

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 828 504**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/422** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.10.2017 PCT/GB2017/053152**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.04.2018 WO18073586**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2017 E 17790813 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2020 EP 3529248**

54 Título: **Compuestos farmacéuticos**

30 Prioridad:

**18.10.2016 GB 201617630**

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

**26.05.2021**

73 Titular/es:

**CELLCENTRIC LTD (100.0%)  
Chesterford Research Park, Little Chesterford  
Cambridge, Cambridgeshire CB10 1XL, GB**

72 Inventor/es:

**PEGG, NEIL ANTHONY;  
ONIONS, STUART THOMAS;  
TADDEI, DAVID MICHEL ADRIEN;  
SHANNON, JONATHAN;  
PAOLETTA, SILVIA;  
BROWN, RICHARD JAMES;  
SMYTH, DON y  
HARBOTTLE, GARETH**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 828 504 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

Compuestos farmacéuticos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una serie de nuevos arilimidazolil isoxazoles y a su uso como moduladores de la actividad de p300 y/o CBP.

10 **Antecedentes de la invención**

Las modificaciones genéticas y epigenéticas son críticas para todas las etapas de la progresión de la enfermedad del cáncer y se ha demostrado que el silenciamiento epigenético es importante en la mala regulación de los genes involucrados en todas las características del cáncer (Jones, P.A. y Baylin, S.B. (2007) "The epigenomics of cancer", Cell, Vol. 128, págs. 683-692). Las modificaciones epigenéticas subyacentes que median la regulación incluyen la metilación del ADN y la modificación de histonas postraduccionales. Esta última incluye metilación, acetilación y ubiquitinación. Los agentes desmetilantes del ADN y los inhibidores de la histona deacetilasa han mostrado actividad antitumoral y se han aprobado varios agentes para su uso en el tratamiento de neoplasias hematológicas. Las enzimas que median la modificación de histonas, incluyendo las histona acetiltransferasas (HAT) que acetilan la histona y las proteínas distintas de histona, representan una ola de dianas de segunda generación para la intervención de fármacos de molécula pequeña.

El cáncer de próstata es una de las neoplasias malignas más comunes y la segunda causa principal de mortalidad entre los hombres. El tratamiento para la enfermedad clínicamente localizada es típicamente cirugía o terapia de radiación. Para pacientes con reaparición sistémicamente después del tratamiento definitivo, o que presentan enfermedad loco-regional o metastásica, el control de la enfermedad a largo plazo es el objeto primario. Típicamente, esto implica una serie de terapias hormonales que suprimen la señalización del receptor de andrógenos (AR), ya que los cánceres de próstata son exquisitamente dependientes de la función del AR para la supervivencia y la progresión. Aunque las terapias dirigidas a AR inhiben el crecimiento tumoral, la enfermedad raramente se elimina y la resistencia a la terapia se adquiere a través de la función restaurada del AR. La progresión a este cáncer de próstata "resistente a castración" (CRPC, por sus siglas en inglés) representa el fenotipo letal de la enfermedad. Se estima que entre el 50-60 % de los pacientes que desarrollan enfermedad metastásica tienen CRPC. Recientemente, se han aprobado varios agentes terapéuticos nuevos para el tratamiento de CRPC. Estos, sin embargo, proporcionan efectividad clínica limitada y solo sirven para prolongar la progresión. Son por lo tanto necesarios agentes novedosos y tolerables para realizar beneficios adicionales el tratamiento de CRPC.

Múltiples mecanismos celulares dan lugar a la progresión de CRPC. En todos los casos, la adquisición del fenotipo CRPC se media a través de la reactivación de la ruta del AR. La acetiltransferasa p300 regula directamente los niveles de AR y la actividad de señalización del AR en las células de cáncer de próstata (Zhong *et al.*, 'p300 acetyltransferase regulates androgen-receptor degradation and PTEN-deficient prostate tumorigenesis,' Cancer Res., Vol. 74, págs. 1870-1880, 2014). La modulación terapéutica de la actividad de p300 se dirigiría por lo tanto a todos los mecanismos adaptativos conocidos que dan lugar al desarrollo de CRPC. Las terapias aprobadas y aquellas en los estudios clínicos se dirigen principalmente solo a uno u otro de estos mecanismos celulares. La modulación terapéutica de la actividad de p300 proporciona directamente una oportunidad de modular más ampliamente la actividad del AR en CRPC que las estrategias terapéuticas actuales y otras experimentales. Además, se ha demostrado que los mecanismos de resistencia a agentes recientemente aprobados son dependientes del AR (Cai, C. *et al.*, (2011) 'Intratamoral de novo steroid synthesis activates androgen receptor in castration-resistant prostate cancer and is up-regulated by treatment with Cyp17A1 inhibitors,' Cancer Res., Vol. 71, págs. 6503-6513). La modulación de p300 por lo tanto debería inhibir la resistencia a las terapias actuales y potencialmente proporcionar efectividad mejorada y sostenida y utilidad clínica mayor.

En común con p300, la proteína de unión a CREB (proteína de unión al elemento de respuesta a AMP cíclico) (CBP) es una acetiltransferasa que actúa como un co-activador transcripcional en células humanas. Tanto CBP como p300 poseen un bromodominio (BRD) único y un dominio de lisina acetiltransferasa (KAT), que están implicados en la modificación post-traducciona y el reclutamiento de histonas y de proteínas distintas de histona. Hay alta similitud de secuencia entre CBP y p300 en los dominios funcionales conservados (véase Duncan A. Hay et al, JACS 2014, 135, 9308-9319). La modulación de la actividad CBP por lo tanto proporciona una ruta prometedora para el tratamiento de determinados cánceres. Por consiguiente, los compuestos que pueden modular, por ejemplo, inhibir, la actividad de p300 y/o CBP son de interés en la terapia para el cáncer.

Los tumores que albergan mutaciones de pérdida de función en CBP se vuelven adictos a p300 y son únicamente sensibles a la inhibición de p300 (véase Ogiwara *et al.* 2016 Cancer Discovery. 6; 430-445). A la inversa, los tumores con mutaciones en p300 son únicamente sensibles a la inhibición de CBP. El análisis genético revela que hasta el 15 % de tumores pulmonares de células no microcíticas y de células microcíticas tienen estas mutaciones de pérdida de función. También se encuentran mutaciones similares en hasta el 25 % de cánceres de vejiga. Por consiguiente, los compuestos que pueden modular, por ejemplo, inhibir, la actividad de p300 y/o CBP son de interés en la terapia

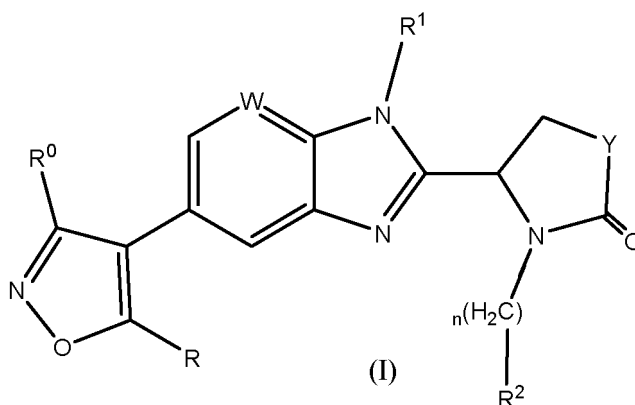
para el cáncer para tumores con estos cambios moleculares.

Adicionalmente, CBP/p300 regula la expresión de proteínas de punto de control inmunitario del tumor tales como CTLA4/PD-L1 (véase Casey *et al.*, Science. 352; p227-231, 2016) y juega un papel importante en la diferenciación y la función de células T reguladoras que están implicadas en la evasión inmunitaria por los tumores. Por consiguiente, los compuestos que pueden modular, por ejemplo, inhibir, la actividad de p300 y/o CBP son de interés para la terapia para el cáncer en combinación con agentes que se dirigen al sistema onco-inmunitario.

### Sumario de la invención

Se ha descubierto ahora que una serie de compuestos novedosos tienen actividad en la modulación de la actividad de p300 y/o CBP. Por lo tanto, los compuestos tienen una utilidad potencial en el tratamiento del cáncer, particularmente cáncer de próstata.

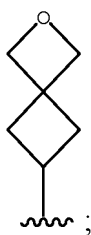
Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto que es un arilimidazolil isoxazol de fórmula (I):



en donde:

$R^0$  y  $R$ , que son iguales o diferentes, son cada uno H o alquilo  $C_1-C_6$  que está sin sustituir o sustituido con OH, -OC(O) $R'$  u  $OR'$  en donde  $R'$  es alquilo  $C_1-C_6$  sin sustituir;  $W$  es N o CH;

$R^1$  es un grupo que está sin sustituir o sustituido y se selecciona entre heterociclilo de 4 a 6 miembros ligado a C; cicloalquilo  $C_3-C_6$ ; alquilo  $C_1-C_6$  que está sin sustituir o sustituido con arilo  $C_6-C_{10}$ , heteroarilo de 5 a 12 miembros, cicloalquilo  $C_3-C_6$ , OH, -OC(O) $R'$  u  $OR'$  en donde  $R'$  es como se ha definido anteriormente; y un grupo espiro de la siguiente fórmula:



$Y$  es  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$  o  $-CH_2CH_2CH_2-$ ;

$n$  es 0 o 1;

$R^2$  es un grupo seleccionado entre arilo  $C_6-C_{10}$ , heteroarilo de 5 a 12 miembros, cicloalquilo  $C_3-C_6$  y cicloalqueno  $C_5-C_6$ , en donde el grupo está sin sustituir o sustituido y en donde arilo  $C_6-C_{10}$  está opcionalmente condensado con un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un arilimidazolil isoxazol de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender adicionalmente uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales, por ejemplo como se menciona más adelante.

En un aspecto más, la invención proporciona un arilimidazolil isoxazol de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un modulador de la actividad de p300 y/o CBP.

**Descripción detallada de la invención**

El término "sustituido" incluye la disposición implícita de que la sustitución se realiza de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente y que la sustitución da como resultado un compuesto estable (es decir, uno que no experimenta una transformación espontánea, como una ciclación por transposición, o eliminación). En ciertas realizaciones, un solo átomo puede estar sustituido con más de un sustituyente siempre que dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo. En ciertas realizaciones, un grupo que está sustituido puede estar sustituido con un grupo sustituyente o puede estar sustituido de forma múltiple en múltiples átomos de carbono. Cuando cualquier grupo definido en el presente documento está sustituido, típicamente está sustituido con R<sup>10</sup> como se define a continuación. El grupo puede estar, por ejemplo, mono-, di- o tri-sustituido con un grupo R<sup>10</sup> como se define a continuación.

En algunos de los arilimidazolil isoxazoles de fórmula (I), dependiendo de la naturaleza del sustituyente, puede haber átomos de carbono quirales y, por lo tanto, compuestos pueden existir en forma de estereoisómeros. La invención se extiende a todos los isómeros ópticos tales como formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I), incluyendo enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, tales como racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas pueden separarse o resolverse unas de las otras por métodos convencionales o cualquier isómero dado puede obtenerse por síntesis estereoselectiva o esteroespecífica convencional.

Los compuestos de la invención pueden existir en diversas formas tautoméricas y debe entenderse que la invención incluye todas estas formas tautoméricas.

Se entiende que ciertos compuestos de la invención contienen grupos tanto ácidos como básicos y, por lo tanto, pueden existir como iones híbridos a ciertos valores de pH.

También debe entenderse que cualquier átomo presente en un compuesto de la invención puede estar presente en cualquier forma isotópica disponible de forma natural. Por ejemplo, un átomo de carbono puede ser <sup>12</sup>C o <sup>13</sup>C. Un átomo de hidrógeno puede ser <sup>1</sup>H o <sup>2</sup>H (deuterio).

Como se usa en el presente documento, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren al tratamiento terapéutico y a medidas profilácticas o preventivas, en donde el objeto es prevenir o ralentizar (disminuir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, como el desarrollo o proliferación del cáncer. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya padecen la afección o trastorno así como aquellos propensos a tener la afección o trastorno o aquellos en los que se quiera prevenir la afección o trastorno.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o la composición ha de ser química y/o toxicológicamente compatible con los demás ingredientes que comprende una formulación y/o con el paciente que se trate con la misma.

Un grupo o resto alquilo C<sub>1-6</sub> es lineal o ramificado. Un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> es típicamente un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-2</sub>. Los ejemplos de grupos y restos alquilo C<sub>1-6</sub> incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo (es decir, 3-metilbut-1-ilo), t-pentilo (es decir, 2-metilbut-2-ilo), neopentilo (es decir, 2,2-dimetilpropan-1-ilo), n-hexilo, i-hexilo (es decir, 4-metilpentan-1-ilo), t-hexilo (es decir, 3-metilpentan-3-ilo) y neopentilo (es decir, 3,3-dimetilbutan-1-ilo). Típicamente, un grupo C<sub>1-6</sub> es metilo (Me). Para disipar cualquier duda, cuando están presentes dos restos alquilo en un grupo, los restos alquilo pueden ser iguales o diferentes. Un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> está sin sustituir o sustituido, típicamente con uno o más grupos R<sup>10</sup> como se define a continuación. Por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>10</sup> como se define a continuación.

Un grupo o resto alquileo C<sub>1-6</sub> es un grupo o resto hidrocarburo alifático, divalente, saturado, lineal o ramificado, sin sustituir o sustituido, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Típicamente, es un grupo o resto alquileo C<sub>1-3</sub>. Los ejemplos incluyen grupos y restos metileno, etileno, n-propileno e i-propileno. Más típicamente, es metileno o etileno. Cuando el grupo alquileo está sustituido, típicamente está sustituido con un grupo R<sup>10</sup> como se define a continuación.

Un grupo o resto cicloalquilo C<sub>3-6</sub> es un grupo hidrocarburo monovalente, saturado, que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Por lo tanto, es un anillo carbocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros, que contiene únicamente enlaces saturados. Los ejemplos de un grupo cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En una realización, un grupo cicloalquilo es ciclopropilo.

Un grupo o resto heteroarilo que contiene N de 5 a 12 miembros es un grupo heterocíclico, aromático, de 5 a 12 miembros, monovalente, que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno, típicamente 1 o 2 átomos de N, y 0, 1 o 2 heteroátomos distintos seleccionados entre O y S. Está enlazado mediante uno de sus átomos de N o átomos de C del anillo y es monocíclico o bicíclico. En una realización, está N-enlazado. En otra realización, está C-enlazado. Puede ser, por ejemplo, un grupo heteroarilo monocíclico que contiene N de 5 a 7 miembros, por ejemplo, un grupo heteroarilo que contiene N de 5 o 6 miembros tal como pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, isotiazolilo,

oxazolilo o isoxazolilo.

5 Los ejemplos de un grupo heteroarilo que contiene N de 5 a 12 miembros incluyen grupos pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo y pirrolopirimidinilo. Cuando está sustituido, un grupo heteroarilo que contiene N de 5 a 12 miembros, típicamente está sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2 o 3, grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1-4</sub> sin sustituir y un grupo R<sup>10</sup> como se define a continuación. En una realización, un grupo heteroarilo que contiene N de 5 a 12 miembros está sin sustituir.

10 Un grupo heterocíclico C-enlazado de 4 a 6 miembros es un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros, monovalente, saturado, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N y S. Está enlazado mediante uno de sus átomos de C del anillo. Los ejemplos incluyen oxetano, tietano, azetidina, pirrolidina, piperidina, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano y tetrahidrofurano. Un grupo heterocíclico, C-enlazado, de 4 a 6 miembros está sin sustituir o sustituido, típicamente con un grupo R<sup>10</sup> como se define a continuación. Puede estar sustituido en un átomo de carbono del anillo o en un átomo de N o S del anillo, según lo permita la valencia del átomo.

Un grupo halógeno o halo es F, Cl, Br o I. Típicamente, es F, Cl o Br, más típicamente F.

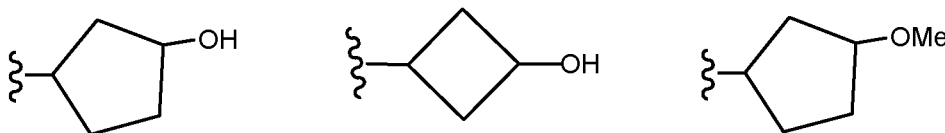
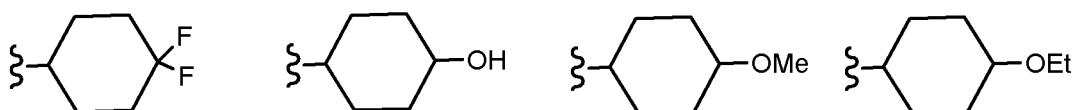
20 Un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> es lineal o ramificado. Típicamente, es un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, propoxi, i-propoxi, n-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi o *terc*-butoxi. Un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> está sin sustituir o sustituido, típicamente con uno o más grupos R<sup>10</sup> como se define a continuación.

25 Cuando en la fórmula (I) R<sup>1</sup> está sustituido, los sustituyentes son típicamente 1, 2 o 3 grupos, más típicamente 1 o 2 grupos, que son iguales o diferentes y se seleccionan entre -SO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>-ciclopropilo, oxo (=O), alcoxi C<sub>1-6</sub>, OH, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halo, -NH<sub>2</sub>, OH, CN, -OC(O)R", -C(O)NHR", -NHC(O)R" y -COOR", donde R" es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con halo. En este contexto, halo es típicamente F o Cl.

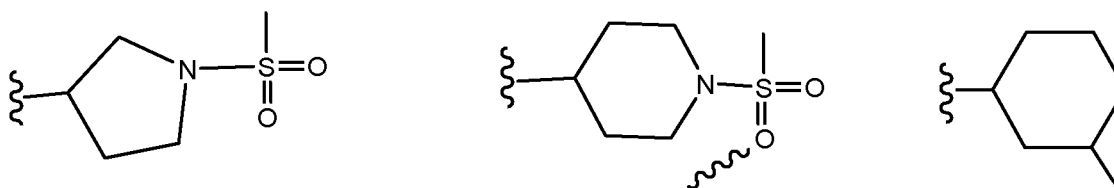
30 El heterocíclico de 4 a 6 miembros es típicamente pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropirano o tetrahidrotiopirano. Más típicamente, es pirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, tetrahidropirano-4-ilo o tetrahidrotiopirano-4-ilo. Pirrolidinilo y piperidinilo están sustituidos típicamente en el átomo de N del anillo con -SO<sub>2</sub>Me o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (por ejemplo, metilo). Tetrahidropirano está sustituido típicamente en un átomo de C del anillo con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (por ejemplo, metilo). Tetrahidrotiopirano está disustituido típicamente en el átomo de S del anillo con oxo.

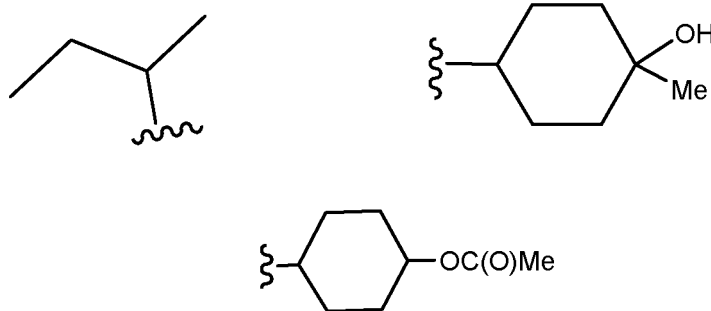
35 El grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> es típicamente ciclobutilo, ciclopropilo o ciclohexilo. Cicloalquilo está sustituido típicamente con 1 o 2 grupos seleccionados entre halo, OH y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

40 En la definición de R<sup>1</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con heteroarilo que contiene N de 5 a 12 miembros es típicamente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, por ejemplo metilo o etilo, sustituido con un heteroarilo que contiene N de 5 o 6 miembros como se ha definido anteriormente. Los ejemplos típicos de R<sup>1</sup> en la fórmula (I) como se ha definido anteriormente incluyen las siguientes agrupaciones:



45





5 Cada uno de  $R^0$  y  $R$  en la fórmula (I) es independientemente H o alquilo  $C_{1-6}$  que está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente. Por lo tanto, por ejemplo,  $R^0$  es H y  $R$  es alquilo  $C_{1-6}$  que está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente;  $R$  es H y  $R^0$  es alquilo  $C_{1-6}$  que está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente; cada uno de  $R^0$  y  $R$  es H; o cada uno de  $R^0$  y  $R$  es alquilo  $C_{1-6}$  que está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente. En cada una de estas variantes, alquilo  $C_{1-6}$  es típicamente metilo o etilo,  
10 preferentemente metilo.

El número entero  $n$  en la fórmula (I) como se ha definido anteriormente es 0 o 1, típicamente 0.

15  $Y$  es típicamente  $-CH_2-$  o  $-CH_2CH_2-$  de tal forma que el anillo que lo contiene es un anillo de 5 o 6 miembros. Cuando  $Y$  es  $-CH_2-$ , el anillo es pirrolidin-2-ona. Cuando  $Y$  es  $-CH_2CH_2-$ , el anillo es piperidin-2-ona. Más típicamente,  $Y$  es  $-CH_2CH_2-$  y el anillo que lo contiene es el anillo de piperidin-2-ona de 6 miembros.

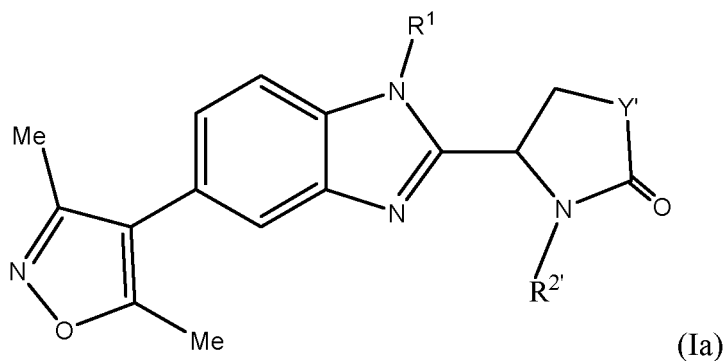
20  $R^2$  es típicamente aromático. Por lo tanto, típicamente es un grupo arilo  $C_6-C_{10}$  o heteroarilo  $C_5-C_6$  en donde el arilo  $C_6-C_{10}$  está opcionalmente condensado con un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros. El grupo arilo  $C_6-C_{10}$  es típicamente fenilo o naftilo. Un grupo arilo  $C_6-C_{10}$  condensado con un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros es típicamente un grupo tetrahydrobenzofuranilo.

25 Cuando  $R^2$  es un grupo arilo  $C_6-C_{10}$ , por ejemplo fenilo, típicamente está mono-, di- o tri-sustituido. Los sustituyentes son 1, 2 o 3 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan típicamente entre alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , OH, ciano y halo, en donde cada uno de los grupos alquilo y alcoxi está opcionalmente sustituido con halo. Halo en este contexto es típicamente F o Cl.

30 Cuando el grupo arilo  $C_6-C_{10}$  es fenilo, típicamente está sustituido con 1, 2 o 3 grupos, más típicamente 1 o 2 grupos. El 1 o 2 grupos están típicamente en posición meta y/o para en el anillo de fenilo. Los grupos se seleccionan típicamente entre halo, OH, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$  y CN.

35  $R^{10}$  se selecciona entre alquilo  $C_{1-6}$  sin sustituir, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , halo, OH, alcoxi  $C_{1-6}$ ,  $-C(O)R'''$ ,  $-C(O)_2R'''$ ,  $-C(O)NR'''_2$ , oxo (=O), dioxo,  $-CH_2OR'''$ ,  $-S(O)_mR'''$ ,  $-NR'''C(O)R'''$ ,  $-S(O)_mNR'''_2$  y  $CF_3$ , en donde  $m$  es 1 o 2 y cada  $R'''$  se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-6}$  sin sustituir. Típicamente,  $R^{10}$  se selecciona entre alquilo  $C_{1-6}$  sin sustituir, halo, OH, alcoxi  $C_{1-6}$ ,  $-C(O)R'''$ ,  $-C(O)NR'''_2$ , oxo (=O) y dioxo.

En una realización preferida, el arilimidazolil isoxazol de la invención tiene la siguiente fórmula (Ia):

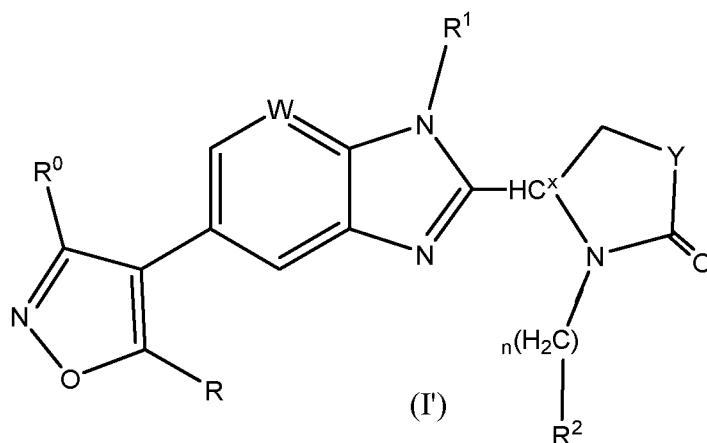


40 en donde

$R^1$  es como se ha definido anteriormente para la fórmula (I);  
 $Y'$  es  $-CH_2-$  o  $-CH_2CH_2-$ ; y

R<sup>2</sup> es un grupo seleccionado entre arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente condensado con un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros y heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, estando el grupo sin sustituir o mono-, di- o tri-sustituido.

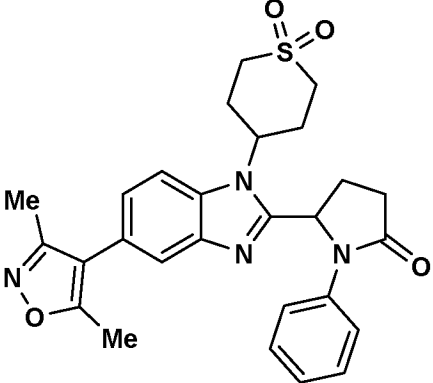
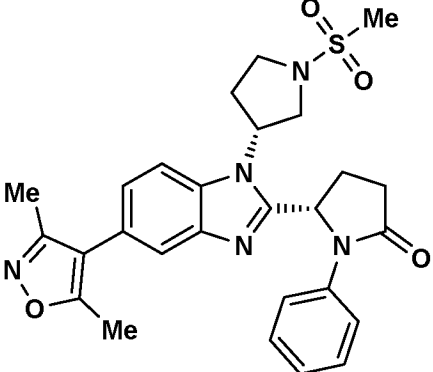
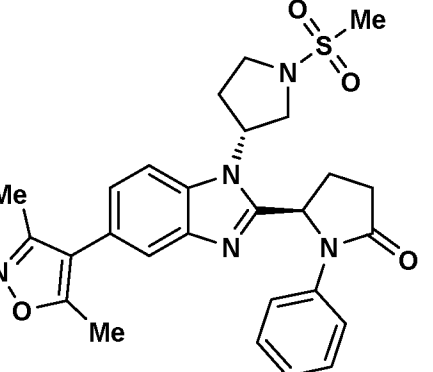
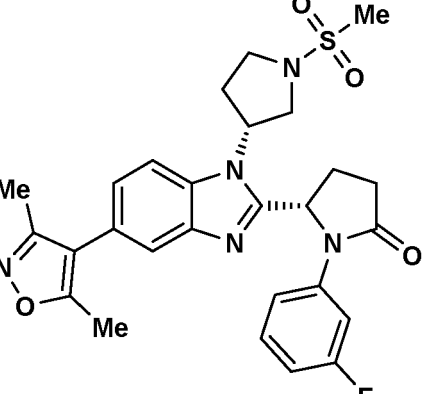
- 5 Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas. Las fórmulas estructurales (I) y (Ia) anteriores incluyen todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo diastereómeros, enantiómeros y mezclas racémicas. Los diastereómeros y enantiómeros pueden obtenerse por estrategias sintéticas estereoselectivas, por ejemplo por síntesis enantiomérica.
- 10 La estereoisomería puede ocurrir en compuestos de la presente invención debido a la presencia de un átomo de carbono asimétrico en el anillo de piperidin-2-ona o pirrolidin-2-ona. Por lo tanto, como se representa en la siguiente fórmula estructural:



- 15 el centro de carbono C<sup>x</sup> es quiral y cada uno de R, R<sup>0</sup>, W, R<sup>1</sup>, Y, R<sup>2</sup> y n es como se ha definido anteriormente para la fórmula (I). La quiralidad en C<sup>x</sup> significa que un compuesto de la invención puede ser racémico u ópticamente puro. Cuando es ópticamente puro, puede ser el enantiómero R o el enantiómero S, típicamente el enantiómero S.
- 20 Los ejemplos específicos de compuestos de la invención incluyen los que se enumeran en la siguiente tabla:

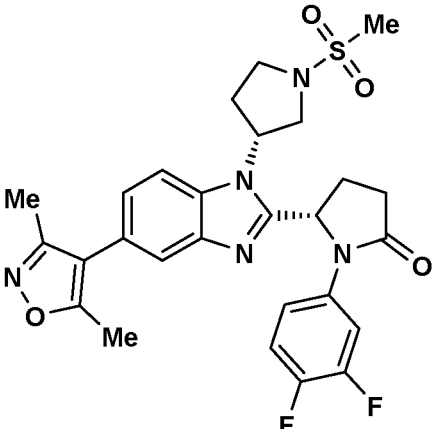
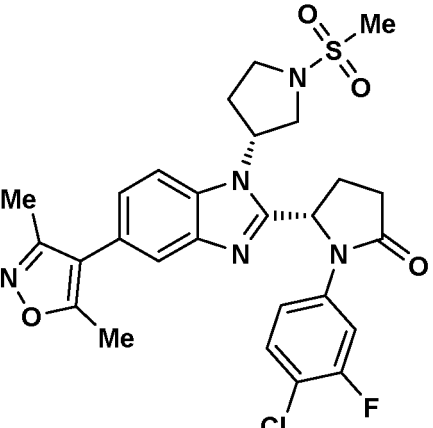
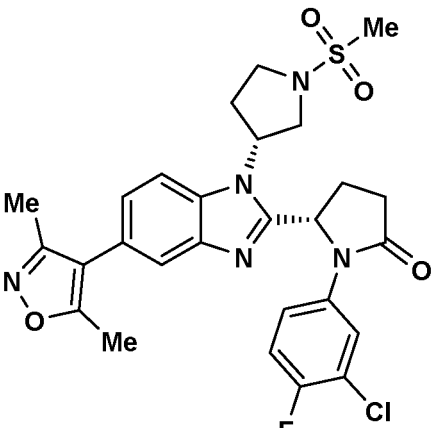
N.º	Estructura	Nombre
1		5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidin-2-ona
2		5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidin-2-ona

(continuación)

