NMM:MeOH (1:1, 100 ml) y se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en MeOH (200 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron Boc<sub>2</sub>O (21,6 g, 99 mmol) y trietilamina (23 ml, 105 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y se trituró con heptano. El sólido se disolvió en EtOAc (200 ml), se lavó con KHSO<sub>4</sub> al 10 % en salmuera. La solución acuosa se volvió a lavar con EtOAc (7 x 100 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH a 95/5 para proporcionar el compuesto del título en una proporción diastereomérica de 2:1 (12 g, 57 %).

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,20-1,30 (m, 3H), 1,43 (m, 9H), 3,03 y 3,27 (m, 1H, diastereómeros en una proporción de 1:2), 3,71 (m, 3H), 4,53 y 4,67 (1 H, m, diastereómeros en una proporción de 2:1), 5,30 y 5,50 (m, 1 H, diastereómeros en una proporción de 2:1).

35 Tr por CLEM = 2,29 minutos EM m/z 262 [M+H]<sup>+</sup>

**Preparación 63**Ácido (2S)-2-amino-4-metoxi-3-metil-4-oxobutanoico

40 Una mezcla de 3-metil-L-aspartato de dimetilo (**Preparación 64**, 23 g, 82,55 mmol), CuCO<sub>3</sub>.Cu(OH)<sub>2</sub> (21,9 g, 99,05 mmol) en agua (250 ml) se calentó a 70 °C durante 4 horas. El precipitado resultante se filtró y el filtrado se enfrió a 0 °C. Se añadió sulfuro de amonio (20 % en agua, 67,5 ml, 198 mmol) lentamente asegurándose que la temperatura no aumentaba por encima de 5 °C. La reacción se filtró a través de Arbocel para retirar los residuos de cobre y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se volvió a disolver en MeOH y se filtró a través de Arbocel, con concentración del filtrado hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite que se usó directamente en la siguiente etapa.

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ ppm 1,10-1,20 (m, 3H), 3,13 (m, 1 H), 3,60-3,65 (m, 3H), 3,93 (m, 1 H). Los diastereoisómeros son evidentes en una proporción de 2:1.

**Preparación 64**3-Metil-L-aspartato de dimetilo

50 Una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-L-aspartato de dimetilo (**Preparación 67**, 22,7 g, 0,083 mol) en ácido fórmico (100 ml) se agitó a 40 °C durante 2 horas. La reacción se concentró al vacío formando azeótropos con agua (3 x 300 ml) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro en forma de la sal de formiato que se usó directamente en la siguiente reacción.

**Preparación 65**(2R,3S)-5-Bromo-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-metil-4-oxopentanoato de bencilo

5 A una solución de ácido (2S)-4-(benciloxi)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-metil-4-oxobutanoico (**Preparación 66**, 1 g, 2,96 mmol) en THF (60 ml) a -78 °C se añadió NMM (0,36 ml, 3,26 mmol) seguido de cloroformiato de isobutilo (0,42 ml, 3,26 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora calentando de -78 °C a -60 °C. El precipitado resultante de color blanco se retiró por filtración y el filtrado se enfrió a 0 °C. A la solución se añadió una solución preparada previamente de diazometano en éter (1,97 g de Diazald, 90 ml de éter) y la reacción se agitó a 0 °C durante 12 horas. Se añadió una solución de HBr al 48 % en agua y la reacción se agitó durante 30 minutos antes de su dilución con EtOAc. La fase orgánica se recogió, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,28 (d, 3H), 1,45 (s, 9H), 3,40 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,57 (dd, 1 H), 5,10 (m, 2H), 5,63 (d, 1 H), 7,20-7,40 (m, 5H).  
Tr por CLEM = 3,51 minutos EM m/z 436 [M+Na]<sup>+</sup>

**Preparación 66**15 Ácido (2S)-4-(benciloxi)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-metil-4-oxobutanoico

A una solución de N-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metil-L-aspartato de 4-bencil 1-metilo (**Preparación 68**, 0,5 g, 1,52 mmol) en THF/agua (50 ml/10 ml) se añadió hidróxido de litio (34 mg, 1,42 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó calentando lentamente a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se extrajo con heptano y la fase acuosa se acidificó con una solución acuosa de KHSO<sub>4</sub> al 10 %. La solución se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con MeCN al 0-60 % en ácido fórmico al 0,1 % en agua para proporcionar el compuesto del título (182 mg, 38 %).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,28 (d, 3H), 1,43 (s, 9H), 3,31 (m, 1H), 4,54 (m, 1 H), 5,17 (m, 2H), 5,53 (m, 1 H), 7,30-7,45 (m, 5H).

25 **Preparación 67**N-(*tert*-Butoxicarbonil)-3-metil-L-aspartato de dimetilo

A una solución de hexametildisilazano (88 ml, 0,421 mol), en THF (500 ml) a -30 °C se añadió BuLi (2,5 M en hexanos, 169 ml, 0,423 mol) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 minutos antes de su refrigeración a -78 °C. Se añadió una solución de N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-aspartato de dimetilo (**Preparación 70**, 50 g, 0,19 mol) en THF (200 ml) lentamente durante 15 minutos y la reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas. Se añadió Mel (14,3 ml, 0,23 mol) durante 30 minutos y la reacción continuó en agitación a -78 °C durante 18 horas. La reacción ser inactivo vertiéndola en una solución acuosa de KHSO<sub>4</sub> (80 g en 600 ml, pH = 3). A continuación el THF se retiró al vacío y el producto se extrajo en EtOAc. La fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-10 % en heptano para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros en una proporción de 7:3.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,25 (d, 3H), 1,45 (s, 9H), 3,29 (m, 1H), 3,66 (m, 2x3H), 4,52 (dd, 1 H), 5,42 (d a, 1 H).

**Preparación 68**40 N-(*tert*-Butoxicarbonil)-3-metil-L-aspartato de 4-bencil 1-metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con la **Preparación 67** usando N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-aspartato de 4-bencil 1-metilo (**Preparación 69**). El residuo en bruto se purifica usando cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con MeCN al 0-60 % en ácido fórmico al 0,1 % en agua seguido por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptano:acetona a 95:5 para proporcionar un diastereómero principal que se supuso que era (2R),(3S).

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,25 (d, 3H), 1,43 (s, 9H), 3,28 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 4,54 (m, 1 H), 5,14 (m, 2H), 5,40 (m, 1 H), 7,30-7,40 (m, 5H).

**Preparación 69**N-(*tert*-Butoxicarbonil)-L-aspartato de 4-bencil 1-metilo

50 A una solución de N-Boc-O-Bn-L-Asp (25 g, 77,3 mmol) y KHCO<sub>3</sub> (15,5 g, 154,6 mmol) en DMF (300 ml) se añadió Mel (9,6 ml, 154,6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/TBME a 4/1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (26 g, 96 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,43 (s, 9H), 2,8-3,1 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,58 (m, 1H), 5,13 (m, 2H), 5,47 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 5H).