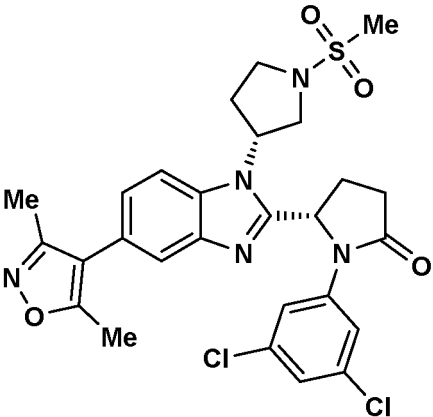
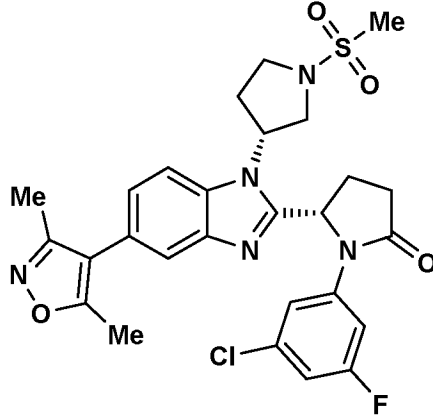
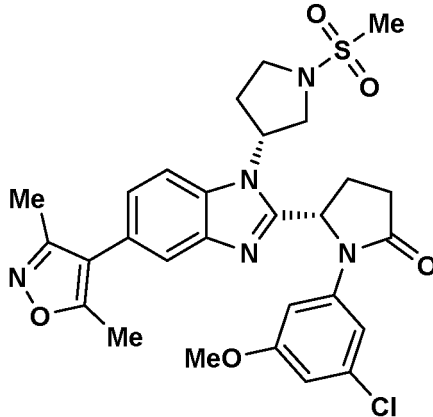
N.º	Estructura	Nombre
3		5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2 <i>H</i> -tiopiran-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidin-2-ona
4		(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(( <i>R</i> )-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidin-2-ona
5		( <i>R</i> )-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(( <i>R</i> )-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidin-2-ona
6		(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(( <i>R</i> )-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-ona



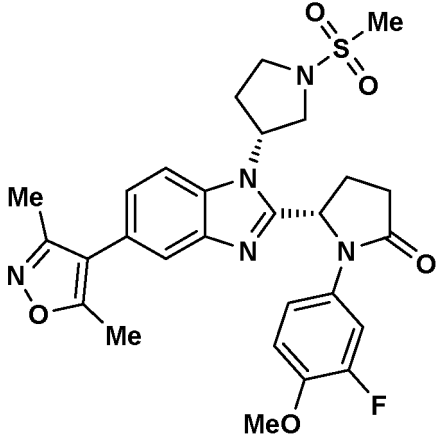
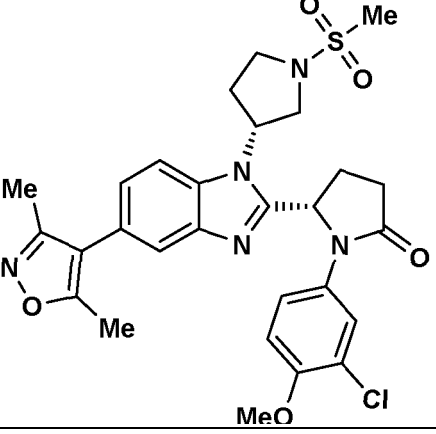
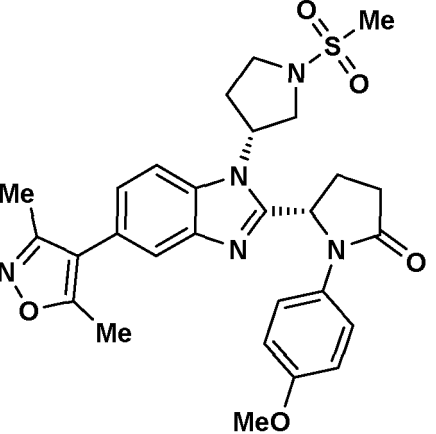
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
7		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
8		(S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
9		(S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

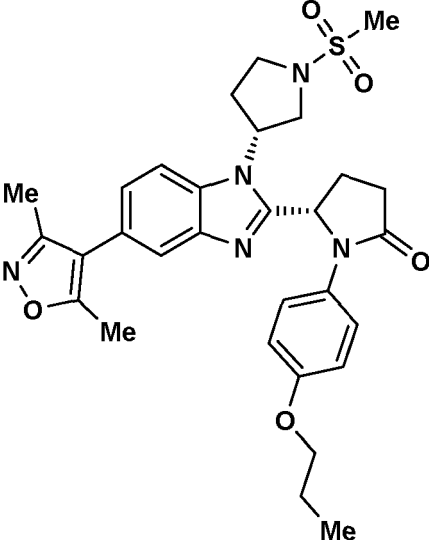
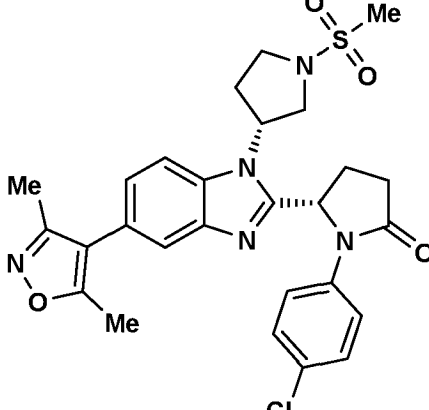
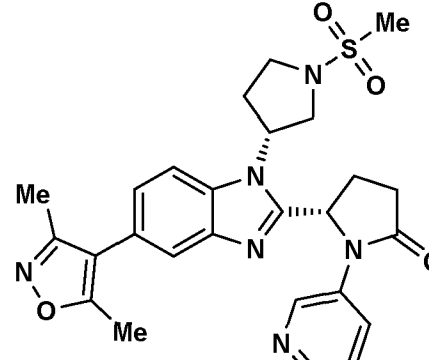
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
10		(S)-1-(3,5-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
11		(S)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
12		(S)-1-(3-cloro-5-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

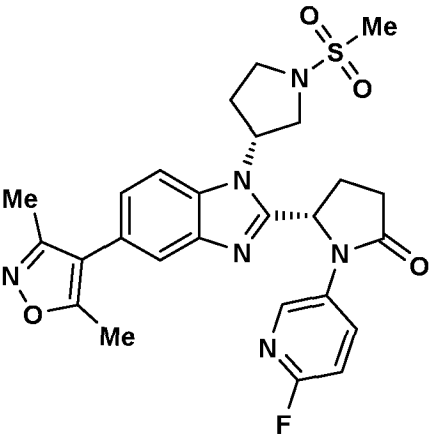
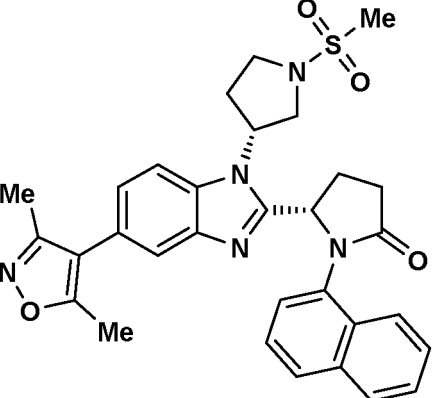
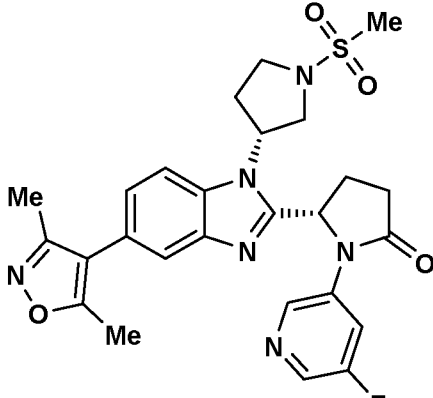
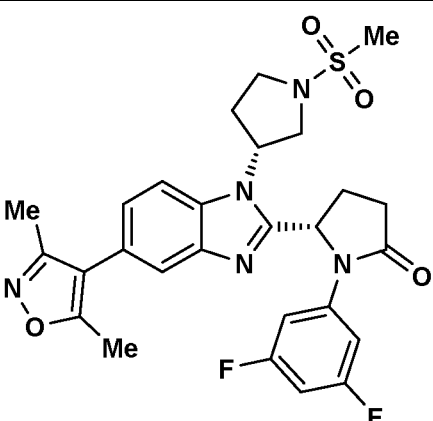
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
13		(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona
14		(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
15		(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
16		(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-propoxifenil)pirrolidin-2-ona
17		(S)-1-(4-clorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
18		(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(piridin-3-il)pirrolidin-2-ona

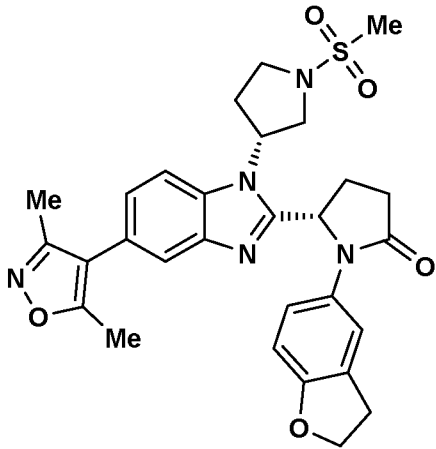
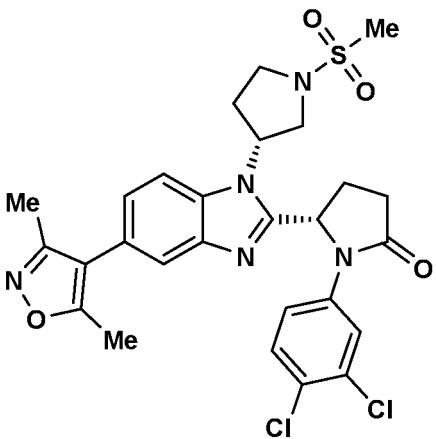
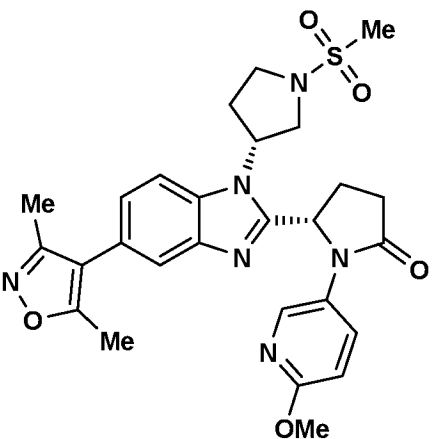
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
19		(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)-1-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-ona
20		(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)-1-(naftalen-1-il)pirrolidin-2-ona
22		(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)-1-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-ona
23		(S)-1-(3,5-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

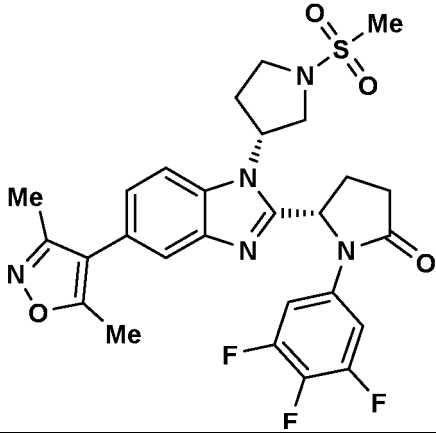
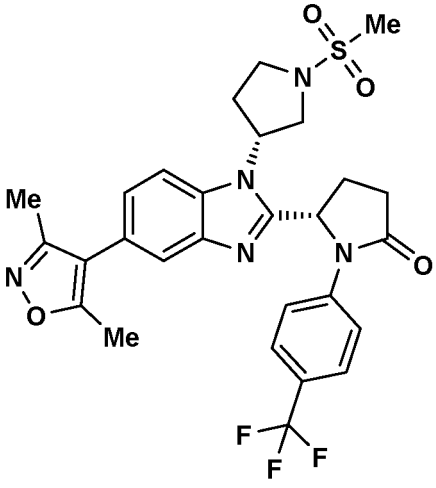
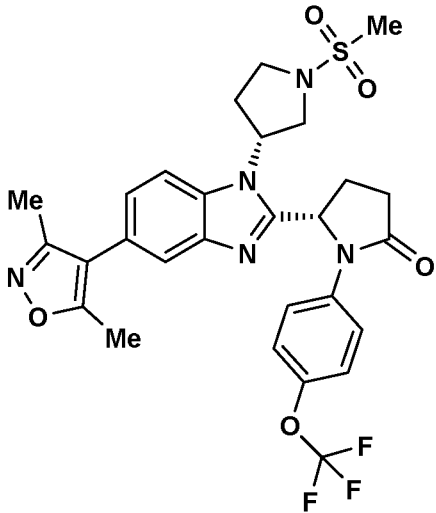
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
24		(S)-1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
25		(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)pirrolidin-2-ona
26		(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-2-ona

(continuación)

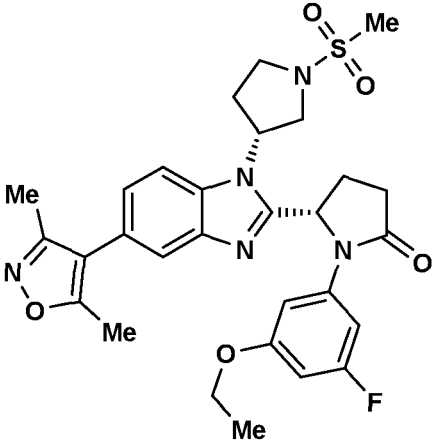
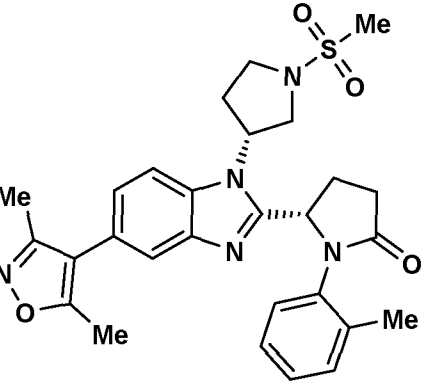
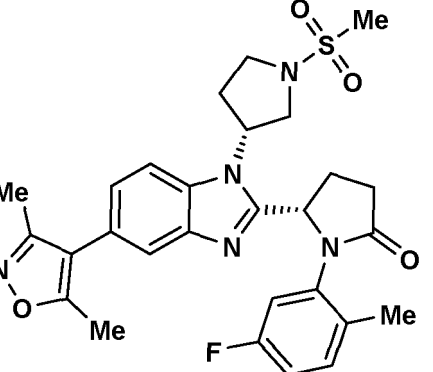
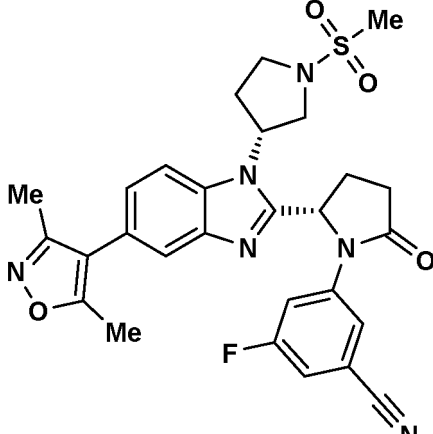
N.º	Estructura	Nombre
27		(S)-1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
28		(S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
29		(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(6-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-2-ona

(continuación)

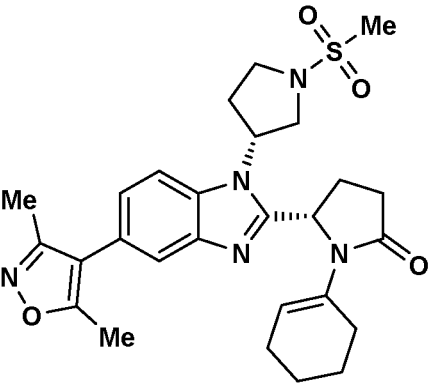
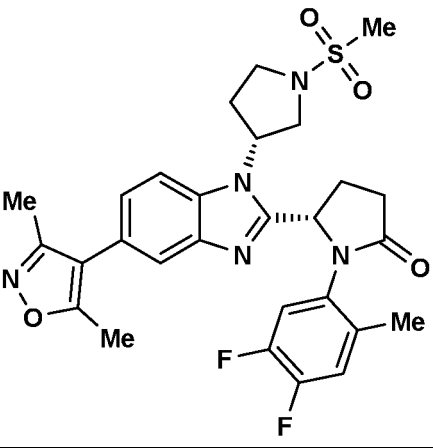
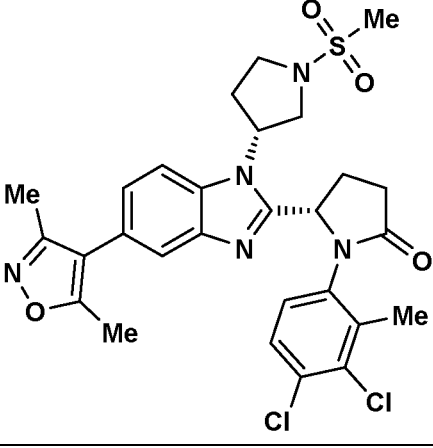
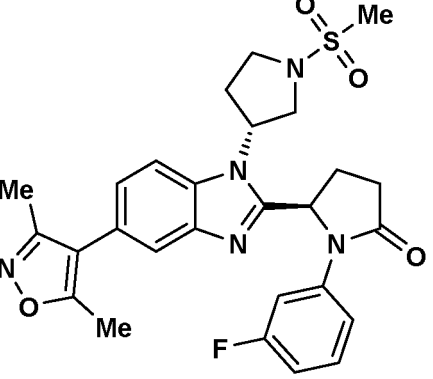
N.º	Estructura	Nombre
30		(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-2-ona
31		(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2-ona
32		(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-2-ona



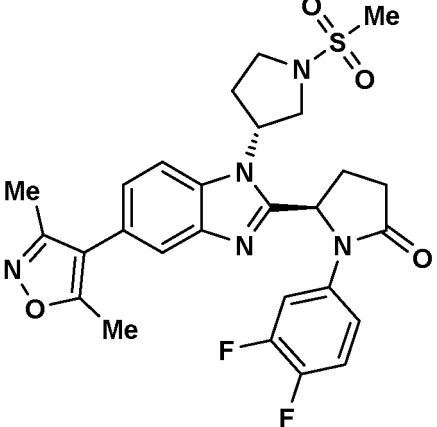
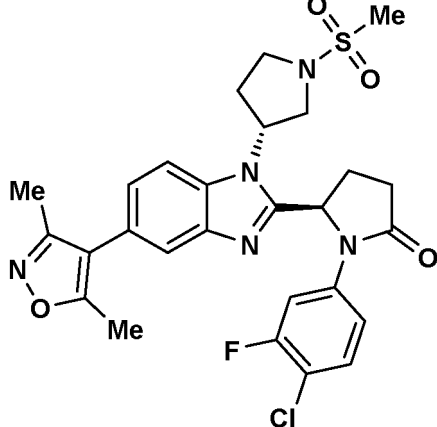
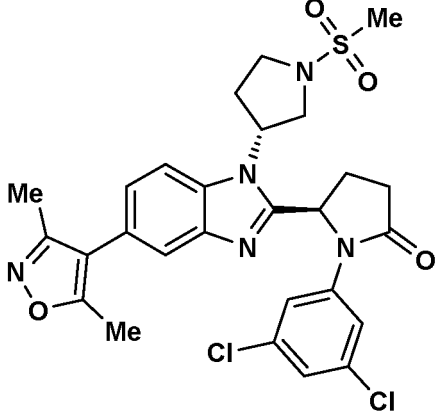
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
33		(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-etoxi-5-fluorofenil)pirrolidin-2-ona
34		(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(o-tolil)pirrolidin-2-ona
35		(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-2-ona
36		3-((S)-2-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxopirrolidin-1-il)-5-fluorobenzonitrilo

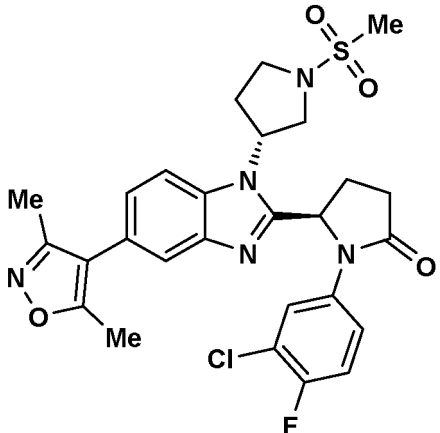
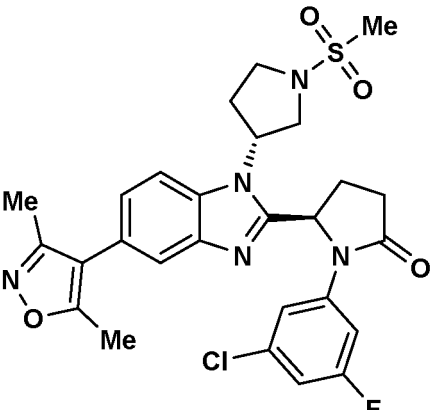
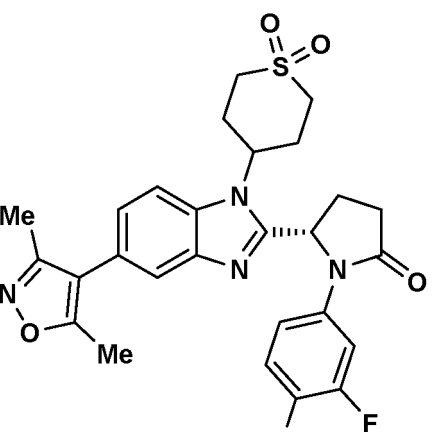
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
37		(S)-1-(ciclohex-1-en-1-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
38		(S)-1-(4,5-difluoro-2-metilfenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
39		(S)-1-(3,4-dicloro-2-metilfenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
40		(R)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-ona

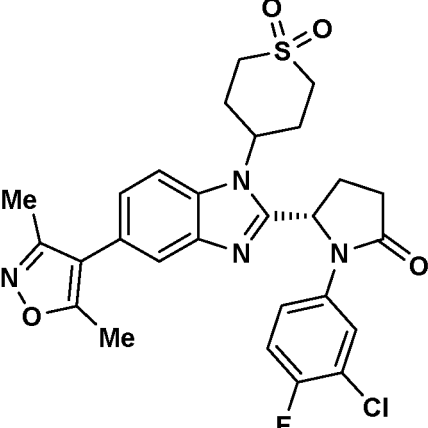
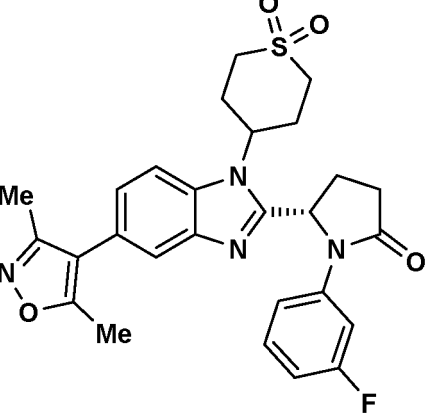
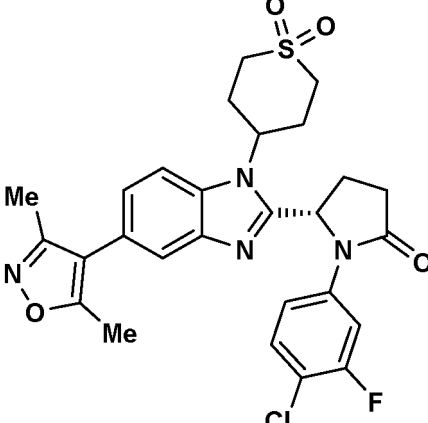
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
41		<p>(R)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona</p>
42		<p>(R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona</p>
43		<p>(R)-1-(3,5-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona</p>

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
44		(R)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
45		(R)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
46		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

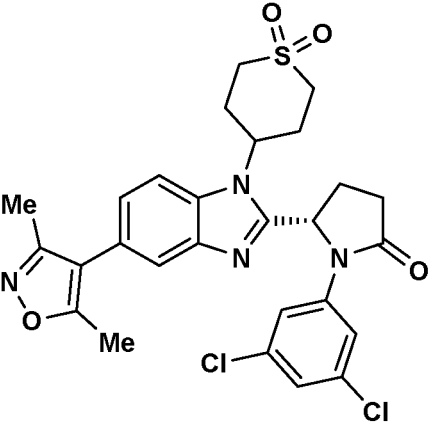
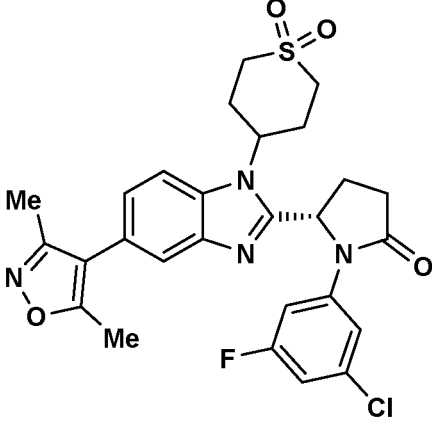
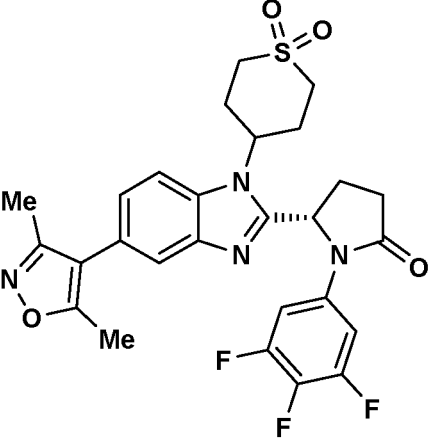
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
47		(S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
48		(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-ona
49		(S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

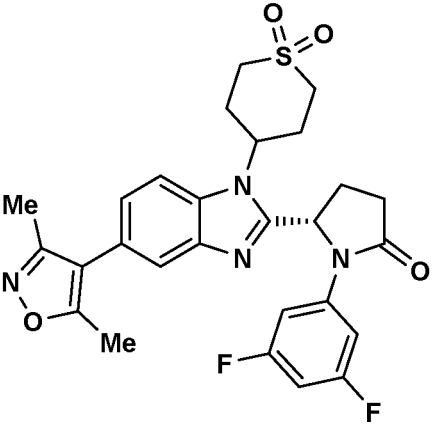
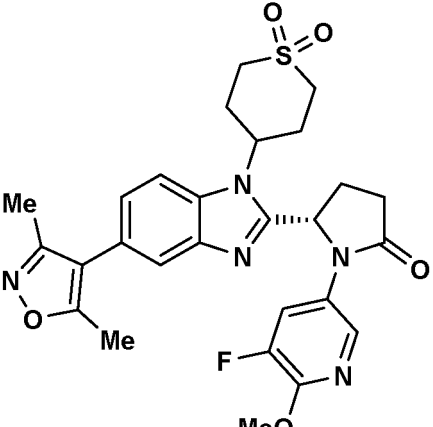
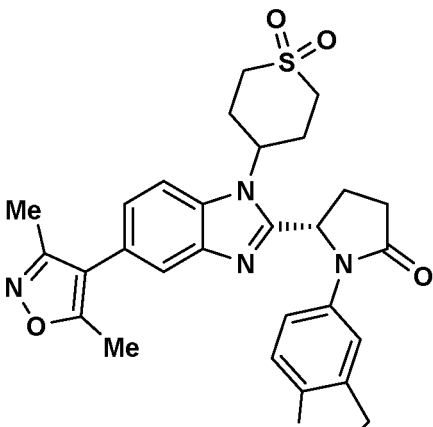
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
50		(S)-1-(3-cloro-5-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
51		(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona
52		(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
53		(S)-1-(3,5-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
54		(S)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
55		(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-2-ona

(continuación)

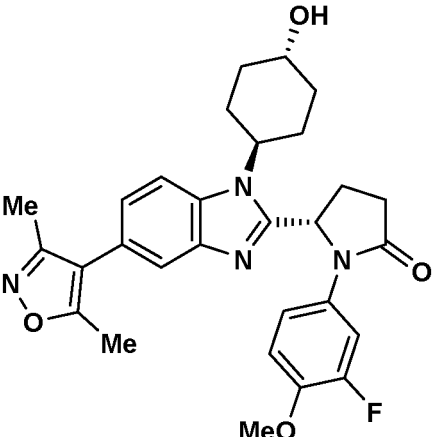
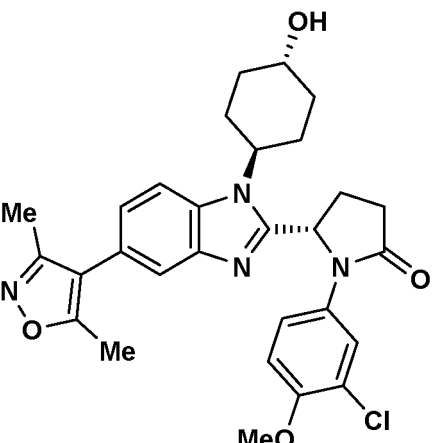
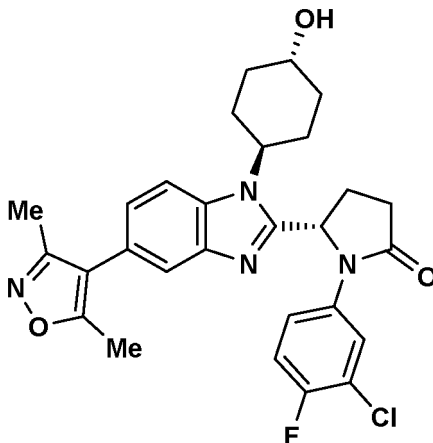
N.º	Estructura	Nombre
56		(S)-1-(3,5-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
57		(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-2-ona
58		(S)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona



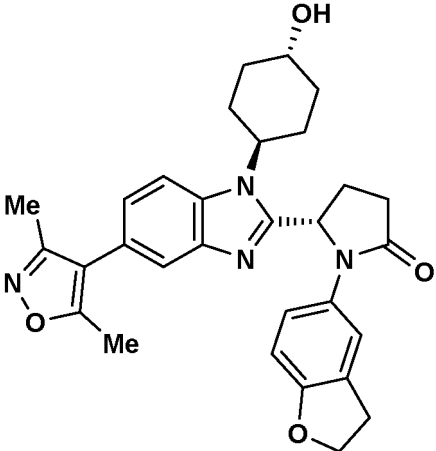
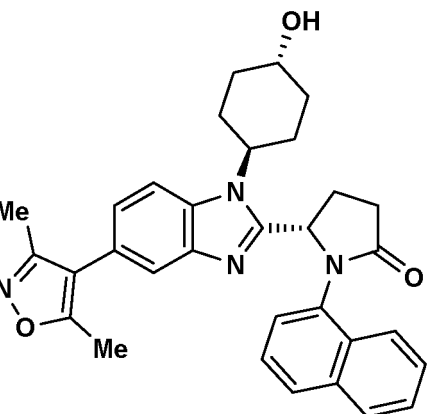
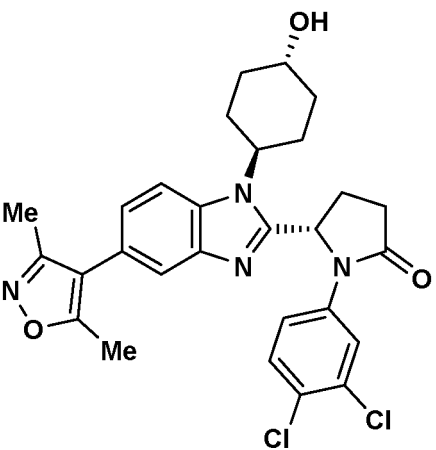
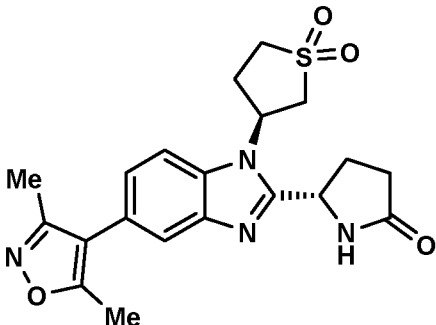
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
59		(S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
E4		(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[c]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
61		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
62		(S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

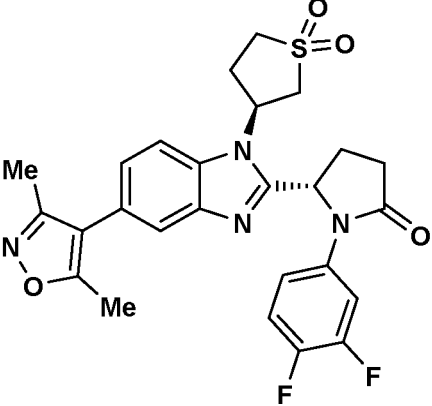
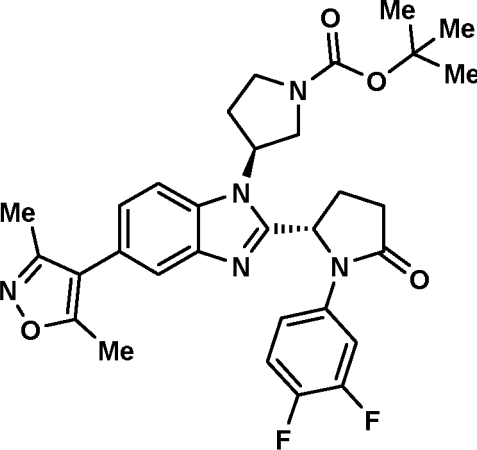
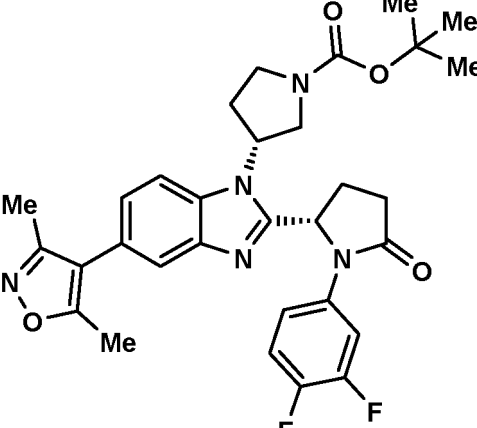
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
63		(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona
64		(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
65		(S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

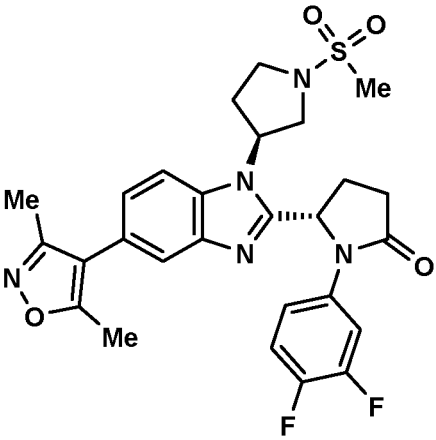
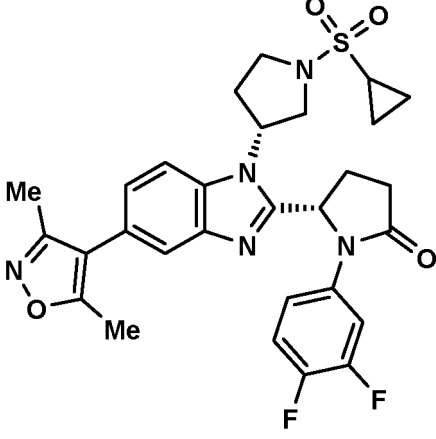
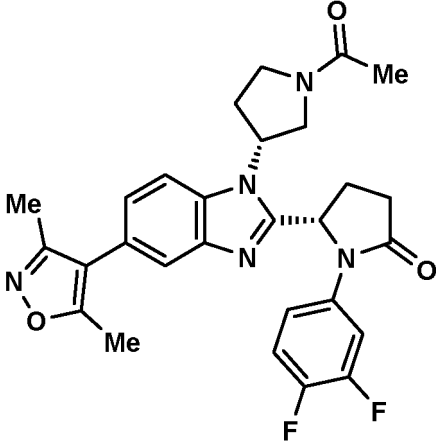
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
66		(S)-1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-4-hidroxiciclohexil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
67		(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-4-hidroxiciclohexil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)-1-(naftalen-1-il)pirrolidin-2-ona
68		(S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-4-hidroxiciclohexil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
69		(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(( <i>S</i> )-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

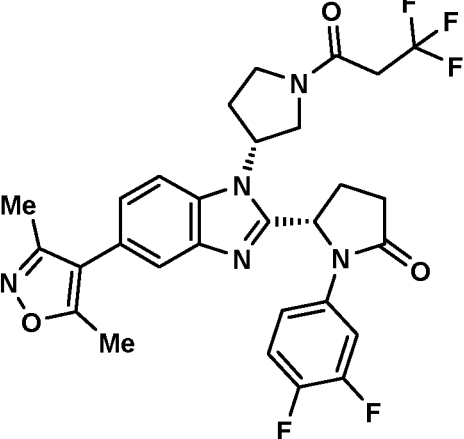
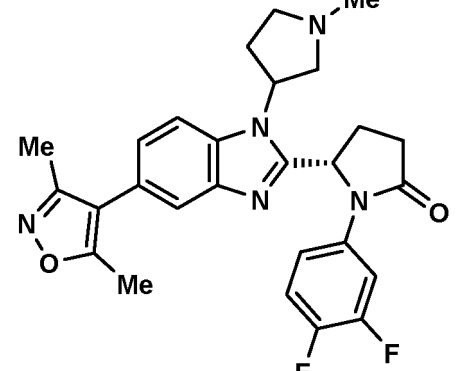
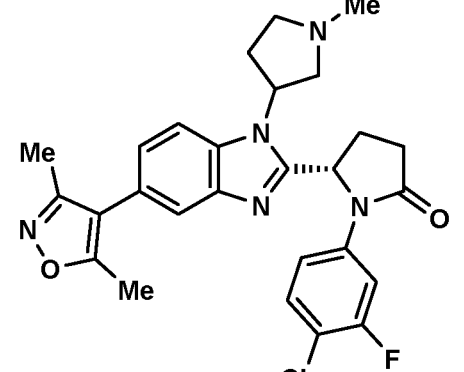
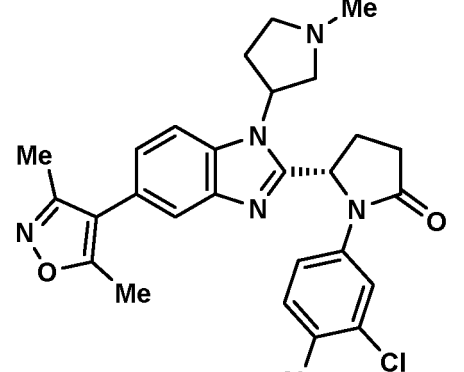
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
70		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((S)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
71		(S)-3-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
72		(R)-3-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
73		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((S)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
74		(S)-5-(1-(( <i>R</i> )-1-(ciclopropilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona
75		(S)-5-(1-(( <i>R</i> )-1-acetilpirrolidin-3-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona

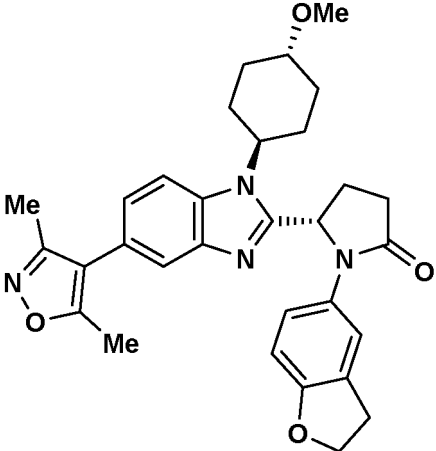
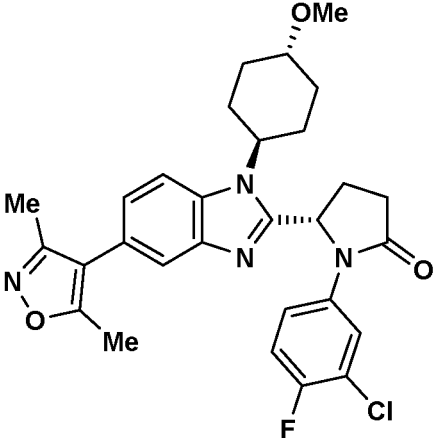
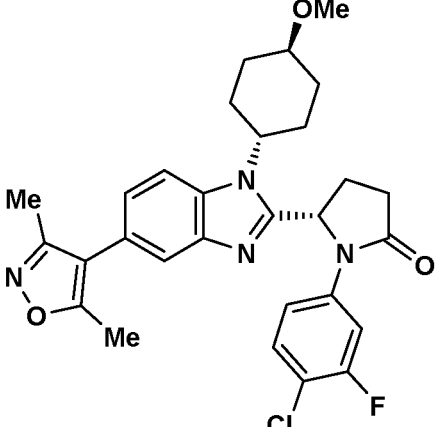
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
76		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
77		(5S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
78		(5S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
79		(5S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

(continuación)

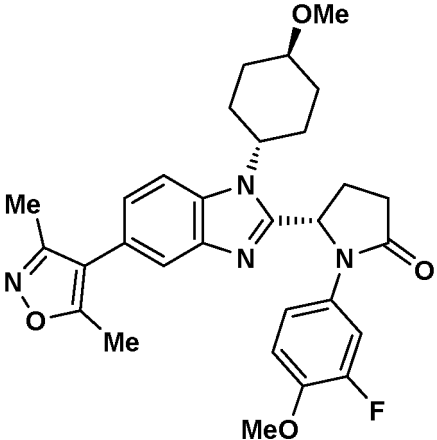
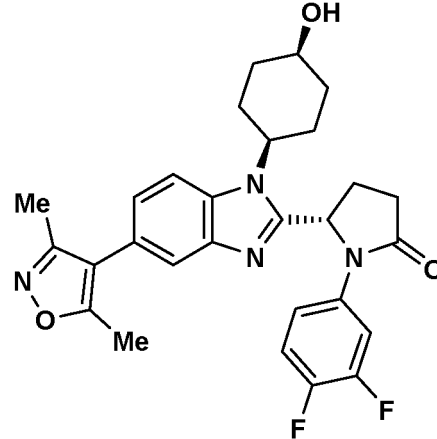
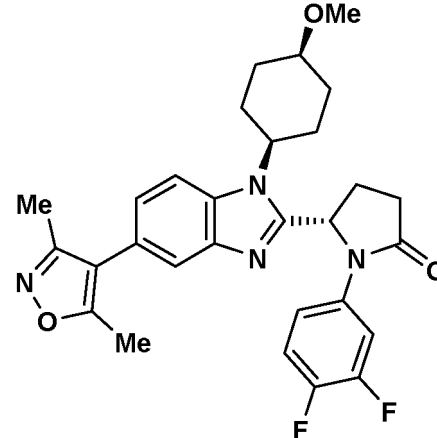
N.º	Estructura	Nombre
81		(S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
80		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
82		(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)-1H-beno[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

(continuación)

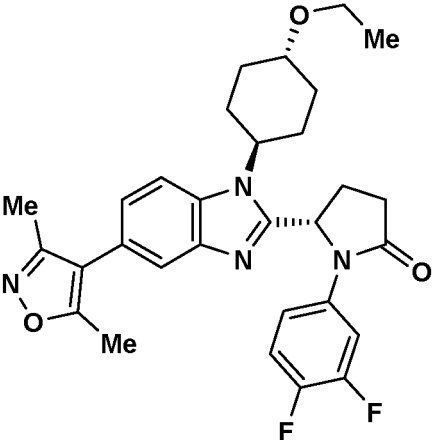
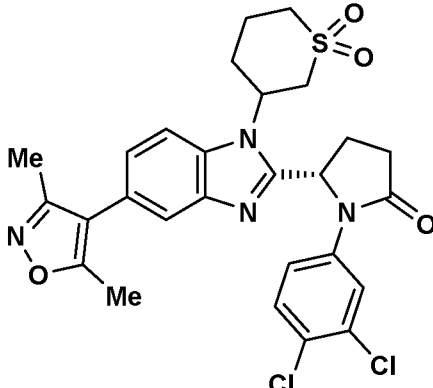
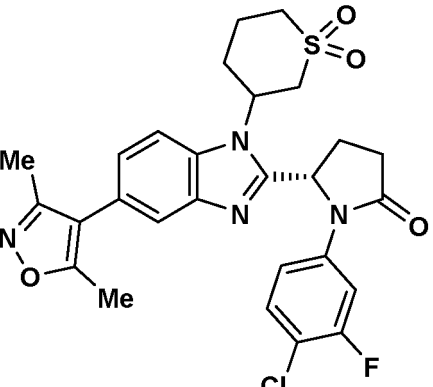
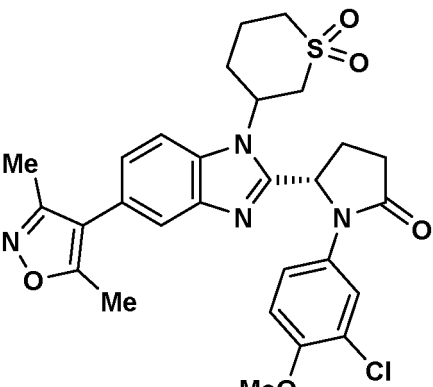
N.º	Estructura	Nombre
83		(S)-1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-4-metoxiciclohexil)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
84		(S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-4-metoxiciclohexil)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
85		(S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-4-metoxiciclohexil)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona



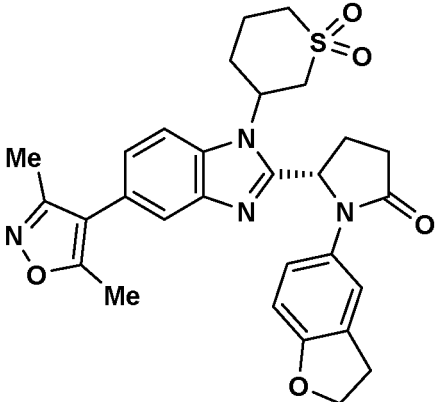
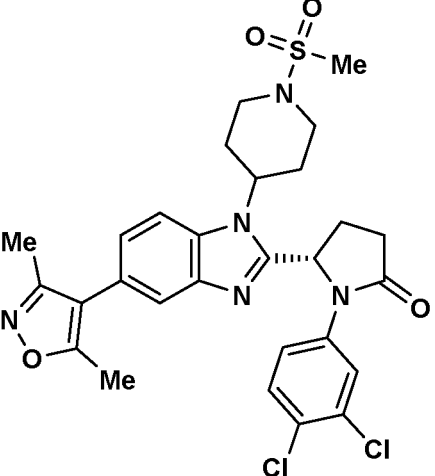
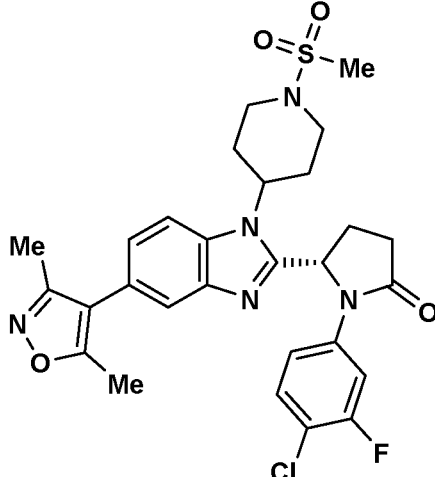
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
86		(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-4-metoxiciclohexil)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona
87		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1 <i>s</i> ,4 <i>R</i> )-4-hidroxiciclohexil)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
88		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1 <i>s</i> ,4 <i>R</i> )-4-metoxiciclohexil)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

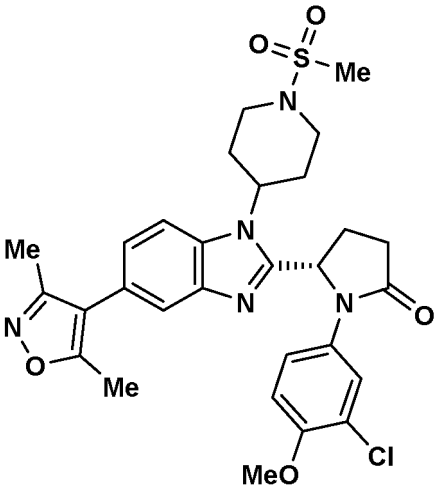
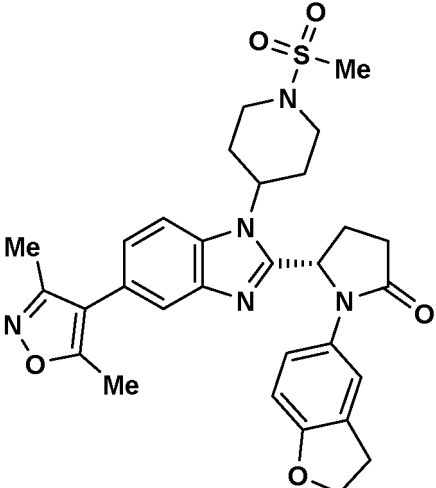
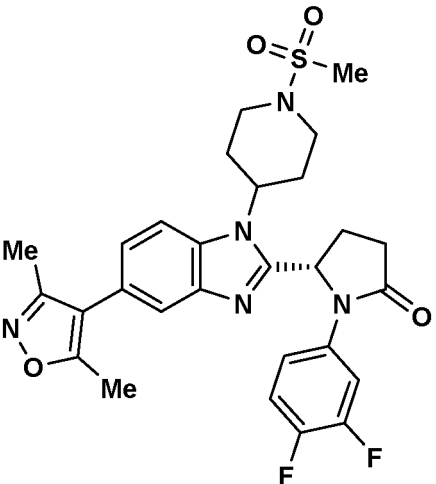
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
89		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1R,4s)-4-etoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
90		(5S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
91		(5S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
92		(5S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

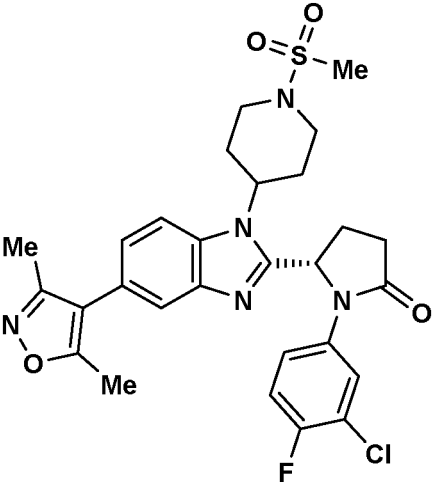
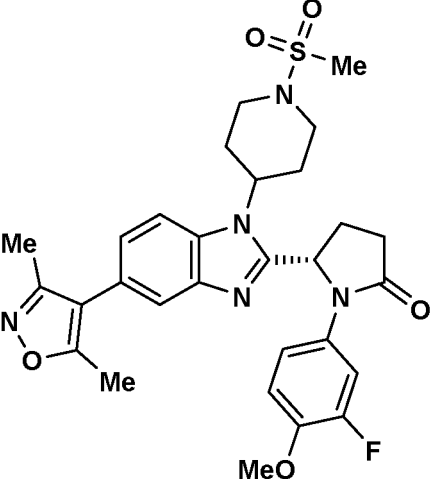
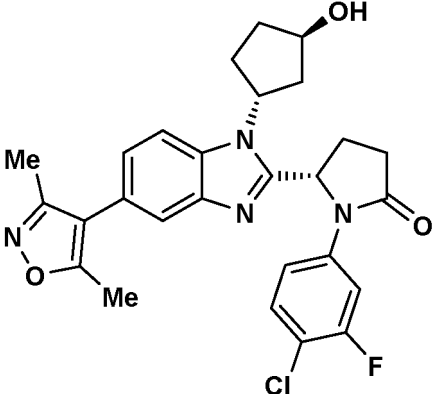
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
93		(5 <i>S</i> )-1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahydro-2 <i>H</i> -tiopiran-3-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
94		(S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
95		(S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

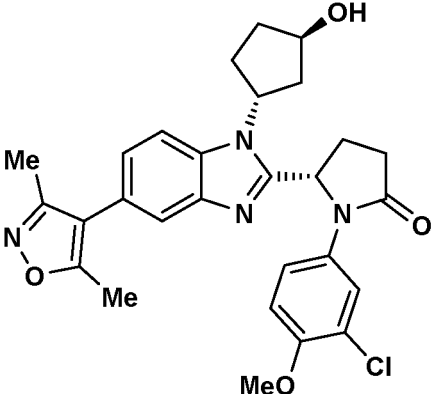
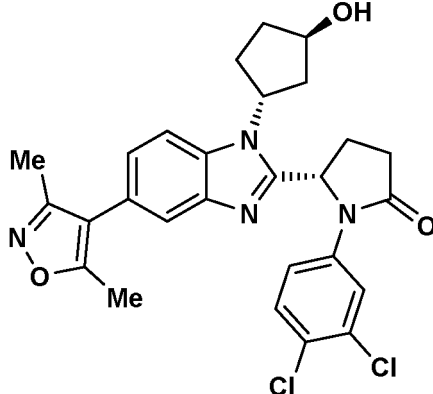
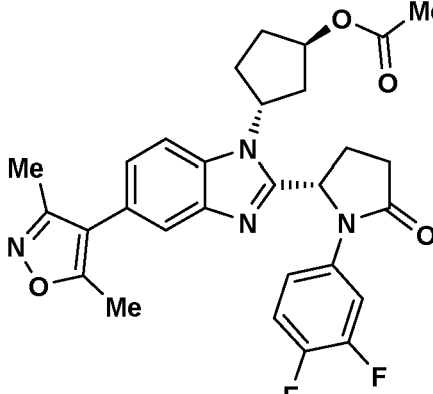
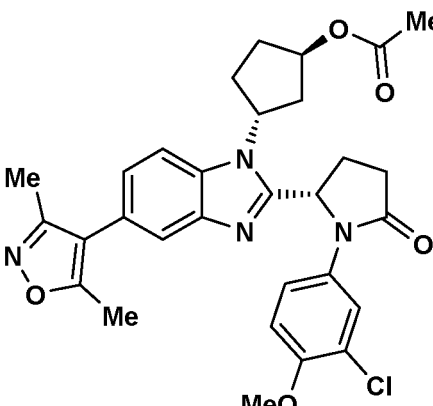
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
96		(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
97		(S)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
98		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

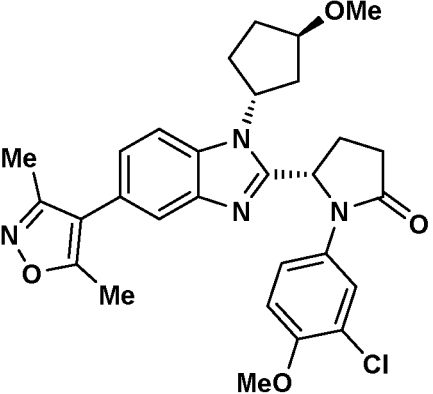
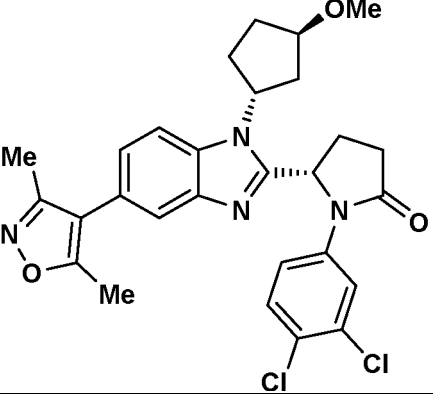
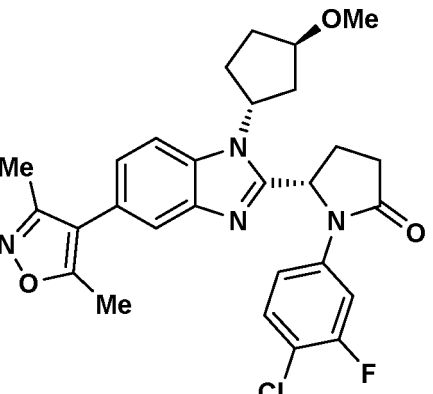
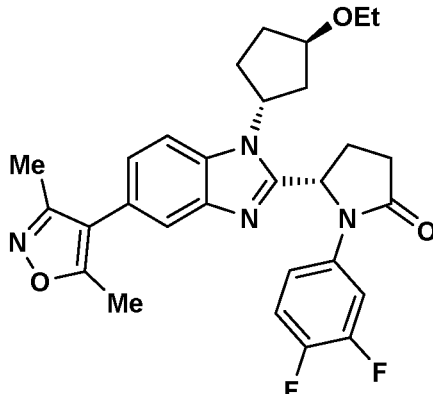
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
99		(S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
100		(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona
101		(S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1R,3R)-3-hidroxiciclopentil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

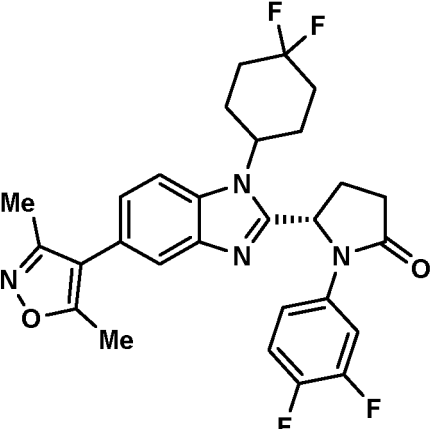
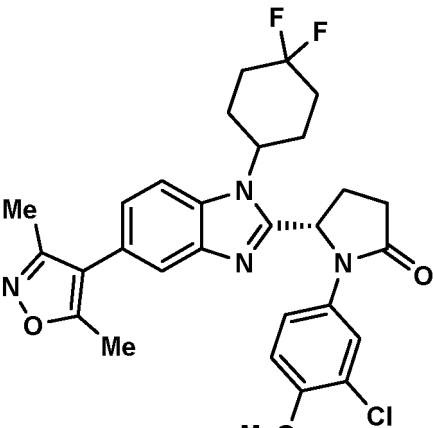
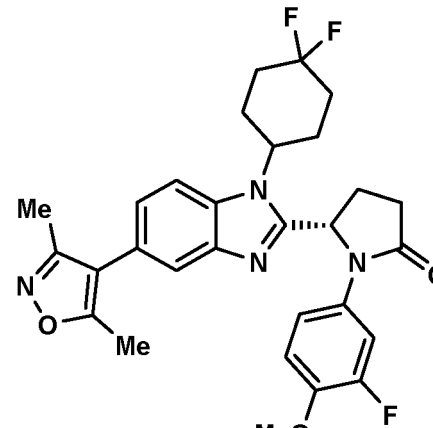
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
102		(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1R,3R)-3-hidroxiciclopentil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
103		(S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1R,3R)-3-hidroxiciclopentil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
104		acetato de (1R,3R)-3-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)ciclopentilo
105		acetato de (1R,3R)-3-(2-((S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)ciclopentilo

(continuación)

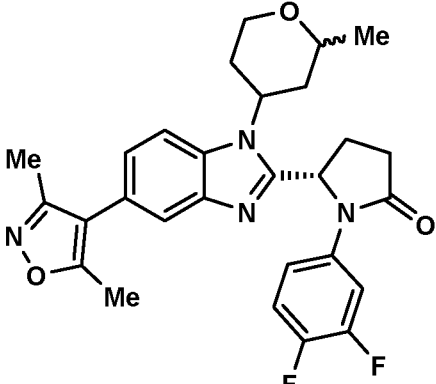
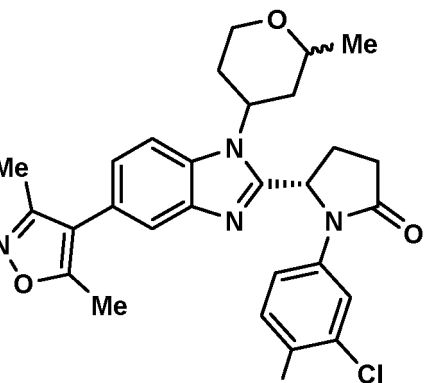
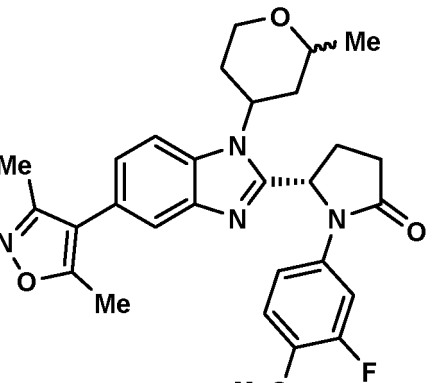
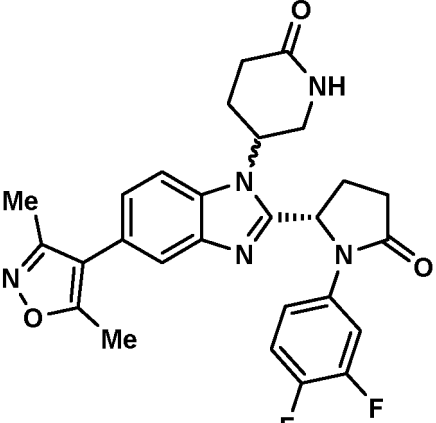
N.º	Estructura	Nombre
106		(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-( <i>trans</i> -(1 <i>r</i> ,3 <i>r</i> )-3-metoxiciclopentil)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
107		(S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-( <i>trans</i> -(1 <i>r</i> ,3 <i>r</i> )-3-metoxiciclopentil)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
108		(S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-( <i>trans</i> -(1 <i>r</i> ,3 <i>r</i> )-3-metoxiciclopentil)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
109		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-( <i>trans</i> -(1 <i>r</i> ,3 <i>r</i> )-3-etoxiciclopentil)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

(continuación)