### **Preparación 70**

#### N-(*terc*-Butoxicarbonil)-L-aspartato de dimetilo

- 5 A una solución de clorhidrato de L-aspartato de dimetilo (**Preparación 71**, 160 g, 0,75 mol) en MeOH (600 ml) a -78 °C se añadió trietilamina (200 ml, 1,50 mol) seguido por Boc<sub>2</sub>O (180 g, 0,83 mol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y se trituró con THF. El clorhidrato de trietilamina se retiró de filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en DCM y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM:TBME a 100:1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (153,7 g, 78 %).
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,40 (s, 9H), 2,70-3,10 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,59 (m, 1H), 5,46 (m, 1H).

### **Preparación 71**

#### Clorhidrato de L-aspartato de dimetilo

- 15 Se añadió cloruro de acetilo (160 ml) gota a gota a MeOH (600 ml) a -78 °C seguido por ácido L-aspártico (100 g, 0,75 mol) y la reacción se agitó calentando a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco en forma de grasa de clorhidrato (160 g, cuant).
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ ppm 3,04 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,39 (m, 1 H).

### **Preparación 72**

#### (3R,4S)-4-(2-Bromoacetil)-1-(*terc*-butildimetilsilil)-3-metilazetidina-2-ona

- 25 Se disolvió ácido (2S,3R)-1-(*terc*-butildimetilsilil)-3-metil-4-oxoazetidina -2-carboxílico (2,00 g, 8,22 mmol) en THF (20 ml) y se enfrió a -25 °C. Se añadió trietilamina (933 mg, 9,04 mmol) a la mezcla de reacción, seguido por adición gota a gota de cloroforniato de etilo (981 mg, 9,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -25 °C. Se añadió una solución de diazometano recién preparada en diclorometano (0,4 M, 41,0 ml, 16,4 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante 3 horas cada vez que se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se redujo hasta la mitad del volumen al vacío. La solución resultante se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El disolvente se retiró al vacío.
- 30 El residuo se disolvió en ácido acético (4 ml) y se añadió ácido bromhídrico acuoso al 48 % (665 mg, 8,22 mmol) gota a gota a la vez que se agitaba. Después de 30 minutos la reacción se vertió sobre hielo y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta que se neutralizó totalmente, a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título (519 mg, 20 %).
- 35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 0,051 (s, 3H), 0,32 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 1,48 (d, 3H), 3,12 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 4,16 (d, 1H).
- Tr por CLEM = 1,05 minutos EM m/z 322 [<sup>79</sup>Br M+H]<sup>+</sup>

### **Preparación 73**

#### 4-Fluoro-5-neopentilbenceno-1,2-diamina

- 40 Una mezcla de 4-bromo-5-fluorobenceno-1,2-diamina (82,1 mg, 0,400 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (20,2 mg, 0,0276 mmol), y bromuro de neopentilcinc en tetrahidrofurano (0,5 M, 3,0 ml, 1,5 mmol) se desgasificó durante 5 minutos usando algún. La mezcla de reacción se calentó con radiación de microondas durante 5 minutos a 140 °C. La solución se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-100 %/hexanos para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 28 %) en forma de un aceite de color naranja.
- 45 Tr por CLEM = 0,94 minutos EM m/z 197 [M+H]<sup>+</sup>

### **Preparación 74**

#### 4-(Adamantan-1-il)benceno-1,2-diamina

- 50 Una mezcla de 4-bromobenceno-1,2-diamina (470 mg, 2,51 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (92,2 mg, 0,126 mmol) y bromuro de 1-adamantilcinc 0,5 M en tetrahidrofurano (15 ml, 7,54 mmol) se calentó con radiación de microondas a 140 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con

diclorometano (2x). La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla del producto deseado y producto secundario de des-bromo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 CLEM  $T_r = 0,97$  minutos EM  $m/z$  243  $[M+H]^+$

#### **Preparación 75**

##### 4-(1,1-Dimetilpropil)benceno-1,2-diamina

10 A una solución agitada de 4-(1,1-dimetilpropil)-2-nitroanilina (**Preparación 94**, 11 g, 0.052 mol) en EtOH:agua (240 ml:60 ml) se añadió hierro en polvo (14,8 g, 0.254 mol) y cloruro cálcico (11,7 g, 0.105 mol). La reacción se calentó a reflujo durante 6 horas antes de su refrigeración y se concentró al vacío. El residuo se extrajo con EtOAc, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (6,2 g, 65 %).

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 0,60 (t, 3H), 1,15 (s, 6H), 1,47 (c, 2H), 4,29 (d, 4H), 6,32 (dd, 1 H), 6,40 (d, 1 H), 6,49 (d, 1 H).

#### 15 **Preparación 76**

##### 4',5'-Diamino-2'-fluorobifenil-4-carbonitrilo

20 A una mezcla de 4'-amino-2'-fluoro-5'-nitrobifenil-4-carbonitrilo (**Preparación 90**, 0,5 g, 2 mmol) y cinc en polvo (0,78 g, 12 mmol) en metanol (10 ml) se añadió cloruro de amonio (0,41 g, 8 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se filtró a través de Celite lavando con metanol (40 ml). El filtrado se concentró para proporcionar un sólido que se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:heptanos a 1:1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (0,45 g, 99 %).

RMN  $^1H$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  ppm 6,52 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,68 (d, 2H).

CLEM (realización de 4,5 minutos)  $T_r = 2,18$  minutos EM  $m/z$  228  $[M+H]^+$

#### 25 **Preparación 77**

##### 3',4'-Diamino-2'-fluorobifenil-4-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con la **Preparación 76** usando 4'-amino-2'-fluoro-5'-nitrobifenil-4-carbonitrilo (**Preparación 91**). El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0,5 % en DCM.

30 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm 3,42 (s a, 2H), 3,66 (s a, 2H), 6,58 (dd, 1 H), 6,77 (m, 1 H), 7,61 (dd, 2H), 7,67 (dd, 2H).

#### **Preparación 78**

##### 3',4'-Diamino-2'-clorobifenil-4-carbonitrilo

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con las **Preparaciones 76** y **90** usando 4-bromo-3-fluoro-2-nitroanilina. Se usó en la siguiente etapa directamente.

#### **Preparación 79**

##### 3',4'-Diamino-2'-fluorobifenil-4-carbonitrilo

40 A una suspensión de 4'-amino-2'-fluoro-3'-nitrobifenil-4-carbonitrilo (**Preparación 92**, 3 g, 11,66 mmol) en AcOH/THF (70 ml/70 ml) se añadió cinc en polvo (6,9 g, 105,6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se trató con solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (200 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se concentró al vacío. El sólido se trituroó con MTBE (30 ml) y se filtró para proporcionar el compuesto del título as en forma de un sólido de color marrón (1,5 g, 57 %).

RMN  $^1H$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  ppm 6,78 (d, 1 H), 6,97 (m, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 7,49-7,65 (m, 3H).

#### 45 **Preparación 80**

##### 3',4'-Diamino-2'-cloro-3-fluorobifenil-4-carbonitrilo

50 A una solución refrigerada (0 °C) de cinc en polvo (9,34 g, 143 mmol) en AcOH (33 ml), THF (33 ml) y agua (9,5 ml) se añadió 4'-amino-2'-cloro-3-fluoro-3'-nitrobifenil-4-carbonitrilo (**Preparación 93**, 2,6 g, 8,93 mmol) y se permitió que la reacción se calentara a temperatura ambiente durante 1 hora antes de filtración a través de Arbocel. El filtrado se diluyó con agua (200 ml) y EtOAc (200 ml) y la fase orgánica se recogió, se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,41 g, cuant).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 3,35-4,13 (m, 4H), 6,65 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,61-7,64 (m, 1H).