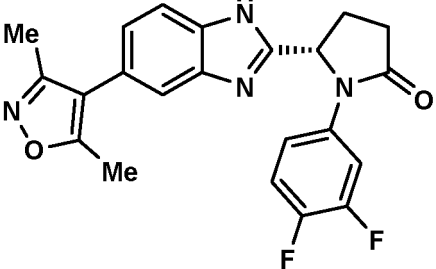
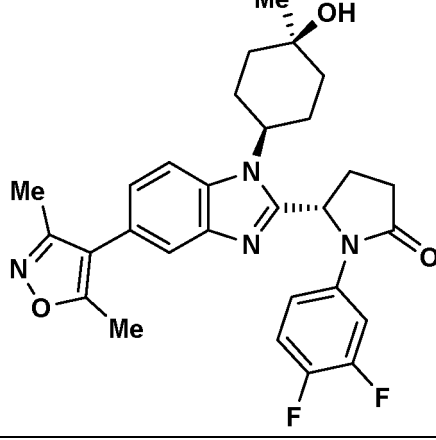
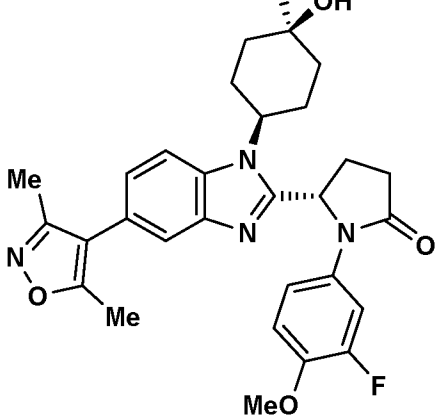
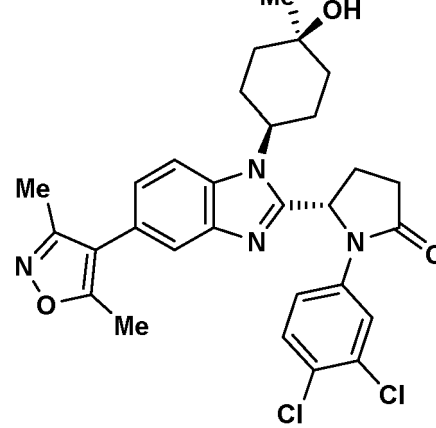
N.º	Estructura	Nombre
110		(S)-5-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona
111		(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
112		(S)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona



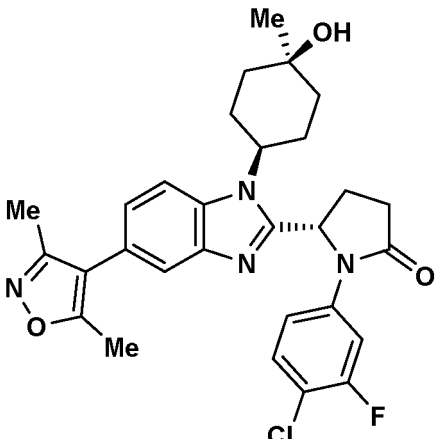
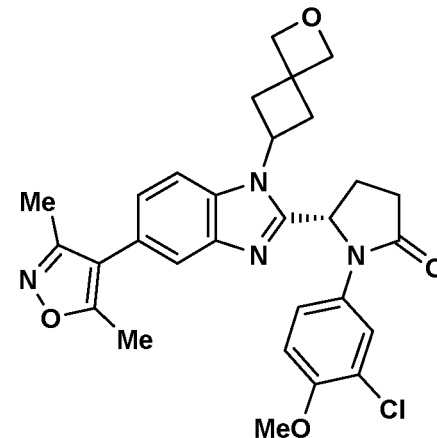
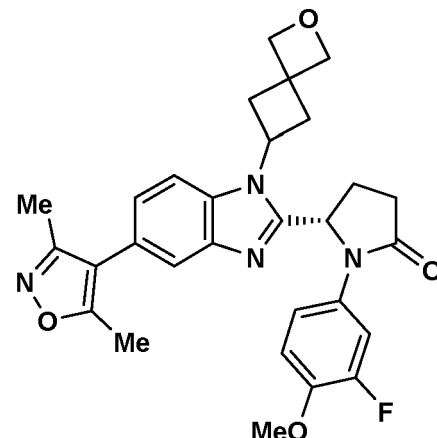
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
113		(5 <i>S</i> )-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-metiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
114		(5 <i>S</i> )-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-metiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
115		(5 <i>S</i> )-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-metiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona
116		5-(2-(( <i>S</i> )-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-1-il)piperidin-2-ona

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
117		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
118		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
119		(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona
120		(S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

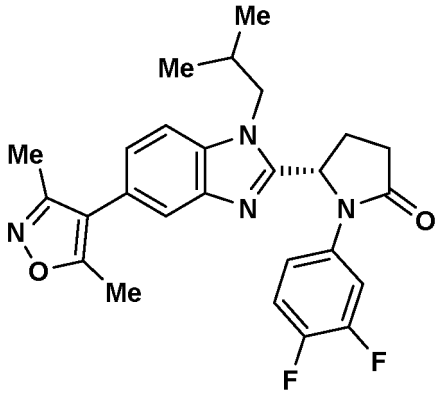
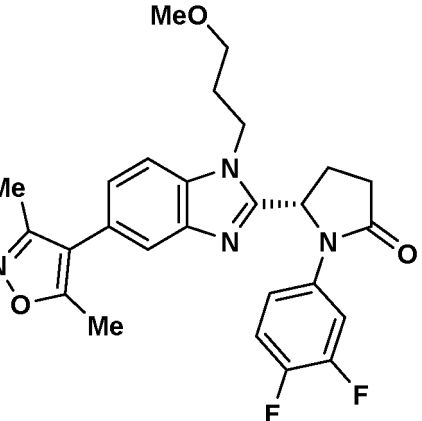
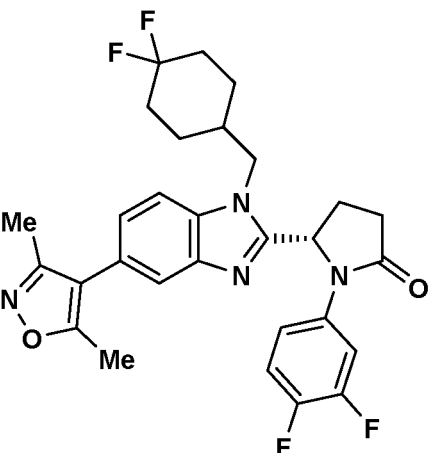
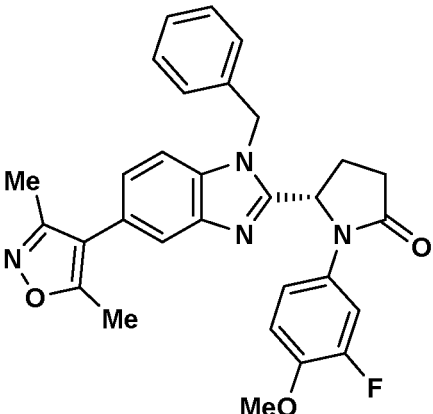
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
121		<p>(S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona</p>
122		<p>(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-oxaespiro[3,3]heptan-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona</p>
123		<p>(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-oxaespiro[3,3]heptan-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona</p>

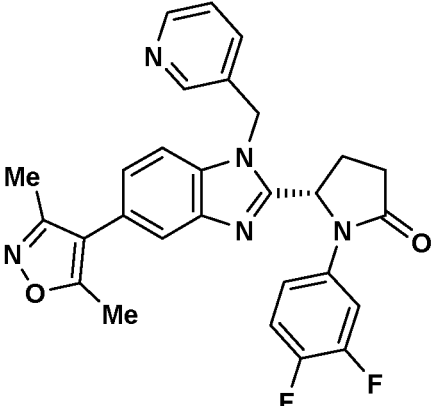
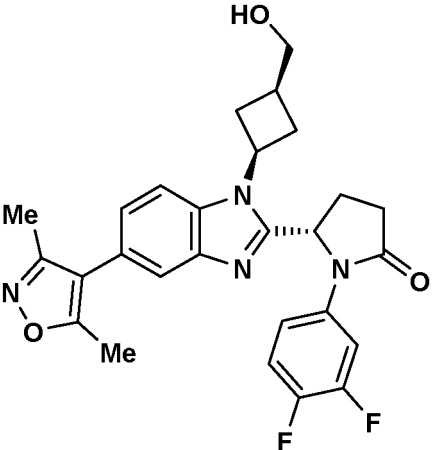
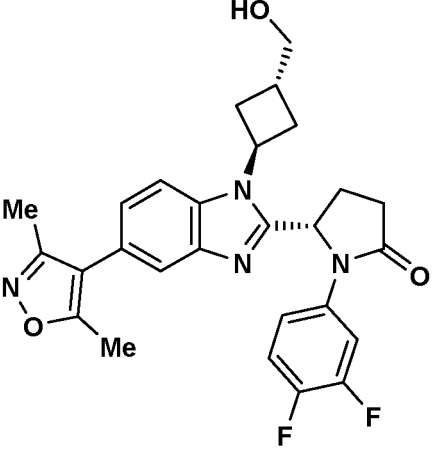
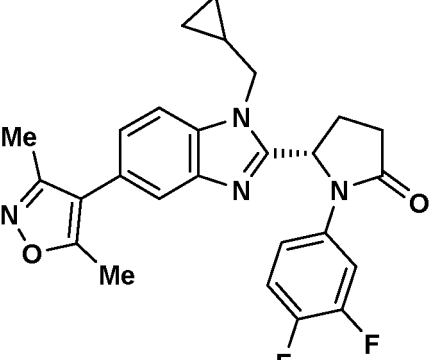
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
124		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,3S)-3-hidroxiciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
125		acetato de (1S,3r)-3-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)ciclobutilo
126		(S)-5-(1-bencil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona
127		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

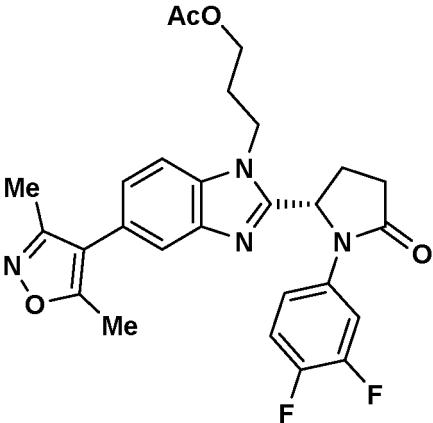
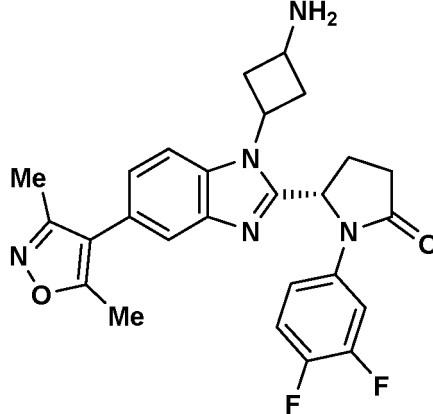
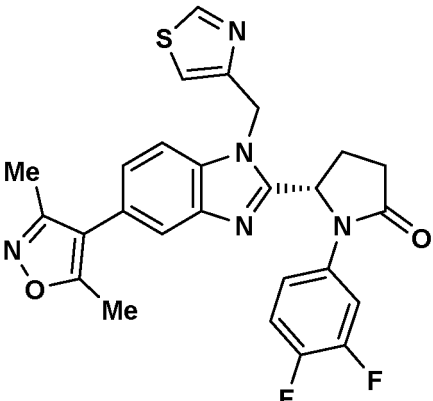
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
128		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-isobutil-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
129		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(3-metoxipropil)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
130		(S)-5-(1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona
131		(S)-5-(1-bencil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona

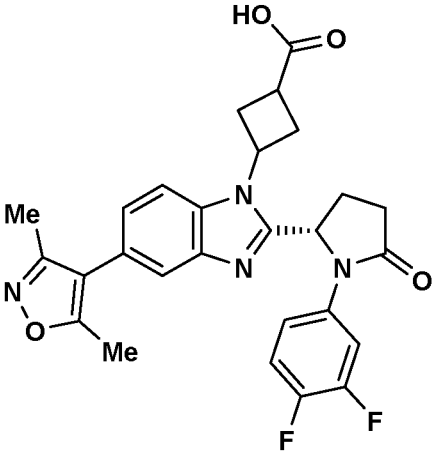
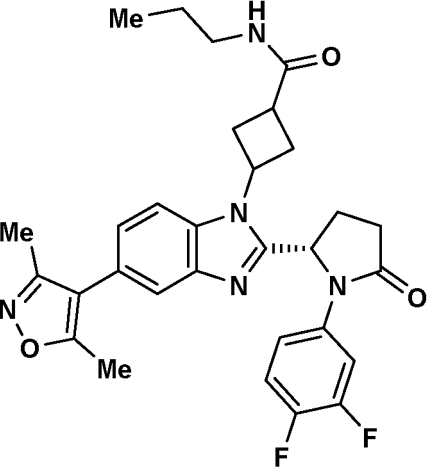
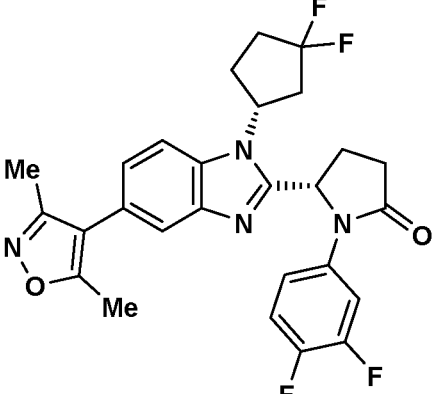
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
132		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
133		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-3-(hidroximetil)ciclobutil)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
134		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1 <i>r</i> ,3 <i>S</i> )-3-(hidroximetil)ciclobutil)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
135		(S)-5-(1-(ciclopropilmetil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona

(continuación)

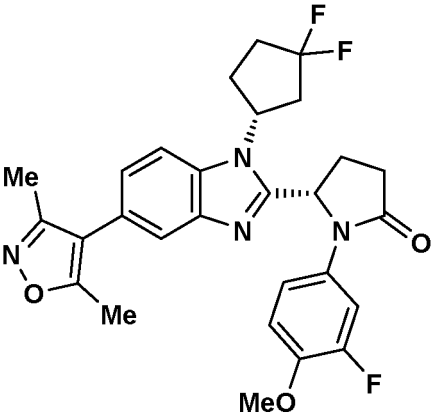
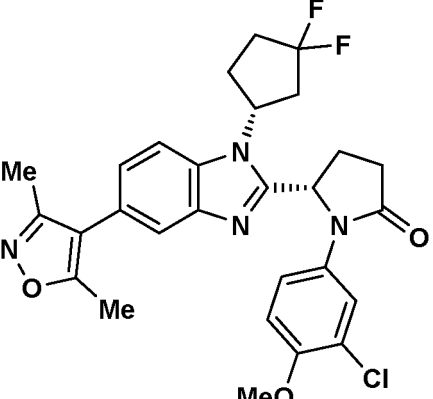
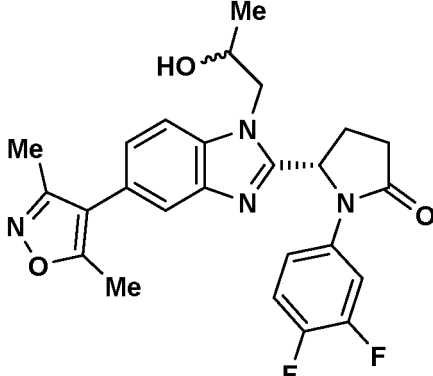
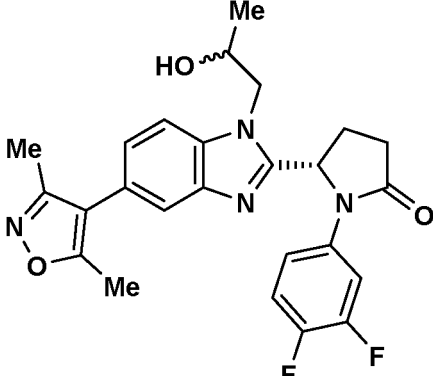
N.º	Estructura	Nombre
136		(S)-3-(2-(1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propilacetato
137		(S)-5-(1-(3-aminociclobutil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona
138		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(tiazol-4-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

(continuación)

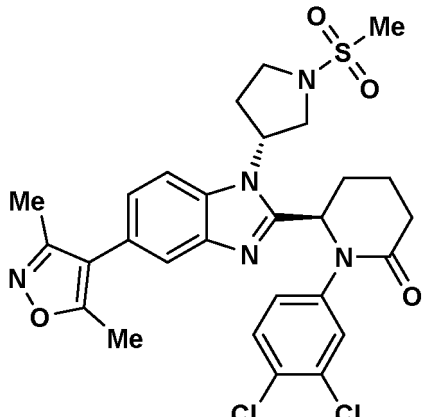
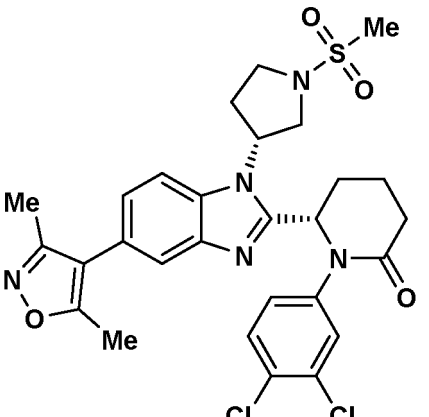
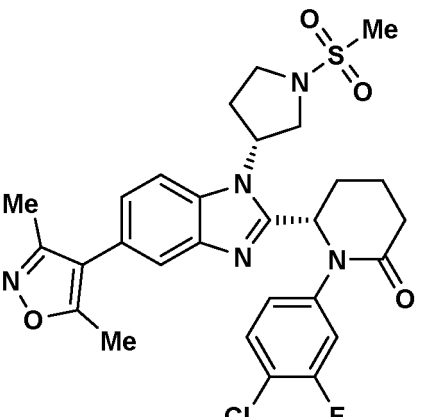
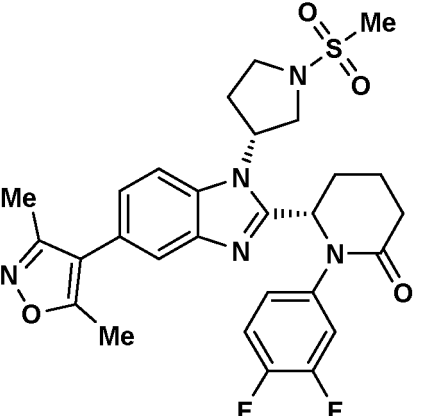
N.º	Estructura	Nombre
139		(S)-5-(1-(3-aminociclobutil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona
140		(S)-3-(2-(1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-1-il)-N-propilciclobutanocarboxamida
141		(S)-5-(1-(( <i>R</i> )-3,3-difluorociclopentil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona



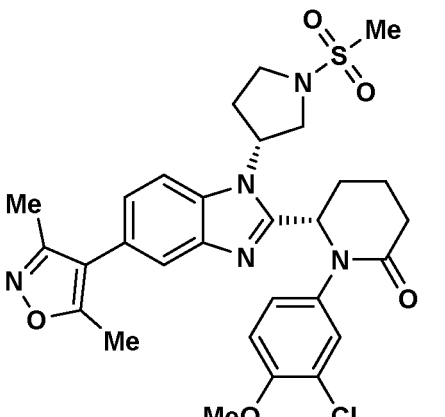
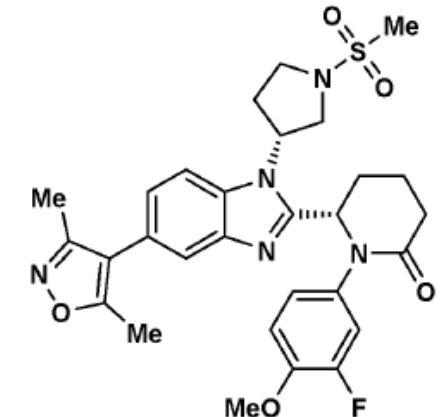
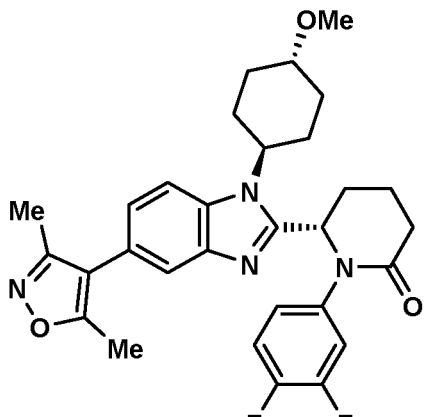
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
142		(S)-5-(1-((R)-3,3-difluorociclopentil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona
143		(S)-5-(1-((R)-3,3-difluorociclopentil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona
144		(5 <i>S</i> )-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-hidroxipropil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (diastereoisómero 1)
145		(5 <i>S</i> )-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-hidroxipropil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (diastereoisómero 2)

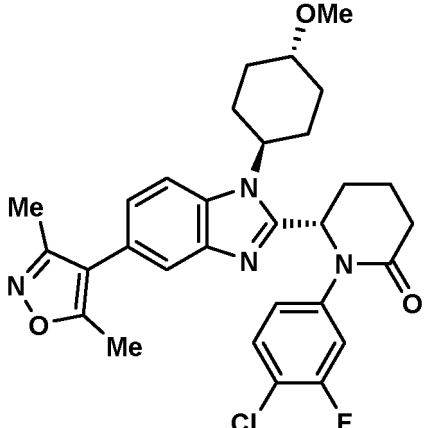
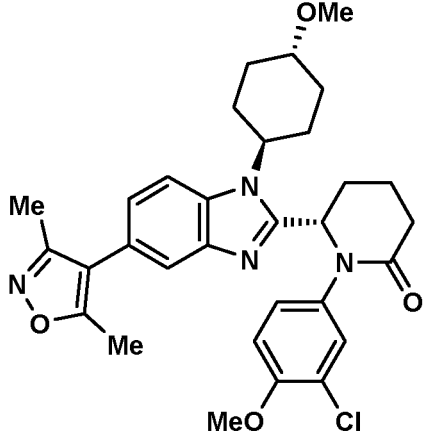
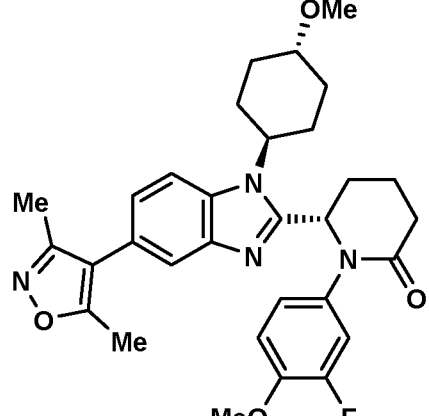
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
146		(R)-1-(3,4-diclorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona
147		(S)-1-(3,4-diclorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona
148		(S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona
149		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona

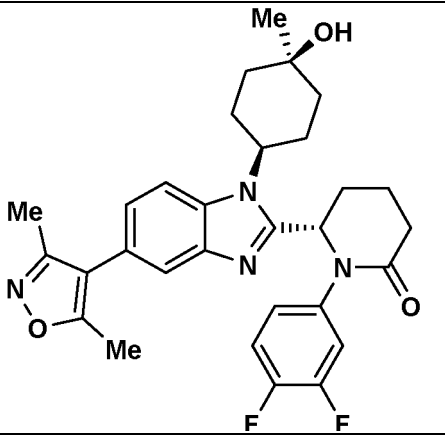
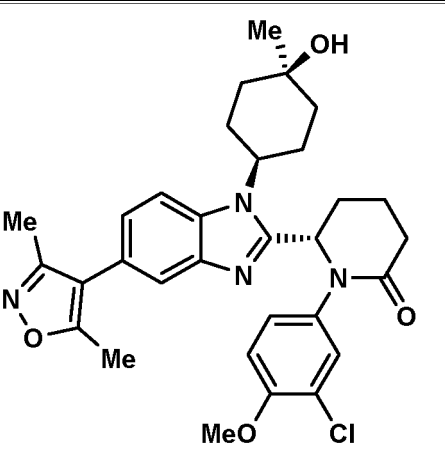
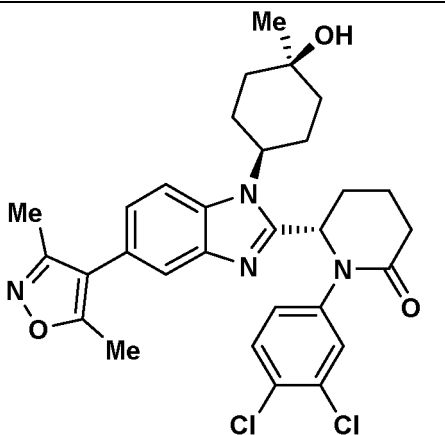
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
150		(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona
151		(S)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona
152		(S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1R,4S)-4-metoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-ona

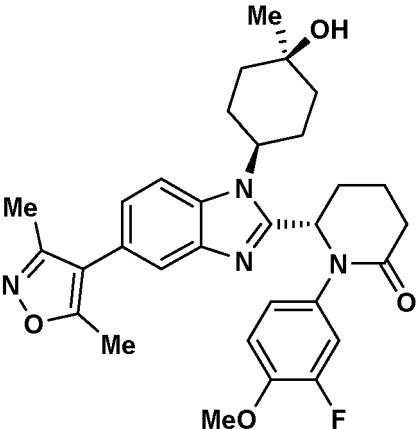
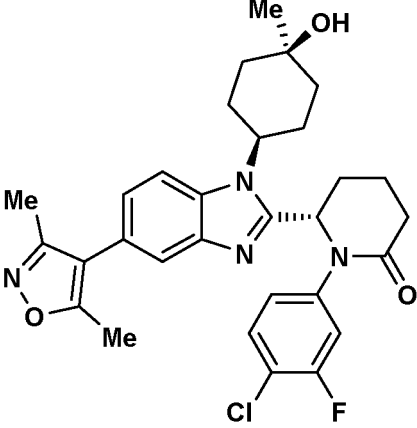
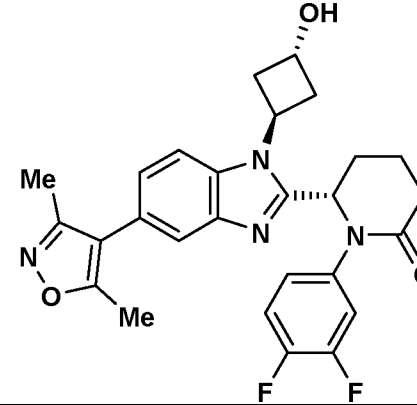
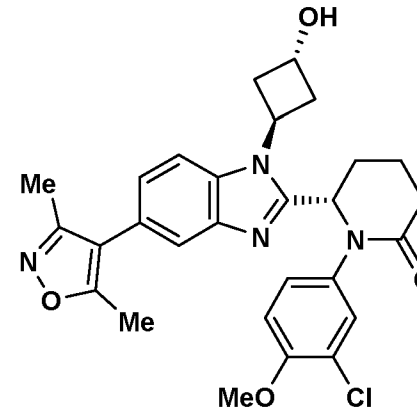
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
153		(S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona
154		(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona
155		(S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona

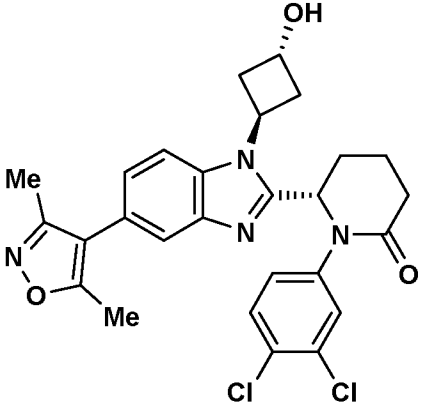
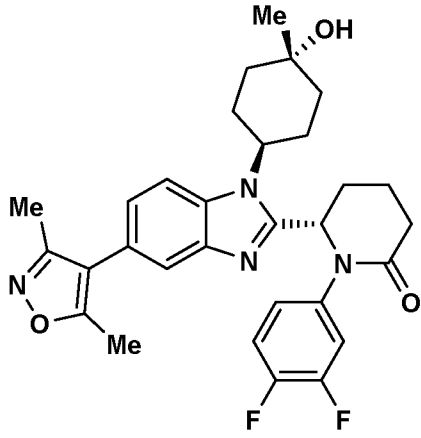
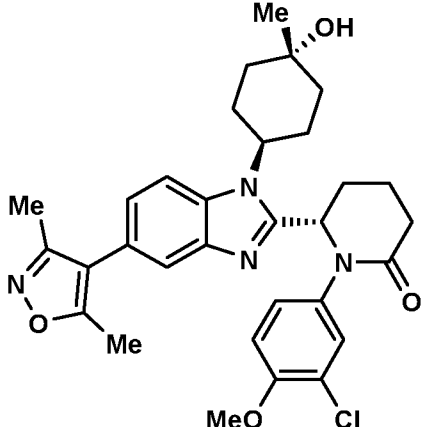
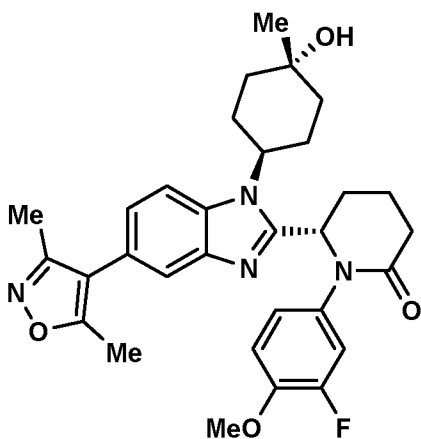
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
156		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s, 4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona
157		(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s, 4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona
158		(S)-1-(3,4-diclorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s, 4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona

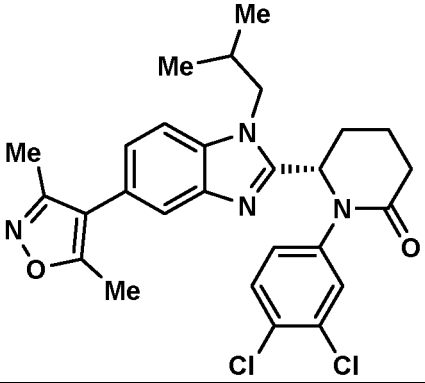
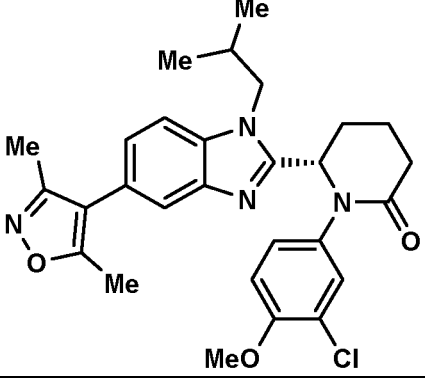
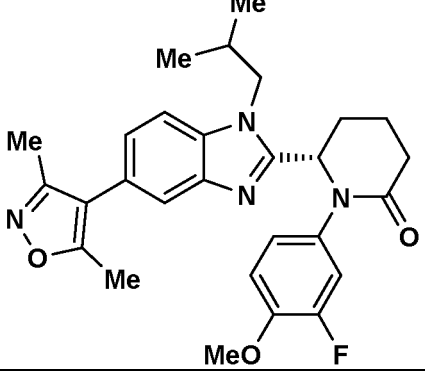
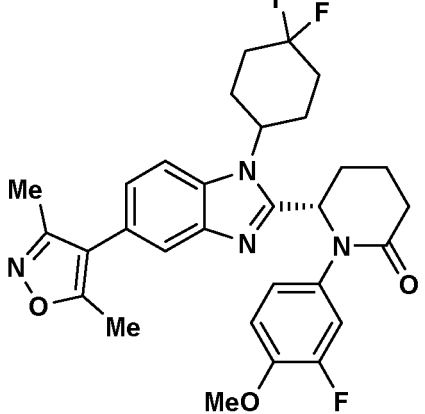
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
159		(S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona
160		(S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona
161		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,3S)-3-hidroxiciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona
162		(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,3S)-3-hidroxiciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona

(continuación)

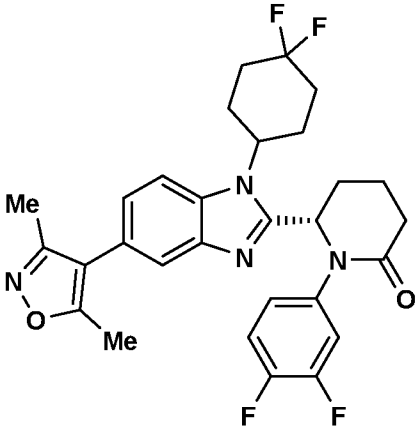
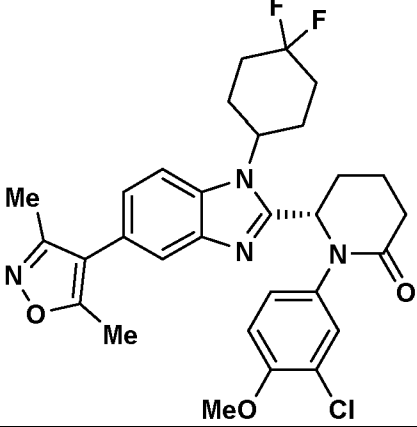
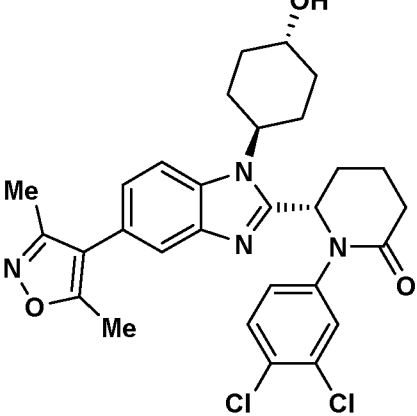
N.º	Estructura	Nombre
163		(S)-1-(3,4-diclorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,3S)-3-hidroxiciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona
164		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona
165		(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona
166		(S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
167		(S)-1-(3,4-diclorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona
168		(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona
169		(S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona
170		(S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona



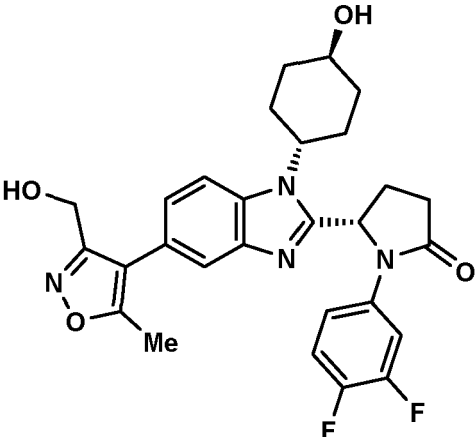
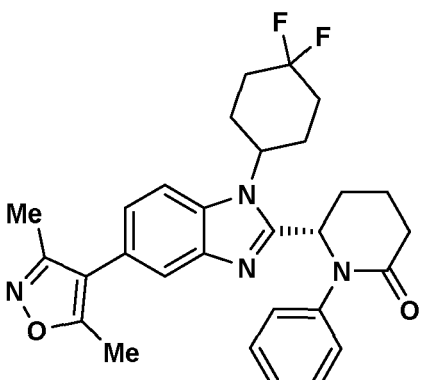
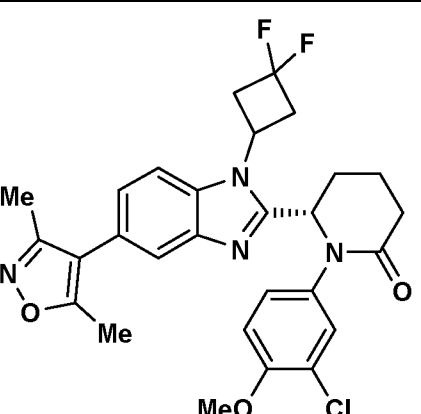
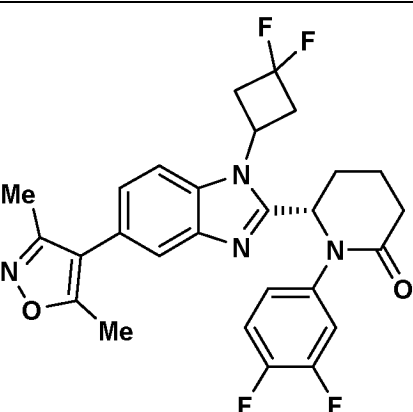
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
171		(S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-ona
172		(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona
173		(S)-1-(3,4-diclorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona

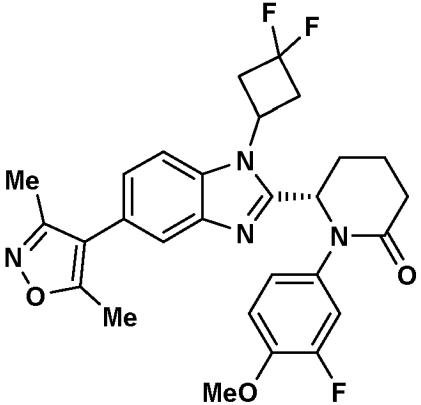
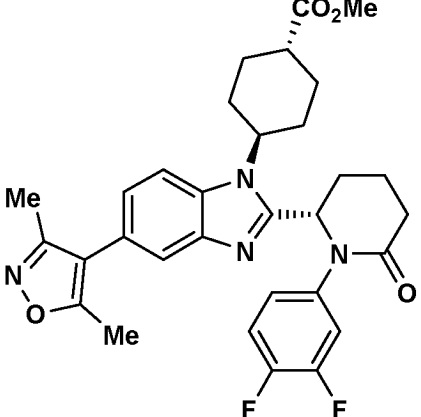
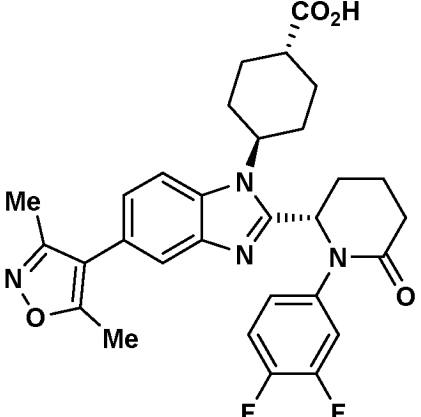
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
174		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-4-hidroxiciclohexil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona
175		(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-4-hidroxiciclohexil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona
176		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(1-((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-4-hidroxiciclohexil)-5-(5-(hidroximetil)-3-metilisoxazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

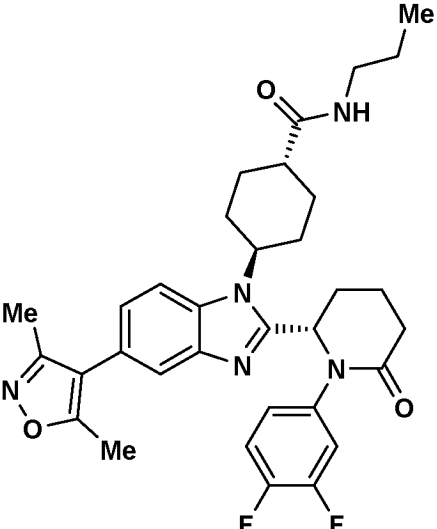
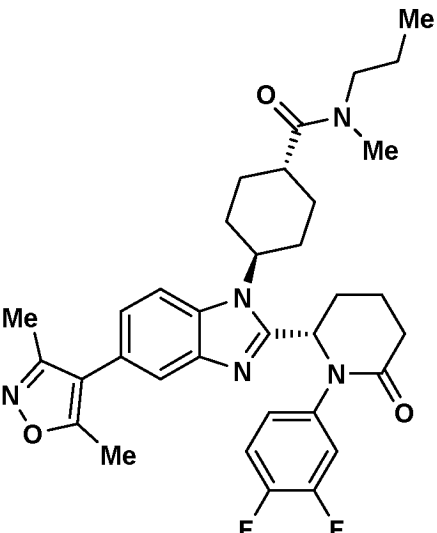
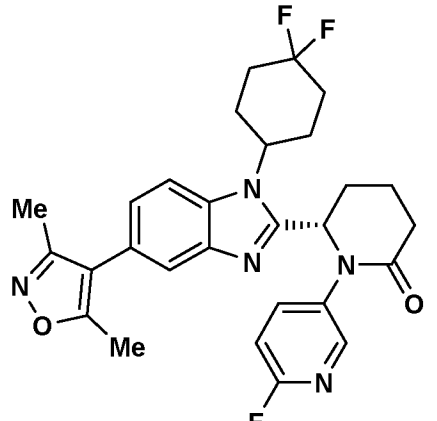
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
177		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(1-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-5-(3-(hidroximetil)-5-metilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona
178		(S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilpiperidin-2-ona
179		(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(1-(3,3-difluorociclobutil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona
180		(S)-6-(1-(3,3-difluorociclobutil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-ona

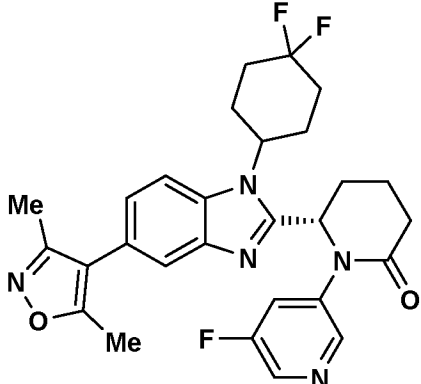
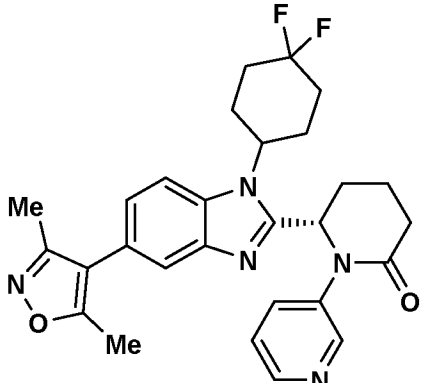
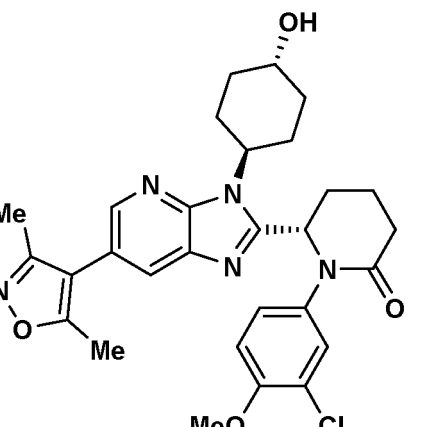
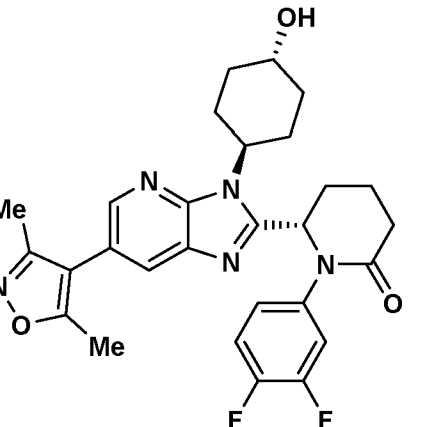
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
181		(S)-6-(1-(3,3-difluorociclobutil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona
182		4-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-oxopiperidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)ciclohexanocarboxilato de (1S,4r)-metilo
183		ácido (1S,4r)-4-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-oxopiperidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)ciclohexanocarboxílico

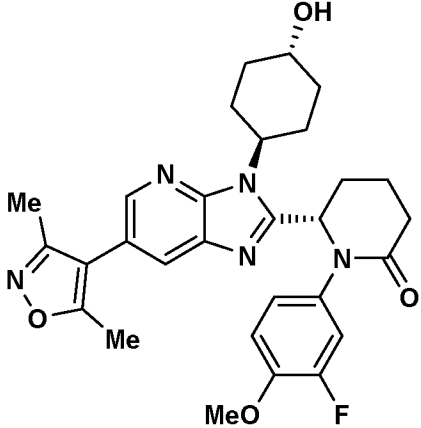
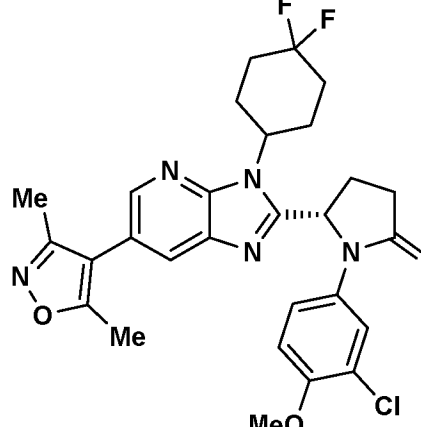
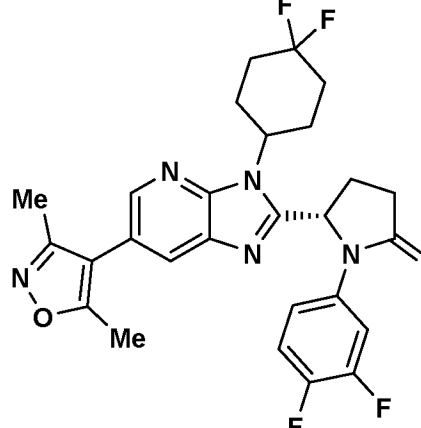
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
184		(1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(2-(( <i>S</i> )-1-(3,4-difluorofenil)-6-oxopiperidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-1-il)- <i>N</i> -propilciclohexanocarboxamida
185		(1 <i>S</i> ,4 <i>r</i> )-4-(2-(( <i>S</i> )-1-(3,4-difluorofenil)-6-oxopiperidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-1-il)- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -propilciclohexanocarboxamida
186		(1 <i>S</i> )-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)-1-(6-fluoropiridin-3-il)piperidin-2-ona

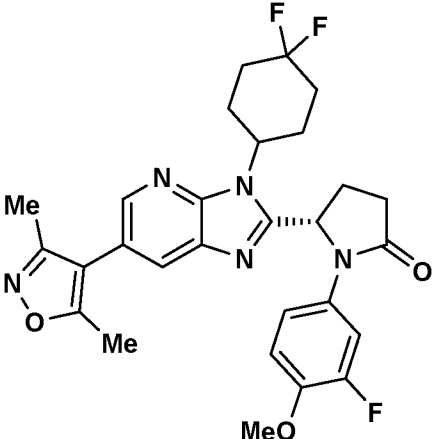
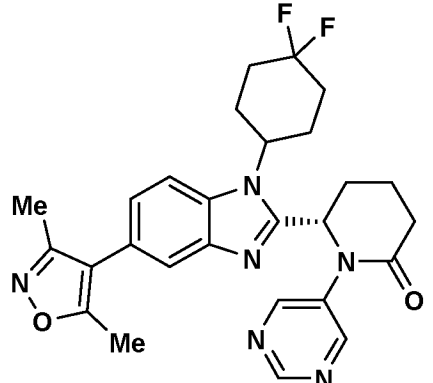
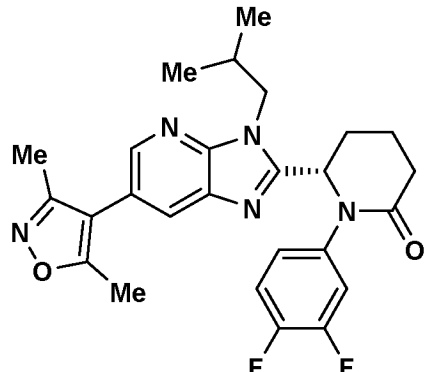
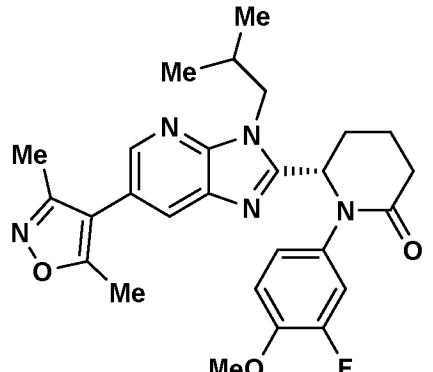
(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
187		(S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)-1-(5-fluoropiridin-3-il)piperidin-2-ona
188		(S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)-1-(piridin-3-il)piperidin-2-ona
189		(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-4-hidroxiciclohexil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-il)piperidin-2-ona
190		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-4-hidroxiciclohexil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-il)piperidin-2-ona

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
191		(S)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((1 <i>r</i> ,4 <i>S</i> )-4-hidroxiciclohexil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona
192		(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(3-(4,4-difluorociclohexil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-il)pirrolidin-2-ona
193		(S)-5-(3-(4,4-difluorociclohexil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona

(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
194		(S)-5-(3-(4,4-difluorociclohexil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona
195		(S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzo[ <i>d</i> ]imidazol-2-il)-1-(pirimidin-5-il)piperidin-2-ona
196		(S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-isobutil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-il)piperidin-2-ona
197		(S)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-isobutil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona

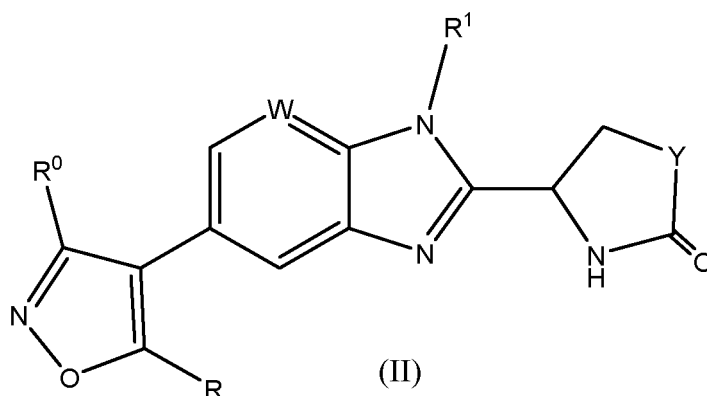


(continuación)

N.º	Estructura	Nombre
198		(S)-1-bencil-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

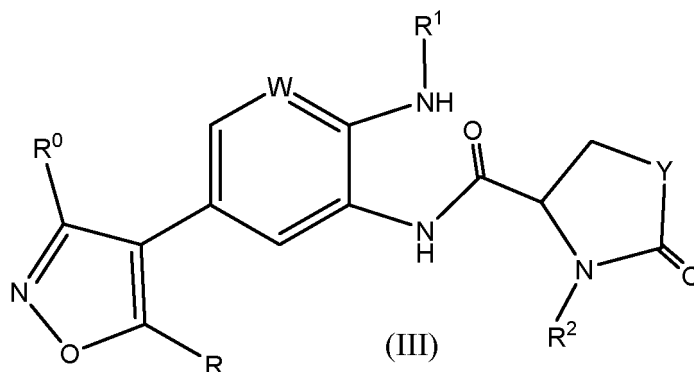
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 Un compuesto de la invención en el que el número entero  $n = 0$  puede prepararse por un proceso que comprende tratar un compuesto de fórmula (II):



- 10 en donde cada uno de  $R$ ,  $R^0$ ,  $R^1$ ,  $W$  e  $Y$  es como se ha definido anteriormente para la fórmula (I), con un ácido borónico de fórmula  $R^2-B(OH)_2$  en donde  $R^2$  es como se ha definido anteriormente para la fórmula (I), en presencia de  $Pd(PPh_3)_4$  y  $Na_2CO_3$  en etanol acuoso, El etanol acuoso es típicamente EtOH al 20 - 60 %/agua,

- 15 Un compuesto de la invención en el que el número entero  $n = 0$  también puede prepararse por un proceso que comprende tratar un compuesto de fórmula (III):



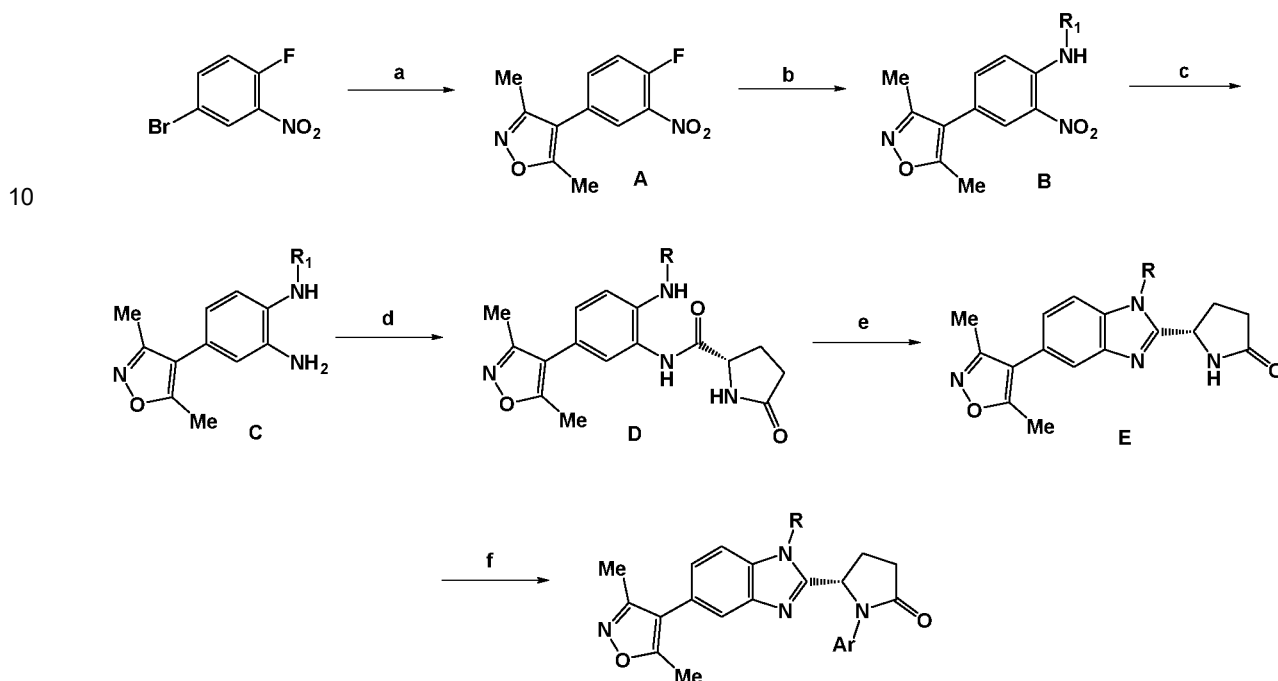
- 20 en donde cada uno de  $R$ ,  $R^0$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $W$  e  $Y$  es como se ha definido anteriormente para la fórmula (I), con ácido acético a 60 - 100 °C o HCl/1,4-dioxano al 20 - 90 %,

Un compuesto de la invención en el que el número entero  $n$  es 1 puede prepararse por un proceso que comprende tratar un compuesto de fórmula (II) como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula  $R^2-CH_2Br$  en la

que R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente para la fórmula (I), Típicamente, la reacción se realiza añadiendo hexametildisilazano sódico (NaHMDS) en THF a una solución del compuesto de fórmula (II) en DMF, y después añadiendo una solución del compuesto de fórmula R<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>Br en DMF,

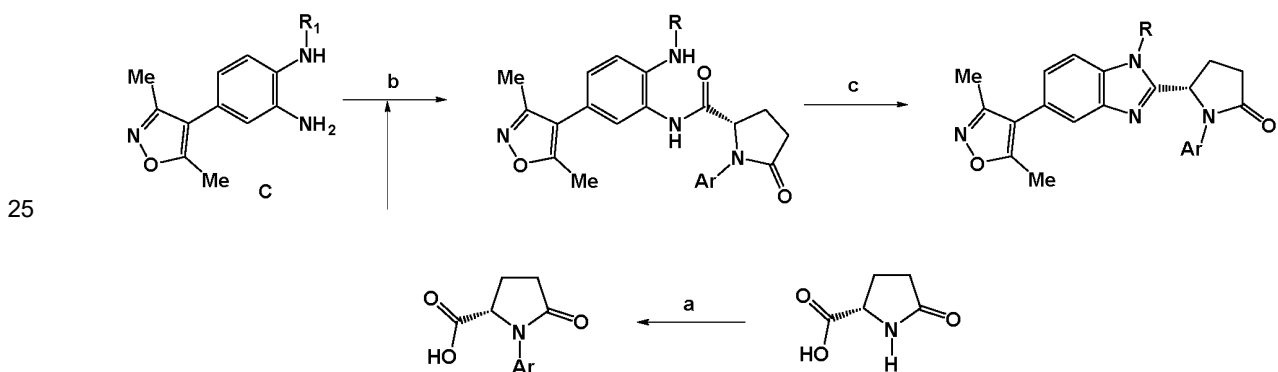
- 5 Los esquemas que se muestran a continuación ilustran estrategias sintéticas, incluyendo las etapas de proceso anteriores, a través de las cuales pueden producirse compuestos de la invención,

*Ruta A: Enfoque no convergente para análogos de γ-Lactama*



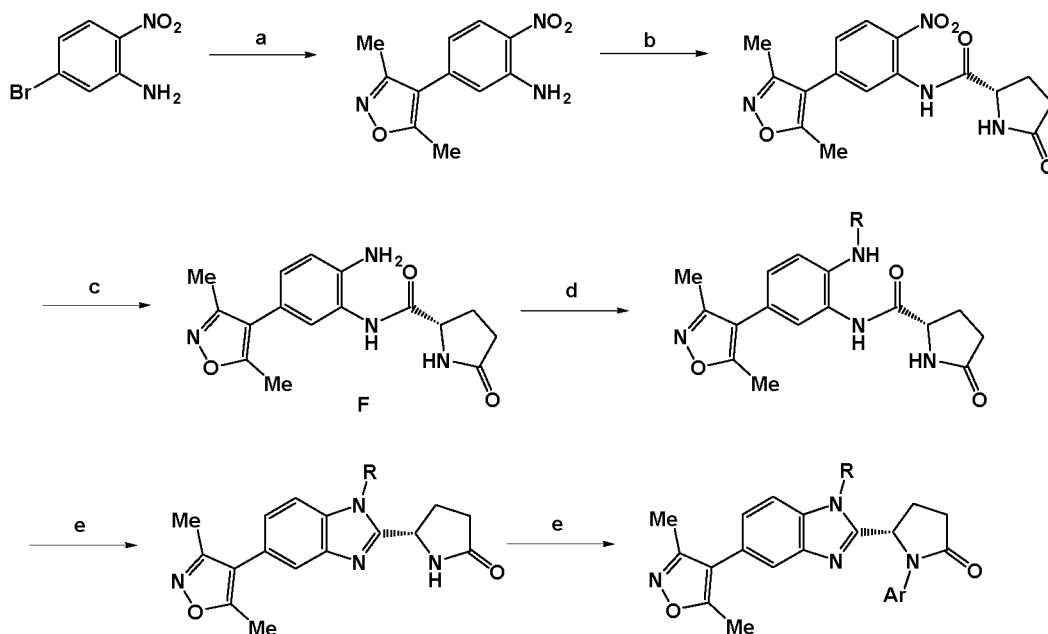
- 20
- Ácido dimetilisoxazolborónico, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, EtOH/agua - 50-70 %
  - R<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>, TEA, THF, ta o R<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>·HCl, TEA, DMF, 70-90 °C - 60-90 %
  - Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, THF/H<sub>2</sub>O, NH<sub>4</sub>OH o Fe, AcOH o Fe, NH<sub>4</sub>Cl, EtOH/H<sub>2</sub>O, 80 °C - 30-80 %
  - HATU, ácido piroglutámico, TEA, DCM o DMF - 50-90 % (purificado o usado en bruto)
  - AcOH, 60-100 °C - 20-60 %
  - Ácido arilborónico, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, EtOH/agua-20-60 %

*Ruta B: Enfoque convergente para análogos de γ-Lactama a partir de ácido N-arilpiroglutámico*



- Ácido arilborónico, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, EtOH/agua - 20-60 %
- HATU, ácido hidrocínámico, TEA, DCM o DMF - 50-90 % (purificado o usado en bruto)
- AcOH, 60-100 °C o HCl/1,4-dioxano - 20-90 %

*Ruta C: Enfoque de aminación reductora para análogos de γ-Lactama*



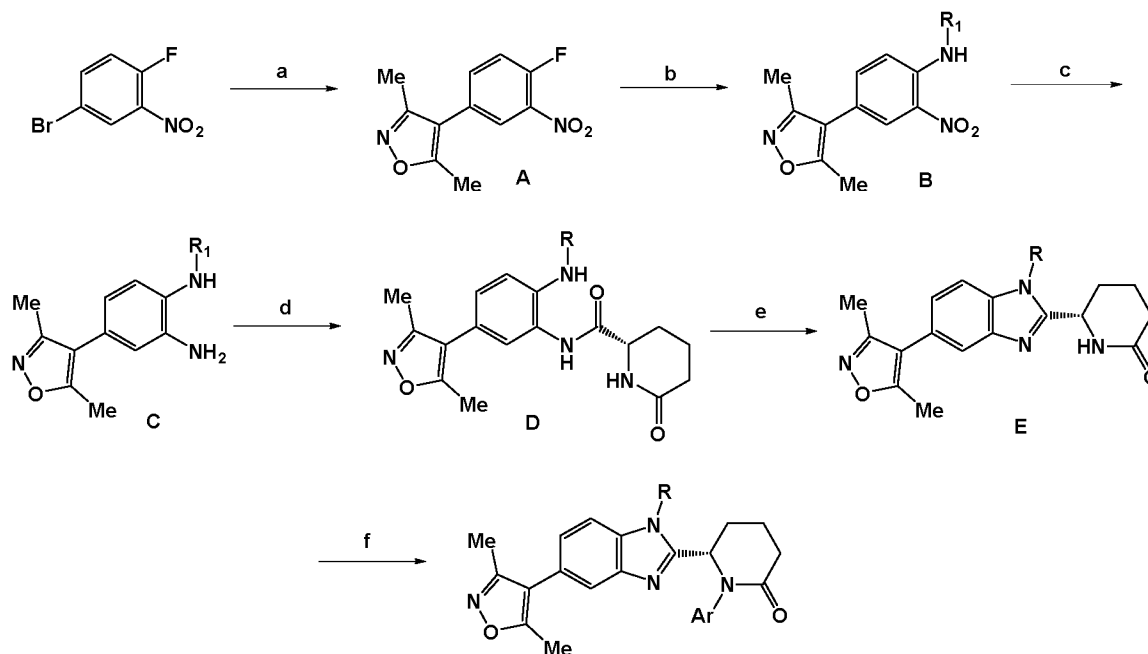
5

- a. Ácido dimetilisoxazolborónico, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, EtOH/agua  
 b. HATU, ácido piroglutámico, TEA, DCM o DMF  
 c. Pt, H<sub>2</sub>, EtOH  
 d. Cetona o aldehído, STAB, DCM  
 e. AcOH, 60-100 °C  
 f. Ácido arilborónico, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, EtOH/agua