### **Preparación 81**

#### 3',4'-Diamino-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo

5 A una solución templada de 4'-amino-3-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (**Preparación 85**, 0,86 g, 3,3 mmol) en etanol (75 ml) se añadió solución acuosa saturada de cloruro amónico (12 ml, 180 mmol) e hierro (2,41 g, 43,2 mmol). La solución de la reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara, se filtró, y el filtrado se ajustó a la  $\text{pH} = 9$  con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y a continuación la mezcla se concentró al vacío hasta un residuo. El residuo se trató con metanol y la suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10 % en DCM para proporcionar el compuesto del título (0,34 g, 45 %) en forma de un sólido de color amarillo.

10 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  ppm 4,65 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,85 (m, 1H).

15 Tr por CLEM = 0,77 minutos EM m/z 228  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### **Preparación 82**

#### 3',4'-Diaminobifenil-4-carbonitrilo

20 A una solución de 4-amino-3-nitro-bifenil-4-carbonitrilo (**Preparación 89**, 1,8 g, 7,53 mmol) en EtOH/agua (4:1 20 ml) se añadieron cloruro cálcico (1,67 g, 15 mmol) e hierro en polvo (2,11 g, 37,66 mmol). La reacción se calentó a  $100^\circ\text{C}$  durante 5 horas antes de enfriar y filtrar a través de Celite, lavando con DCM (3 x 30 ml). Se añadió agua al filtrado y la fase orgánica se recogió, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 2-3 % en DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color verde (1,2 g, 76 %).

25 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  ppm 4,61 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,77 (d, 2H).

Tr por CLEM = 2,75 minutos EM m/z 210  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### **Preparación 83**

#### 4-Neopentilbenceno-1,2-diamina

30 A una solución de 4-neopentil-2-nitroanilina (**Preparación 88**, 5,23 g, 25,1 mmol) en metanol (50 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (800 mg, 8 mmol) y se hidrogenó a 276 kPa durante 3,5 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol al 0-10 %/cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título (2,95 g, 66 %) en forma de un sólido de color púrpura.

35 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 0,87 (s, 9H), 2,33 (s, 2H), 3,29 (s a, 2H), 3,33 (s a, 2H), 6,46 (m, 2H), 6,60 (m, 1H).

Tr por CLEM = 0,82 minutos EM m/z 179  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### **Preparación 84**

#### 4-Ciclopentilbenceno-1,2-diamina

40 Una suspensión de N-(4-ciclopentil-2-nitrofenil)acetamida (**Preparación 86**, 19,48 g, 78,46 mmol) en hidróxido sódico acuoso (6,0 M, 100 ml, 600 mmol) se calentó a  $90^\circ\text{C}$  durante 4 días. Se permitió que la reacción se enfriara y se extrajo con cloruro de metileno (3x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo resultante se suspendió en metanol (300 ml) y se trató con paladio (2 g, 20 mmol, al 10 % sobre carbono, de tipo Degussa). La mezcla de reacción se hidrogenó a 276 kPa durante 5 horas antes de la filtración a través de Celite y concentración al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/hexanos para proporcionar el compuesto del título (6,85 g, 50 %) en forma de un sólido de color púrpura.

45 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1,51 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 3,33 (s a, 4H), 6,58 (m, 3H).

Tr por CLEM = 0,71 minutos EM m/z 177  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### **Preparación 85**

#### 4'-Amino-3-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo

Una mezcla de 4-bromo-2-nitroanilina (5,02 g, 23,1 mmol), ácido 4-ciano-3-fluorofenilborónico (3,62 g, 21,9 mmol), y carbonato sódico (6,1 g, 58 mmol) en agua (10 ml) y tetrahidrofurano (35 ml) se pulverizó con nitrógeno durante 10 minutos. A esto se le añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), complejo con diclorometano (1:1)

(0,42 g, 0,51 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 6 horas. Se permitió que la mezcla se enfriara, se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % /hexanos para proporcionar el compuesto del título (3,64 g, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 6,30 (s a, 2H), 6,95 (d, 1 H), 7,43 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 8,42 (d, 1 H).  
Tr por CLEM = 1,17 minutos EM m/z 256 [M-H]<sup>-</sup>

#### **Preparación 86**

##### 10 N-(4-Ciclopentil-2-nitrofenil)acetamida

A una suspensión de N-(4-ciclopentilfenil)acetamida (**Preparación 97**, 18,5 g, 91,0 mmol) en anhídrido acético (148 ml, 1570 mmol) enfriado en un baño de hielo/salmuera se añadió gota a gota una solución de ácido nítrico (5,7 ml, 140 mmol) en anhídrido acético (40 ml, 400 mmol). Después de agitación durante 4 horas, a la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con cloruro de metileno (3x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. Esto proporcionó el producto (19,48 g, 86 %) en forma de un aceite de color marrón que se usó sin purificación adicional.

- 15 Tr por CLEM = 1,29 minutos EM m/z 249 [M+H]<sup>+</sup>

#### **Preparación 87**

##### N-(4-Neopentil-2-nitrofenil)acetamida

- 20 A una suspensión de N-(4-neopentilfenil)acetamida (**Preparación 98**, 2,54 g, 12,4 mmol) en anhídrido acético (20 ml) enfriada en un baño de hielo se añadió una solución de ácido nítrico (0,78 ml, 18 mmol) en anhídrido acético (5 ml) gota a gota. Se permitió que la solución se calentara a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de color amarillo se añadió a agua y se extrajo con diclorometano (3x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-50 %/hexanos para proporcionar el compuesto del título (3,0 g, 97 %) en forma de un aceite de color amarillo.

- 25 Tr por CLEM = 1,23 minutos EM m/z 251 [M+H]<sup>+</sup>

#### **Preparación 88**

##### 4-Neopentil-2-nitroanilina

- 30 Una suspensión de N-(4-neopentil-2-nitrofenil)acetamida (**Preparación 87**, 3,0 g, 12,0 mmol) en hidróxido sódico acuoso (6,0 M, 20 ml, 120 mmol) se calentó a 90 °C durante 36 horas. Después de refrigeración, se añadió una pequeña cantidad de agua y la mezcla se extrajo con diclorometano (5x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,15 g, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo.

- 35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 0,89 (s, 9H), 2,41 (s, 2H), 5,96 (s a, 2H), 6,71 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,87 (m, 1H).  
Tr por CLEM = 1,31 minutos EM m/z 209 [M+H]<sup>+</sup>

#### **Preparación 89**

##### 4-Amino-3-nitro-bifenil-4-carbonitrilo

- 40 Una solución de 4-bromo-2-nitroanilina (1,92 g, 8,85 mmol) y ácido 4-cianofenilborónico (1,3 g, 8,85 mmol) en tolueno/EtOH/agua (3/1/1,5, 40 ml) se desgasificó minuciosamente antes de la adición de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,8 g, 26,55 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (511 mg, 0,44 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 5 horas. Después de enfriar la reacción, se filtró a través de Celite, lavando con EtOAc (3 x 20 ml). El filtrado se lavó con agua (2 x 30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 2-3 % en DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,8 g, 85 %).

- 45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 7,15 (d, 1 H), 7,66 (s, 2H), 7,87 (s a, 5H), 8,32 (s, 1 H).

#### **Preparación 90**

##### 4'-Amino-2'-fluoro-5'-nitrobifenil-4-carbonitrilo

- 50 Una suspensión de 4-bromo-5-fluoro-2-nitroanilina (0,8 g, 3,8 mmol), ácido 4-cianofenilborónico (0,58 g, 3,87 mmol) y carbonato sódico (1 g, 9,50 mmol) en THF/agua (15 ml/2 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. A la suspensión se le añadió dicloro [1,1' bis(di-*tert*-butilfosfino)]ferroceno paladio (II) (80 mg, 0,095 mmol) y la creación se calentó al 60 °C durante 18 horas. La reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se diluyó con agua y EtOAc. La fase orgánica se recogió y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido

de color amarillo (0,91 g, 91 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 6,12 (s a, 2H), 6,58 (d, 1 H), 7,58 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 8,14 (d, 1 H).

### **Preparación 91**

#### 4'-Amino-2'-fluoro-5'-nitrobifenil-4-carbonitrilo

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para la **Preparación 90** usando 4-bromo-3-fluoro-2-nitroanilina.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 5,66 (s a, 2H), 6,70 (dd, 1 H), 7,36 (dd, 1 H), 7,59 (dd, 2H), 7,20 (d, 2H).

### **Preparación 92**

#### 4'-Amino-2-fluoro-3'-nitrobifenil-4-carbonitrilo

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para la **Preparación 90** usando ácido 2-fluoro-4-cianofenilborónico.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 6,23 (s a, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,41-7,62 (m, 4H), 8,38 (s, 1 H).

### **Preparación 93**

#### 4'-Amino-2'-cloro-3-fluoro-3'-nitrobifenil-4-carbonitrilo

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con la **Preparación 92** usando ácido 3-fluoro-4-cianofenilborónico y 4-bromo-3-cloro-2-nitroanilina. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10-50 % en heptanos para proporcionar un sólido de color amarillo (2,45 g, 52 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 4,81 (s a, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,66-7,70 (m, 1 H).

### **Preparación 94**

- 20 4-(1,1-Dimetilpropil)-2-nitroanilina

A una solución agitada de N-[4-(1,1-dimetilpropil)-2-nitrofenil]acetamida (**Preparación 95**, 15 g, 60 mmol) en MeOH:agua (120 ml:80 ml) a 0 °C se añadió hidróxido sodico (5 g, 125,4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (11 g, 88 %).

- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 0,63 (t, 3H), 1,19 (s, 6H), 1,58 (m, 2H), 6,97 (d, 1 H), 7,31 (s, 2H), 7,44 (dd, 1 H), 7,79 (d, 1 H).

### **Preparación 95**

#### N-[4-(1,1-Dimetilpropil)-2-nitrofenil]acetamida

- 30 A una solución agitada de N-[4-(1,1-dimetilpropil)fenil]acetamida (**Preparación 99**, 12 g, 0,058 mol) en anhídrido acético (50 ml) a -5 °C se añadió HNO<sub>3</sub> lentamente. La reacción se mantuvo a 0 °C durante 1 hora y a continuación a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (15 g, 100 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 0,63 (t, 3H), 1,25 (m, 6H), 1,62 (c, 2H), 2,04 (s, 3H), 7,53 (d, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 10,18 (s, 1 H).

- 35 **Preparación 96**

#### 1-Ciclopentil-4-nitrobenceno y 1-ciclopentil-2-nitrobenceno

- 40 A una solución de ciclopentilbenceno (22,5 g, 154 mmol) en anhídrido acético (80 ml, 800 mmol) enfiada en un baño de agua con hielo se añadió una solución de ácido nítrico (7,6 ml, 180 mmol) en anhídrido acético (30 ml, 300 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas calentando a temperatura ambiente. Al día siguiente, la mezcla de reacción se añadió a agua con hielo y se extrajo con éter dietílico (3x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Esto proporcionó una mezcla de regioisómeros (28,92 g, 98 %) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

### **Preparación 97**

#### N-(4-Ciclopentilfenil)acetamida

- 45 A una solución de 1-ciclopentil-4-nitrobenceno y 1-ciclopentil-2-nitrobenceno (**Preparación 96**, 28,92 g, 151,2 mmol) en metanol (300 ml) se añadió anhídrido acético (20,1 ml, 213 mmol) y paladio (2 g, 20 mmol) (al 10 % sobre carbono, de tipo Degussa) y la mezcla de reacción se hidrogenó a una presión de 276 kPa durante 5 horas. La mezcla se filtró a través de Celite se concentró al vacío, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-50 %/hexanos. Los isómeros se separaron en esta etapa

para proporcionar (16,52 g, 54 %) de producto en forma de un sólido de color marrón.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,55 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,93 (m, 1 H), 7,14 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,82 (s, 1 H).

Tr por CLEM = 1,29 minutos EM m/z 204 [M+H]<sup>+</sup>

## 5 **Preparación 98**

### N-(4-Neopentilfenil)acetamida

A una solución de neopentilbenceno (9,20 g, 62 mmol) en anhídrido acético (30 ml) enfriada en un baño con hielo se añadió lentamente una solución de ácido nítrico (3,5 ml, 83 mmol) en anhídrido acético (10 ml). Se permitió que la reacción se calentara a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción de color amarillo se añadió a agua con hielo y se extrajo con éter dietílico (3x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío. Esto proporcionó una mezcla a 1:1 de compuestos orto y para nitro sustituidos en forma de un sólido de color amarillo. A este sólido de color amarillo disuelto en metanol (100 ml) se añadió anhídrido acético (8,4 ml, 89 mmol) y paladio sobre carbono al 10 % (700 mg, 7 mmol) y la mezcla de reacción se hidrogenó a una presión de 276 kPa durante 3 horas. La reacción se filtró a través de Celite, se concentró al vacío, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-50 %/hexanos. Esto proporcionó el compuesto del título (2,79 g, 22 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 0,90 (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 2,44 (s, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,61 (s, 1H). Tr por CLEM = 1,19 minutos EM m/z 205 [M+H]<sup>+</sup>

## 20 **Preparación 99**

### N-[4-(1,1-Dimetilpropil)fenil]acetamida

A una solución agitada de 4-(1,1-dimetilpropil)anilina (**Preparación 100**, 12,5 g, 0.076 mol) en THF (100 ml) se añadió anhídrido acético lentamente a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (12 g, 76 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 0,60 (t, 3H), 1,20 (s, 6H), 1,56 (c, 2H), 2,01 (s, 3H), 7,21 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 9,81 (s, 1 H).

## **Preparación 100**

### 4-(1,1-Dimetilpropil)anilina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con la **Preparación 82** durante 3 horas usando 1-(1,1-dimetilpropil)-4-nitrobenceno (**Preparación 101**). El residuo en bruto se usó directamente en la siguiente reacción. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 0,61 (t, 3H), 1,14 (s, 6H), 1,52 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 6,49 (d, 2H), 6,94 (d, 2H).

## **Preparación 101**

### 1-(1,1-Dimetilpropil)-4-nitrobenceno

El compuesto del título se preparó de acuerdo con la **Preparación 95** usando (1,1-dimetilpropil)benceno.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 0,61 (m, 3H), 1,28 (m, 6H), 1,65 (c, 2H), 7,63 (d, 2H), 8,16 (d, 2H).