10

Ruta D: Enfoque no convergente para análogos de valerolactama

15

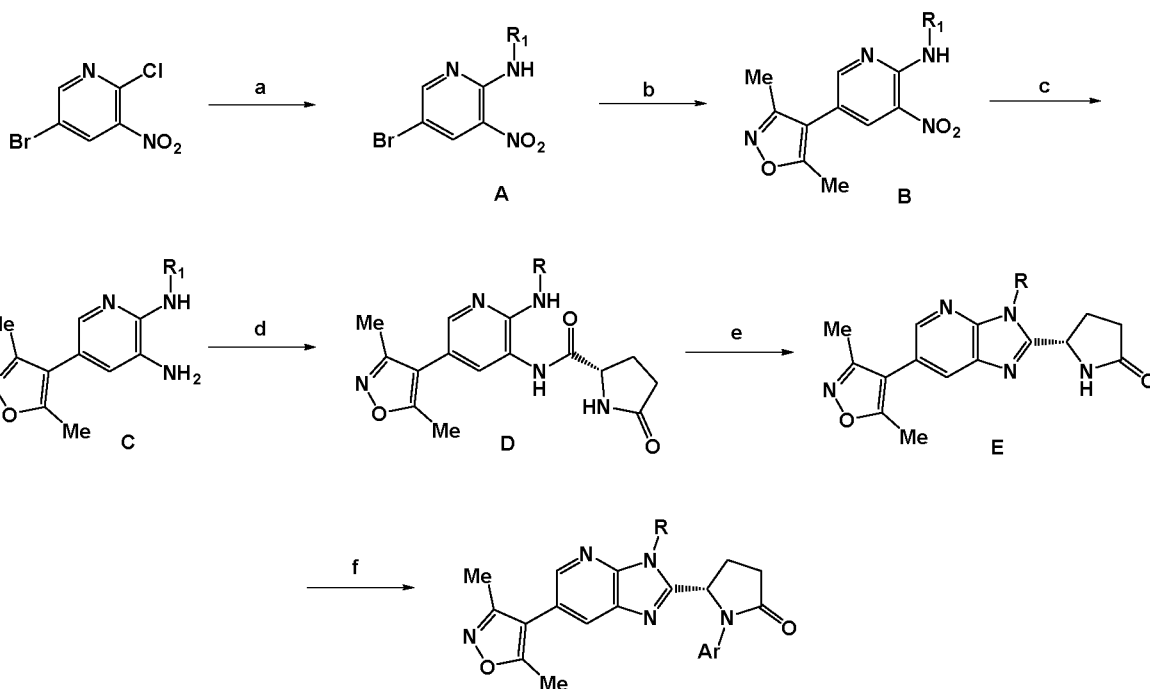


20

- a. Ácido dimetilisoxazolborónico, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, EtOH/agua - 50-70 %  
 b. R<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>, TEA, THF, ta o R<sub>1</sub>-NH<sub>2</sub>·HCl, TEA, DMF, 70-90 °C - 60-90 %  
 c. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, THF/H<sub>2</sub>O, NH<sub>4</sub>OH o Fe, AcOH o Fe, NH<sub>4</sub>Cl, EtOH/H<sub>2</sub>O, 80 °C - 30-80 %  
 d. HATU, ácido piroglutámico, TEA, DCM o DMF - 50-90 % (purificado o usado en bruto)  
 e. AcOH, 60-100 °C - 20-60 %  
 f. Ácido arilborónico, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, EtOH/agua o piridina

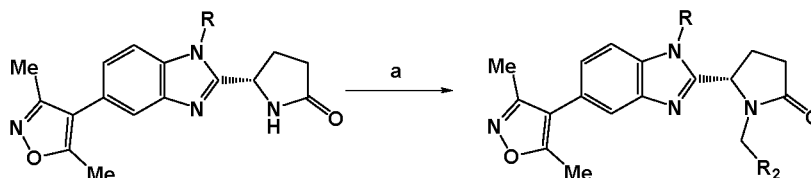
25

## Ruta E: Enfoque no convergente para análogos de azabenzimidazol



5

## 10 Ruta F: Enfoque convergente para análogos de N-alquil lactama

a. R<sub>2</sub>-Br, NaHMDS, DMF

15

En la sección de Ejemplos a continuación se proporciona una clave para las abreviaturas utilizadas en todos los esquemas anteriores.

Un arilimidazolil isoxazol de fórmula (I) puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable, y las sales pueden convertirse en el compuesto libre, por métodos convencionales. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico, y sales de ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido benzoico, ácido cítrico y ácido tartárico. En el caso de compuestos que tienen un sustituyente carboxi libre, las sales incluyen las dos sales de adición de ácidos mencionadas anteriormente y sales de sodio, potasio, calcio y amonio. Estas últimas se preparan por tratamiento del benzarilimidazolil isoxazol libre de fórmula (I), o una sal de adición de ácidos del mismo, con la base de metal correspondiente o amoniaco.

Un arilimidazolil isoxazol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se denomina en lo sucesivo en el presente documento como un compuesto de la invención. Se ha descubierto en ensayos biológicos que los compuestos de la invención se unen a la histona acetiltransferasa (HAT), p300 y a CBP, como se describe en el Ejemplo 199 más adelante.

La proteína de unión a CREB (CBP) y su parálogo, p300, son dos proteínas del cofactor de histona acetil transferasa estrechamente relacionadas que están implicadas en una amplia diversidad de procesos de cáncer, incluyendo proliferación celular, apoptosis, regulación del ciclo celular y respuesta al daño en el ADN. CBP/p300 funciona principalmente como un cofactor de transcripción para varias oncoproteínas incluyendo Jun, Fos y E2F. Además, actúa como una histona acetiltransferasa y también puede acetilar múltiples proteínas distintas de histonas tales como p53, p73 y Rb. Se ha informado que CBP/p300 actúa como un supresor de tumores o como una oncoproteína dependiente de la naturaleza del cáncer. Múltiples estudios han demostrado que la expresión de p300 se correlaciona con la

35

progresión de la enfermedad y la disminución de la supervivencia.

CBP y p300 está regulado positivamente en la progresión del cáncer de próstata humano y se ha demostrado que es un coactivador del AR (Debes, J.D., *et al.*, (2003) 'p300 in prostate cancer proliferation and progression,' *Cancer Res.*, Vol. 63, págs. 7638-7640; y Linja, M.J. *et al.*, (2004) 'Expression of androgen receptor coregulators in prostate cancer,' *Clin. Cancer Res.*, Vol. 10, págs. 1032-1040).

Se ha demostrado recientemente que p300 regula directamente la degradación de la proteína AR (Zhong *et al.*, 2014). Se demostró que la acetilación del AR mediada por p300 inhibe la ubiquitinación de AR y la degradación del proteasoma AR (Zhong *et al.*, 2014, citado anteriormente). La inhibición directa de la actividad p300 por lo tanto promovería la degradación del AR.

Dada la alta heterogeneidad molecular del cáncer de próstata, la identificación de biomarcadores apropiados es crítica para el posicionamiento eficaz y la evaluación de terapias de moléculas pequeñas marcadas como diana. Se propone que los marcadores del desarrollo del fenotipo CRPC a través de la resurgencia del AR se usen para la estratificación del paciente para la evaluación de moduladores de p300. Esto incluye PSA y recuentos de células circulantes del tumor (CTC) y la aparición de AR y variantes de corte y empalme de AR en CTC.

En términos de biomarcadores para permitir la monitorización de la modulación de la actividad p300, las lecturas directas incluyen; determinación de los niveles de AR y variantes de corte y empalme de AR; modulación de la actividad de AR evaluando los niveles de los genes responsables de AR incluyendo TMPRSS2 y KLK3. Otros marcadores sustitutos de la actividad funcional del AR incluyen p21, c-Myc y p53. Dado que múltiples agentes terapéuticos que modulan la actividad del AR están aprobados para su uso en CRPC, los biomarcadores para evaluar los efectos de marcar p300 como diana y la posterior modulación de AR ya están ampliamente disponibles y se usan en ajustes clínicos.

Se ha demostrado que diversos tipos de cáncer expresan AR. Además del cáncer de próstata, estos incluyen cáncer de mama y de vejiga. Se esperaría que la modulación de la actividad p300 tuviera utilidad terapéutica en el tratamiento de tales cánceres y otras indicaciones en las que se expresa AR. Además, es factible que p300 regule los niveles de otros receptores de hormonas nucleares, expandiendo de esta manera la utilidad clínica de agentes dirigidos a p300.

Una publicación reciente (Ogiwara *et al.* (2016) *Cancer Discovery*. 6; 430-445) ha demostrado que los tumores que albergan mutaciones de pérdida de función en CBP son únicamente sensibles a la inhibición de p300. A la inversa los tumores con mutaciones de p300 son únicamente sensibles a la inhibición de CBP. En cáncer de pulmón, el análisis genético revela que hasta el 15 % de tanto tumores de células no microcíticas como de células microcíticas tienen estas mutaciones de pérdida de función. Las mutaciones similares también se encuentran en hasta el 25 % de cánceres de vejiga, así como en varias neoplasias malignas hematológicas, incluyendo linfoma y leucemia. Se esperaría que la modulación de p300 y/o CBP tuviera utilidad terapéutica en tumores que albergan estas mutaciones.

Publicaciones recientes adicionales (Casey *et al.* (2016) *Science*. 352; 227-231; Ghosh *et al.* (2016) *JBC* en línea) han demostrado que CBP/p300 regula la expresión de proteínas de punto de control inmunitario clave tales como CTLA4/PDL1 así como la diferenciación y la función de células T reguladoras. Se esperaría que la modulación de p300 y/o CBP proporcione utilidad terapéutica adicional cuando se combina con agentes que se dirigen al sistema inmunitario-oncológico.

Un compuesto de la invención tiene actividad como un modulador de la actividad de p300 y/o CBP. Puede por lo tanto usarse para tratar el cáncer u otra afección clínica en la cual se expresa el AR o en cánceres en los cuales hay activación de la función de CBP y/o p300. Los cánceres que pueden tratarse incluyen aquellos que expresan AR o de otra manera se asocian al AR, aquellos que albergan mutaciones de pérdida de función en CBP o p300 y aquellos que tienen activado CBP y/o p300.

Los cánceres que pueden tratarse incluyen, pero no se restringen a, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, linfoma y leucemia. El cáncer de próstata puede ser, por ejemplo, cáncer de próstata resistente a castración (CRPC). El cáncer de pulmón puede ser, por ejemplo, cáncer de pulmón de células no microcíticas o cáncer de pulmón de células microcíticas. Un paciente humano o animal que padece cáncer puede tratarse de esta manera mediante un método que comprende la administración al mismo de un compuesto de la invención. La afección del paciente puede mejorarse o aliviarse de esta manera.

Un compuesto de la invención puede de esta manera administrarse a un paciente humano o animal junto con radioterapia u otro agente terapéutico para el tratamiento del cáncer. La presente invención por lo tanto comprende además una terapia de combinación en donde un compuesto de la invención, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, se administra de forma concurrente o secuencial con radioterapia; o se administra de forma concurrente o secuencial o como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento del cáncer.

El o cada otro agente terapéutico será típicamente un agente convencionalmente usado para el tipo de cáncer que se

- trata. Las clases de agentes terapéuticos con los que se combina típicamente un compuesto de la invención para el tratamiento de cáncer de próstata incluyen antagonistas del receptor de andrógenos, por ejemplo, Enzalutamida, e inhibidores de CYP17A1 (17 $\alpha$ -hidroxilasa/C17,20 liasa), por ejemplo Abiraterona; quimioterapia citotóxica, por ejemplo Docetaxel; para el tratamiento de cáncer de pulmón incluyen quimioterapias citotóxicas, por ejemplo cisplatino, carboplatino, docetaxel; para el tratamiento de cáncer de vejiga incluyen quimioterapias citotóxicas, por ejemplo gemcitabina, cisplatino o terapias inmunitarias, por ejemplo, el bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Otras clases de agentes con los que podría combinarse un compuesto de la invención incluyen inhibidores del punto de control inmunitario, por ejemplo pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, ipilimumab; inhibidores de PARP (poli ADP ribosa polimerasa) tales como Olaparib; e inhibidores de CDK4/6 (quinasa dependiente de ciclina 4 y 6).
- El término "combinación" como se usa en el presente documento se refiere a la administración separada o secuencial. Cuando la administración es secuencial o separada, el retardo en la administración del segundo componente no debe ser tal que pierda el efecto beneficioso de la combinación.
- La presente invención proporciona además un producto que comprende
- (a) un compuesto de la invención como se define anteriormente; y
  - (b) uno o más agente o agentes terapéuticos distintos;
- para administración separada, simultánea o secuencial en el tratamiento profiláctico o terapéutico de cáncer, por ejemplo los tipos específicos de cáncer mencionados anteriormente. El otro agente terapéutico puede ser, por ejemplo, un antagonista del receptor de andrógenos, un inhibidor de CYP17A1, un inhibidor de PARP o un inhibidor de CDK4/6. Más específicamente, puede ser Enzalutamida, Abiraterona u Olaparib.
- Un compuesto de la invención puede administrarse en una diversidad de formas de dosificación, por ejemplo oralmente tal como en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos con azúcar o película, soluciones o suspensiones líquidas o por vía parenteral, por ejemplo por vía intramuscular, intravenosa o subcutánea. El compuesto puede por lo tanto darse por inyección o infusión.
- La dosificación depende de una diversidad de factores que incluyen la edad, el peso y la condición del paciente y la vía de administración. Las dosificaciones diarias pueden variar dentro de amplios límites y se ajustarán a los requisitos individuales en cada caso particular. Típicamente, sin embargo, la dosificación adoptada para cada vía de administración cuando un compuesto se administra solo a humanos adultos es de 0,0001 a 50 mg/kg, más comúnmente en el intervalo de 0,001 a 10 mg/kg, de peso corporal, por ejemplo de 0,01 a 1 mg/kg. Una dosificación tal puede darse, por ejemplo, de 1 a 5 veces al día. Para inyección intravenosa una dosis diaria adecuada es de 0,0001 a 1 mg/kg de peso corporal, preferentemente de 0,0001 a 0,1 mg/kg de peso corporal. Una dosificación diaria puede administrarse como una dosificación única o de acuerdo con un horario de dosis dividida.
- Un compuesto de la invención se formula para su uso como una composición farmacéutica o veterinaria que también comprende un vehículo o diluyente farmacéutica o veterinariamente. Las composiciones se preparan típicamente siguiendo los métodos convencionales y se administran en una forma farmacéutica o veterinariamente aceptada. El compuesto puede administrarse en cualquier forma convencional, por ejemplo como sigue:
- A) Por vía oral, por ejemplo, como comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleaginosas, soluciones líquidas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para su uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y palatables.
- Los comprimidos contienen el principio activo en una mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz, almidón de patata, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes granulantes y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, ácido algínico, alginatos o glicolato sódico de almidón; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; agentes lubricantes, por ejemplo sílice, estearato de magnesio o calcio, ácido esteárico o talco; mezclas efervescentes; tintes, edulcorantes, agentes humectantes tales como lecitina, polisorbatos o lauril sulfato. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la adsorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material con tiempo de retardo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Tales preparaciones pueden fabricarse de una manera conocida, por ejemplo por medio de mezcla, granulación, formación de comprimidos, recubrimiento con azúcar o procesos de recubrimiento en película.
- Las formulaciones para su uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el principio activo está presente como tal, o se mezcla con agua o un

medio oleaginoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los principios activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes pueden ser fosfátidos de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán.

Dichas suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Puede formularse una suspensión oleaginoso suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleaginosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico.

Agentes edulcorantes, tales como aquellos expuestos anteriormente y agentes aromatizantes, podrían añadirse para proporcionar una preparación oral palatable. Estas composiciones pueden conservarse mediante esta adición de un antioxidante tales como ácido ascórbico. Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o agentes humectantes adecuados y agentes de suspensión se ejemplifican por aquellos ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleaginoso puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo, goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, lecitina de soja y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietilenado. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y saborizantes. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, sorbitol o sacarosa. En particular, un jarabe para pacientes diabéticos puede contener como vehículos solamente productos, por ejemplo, sorbitol, que no se metabolizan a glucosa o que solo se metaboliza una muy pequeña cantidad a glucosa.

Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes.

B) Por vía parenteral, bien por vía subcutánea, o por vía intravenosa, o por vía intramuscular, o por vía intraesternal o por técnicas de infusión, en forma de suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente paternalmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butano diol.

Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se usan convencionalmente aceites fijos estériles en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijado blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

C) Por inhalación, en forma de aerosoles o soluciones para nebulizadores.

D) Por vía rectal, en forma de supositorios preparados mezclando el fármaco con un excipiente adecuado no irritante adecuado que es sólido a temperatura ordinaria pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

E) Por vía tópica, en forma de cremas, pomadas, gelatinas, colirios, soluciones o suspensiones.

La invención se describirá adicionalmente en los Ejemplos y los Ejemplos de Referencia que siguen:

**Tabla 1: Abreviaturas**

AcOH	ácido acético glacial
ac.	acuoso
Ac	acetilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
a	ancho
CatCart®	cartucho catalítico
CDI	1,1-carbonil-diimidazol
d	doblete

(continuación)

DCM	Diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
(ES <sup>+</sup> )	ionización por electronebulización, modo positivo
Et	Etilo
EtOAc	acetato de etilo
FCS	suero de ternero fetal
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
h	hora(s)
(M+H) <sup>+</sup>	ion molecular protonado
Me	metilo
MeCN	acetoniitrilo
MeOH	metanol
MHz	megahertzios
min	minuto(s)
m/z:	relación masa-carga
NMP	1-metilpirrolidin-2-ona ( <i>N</i> -metil-2-pirrolidona)
RMN	resonancia magnética nuclear (espectroscopía)
PdCl <sub>2</sub> dppf	Dicloruro de (1,1'-bis(difenilphospino)ferroceno)paladio (II)
Ph	fenilo
PBS	solución salina tamponada con fosfato
PPh <sub>3</sub>	trifenilfosfina
c	cuadruplete
TA	temperatura ambiente
RP HPLC	cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa
s	singlete
SCX	intercambio catiónico con soporte sólido (resina)
S <sub>N</sub> Ar	sustitución aromática nucleófila
t	triplete
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TIPS-Cl	clorotriisopropilsilano
TMB	3,3',5,5'-tetrametilbencidina
XantPhos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

**Procedimientos generales**

- 5 Todos los materiales de partida y disolventes se obtuvieron de fuentes comerciales o se prepararon de acuerdo con la cita de la literatura. A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se agitaron. Las soluciones orgánicas se secaron de manera convencional sobre sulfato de magnesio anhidro. Las hidrogenaciones se realizaron en un reactor de flujo Thales H-cube en las condiciones indicadas.
- 10 La cromatografía en columna se realizó sobre cartuchos de gel de sílice precargados (malla 230-400, 40-63 μM) usando la cantidad indicada. Se adquirió SCX de Supelco y se trató con ácido clorhídrico 1 M antes de su uso. A menos que se indique lo contrario, la mezcla de reacción a purificar se diluyó primero con MeOH y se hizo ácida con unas gotas de AcOH. Esta solución se cargó directamente sobre el SCX y se lavó con MeOH. Después, el material deseado se eluyó lavando con NH<sub>3</sub> al 1 % en MeOH.

15

**Métodos analíticos***Cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa:*

- 20 La HPLC analítica se realizó usando una columna Waters Xselect CSH C18, 2,5 μm, 4,6 x 30 mm eluyendo con un gradiente de ácido fórmico al 0,1 % en MeCN en ácido fórmico acuoso al 0,1 %; una columna Waters Xbridge BEH C18, 2,5 μm, 4,6 x 30 mm eluyendo con un gradiente de MeCN en bicarbonato de amonio acuoso 10 mM. Los espectros de UV de los picos eluidos se midieron usando una matriz de diodos o un detector de longitud de onda variable en un sistema Agilent 1100.
- 25 La LCMS analítica se realizó usando una columna Waters Xselect CSH C18, 2,5 μm, 4,6 x 30 mm eluyendo con un gradiente de ácido fórmico al 0,1 % en MeCN en ácido fórmico acuoso al 0,1 % (Método 1); una columna Waters Xbridge BEH C18, 2,5 μm, 4,6 x 30 mm eluyendo con un gradiente de MeCN en bicarbonato de amonio acuoso 10 mM (Método 2). Los espectros UV y de masas de los picos eluidos se midieron usando un detector de longitud de onda



variable en una LCMS Agilent 1200 o Agilent Infinity 1260 con espectrómetro de masas de cuadrupolo simple 6120 con electronebulización de iones positivos y negativos.

5 La HPLC preparativa se realizó usando una columna Waters Xselect CSH C18, 5  $\mu$ m, 19 x 50 mm usando un gradiente de ácido fórmico al 0,1 % en MeCN en ácido fórmico acuoso al 0,1 % o un gradiente de MeCN en bicarbonato de amonio acuoso 10 mM; o una columna Waters Xbridge BEH C18, 5  $\mu$ m, 19 x 50 mm usando un gradiente de MeCN en bicarbonato de amonio acuoso 10 mM. Las fracciones se recogieron después de la detección por UV a una sola longitud de onda medida por un detector de longitud de onda variable en una HPLC preparativa Gilson 215 o HPLC preparativa Varian PrepStar; por masa y UV a una sola longitud de onda medida por un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple ZQ, con electronebulización de iones positivos y negativos, y un detector de longitud de onda dual en una LCMS Waters FractionLynx.

15 La HPLC preparativa quiral se realizó usando un Gilson Diacel Chiralpak IA o IB, 5  $\mu$ m, 20 x 250 mm, ejecuciones de 60 mn, 1,0 ml/mn, usando los siguientes sistemas de disolventes: Método A - EtOH al 10 % en 4:1 de isohexano (DEA al 0,1 %):DCM (Diacel Chiralpak IA) Método B - EtOH al 10 % en 4:1 de isohexano (DEA al 0,1 %):DCM (Diacel Chiralpak IA) Método C - EtOH al 20 % en 4:1 de isohexano (DEA al 0,2 %):DCM (Diacel Chiralpak IA) Método D - EtOH al 35 % en 4:1 de isohexano (DEA al 0,2 %):DCM (Diacel Chiralpak IC) Método E - EtOH al 35 % en 4:1 de isohexano (DEA al 0,2 %):DCM (Diacel Chiralpak IC) Método F - EtOH al 20 % en 4:1 de isohexano (DEA al 0,2 %):DCM (Diacel Chiralpak IA) 1H RMN: Los espectros de 1H RMN se adquirieron en un espectrómetro Bruker Avance III a 400 MHz. Los picos centrales de cloroformo-d, dimetilsulfóxido-d6 o un patrón interno de tetrametilsilano se usaron como referencias.

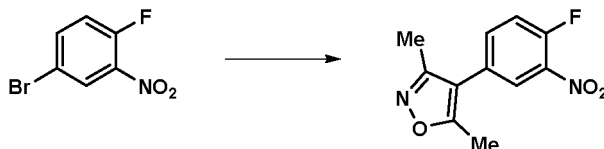
#### Espectroscopía de $^1\text{H}$ RMN:

25 Los espectros de  $^1\text{H}$  RMN se adquirieron en un espectrómetro Bruker Avance III a 400 MHz usando disolvente no deuterado residual como referencia

#### Ejemplos de referencia

30 *Ruta general A: Enfoque no convergente para análogos de  $\gamma$ -Lactama*

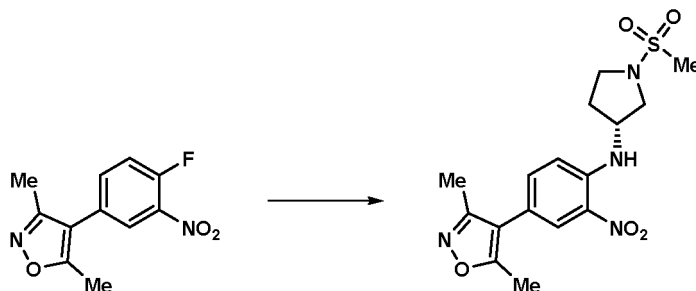
#### 4-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,5-dimetilisoxazol (Intermedio A)



35 Se añadió  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (60 g, 82 mmol) a una mezcla en agitación de carbonato potásico (407 g, 2947 mmol), ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (180 g, 1277 mmol) y 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzene (216 g, 982 mmol) en 4:1 de Dioxano/agua (3 l). La mezcla de reacción se agitó a 90  $^\circ\text{C}$  durante 18 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con agua (1 l) y se extrajo con acetato de etilo (1 x 2 l y 1 x 1 l). Los extractos orgánicos combinados se eluyeron a través de una capa de Celite y se evaporaron a presión reducida. Se añadió DCM (1 l) al producto en bruto y la solución resultante se purificó en tres lotes; cargándose cada lote (400 ml) en un lecho de sílice de 1 kg y eluyendo con DCM. Las fracciones de los tres lechos se analizaron por HPLC; las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 4-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,5-dimetilisoxazol (177,6 g, 76 %) en forma de un sólido de color amarillo claro; Tr 2,08 min (método 1), m/z 237 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>). $\mu$

45

#### (R)-N-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-amina (B1)

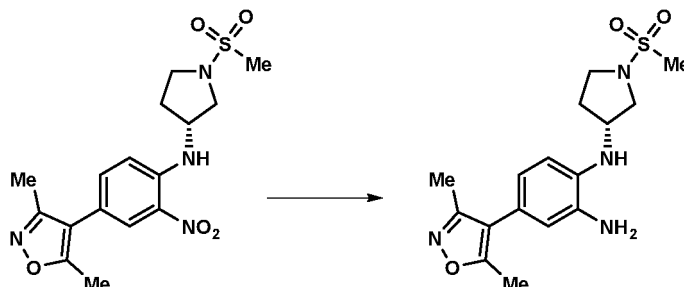


50 Se disolvieron clorhidrato de (R)-3-metil-1-(metilsulfonil)pirrolidina (4,9 g, 24,54 mmol) y TEA (11,40 ml, 82 mmol) en DMF (30 ml, 387 mmol), Se añadió 4-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,5-dimetilisoxazol (3,86 g, 16,36 mmol) y se agitó a 45  $^\circ\text{C}$  durante 30 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml)

y salmuera (50 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó al vacío. El sólido de color naranja residual se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 220 g, EtOAc al 0-100 % en (DCM al 50 %/isohexano) para dar (*R*)-*N*-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-amina (5,3 g, 85 %); Tr 1,99 min (método 2);  $m/z$  381 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

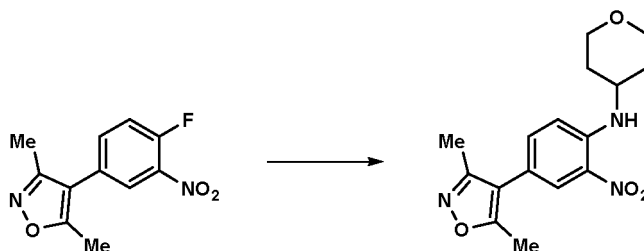
5

(*R*)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-*N*1-(1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)benceno-1,2-diamina (Intermedio C1)



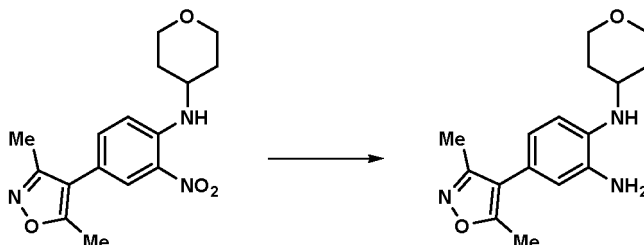
- 10 Se disolvió (*R*)-*N*-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-amina (5,2 g, 13,67 mmol) en THF/agua (1:1, 400 ml), después se añadieron amoníaco acuoso concentrado (10,65 ml, 273 mmol) y ditionito sódico (23,80 g, 137 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 1 h. Las capas se separaron y los extractos acuosos se extrajeron con EtOAc (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar (*R*)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-*N*1-(1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)benceno-1,2-diamina (3,89 g, 72 %) en forma de una espuma de color rosa; Tr 1,68 min (método 2);  $m/z$  351 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

***N*-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)tetrahydro-2*H*-piran-4-amina (B2)**



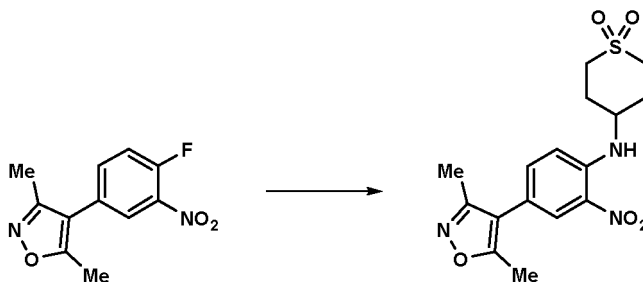
- 20 Se disolvió tetrahydro-2*H*-piran-4-amina (2,63 ml, 25,4 mmol) en THF seco (10 ml, 122 mmol) y TEA (8,85 ml, 63,5 mmol) y se enfrió a 0 °C. se añadió 4-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,5-dimetilisoxazol **Intermedio A** (5 g, 21,17 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. Se añadió más cantidad de amina/base (1/2 equivalente molar) y se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml), El sólido formado se filtró al vacío, se lavó con agua (50 ml) e isohexano (100 ml) y se secó al vacío para dar *N*-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)tetrahydro-2*H*-piran-4-amina (6,5 g, 96 %) en forma de un sólido de color naranja brillante; Tr 2,13 min (método 2);  $m/z$  318 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

30 **4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)benceno-1,2-diamina (C2)**