## **Preparación 102**

### 2-[4-Ciano-2-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

A una suspensión desgasificada de 4-bromo-3-(trifluorometil)benzonitrilo (0,5 g, 2 mmol), bis-pinacolatodiborano (0,559 g, 2,2 mmol) y acetato potásico (0,589 g, 6 mmol) en dioxano (9 ml) se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,082 g, 0,1 mmol) y la se calentó a 100 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió y se concentró hasta sequedad, se diluyó con EtOAc (40 ml), se lavó con agua (10 ml), salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:Heptano a 1:6 para proporcionar el compuesto del título (252 mg, 42 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,38 (s, 12H), 7,80 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,94 (s, 1 H).

## **Preparación 103**

### 2,6-Difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con la **Preparación 102** usando 4-bromo-2,6-difluorobenzonitrilo. La reacción se filtró a través de Arbocel lavando con EtOAc. El filtrado se lavó con agua, solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa.

**Preparación 104**Acido 3,4-dicianofenilborónico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con la **Preparación 102** usando 4-yodofalonnitrilo para proporcionar una mezcla del ácido borónico y del éster borónico. La mezcla se usó en la siguiente etapa en bruto.

5 CLEM (realización de 2 minutos)  $T_r = 1,71$  minutos EM m/z 171 [M-H]<sup>-</sup> ácido borónico

**Preparación 105**Ácido 3,5-difluoro-4-cianofenilborónico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con la **Preparación 102** usando 4-bromo-2,6-difluorobenzonitrilo y se usó en bruto en la siguiente etapa.

10 Tr por CLEM = 2,37 minutos EM m/z 182 [M-H]<sup>-</sup>

**Preparación 106**N-1-Bencil-4-terc-butilbenceno-1,2-diamina

Un autoclave de 50 l se cargó con metanol (37,2 l) y bencil-(4-terc-butil-2-nitrofenil)amina (**Preparación 107**, 6,2 kg, 21,8 mol) y la mezcla se agitó durante diez minutos. Se cargó níquel Raney (0,62 kg) y la reacción se mantuvo en atmósfera de hidrógeno (4,0 kg) a temperatura ambiente durante diez horas. Después de la filtración del catalizador y lavando con metanol (1,7 l) el filtrado se concentró al vacío a < 50 °C. EL residuo se agitó en agua (20 l) durante una hora y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua (2,5 l), y se secaron a 45-50 °C para proporcionar 5,1 kg del compuesto del título.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,32 (s, 9H), 4,25 (d, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,95 (m, 1 H), 6,24 (d, 1 H), 6,39 (d, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,28-7,36 (m, 4H).

20

**Preparación 107**Bencil-(4-terc-butil-2-nitrofenil)amina

Un reactor se cargó con DMSO (6 l), seguido por 4-terc-butil-2-nitrofenilamina (**Preparación 108**, 3,0 kg, 15,4 mol) e hidróxido potásico (1,32 kg, 23,5 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante veinte minutos. Se añadió tolueno (12 l) y la mezcla se agitó durante otros veinte minutos. Después de refrigeración a 10 °C, se añadió bromuro de bencilo (3,16 kg, 18,5 mol) lentamente y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. Se añadió agua (30 l), la mezcla se agitó durante 30 minutos y se permitió que las fases sedimentaran. La fase acuosa se extrajo con tolueno (2x10 l), seguido de acetato de etilo (10 l), y los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío a < 50 °C. Se añadió isopropanol (4 l) y la mezcla se enfrió a - 5 °C. La suspensión se agitó durante 1 hora antes de recoger los sólidos por filtración, lavando con isopropanol (2x1,5 l) y secando a 55-60 °C para proporcionar 2,8 kg del compuesto del título.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1.20 (s, 9H), 4,60 (s, 2H), 6,55 (d, 1H), 7,23 (m, 1 H), 7,33 (m, 4H), 7,56 (d, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,63 (m, 1 H).

30

**Preparación 108**4-terc-Butil-2-nitrofenilamina

Un reactor se cargó con metanol (13,5 l) y N-(4-terc-butil-2-nitrofenil) acetamida (**Preparación 109**, 7,0 kg, 29,6 mol). La mezcla se agitó durante diez minutos y a continuación se añadió una solución de metóxido sódico al 30 % en metanol (6,49 l, 35,5 mol) lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se calentó lentamente a reflujo y se mantuvo a esa temperatura durante dos horas. El metanol se destiló hasta sequedad al vacío a 50-55 °C y los sólidos se enfriaron a temperatura ambiente. el residuo se agito en agua (35 l) durante una hora y lo sólido se recogieron por filtración, se lavaron con agua (14 l), y se secaron 45-50 °C para proporcionar 5,3 kg del compuesto del título.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,27 (s, 9H), 5,95 (s a, 2H), 6,76 (d, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 8,08 (s, 1H).

40

**Preparación 109**N-(4-terc-Butil-2-nitrofenil) acetamida

Un reactor se cargó con ácido acético (8,7 l), seguido por N-(4-terc-butilfenil) acetamida (**Preparación 110**, 6,0 kg, 31,4 mol). La mezcla se agitó durante diez minutos, seguido por la adición de anhídrido acético (6,47 kg, 63,4 mol) lentamente a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante quince minutos. Se añadió una solución de ácido nítrico fumante (3,56 kg, 56,5 mol) en ácido acético (2,1 l) lentamente a 20-25 °C, y se agitó a esa temperatura durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se añadió a agua con hielo (42 l) a 10-15 °C y la mezcla se agitó durante una hora. Los sólidos resultante se recogieron por filtración, se lavaron con agua (17 l) y se secaron a 65-70 °C para proporcionar 7,1 kg del compuesto del título.

45

50

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1,40 (s, 9H), 2,93 (s, 3H), 7,71 (d, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,66 (d, 1 H), 10,23 (s a, 1 H).

### Preparación 110

#### N-(4-*terc*-Butilfenil) acetamida

- 5 Un reactor se cargó con 1,2-dicloroetano (50 l), seguido por cloruro de aluminio (6,08 kg, 45,6 mol). La mezcla se agitó durante diez minutos a temperatura ambiente y a continuación se enfrió al 5 °C. Se añadió N-fenilacetamida (5 kg, 37,0 mol) lentamente, tras lo cual la mezcla se enfrió a -12 °C. Se añadió una solución de cloruro de t-butilo (5,03 kg, 54,3 mol) en 1,2-dicloroetano (5 l) a la reacción durante diez minutos y a continuación se agitó durante 1 hora a esa temperatura. La mezcla de reacción se añadió agua con hielo (50 l) y ácido clorhídrico concentrado (2,5 l) a 5-10 °C, durante una hora. La mezcla se calentó lentamente a 40 °C, se mantuvo esa temperatura durante treinta minutos y a continuación se permitió que las fases se separaran. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con dicloroetano (50 l) y los extractos orgánicos se concentraron, al vacío, hasta bajo volumen. Se añadió hexano (5 l) y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se suspendió con hexano (25 l), se enfrió la 5 °C y se agitó durante treinta minutos. Los sólidos se aislaron por filtración y se secaron a temperatura ambiente para proporcionar 6,1 kg del compuesto del título.
- 10
- 15 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1,32 (s, 9H), 2,14 (s, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,89 (s a, 1 H).

### Procedimiento de Ensayo

La capacidad de los derivados de bencimidazol de fórmula (I) para inhibir el canal de  $\text{Na}_v1.8$  se puede medir usando el ensayo que se describe a continuación.

- 20 Las células HEK transfectadas de forma estable con hNav1.8, adquirido en Millipore (Millipore Corp., Billerica, MA 01821), se mantuvieron de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Para estudios electrofisiológicos, las células se retiraron del matraz de cultivo mediante una breve tripsinización y se volvieron a sembrar a baja densidad en cubreobjetos de vidrio. Por lo general las células se usaron para experimentos electrofisiológicos en las 24 a 72 h después de la siembra.

#### 25 *Registro Electrofisiológico*

- Se colocaron cubreobjetos que contenían células HEK que expresan hNav1.8 en un baño en la plataforma de un microscopio invertido y se perfundieron (aproximadamente a 1 ml/min) con solución extracelular de la siguiente composición: NaCl 138 mM,  $\text{CaCl}_2$  2 mM, KCl 5,4 mM,  $\text{MgCl}_2$  1 mM, glucosa 10 mM, y HEPES 10 mM, pH 7,4, con NaOH. Las pipetas se llenaron con una solución intracelular de la siguiente composición: CsF 135 mM, CsCl 5 mM,  $\text{MgCl}_2$  2 mM, EGTA 10 mM, HEPES 10 mM, pH 7,3 con NaOH, y presentaban una resistencia de 1 a 2 megaohmios. La osmolaridad de las soluciones extracelulares e intracelulares era de 300 mOsm/kg y 295 mOsm/kg, respectivamente. Todos los registros se realizaron a temperatura ambiente (22-24 °C) usando amplificadores AXOPATCH 200B y el software PCLAMP (Axon Instruments, Burlingame, CA).
- 30

- 35 Se midieron corrientes de hNav1.8 en células HEK usando la configuración de célula completa de la técnica de hinchamiento zonal (Hamill y col., 1981). La resistencia de series sin compensar por lo general era de 2 a 5 megaohmios y la compensación de resistencia de las series > 85 % se conseguía de forma rutinaria. Como resultado, los errores del voltaje eran insignificantes y no se aplicó corrección. Se adquirieron registros de corriente de 20 a 50 KHz y se filtraron de 5 a 10 KHz.

- 40 Se visualizaron células HEK transfectadas de forma estable con hNav1.8 con óptica de contraste Hoffman y se colocaron enfrente de una matriz de tubos de flujo emitiendo ya sea soluciones de control o soluciones extracelulares que contienen compuesto. Todos los compuestos se disolvieron en dimetil sulfóxido para preparar soluciones de reserva 10 mM, que se diluyeron a continuación en solución extracelular para conseguir las concentraciones finales deseadas. Se encontró que la concentración final del dimetil sulfóxido ( $\leq 0,3$  % de dimetil sulfóxido) no tenía efecto significativo en las corrientes de sodio de hNav1.8.

- 45 La independencia del voltaje de inactivación se determinó aplicando una serie de prepulsos de despolarización (8 segundos de duración en incrementos de 10 mV) a partir de un potencial de mantenimiento negativo. A continuación, el voltaje se detuvo en 0 mV para evaluar la magnitud de la corriente de sodio. Las corrientes provocadas a 0 mV se representaron con una función del potencial de prepulso para permitir una estimación del voltaje en el que se inactivó un 50 % de los canales (punto medio de inactivación o  $V_{1/2}$ ). Los compuestos se sometieron a ensayo para su capacidad para inhibir los canales de sodio de hNav1.8 mediante la activación del canal con una etapa de voltaje de 20 ms a 0 mV seguido de un prepulso de acondicionamiento de 8 segundos hasta el  $V_{1/2}$  determinado empíricamente. El efecto del compuesto (% de inhibición) se determinó mediante la diferencia en la amplitud de la corriente antes y después de la aplicación de los compuestos de ensayo. Para facilitar la comparación, se incorporaron los valores de "CI<sub>50</sub> estimada" a partir de datos de electrofisiología de un solo punto con la siguiente ecuación, (concentración sometida a ensayo,  $\mu\text{M}$ ) X (inhibición de un 100 %/% de inhibición). Los valores de inhibición < 20 % y > 80 % se excluyeron del cálculo.
- 50
- 55

5 En algunos casos, se realizaron ensayos electrofisiológicos con el hardware PatchXpress 7000 y el software  
asociado (Molecular Devices Corp). Todos los tampones y soluciones de ensayo eran idénticos a los usados en los  
experimentos de fijación de voltaje de células completas convencionales que se han descrito anteriormente. Las  
células hNav1.8 se cultivaron con una confluencia superior a un 50 % - 80 % y se cosecharon mediante  
tripsinización. Las células tripsinadas se lavaron y se volvieron a suspender en tampón extracelular a una  
concentración de  $1 \times 10^6$  células/ml. La facilidad de manipulación de líquidos a bordo del PatchXpress se usó para  
dispensar células y para aplicación de los compuestos de ensayo. La determinación del punto medio de voltaje de la  
inactivación fue como se ha descrito para los registros de células concretas convencionales. A continuación, se fijó el  
10 voltaje de las células al  $V_{1/2}$  determinado empíricamente y la corriente se activó mediante una etapa de voltaje de 20  
ms a 0 mV.

Los valores estimados de  $CI_{50}$  para los compuestos de fórmula (I) usados a modo de ejemplo anteriormente son  
como siguen a continuación.

| Ejemplo N° | CEI <sub>50</sub> de Na <sub>v</sub> 1.8 (nM) |
|------------|-----------------------------------------------|
| 1          | 127                                           |
| 2          | 76                                            |
| 3          | 12,5                                          |
| 4          | 447                                           |
| 5          | 364                                           |
| 6          | 433                                           |
| 7          | 439                                           |
| 8          | 108                                           |
| 9          | 347                                           |
| 10         | 607                                           |
| 11         | 29,7                                          |
| 12         | 243                                           |
| 13         | 496                                           |
| 14         | 476                                           |
| 15         | 123                                           |
| 16         | 2510                                          |
| 17         | 468                                           |
| 18         | 487                                           |
| 19         | 176                                           |
| 20         | 106                                           |
| 21         | 32,6                                          |
| 22         | 108                                           |
| 23         | 44,6                                          |
| 24         | 58                                            |
| 25         | 74,2                                          |
| 26         | 31,5                                          |
| 27         | 153                                           |
| 28         | 130                                           |
| 29         | 390                                           |
| 30         | 148                                           |
| 31         | 125                                           |
| 32         | 163                                           |
| 33         | 266                                           |
| 34         | 30,6                                          |

| Ejemplo N° | CEI <sub>50</sub> de Na <sub>v</sub> 1.8 (nM) |
|------------|-----------------------------------------------|
| 35         | 171                                           |
| 36         | 227                                           |
| 37         | 650                                           |
| 38         | 41,9                                          |
| 39         | 54,2                                          |
| 40         | 77,1                                          |
| 41         | 648                                           |
| 42         | 122                                           |
| 43         | 842                                           |
| 44         | 890                                           |
| 45         | 203                                           |
| 46         | 713                                           |
| 47         | 781                                           |
| 48         | 469                                           |
| 49         | 1050                                          |
| 50         | 1840                                          |
| 51         | 3130                                          |
| 52         | 703                                           |
| 53         | 562                                           |
| 54         | 662                                           |
| 55         | 77,4                                          |
| 56         | 97,5                                          |
| 57         | 2530                                          |
| 58         | 537                                           |
| 59         | 105                                           |
| 60         | 166                                           |
| 61         | 698                                           |
| 62         | 580                                           |
| 63         | -                                             |
| 64         | 1000                                          |
| 65         | 2710                                          |
| 66         | 1000                                          |
| 67         | -                                             |
| 68         | 635                                           |