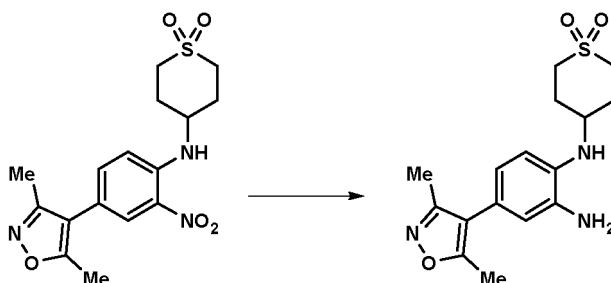
- 35 Se añadió ditionito sódico (75 g, 431 mmol) a una solución de *N*-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)tetrahydro-2*H*-piran-4-amina (13,1 g, 40,9 mmol) y amoníaco concentrado (32 ml, 822 mmol) en THF/agua (1:1, 200 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (200 ml) y salmuera (100 ml), las fases se separaron y los extractos orgánicos se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío para dar una espuma pegajosa de color rosa. La espuma se suspendió en éter dietílico (150 ml) durante una noche y después se recogió por filtración para producir 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)benceno-1,2-diamina (8,57 g, 70 %) en forma de un sólido de color rosa; Tr 0,83 min (método 1);  $m/z$  288 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

40

**N-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)tetrahidro-2H-piran-4-amina (B3)**

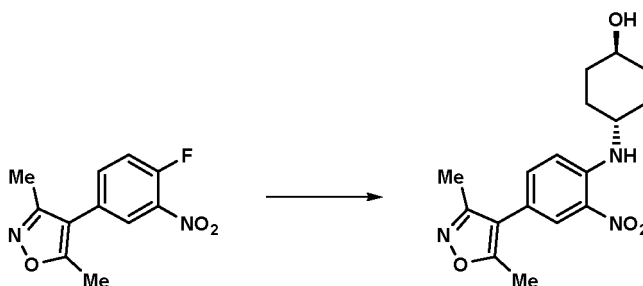
- 5 A una mezcla de 4-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,5-dimetilisoxazol (6,60 g, 27,9 mmol) y 1,1-dióxido 4-aminotetrahydro-2H-tioperano (5 g, 33,5 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió TEA (8,56 ml, 61,4 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 18 h y después se inactivó en agua enfriada con hielo (200 ml). El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua para proporcionar 1,1-dióxido de 4-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)tetrahidro-2H-tioperano (10,2 g, 92 %) en forma de un sólido de color naranja brillante; Tr 1,91 min (método 1); m/z 366 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

10

**1,1-dióxido de 4-((2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)tetrahidro-2H-tioperano (C3)**

- 15 Se añadió 1,1-dióxido de 4-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)tetrahidro-2H-tioperano (10,2 g, 27,9 mmol) a una solución de ditionito sódico (48,6 g, 279 mmol) e hidróxido de amonio (78 ml, 558 mmol) en THF (150 ml) y agua (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h, y después se concentró al vacío para retirar los extractos orgánicos. La capa acuosa restante (que contenía la presencia de sólido) se filtró al vacío, se lavó con agua (2 x 100 ml) y se concentró a sequedad. El sólido se transfirió a un matraz y se trituró con éter. La filtración y la concentración a sequedad proporcionaron 1,1-dióxido de 4-((2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)tetrahidro-2H-tioperano (4,94 g, 48 %) en forma de un sólido de color beige claro; Tr 1,24 min (método 1); m/z 336 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

20

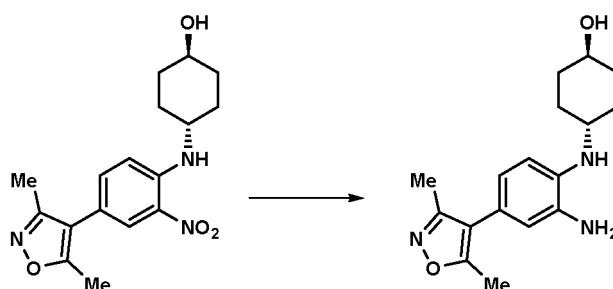
**(1r,4r)-4-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)ciclohexan-1-ol (B4)**

25

- 4-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,5-dimetilisoxazol (32,6 g, 138 mmol), *trans*-4-aminociclohexanol (18,5 g, 160,6 mmol) y carbonato potásico (40 g, 289 mmol) se calentaron a reflujo en acetonitrilo (500 ml) durante 3 h. La mezcla se diluyó gota a gota con agua (2 l) mientras se agitaba vigorosamente. El precipitado resultante se recogió por filtración para producir (1r,4r)-4-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)ciclohexanol (56,5 g, 99 %) en forma de un sólido de color naranja brillante; Tr 2,00 min (método 1); m/z 332 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

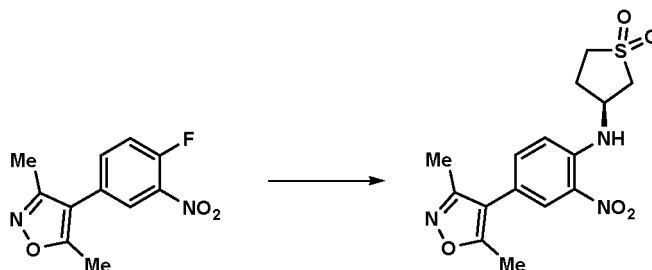
30

**(1r,4r)-4-((2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)ciclohexan-1-ol (C4)**



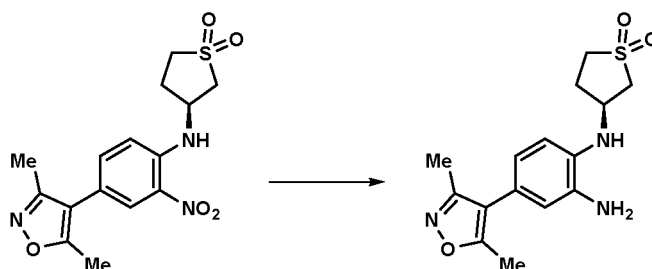
Se añadió lentamente ditionito sódico (300 g, 1465 mmol) en tres porciones (aprox. 100 g) a una mezcla de (1*r*,4*r*)-4-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)ciclohexanol (56 g, 135 mmol), amoniaco concentrado (110 ml, 2825 mmol), THF/agua (1:1, 1 l) y después se agitó a temperatura ambiente durante un total de 40 minutos. La mezcla se diluyó con agua (2 l) y después el precipitado se recogió por filtración para producir un sólido de color rosa. El sólido se co-evaporó en acetonitrilo (500 ml) para proporcionar (1*r*,4*r*)-4-((2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)ciclohexan-1-ol (33 g, 80 %) en forma de un sólido de color rosa; Tr 1,05 min (método 1); m/z 302 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

#### 1,1-dióxido de (S)-3-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)tetrahidrotiofeno (B5)



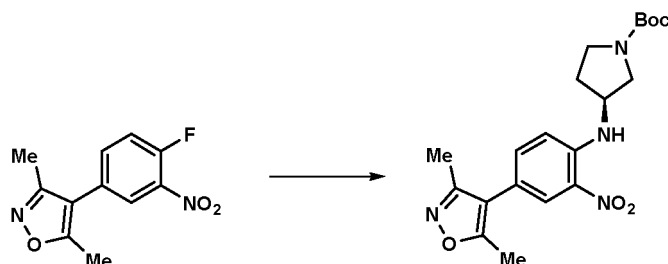
Una mezcla de 4-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,5-dimetilisoxazol (2,92 g, 12,35 mmol) y 1,1-dióxido de (S)-3-aminotetrahidrotiofeno (1,67 g, 12,35 mmol) se agitó en THF seco (20 ml) y se añadió TEA (6,89 ml, 49,4 mmol). La reacción se agitó a TA durante 72 h, y después se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml). Precipitó un sólido que se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua para proporcionar, después de la filtración, 1,1-dióxido de (S)-3-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)tetrahidrotiofeno (B5) (4,47 g, 100 %) en forma de un sólido de color naranja brillante; Tr 1,88 min (método 1); m/z 352 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

#### 1,1-dióxido de (S)-3-((2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)tetrahidrotiofeno (C5)



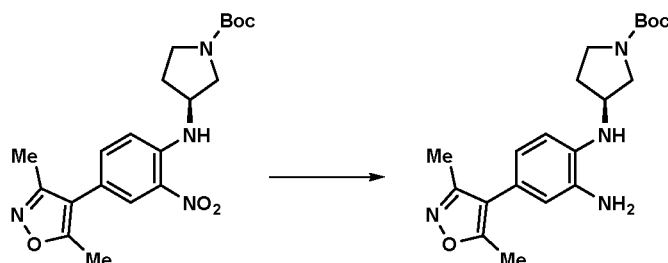
Se disolvió 1,1-dióxido de (S)-3-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)tetrahidrotiofeno (3,42 g, 9,73 mmol) en agua (150 ml) y THF (150 ml). Se añadieron una solución de hidróxido de amonio (7,58 ml, 195 mmol) y ditionito sódico (16,95 g, 97 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 2 h. Se añadió EtOAc (200 ml), y la mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se lavó secuencialmente con NaOH 1 M (2 x 200 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido de color blanquecino, que se trituró con éter y se recogió por filtración para proporcionar 1,1-dióxido de (S)-3-((2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)tetrahidrotiofeno (1,4 g, 42 %) en forma de un sólido esponjoso de color rosa claro; Tr 1,26 min (método 1); m/z 322 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

#### (S)-3-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (B6)



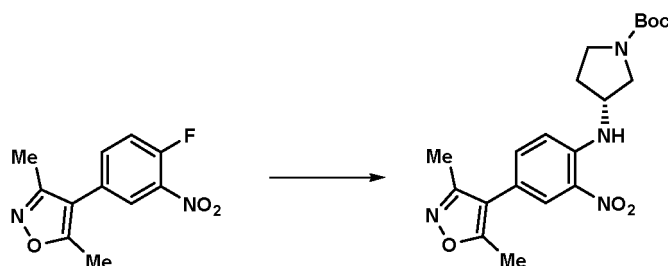
Una mezcla de 4-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,5-dimetilisoxazol (6,34 g, 26,8 mmol) y 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (5 g, 26,8 mmol) se agitó en THF seco (100 ml) y se añadió TEA (11,23 ml, 81 mmol). La reacción se agitó a 40 °C durante 72 h, después se calentó a 50 °C y se agitó durante 18 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (300 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío para proporcionar 3-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (11,57 g, 99 %) en forma de un aceite espeso de color naranja; Tr 1,26 min (método 1); m/z 322 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(S)-3-((2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (C6)**



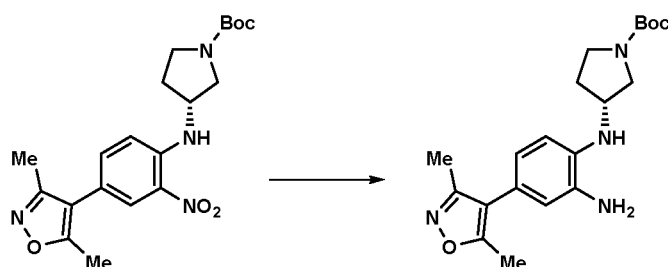
Se disolvió 3-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (10,8 g, 26,8 mmol) en agua (500 ml) y THF (500 ml). Se añadieron amoníaco concentrado (20,90 ml, 537 mmol) y ditionito sódico (46,7 g, 268 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 18 h. Se añadió EtOAc (500 ml), y la mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se lavó secuencialmente con NaOH 1 M (400 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido de color blanquecino. El material se trituró con éter y se recogió por filtración. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un sólido ligeramente esponjoso de color blanquecino. Después de los análisis por LCMS y RMN, el material triturado y el material obtenido del filtrado se combinaron para proporcionar 3-((2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (7,64 g, 76 %) en forma de un sólido esponjoso de color blanquecino; Tr 1,98 min (método 1); m/z 273 (M-Boc+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(R)-3-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (B6)**



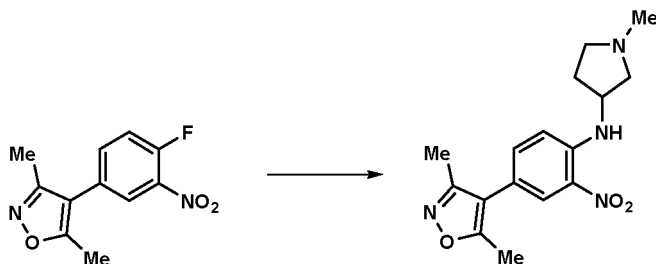
Una mezcla de 4-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,5-dimetilisoxazol (10 g, 42,3 mmol) y 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (7,89 g, 42,3 mmol) se agitó en THF seco (100 ml) y se añadió TEA (17,70 ml, 127 mmol). La reacción se agitó a TA durante 18 h, después se calentó a 40 °C y se agitó durante 72 h, después se calentó a 50 °C y se agitó durante 18 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (300 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío para proporcionar 3-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)pirrolidina -1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (17,85 g, 96 %) en forma de un aceite espeso de color naranja; Tr 2,55 min (método 1); m/z 403 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(R)-3-((2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (C6)**



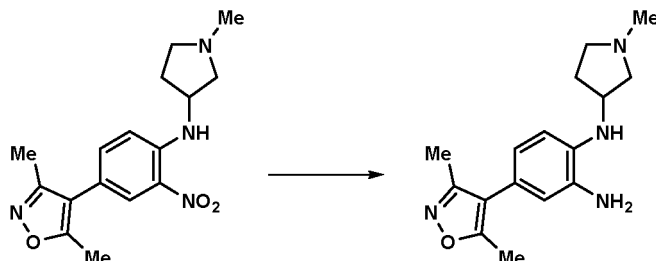
Se disolvió 3-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (17,04 g, 42,3 mmol) en THF/agua (1:1, 1 l). Se añadieron amoniaco (33,0 ml, 847 mmol) y ditionito sódico (73,7 g, 423 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 18 h. Se añadió EtOAc (500 ml), y la mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se lavó secuencialmente con NaOH 1 M (400 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido esponjoso de color melocotón claro. El material se trituró con éter y se recogió por filtración. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar una espuma ligera. El material triturado y el material obtenido del filtrado se combinaron para proporcionar 3-((2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (13,58 g, 85 %) en forma de un sólido esponjoso de color melocotón claro; Tr 1,98 min (método 1); m/z 273 (M-Boc+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

#### N-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)-1-metilpirrolidin-3-amina (B7)



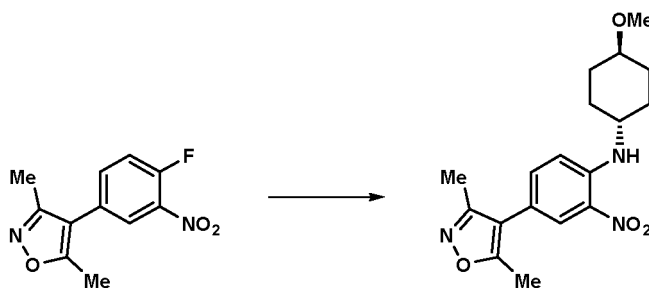
Se añadió 1-metilpirrolidin-3-amina (1,060 g, 10,58 mmol) a una suspensión de 1-metilpirrolidin-3-amina, *bis*-clorhidrato (2,75 g, 15,88 mmol) en DIPEA (8,32 ml, 47,6 mmol) y THF (30 ml, 366 mmol) y se agitó y se sonicó durante 15 min. A la suspensión se le añadió una solución de 4-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,5-dimetilisoxazol (2,5 g, 10,58 mmol) en DMF (5 ml, 64,6 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 20 h y después durante otras 20 h a 70 °C. Se añadió más cantidad de 1-Metilpirrolidin-3-amina (1,060 g, 10,58 mmol) y se agitó durante 5 h. Se añadió más cantidad de DMF (10 ml, 129 mmol) y se agitó durante 20 h más. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La solución se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. La goma residual se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 180 g, EtOAc al 0-100 % en DCM, seguido de 0-50 % de (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> (80:20:1) en DCM, cargado en DCM) para dar N-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)-1-metilpirrolidin-3-amina **Intermedio B7** (2,5 g, 75 %); Tr 1,10 min (método 1); m/z 317 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

#### 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N<sup>1</sup>-(1-metilpirrolidin-3-il)bencono-1,2-diamina (C7)



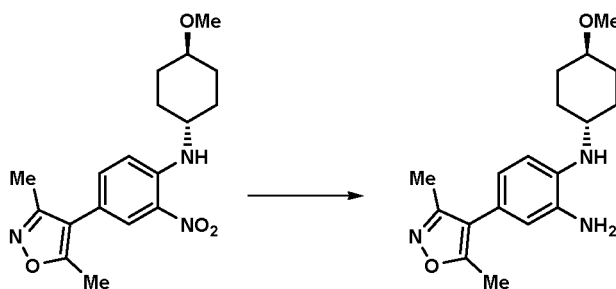
El Intermedio B7 (2,5 g, 7,90 mmol) y amoniaco concentrado (5 ml, 128 mmol) se disolvieron en THF/agua (1:1, 150 ml). Se añadió ditionito sódico (13,76 g, 79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N<sup>1</sup>-(1-metilpirrolidin-3-il)bencono-1,2-diamina **Intermedio C7** (1,8 g, 77 %) en forma de un sólido de color beige; Tr 0,31 min (método 1); m/z 287 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

#### 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexil)-2-nitroanilina (B8)



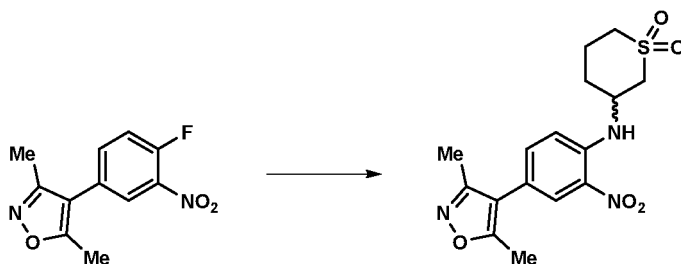
5 Se disolvió 4-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,5-dimetilisoxazol (0,609 g, 2,58 mmol) en THF seco (20 ml) y TEA (1,079 ml, 7,74 mmol). Se añadió (1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexanamina (0,4 g, 3,10 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C y se dejó en agitación a ta durante 84 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío (destilando azeotrópicamente con acetonitrilo) para proporcionar la 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexil)-2-nitroanilina en bruto (1,1 g, 3,12 mmol, >100 %), que se usó sin purificación en la siguiente etapa; Tr 2,40 min (método 1); *m/z* 346 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

#### 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-*N*'-((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexil)benzeno-1,2-diamina (C8)



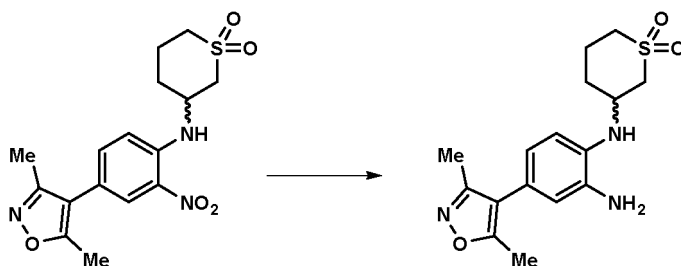
15 Se disolvió 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexil)-2-nitroanilina (0,89 g, 2,58 mmol) en agua (50 ml) y THF (50 ml). Se añadieron amoniaco concentrado (2,0 ml, 51,5 mmol) y ditionito sódico (4,49 g, 25,8 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 2 h. Se añadió EtOAc (250 ml), la mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se lavó secuencialmente con NaOH 1 M (150 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se pasó a través de un cartucho de separación de fases y se concentró al vacío para proporcionar 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-*N*'-((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexil)benzeno-1,2-diamina (680 mg, 81 %) en forma de un sólido de color naranja; Tr 1,24 min (método 1); *m/z* 316 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

#### 1,1-dióxido de 3-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)tetrahidro-2*H*-tiopirano (B9)



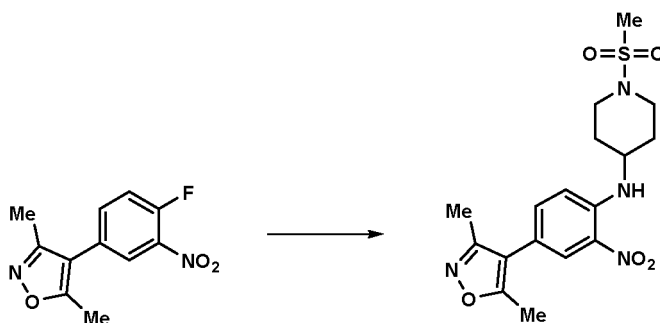
25 Se disolvió 4-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,5-dimetilisoxazol (2 g, 8,47 mmol) en THF seco (50 ml) y TEA (4,72 ml, 33,9 mmol). Se añadió clorhidrato de 1,1-dióxido de 3-amino-2-tetrahidro-2*H*-tiopirano (1,89 g, 10,16 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C y se dejó en agitación a ta durante 84 h. Se añadió DMF (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 18 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (200 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío (destilando azeotrópicamente con acetonitrilo) para proporcionar 1,1-dióxido de 3-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)tetrahidro-2*H*-tiopirano (3,6 g, 8,37 mmol, 99 %) en forma de un sólido de color naranja; Tr 1,93 min (método 1); *m/z* 366 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

#### 1,1-Dióxido de 3-((2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)tetrahidro-2*H*-tiopirano (C9)



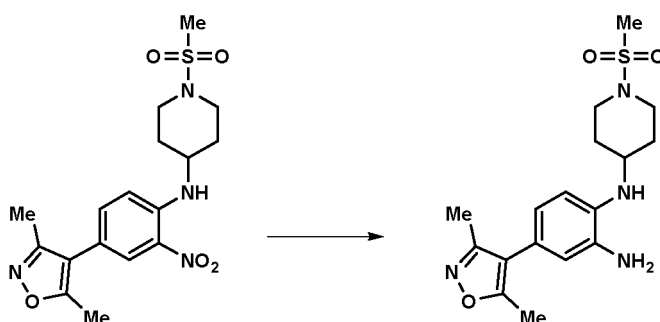
Se disolvió 1,1-dióxido de 3-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)tetrahidro-2H-tioperano (3,09 g, 8,46 mmol) en THF/agua (1:1, 400 ml). Se añadieron amoniaco concentrado (6,59 ml, 169 mmol) y ditionito sódico (14,72 g, 85 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 2 h. Se añadió EtOAc (500 ml), la mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se lavó secuencialmente con NaOH 1 M (400 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se pasó a través de un cartucho PhaseSep® y se concentró al vacío para proporcionar 1,1-dióxido de 3-((2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)tetrahidro-2H-tioperano (1,80 g, 62 %) en forma de una espuma de color blanquecino; Tr 1,31 min (método 1); m/z 336 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

#### N-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)-1-(metilsulfonyl)piperidin-4-amina (B10)



Se disolvió 4-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,5-dimetilisoxazol (2 g, 8,47 mmol) en THF seco (50 ml) y TEA (4,72 ml, 33,9 mmol). Se añadió clorhidrato de 1-(metilsulfonyl)piperidin-4-amina (2,182 g, 10,16 mmol) se y la reacción se calentó a 60 °C y se dejó en agitación a ta durante 84 h. Se añadió DMF (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 18 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (200 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío (destilando azeotrópicamente con acetonitrilo) para proporcionar N-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)-1-(metilsulfonyl)piperidin-4-amina (4,67 g, 11,72 mmol, rendimiento del 138 %) en forma de un sólido de color naranja, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa; Tr 2,11 min (método 1); m/z 395 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

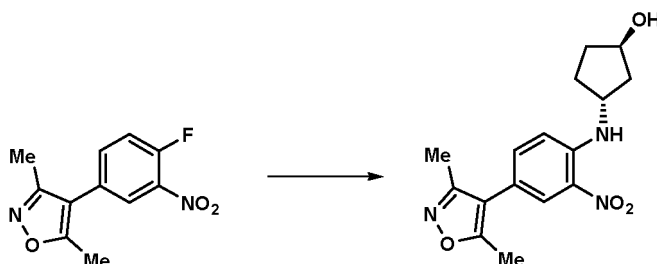
#### 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N<sup>1</sup>-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)benzeno-1,2-diamina (C10)



Se disolvió N-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)-1-(metilsulfonyl)piperidin-4-amina (3,34 g, 8,47 mmol) en agua (200 ml) y THF (200 ml). Se añadieron amoniaco concentrado (6,59 ml, 169 mmol) y ditionito sódico (14,74 g, 85 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 2 h. Se añadió EtOAc (500 ml), la mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se lavó secuencialmente con NaOH 1 M (400 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se pasó a través de un cartucho de separación de fases y se concentró al vacío para proporcionar 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N1-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)benzeno-1,2-diamina (1,97 g, 4,97 mmol, rendimiento del 58,7 %) en forma de una espuma de color blanquecino; Tr 1,35 min (método 1); m/z 365 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

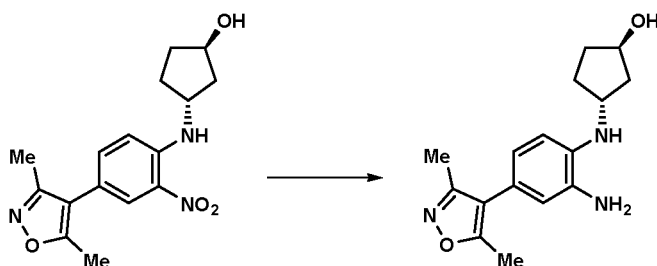
#### (1R,3R)-3-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)ciclopentan-1-ol (B11)





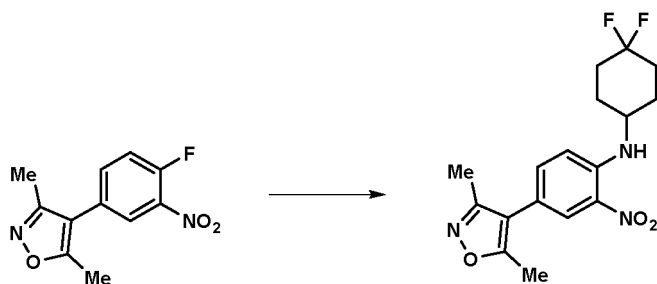
5 4-(4-Fluoro-3-nitrofenil)-3,5-dimetilisoxazol (1,14 g, 4,84 mmol), clorhidrato de (1*r*,3*r*)-3-aminociclopentanol (1,0 g, 7,27 mmol) y TEA (2,4 ml, 16,96 mmol) se calentaron a reflujo en THF (17,47 ml, 213 mmol) durante 18 h. La mezcla se enfrió a TA y se concentró al vacío/preadsorbió sobre sílice. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre el Companion (columna de 40 g, EtOAc al 50-100 %/isohexano) proporcionó (1*r*,3*r*)-3-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)ciclopentanol (0,66 g, 40 %) en forma de un sólido de color naranja; Tr 1,94 min (método 1); m/z 318 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

10 **(1*R*,3*R*)-3-((2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)ciclopentan-1-ol (C11)**



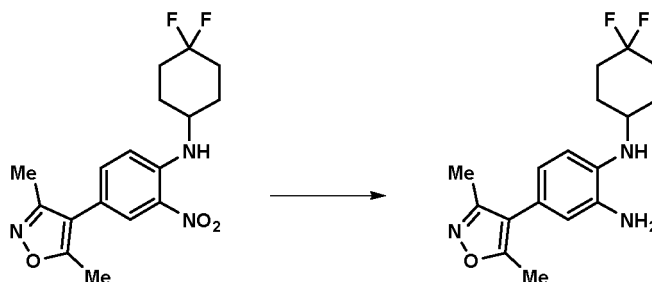
15 (1*R*,3*R*)-3-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)ciclopentanol (0,66 g, 2,080 mmol) y amoniaco concentrado (1,296 ml, 33,3 mmol) se disolvieron en THF/agua (40 ml). Se añadió ditionito sódico (3,62 g, 20,80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 h. Se añadió EtOAc (200 ml), y la mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se lavó secuencialmente con NaOH 1 M (50 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se pasó a través de un cartucho PhaseSep<sup>®</sup> y se concentró al vacío para proporcionar (1*R*,3*R*)-3-((2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)ciclopentan-1-ol (0,45 g, 1,535 mmol, rendimiento del 73,8 %) en forma de un sólido de color púrpura; Tr 1,06 min (método 1); m/z 288 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**N-(4,4-difluorociclohexil)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitroanilina (B12)**



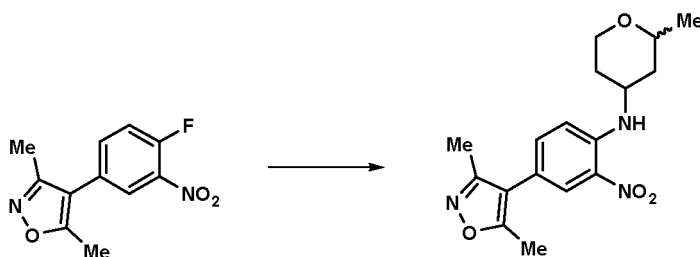
25 4-(4-Fluoro-3-nitrofenil)-3,5-dimetilisoxazol (4,0 g, 16,77 mmol), Clorhidrato de 4,4-difluorociclohexanamina (3,0 g, 17,48 mmol) y carbonato potásico (7,0 g, 50,6 mmol) se calentaron a reflujo en acetonitrilo (60 ml) durante 2 h. Se añadieron clorhidrato de 4,4-difluorociclohexanamina (3,0 g, 17,48 mmol) y carbonato potásico (7,0 g, 50,6 mmol) y la mezcla se calentó durante 4 h más. La mezcla se enfrió, después se diluyó con agua (200 ml) y se filtró para producir N-(4,4-difluorociclohexil)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitroanilina (5,85 g, 98 %) en forma de un sólido cristalino de color naranja; Tr 1,67 min (método 1); m/z 352 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**N<sup>1</sup>-(4,4-difluorociclohexil)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencono-1,2-diamina (C12)**



Se añadió ditionito sódico (38,5 g, 188 mmol) a una mezcla de *N*-(4,4-difluorociclohexil)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitroanilina (5,85 g, 16,48 mmol), amoníaco concentrado (15 ml, 385 mmol), THF/agua (1:1, 120 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se diluyó con agua (250 ml) y después se filtró para producir *N*'-(4,4-difluorociclohexil)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzeno-1,2-diamina (4,1 g, rendimiento del 70 %); Tr 1,27 min (método 1); m/z 322 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

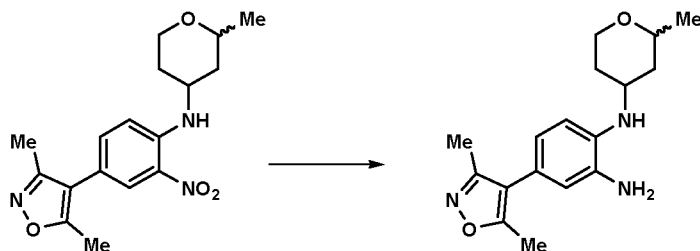
#### *N*-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina (B13)



Una solución de 2-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina (1,024 g, 8,89 mmol), DIPEA (2,59 ml, 14,82 mmol) y 4-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,5-dimetilisoxazol (1,75 g, 7,41 mmol) en THF (40 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío/preadsorbió sobre sílice. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 40 g, EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar *N*-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina (1,76 g, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo; Tr 2,27 min (método 1); m/z 332 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

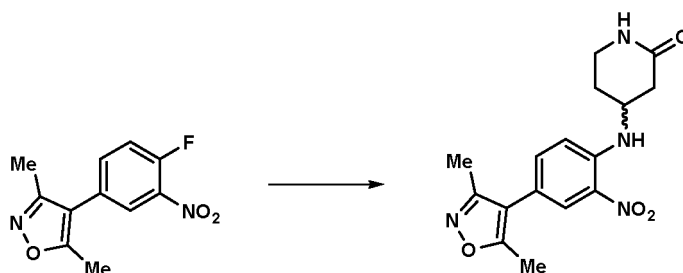
El producto se analizó por LCMS (Agilent, X-Select, Waters X-Select C18, 2,5 μm, 4,6 x 30 mm, Método ácido (ácido fórmico al 0,1 %) de 4 min, MeCN al 5-95 %/agua): 1576-41-P, m/z 332,2 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); a 2,27 min, pureza del 99 % @ 254 nm, La <sup>1</sup>H RMN (*d*<sub>6</sub>-DMSO) era coherente con la estructura del producto como una mezcla 9:1 de diastereómeros,

#### 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-*N*'-(2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)benzeno-1,2-diamina (C13)



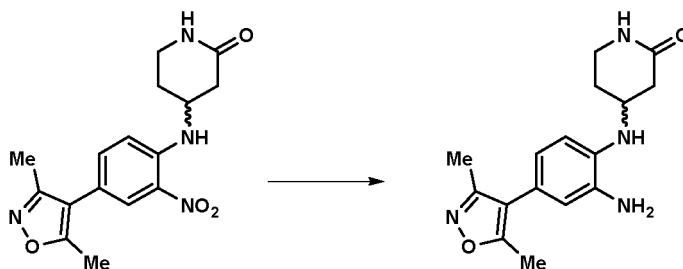
Se disolvió *N*-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina (1,66 g, 5,01 mmol) en THF (71,0 ml, 867 mmol). Se añadieron agua (68,2 ml, 3787 mmol), amoníaco (3,90 ml, 100 mmol) y ditionito sódico (8,72 g, 50,1 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 2 h. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-*N*'-(2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)benzeno-1,2-diamina (1,45 g, rendimiento del 85 %) en forma de un aceite de color amarillo; Tr 1,55 min (método 1); m/z 302 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); La <sup>1</sup>H RMN (*d*<sub>6</sub>-DMSO) era coherente con la estructura del producto en forma de una mezcla 9:1 de diastereómeros.