(continuación)

| <b>Ejemplo N°</b> | <b>CEI<sub>50</sub> de Na<sub>v</sub>1.8 (nM)</b> | <b>Ejemplo N°</b> | <b>CEI<sub>50</sub> de Na<sub>v</sub>1.8 (nM)</b> |
|-------------------|---------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------|
| <b>69</b>         | 3900                                              | <b>103</b>        | 15,4                                              |
| <b>70</b>         | 3160                                              | <b>104</b>        | 1580                                              |
| <b>71</b>         | 3930                                              | <b>105</b>        | 69,9                                              |
| <b>72</b>         | 2490                                              | <b>106</b>        | 35                                                |
| <b>73</b>         | 827                                               | <b>107</b>        | 356                                               |
| <b>74</b>         | 1360                                              | <b>108</b>        | 207                                               |
| <b>75</b>         | ND                                                | <b>109</b>        | 56,1                                              |
| <b>76</b>         | ND                                                | <b>110</b>        | 233                                               |
| <b>77</b>         | 483                                               | <b>111</b>        | 190                                               |
| <b>78</b>         | 59,3                                              | <b>112</b>        | 187                                               |
| <b>79</b>         | 168                                               | <b>113</b>        | 749                                               |
| <b>80</b>         | 87,6                                              | <b>114</b>        | 27,8                                              |
| <b>81</b>         | 82,8                                              | <b>115</b>        | 278                                               |
| <b>82</b>         | 323                                               | <b>116</b>        | 222                                               |
| <b>83</b>         | 872                                               | <b>117</b>        | 2490                                              |
| <b>84</b>         | 81,9                                              | <b>118</b>        | 348                                               |
| <b>85</b>         | 10,5                                              | <b>119</b>        | 671                                               |
| <b>86</b>         | 111                                               | <b>120</b>        | 88,5                                              |
| <b>87</b>         | 1330                                              | <b>121</b>        | 3050                                              |
| <b>88</b>         | 993                                               | <b>122</b>        | 326                                               |
| <b>89</b>         | 2390                                              | <b>123</b>        | 1080                                              |
| <b>90</b>         | 18,7                                              | <b>124</b>        | -                                                 |
| <b>91</b>         | 666                                               | <b>125</b>        | 2220                                              |
| <b>92</b>         | 17,5                                              | <b>126</b>        | 967                                               |
| <b>93</b>         | 746                                               | <b>127</b>        | 2770                                              |
| <b>94</b>         | 1080                                              | <b>128</b>        | 368                                               |
| <b>95</b>         | 3310                                              | <b>129</b>        | 510                                               |
| <b>96</b>         | 188                                               | <b>130</b>        | 1340                                              |
| <b>97</b>         | 151                                               | <b>131</b>        | 394                                               |
| <b>98</b>         | 1350                                              | <b>132</b>        | 191                                               |
| <b>99</b>         | 2490                                              | <b>133</b>        | 228                                               |
| <b>100</b>        | 82,5                                              | <b>134</b>        | 355                                               |
| <b>101</b>        | 200                                               | <b>135</b>        | 1000                                              |
| <b>102</b>        | 71                                                | <b>136</b>        | 508                                               |

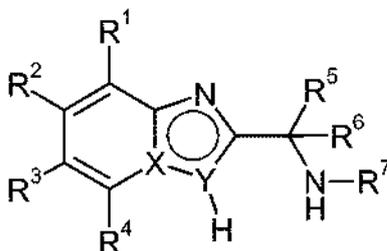
(continuación)

| <b>Ejemplo N°</b> | <b>CEI<sub>50</sub> de Na<sub>v</sub>1.8 (nM)</b> | <b>Ejemplo N°</b> | <b>CEI<sub>50</sub> de Na<sub>v</sub>1.8 (nM)</b> |
|-------------------|---------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------|
| <b>137</b>        | 915                                               | <b>148</b>        | 1000                                              |
| <b>138</b>        | 486                                               | <b>149</b>        | 303                                               |
| <b>139</b>        | 43,5                                              | <b>150</b>        | 134                                               |
| <b>140</b>        | 223                                               | <b>151</b>        | 45,2                                              |
| <b>141</b>        | 797                                               | <b>152</b>        | 101                                               |
| <b>142</b>        | 1840                                              | <b>153</b>        | 96,3                                              |
| <b>143</b>        | 85,2                                              | <b>154</b>        | 108                                               |
| <b>144</b>        | 41,3                                              | <b>155</b>        | 208                                               |
| <b>145</b>        | 284                                               | <b>156</b>        | 54,6                                              |
| <b>146</b>        | 27,3                                              | <b>157</b>        | 44,5                                              |
| <b>147</b>        | 110                                               |                   |                                                   |

Cuando se realizaron expertos por replicado dando como resultado conjuntos de datos múltiples para un compuesto de ensayo, los datos presentados representan el valor medio de todos los experimentos por replicado.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

5 o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en la que:

uno de X e Y es C y el otro es N;  
R<sup>1</sup> se selecciona entre

H, F, Cl y CF<sub>3</sub>;

uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona entre

10 alquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),  
cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),  
adamantilo, y  
fenilo sustituido con -CN, y opcionalmente sustituido de forma adicional con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -CF<sub>3</sub> y -CN;

15 y el otro de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona entre

H y F;

R<sup>4</sup> se selecciona entre

H, F, Cl y CF<sub>3</sub>

R<sup>5</sup> se selecciona entre

20 alquilo (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>),  
alquilo (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) sustituido con un grupo seleccionado entre

25 - CONH<sub>2</sub>,  
- CONH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),  
- CON(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))<sub>2</sub> en el que los grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) pueden ser los mismos o diferentes,  
- OH,  
- Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), y  
- OCONH<sub>2</sub>,

cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), y  
fenilo,

30 R<sup>6</sup> se selecciona entre

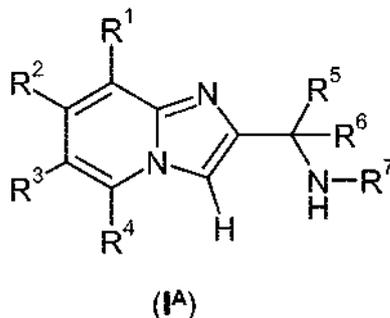
H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un resto de cicloalquilo de 3 a 6 miembros que puede estar opcionalmente condensado con benzo;

R<sup>7</sup> es H o metilo,

35 o, cuando R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> no forman un resto de cicloalquilo o cicloalquilo condensado con benzo, R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> junto con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están unidos pueden formar heterociclo de nitrógeno saturado monocíclico de 4 a 6 miembros o bicíclico de 6 a 8 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados entre -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -OH y -F.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (I<sup>A</sup>)



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

5 R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se han definido para la reivindicación 1;  
R<sup>2</sup> se selecciona entre

H y F, y

R<sup>3</sup> se selecciona entre

10 alquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),  
cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),  
adamantilo, y  
fenilo sustituido con -CN, y opcionalmente sustituido de forma adicional con uno o dos grupos seleccionados  
independientemente entre -F, -Cl, -CF<sub>3</sub> y -CN.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

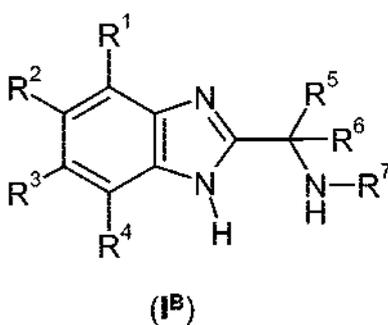
15 R<sup>1</sup> se selecciona entre H y CF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es H;

R<sup>3</sup> se selecciona entre alquilo ramificado (C<sub>4</sub> - C<sub>6</sub>) y fenilo sustituido en la posición 4 con -CN y opcionalmente  
sustituido de forma adicional con uno o dos grupos -F, y

R<sup>4</sup> se selecciona entre H, F y Cl.

20 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (I<sup>B</sup>)



o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en la que

25 R<sup>1</sup> se selecciona entre H, F y Cl;

R<sup>2</sup> se selecciona entre

30 alquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),  
cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),  
adamantilo, y  
fenilo sustituido con -CN, y opcionalmente sustituido de forma adicional con uno o dos grupos seleccionados  
independientemente en -F, -Cl, -CF<sub>3</sub> y -CN; y

R<sup>3</sup> se selecciona entre

H y F; y

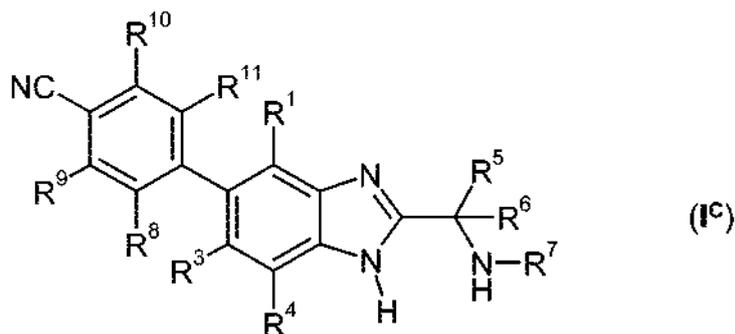
R<sup>4</sup> se selecciona entre H y CF<sub>3</sub>; y

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se han definido en la reivindicación 1.

5 El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que R<sup>3</sup> es H.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5 o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en el que R<sup>2</sup> se selecciona entre 1,1-dimetiletilo y 1,1-dimetilpropilo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 de fórmula (I<sup>c</sup>)



10

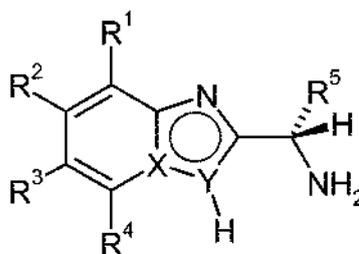
o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en la que:

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, son como se han definido en la reivindicación 4;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se han definido en la reivindicación 1; y

15 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> se seleccionan entre H, F, -Cl, -CF<sub>3</sub> y -CN, con la condición de que al menos 2 de R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> sean H.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 de fórmula (I<sup>D</sup>)



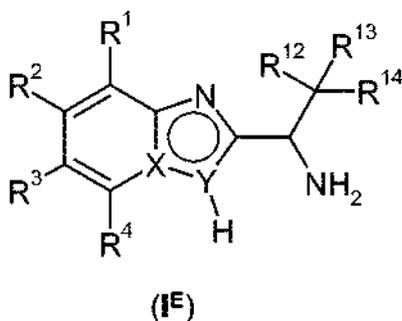
(I<sup>D</sup>)

20 o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, que tiene la configuración absoluta (S), en la que:

X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido en las reivindicaciones 1 a 8; y

R<sup>5</sup> se selecciona entre alquilo (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>).

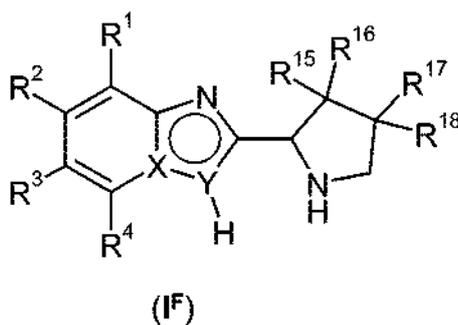
9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 de fórmula (I<sup>E</sup>)



o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en la que:

- 5 X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido en las reivindicaciones 1 a 8;  
R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son cada uno independientemente -H o metilo; y  
R<sup>14</sup> se selecciona entre -OH, -Oalquilo (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>), -OCONH<sub>2</sub> y -CONH<sub>2</sub>.

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 de fórmula (I<sup>F</sup>)



10 o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en la que:

X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido en las reivindicaciones 1 a 8; y  
cada uno de R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> se selecciona independientemente entre H, -OH, y -F, con la condición de que al menos dos de R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> sean H.

15 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

- 4-{2-[(1R,2R)-1-amino-2-metoxipropil]-1H-benzimidazol-5-il}-2-fluorobenzonitrilo,  
4-{2-[(1R,2R)-1-amino-2-metoxipropil]-1H-benzimidazol-5-il}benzonitrilo,  
4-{2-[(1R,2R)-1-amino-2-metoxipropil]-1H-benzimidazol-5-il}-3-fluorobenzonitrilo,  
4-{2-[(1R,2R)-1-amino-2-hidroxiopropil]-1H-benzimidazol-6-il}-2-fluorobenzonitrilo,  
20 4-{2-[(1R,2R)-1-amino-2-hidroxiopropil]-1H-benzimidazol-5-il}benzonitrilo,  
4-{2-[(1R,2R)-1-amino-2-metoxipropil]-4-cloro-1H-benzimidazol-5-il}benzonitrilo,  
(2R,3S)-3-amino-3-[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-benzimidazol-2-il]-2-metilpropanamida,  
4-{2-[(1R,2R)-1-amino-2-metoxipropil]-4-cloro-1H-benzimidazol-5-il}-2-fluorobenzonitrilo,  
4-{2-[(1R,2R)-1-amino-2-metoxipropil]-1H-benzimidazol-6-il}-3-clorobenzonitrilo,  
25 (1R,2R)-1-(5-terc-butil-1H-benzimidazol-2-il)-2-metoxipropan-1-amina,  
(2R,3S)-3-amino-3-(5-terc-butil-1H-benzimidazol-2-il)-2-metilpropanamida, y  
carbamato de (1R,2S)-1-amino-1-(6-terc-butil-1H-benzimidazol-2-il)propan-2-ilo;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para uso como un medicamento.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, para uso en el tratamiento de dolor.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 que comprende adicionalmente un segundo agente farmacéuticamente activo.