#### 4-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)piperidin-2-ona (B14)



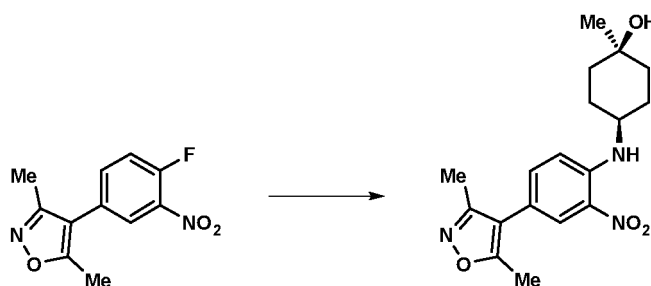
A una solución de 4-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,5-dimetilisoxazol (1,3 g, 5,50 mmol) en tetrahidrofurano (26,6 ml) y DIPEA (1,923 ml, 11,01 mmol) se le añadió 4-aminopiperidin-2-ona (0,942 g, 8,26 mmol). La reacción se agitó a 70 °C durante 48 h. La reacción se enfrió a TA. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo de color naranja se repartió entre EtOAc (100 ml), DCM (100 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (100 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con más cantidad de DCM (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La solución se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. el sólido de color naranja residual se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 24 g, EtOAc al 0-100 % en DCM) y después MeOH al 0-10 % en DCM, cargado sobre sílice) para dar 4-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)piperidin-2-ona (1,0 g, 54 %) en forma de una espuma naranja; Tr 1,66 min (método 1); m/z 331 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

#### 4-((2-Amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)piperidin-2-ona (C14)



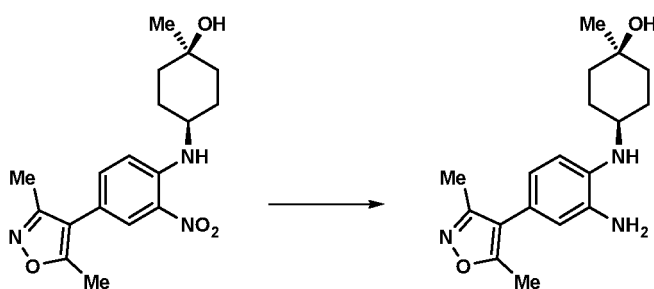
4-((4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)piperidin-2-ona (1,0 g, 3,03 mmol) y amoniaco concentrado (1,886 ml, 48,4 mmol) se disolvieron en THF/agua (1:1, 58 ml). Se añadió ditionato sódico (6,24 g, 30,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA. Después de 1 h de agitación, las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar 4-((2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)piperidin-2-ona (0,67 g, 71 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 1,41 min (método 1); m/z 301 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

#### (1*s*,4*s*)-4-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)-1-metilciclohexan-1-ol (B15)



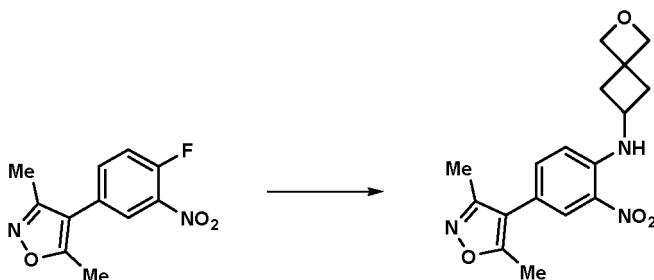
4-(4-Fluoro-3-nitrofenil)-3,5-dimetilisoxazol (750 mg, 3,18 mmol), (1*s*,4*s*)-4-amino-1-metilciclohexanol (500 mg, 3,87 mmol) y carbonato potásico (600 mg, 4,34 mmol) se calentaron a reflujo en acetonitrilo (10 ml) durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y después el precipitado se recogió por filtración. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 40 g, EtOAc al 0-50 %/isohexano) para proporcionar (1*s*,4*s*)-4-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)-1-metilciclohexanol (855 mg, 74 %) en forma de un sólido de color naranja; Tr 2,15 min (método 1); m/z 346 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

#### (1*s*,4*s*)-4-((2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)-1-metilciclohexan-1-ol (C15)



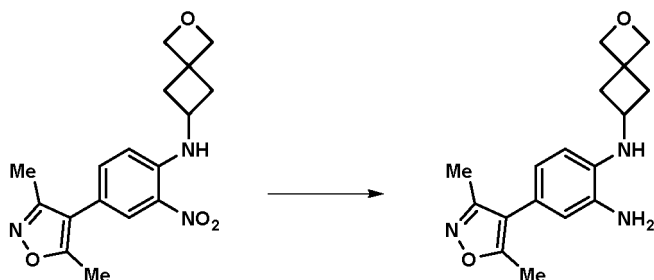
Se añadió ditionito sódico (5 g, 24,41 mmol) a una mezcla de (1*s*,4*s*)-4-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)-1-metilciclohexanol (844 mg, 2,444 mmol), amoniaco concentrado (2 ml, 51,4 mmol), THF/agua (1:1 12 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con salmuera (100 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml) y después con diclorometano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se agitó en etanol (15 ml) y agua (35 ml) con bicarbonato sódico (205 mg, 2,444 mmol) durante 15 minutos. El sólido se recogió por filtración para producir (1*s*,4*s*)-4-((2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)-1-metilciclohexanol (574 mg, 73 %) en forma de un sólido de color rosa; Tr 1,28 min (método 1); m/z 316 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**N-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)-2-oxaespiro[3,3]heptan-6-amina (B16)**



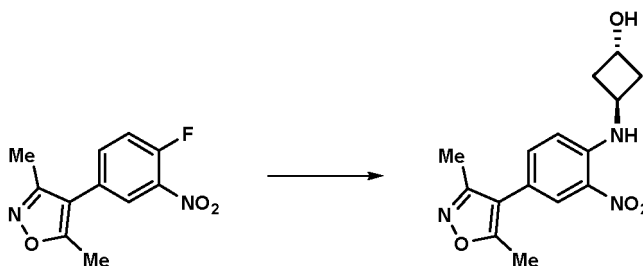
4-(4-Fluoro-3-nitrofenil)-3,5-dimetilisoxazol (1,435 g, 6,08 mmol) y clorhidrato de 2-oxaespiro[3,3]heptan-6-amina (1 g, 6,68 mmol) se disolvieron en dimetilformamida seca (20 ml). Se añadió TEA (2,54 ml, 18,23 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C y se dejó en agitación a ta durante 3 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío y después se destilaron azeotrópicamente con acetonitrilo para proporcionar N-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)-2-oxaespiro[3,3]heptan-6-amina (2,58 g, >rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color naranja, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa; Tr 2,14 min (método 1); m/z 330 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N<sup>1</sup>-(2-oxaespiro[3,3]heptan-6-il)benzeno-1,2-diamina (C16)**



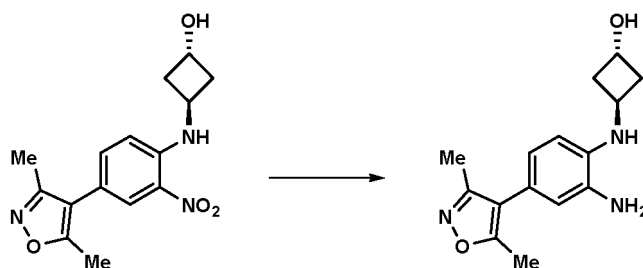
Se disolvió N-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)-2-oxaespiro[3,3]heptan-6-amina (2,00 g, 6,07 mmol) en una mezcla de THF/agua (1:1,300 ml). Se añadió ditionito sódico (10,57 g, 60,7 mmol) seguido de amoniaco concentrado (4,73 ml, 121 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 min. Se añadió EtOAc (200 ml), y la mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se lavó secuencialmente con NaOH 1 M (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se pasó a través de un cartucho PhaseSep® y se concentró al vacío para proporcionar 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N<sup>1</sup>-(2-oxaespiro[3,3]heptan-6-il)benzeno-1,2-diamina (1,47 g, 4,76 mmol, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color rosa claro; Tr 1,35 min (método 1); m/z 300 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(1*r*,3*r*)-3-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)ciclobutan-1-ol (B17)**



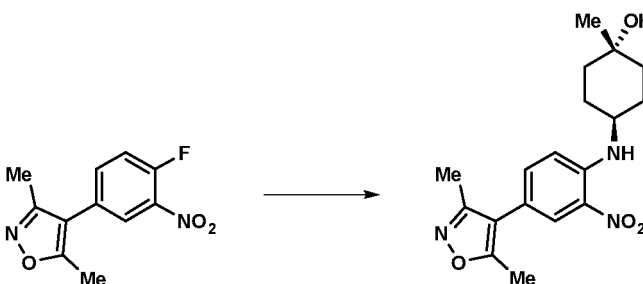
5 Se disolvió 4-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,5-dimetilisoxazol (8,69 g, 36,8 mmol) en dimetilformamida seca (50 ml) y TEA (20,51 ml, 147 mmol). Se añadió clorhidrato de (1r,3r)-3-aminociclobutanol (5 g, 40,5 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C y se dejó en agitación a TA durante 18 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (300 ml). El precipitado se recogió para proporcionar (1r,3r)-3-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)ciclobutanol (11,16 g, 98 %) en forma de un sólido de color naranja; Tr 1,89 min (método 1); m/z 304 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

10 **(1r,3r)-3-((2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)ciclobutan-1-ol (C17)**



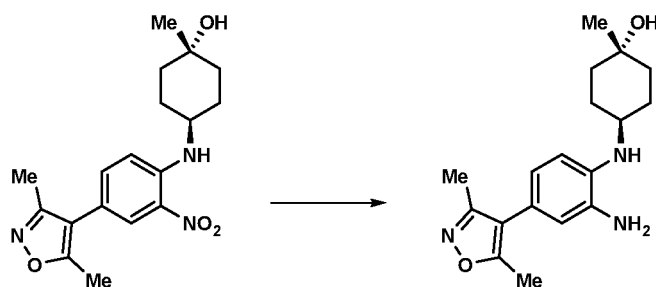
15 Se disolvió (1r,3r)-3-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)ciclobutanol (11,16 g, 36,8 mmol) en una mezcla de THF/agua (1:1, 800 ml). Se añadió ditionato sódico (64,1 g, 368 mmol) seguido de amoníaco concentrado, solución al 28 % (28,7 ml, 736 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. Se añadió EtOAc (1 l), seguido de NaOH 1 M (500 ml). Después de agitar durante 5 min, se dejó que las capas se separaran y la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se agitó vigorosamente con salmuera (500 ml), se dejó que se separara, después se recogió y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se retiró al vacío y el residuo se trituró con éter (200 ml) para proporcionar (1r,3r)-3-((2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)ciclobutanol (7,07 g, 70 %) en forma de un sólido de color beige; Tr 1,09 min (método 1); m/z 274 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(1r,4r)-4-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)-1-metilciclohexan-1-ol (B18)**



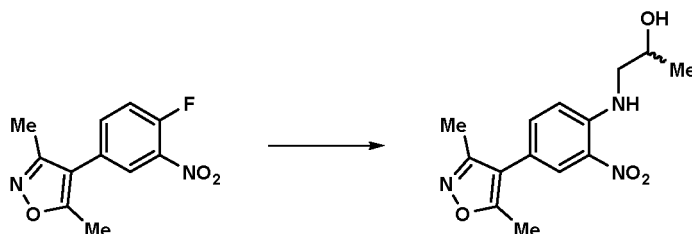
25 4-(4-Fluoro-3-nitrofenil)-3,5-dimetilisoxazol (1,618 g, 6,85 mmol), (1r,4r)-4-amino-1-metilciclohexanol (1,0 g, 7,74 mmol) y carbonato potásico (1,638 g, 11,85 mmol) se calentaron a reflujo en acetonitrilo (20,75 ml) durante 1 h. La reacción se enfrió a TA y se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y después el precipitado de color naranja se recogió por filtración. El producto en bruto (aprox. 4 g en forma de un sólido húmedo) se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 24 g, EtOAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar (1r,4r)-4-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)-1-metilciclohexanol (2,0 g, 79 %) en forma de un sólido de color naranja; Tr 2,10 min (método 1); m/z 346 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

35 **(1r,4r)-4-((2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)-1-metilciclohexan-1-ol (C18)**



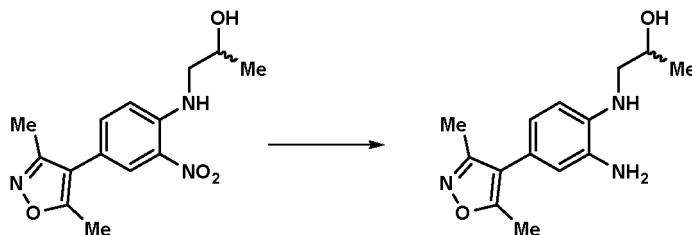
Se añadió ditionito sódico (11,10 g, 53,9 mmol) a una mezcla de (1*r*,4*r*)-4-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)-1-metilciclohexanol (2,0 g, 5,39 mmol), amoniaco concentrado (4,09 ml, 105 mmol), THF/agua (1:1, 32,6 ml) y después se agitó a TA. El volumen de disolvente se duplicó debido a la pobre solubilidad. Después de 2 h, las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar (1*r*,4*r*)-4-((2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)-1-metilciclohexanol (1,45 g, 82 %) en forma de un sólido de color rosa-púrpura; Tr 1,10 min (método 1); m/z 316 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

#### 1-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)propan-2-ol (B19)



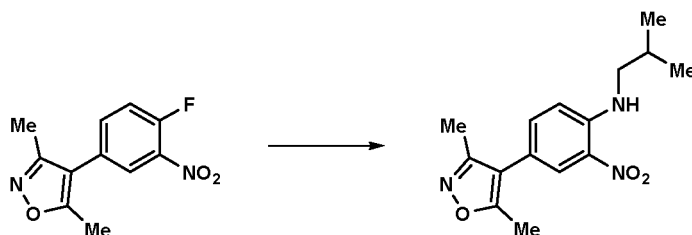
Se disolvió 4-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,5-dimetilisoxazol (4 g, 16,93 mmol) en THF seco (69,4 ml, 847 mmol) y TEA (7,08 ml, 50,8 mmol). Se añadió 1-aminopropan-2-ol (1,438 ml, 18,63 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C y se dejó en agitación a TA durante 18 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (300 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y después se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 1-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)propan-2-ol (4,90 g, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo; Tr 1,85 min (método 1); m/z 292 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

#### 1-((2-Amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)propan-2-ol (C19)



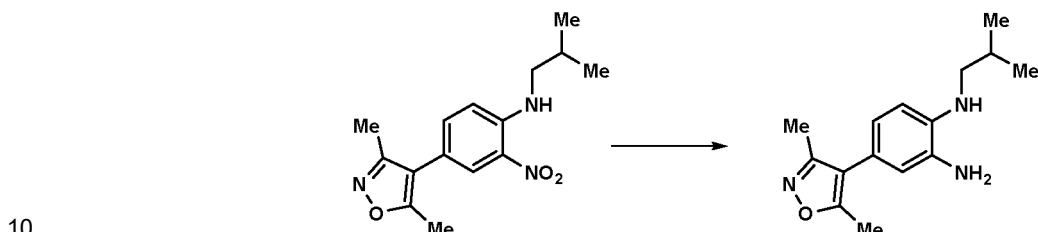
Se disolvió 1-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)propan-2-ol (4,9 g, 16,82 mmol) en una mezcla de THF/agua (1:1, 132 ml). Se añadió ditionito sódico (34,5 g, 168 mmol) seguido de amoniaco concentrado (13,10 ml, 336 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Se añadió EtOAc (200 ml), la mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se lavó secuencialmente con NaOH 1 M (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se pasó a través de un cartucho PhaseSep® y se concentró al vacío para proporcionar 1-((2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)propan-2-ol (3,7 g, 78 %) en forma de un sólido de color rojo; Tr 2,10 min (método 1); m/z 262 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

#### 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-*N*-isobutil-2-nitroanilina (B20)



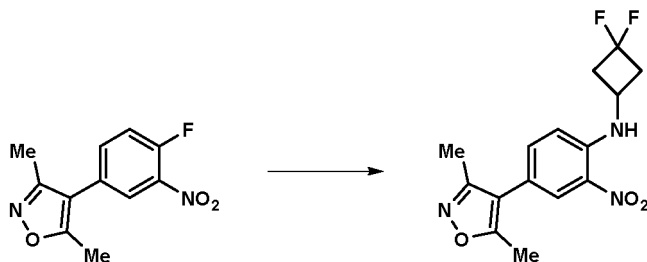
Una mezcla de 4-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,5-dimetilisoxazol (10 g, 42,3 mmol) y 2-metilpropan-1-amina (21,04 ml, 212 mmol) se agitó en THF seco (100 ml) y la reacción se agitó a TA durante 18 h y después se vertió en agua enfriada con hielo (300 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío para proporcionar 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-isobutil-2-nitroanilina (12,25 g, 100 %) en forma de un sólido de color naranja; Tr 2,64 min (método 1); m/z 290 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

#### 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N<sup>1</sup>-isobutilbenceno-1,2-diamina (C20)



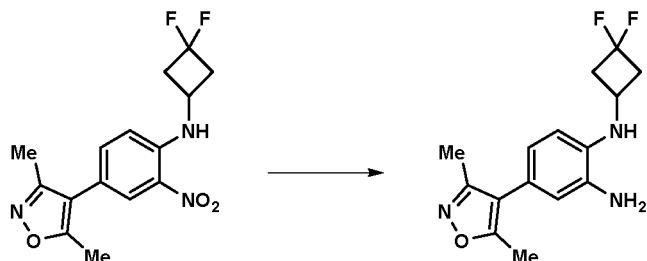
Se disolvió 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-isobutil-2-nitroanilina (12,25 g, 42,3 mmol) en una mezcla de THF/agua (1:1,800 ml). Se añadió ditionito sódico (73,7 g, 423 mmol) seguido de amoníaco concentrado (33,0 ml, 847 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. Se añadió EtOAc (1 l), seguido de NaOH 1 M (500 ml). Después de agitar durante 5 min, se dejó que las capas se separaran y la fase acuosa se retiró. La fase orgánica se agitó vigorosamente con salmuera (500 ml), se dejó que se separara, después se recogió y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se retiró al vacío y el residuo se trituró con éter (200 ml) para proporcionar 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N<sup>1</sup>-isobutilbenceno-1,2-diamina en forma de un sólido de color beige; Tr 1,09 min (método 1); m/z 274 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

#### 20 N-(3,3-difluorociclobutil)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitroanilina (B21)

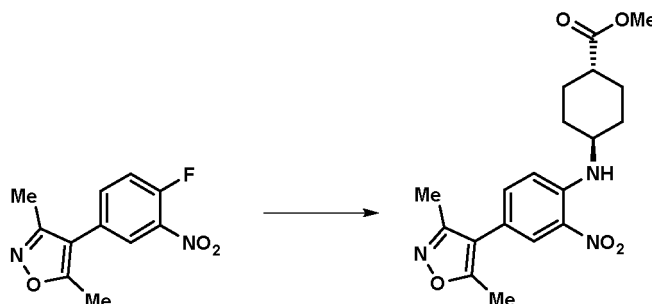


25 4-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,5-dimetilisoxazol (1,870 g, 7,92 mmol) y clorhidrato de 3,3-difluorociclobutanamina (1,25 g, 8,71 mmol) se disolvieron en dimetilformamida seca (20 ml). Se añadió TEA (3,31 ml, 23,75 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C y se dejó en agitación a ta durante 3 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío (destilando azeotrópicamente con acetonitrilo) para proporcionar N-(3,3-difluorociclobutil)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitroanilina (2,11 g, 5,94 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color naranja; Tr 2,42 min (método 1); m/z 324 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

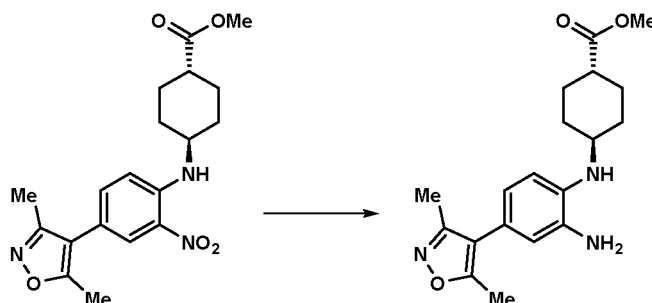
#### 35 N<sup>1</sup>-(3,3-difluorociclobutil)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benceno-1,2-diamina (C21)



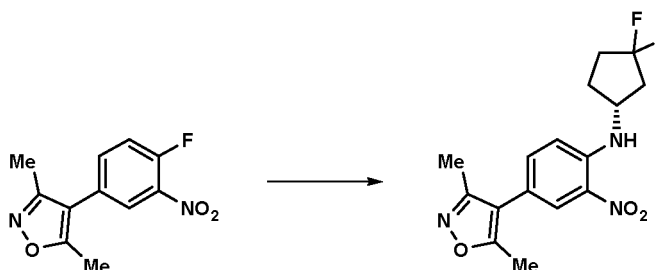
40 Se disolvió N-(3,3-difluorociclobutil)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitroanilina (2,10 g, 6,50 mmol) en una mezcla de THF/agua (1,1, 200 ml). Se añadió ditionato sódico (11,31 g, 65,0 mmol) seguido de amoníaco concentrado (5,06 ml, 130 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Se añadió EtOAc (200 ml), seguido de NaOH 1 M (150 ml). La mezcla se agitó vigorosamente y la fase acuosa se desechó. La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), después se recogió y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se retiró al vacío para proporcionar N<sup>1</sup>-(3,3-difluorociclobutil)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benceno-1,2-diamina (1,12 g, 58 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,84 min (método 1); m/z 294 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(1*r*,4*r*)-4-((4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)ciclohexano-1-carboxilato de metilo (B22)**

5 A una suspensión de clorhidrato de 4-aminociclohexanocarboxilato de (1*r*,4*r*)-metilo (3,4 g, 17,56 mmol) y DIPEA (7,67 ml, 43,9 mmol) en acetonitrilo (68,8 ml) se le añadió 4-(4-fluoro-3-nitrofenil)-3,5-dimetilisoxazol (4,56 g, 19,31 mmol). La reacción heterogénea se agitó a 75 °C durante 39 h. La reacción se enfrió a TA y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar una mezcla de aceite y sólido de color naranja (11 g). El sólido se trituró dos veces con Et<sub>2</sub>O (50 ml) y después con iso-hexanos (50 ml). El sólido se secó al vacío para dar 7,5 g de sólido que se cargó en seco y se purificó por cromatografía en columna (120 g, DCM/MeOH: 100/0 a 95/5) para dar 4-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)ciclohexanocarboxilato de (1*r*,4*r*)-metilo (4,29 g, 63 %) se aisló en forma de un sólido de color naranja; Tr 2,49 min (método 1); m/z 374 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**15 (1*r*,4*r*)-4-((2-Amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)ciclohexano -1-carboxilato de metilo (C22)**

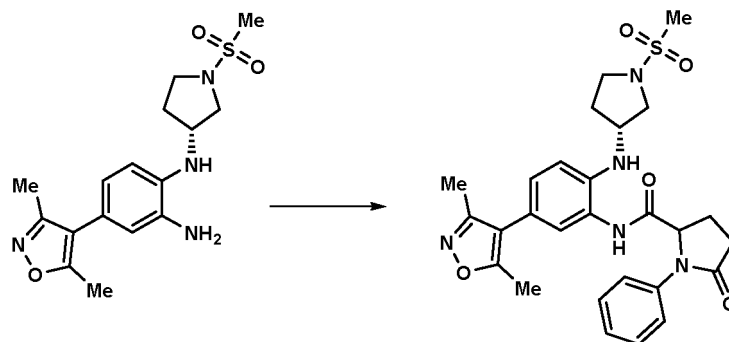
20 Se añadió ditionito sódico (23,68 g, 115 mmol) a una mezcla de 4-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)ciclohexanocarboxilato de (1*r*,4*r*)-metilo (4,29 g, 11,49 mmol), amoníaco concentrado (8,72 ml, 224 mmol), agua (34,8 ml) y THF (43,3 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar 4-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)ciclohexanocarboxilato de (1*r*,4*r*)-metilo (3,52 g, 87 %) en forma de un sólido en bruto de color rosa-rojo; Tr 1,49 min (método 1); m/z 344 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(*R*)-*N*<sup>1</sup>-(3,3-difluorociclopentil)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzeno-1,2-diamina (B23)****30 Ejemplos**

**Ejemplo 1:** 5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidin-2-ona

35 ***N*-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)amino)fenil)-5-oxo-1-fenilpirrolidin-2-carboxamida**

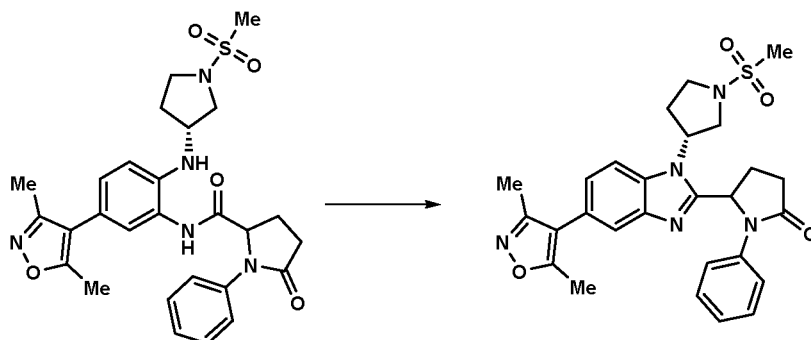




Se añadió HATU (110 mg, 0,289 mmol) a una solución del Intermedio C1 (100 mg, 0,254 mmol), ácido 5-oxo-1-fenilpirrolidin-2-carboxílico (55 mg, 0,268 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (55  $\mu$ l, 0,315 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera al 20 % (2 x 20 ml) y salmuera saturada (20 ml) y después se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, EtOAc al 50-100 %/DCM) para proporcionar *N*-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)amino)fenil)-5-oxo-1-fenilpirrolidin-2-carboxamida (87 mg, 63 %) en forma de una espuma incolora; Tr 1,78 min (método 1);  $m/z$  538 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> ( $\text{ES}^+$ ).

**5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidin-2-ona**

15

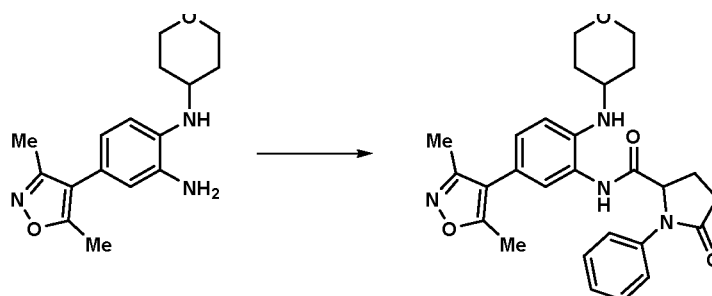


Se calentó *N*-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)amino)fenil)-5-oxo-1-fenilpirrolidin-2-carboxamida (135 mg, 0,251 mmol) a 80 °C en ácido acético (3 ml) durante 2,5 días. Los volátiles se retiraron a presión reducida y después el residuo se purificó por HPLC preparativa (Gilson, Ácido (ácido fórmico al 0,1 %), Ácido, Waters X-Select Prep-C18, 5  $\mu$ m, columna de 19 x 50 mm, MeCN al 15-40 % en agua) para proporcionar 5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidin-2-ona (15 mg, 11 %) en forma de un vidrio incoloro; Tr 1,77 min (método 1);  $m/z$  520 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> ( $\text{ES}^+$ );  $^1\text{H}$  RMN en  $\text{DMSO}-d_6$  7,75 (dt,  $J$  = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 7,65 (dd,  $J$  = 1,6; 0,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 7,31 (ddd,  $J$  = 8,8, 7,3, 1,8 Hz, 2H), 7,25 (dd,  $J$  = 8,5; 1,8 Hz, 1H), 7,09 (tc,  $J$  = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 6,06 (dd,  $J$  = 8,2; 2,3 Hz, 1H), 5,59 - 5,46 (m, 1H), 3,83 - 3,58 (m, 3H), 3,47 - 3,36 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,82 - 2,47 (m, 4H), 2,42 - 2,30 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,28 - 2,14 (m, 1H), 2,21 (s, 3H).

**Ejemplo 2:** 5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidin-2-ona

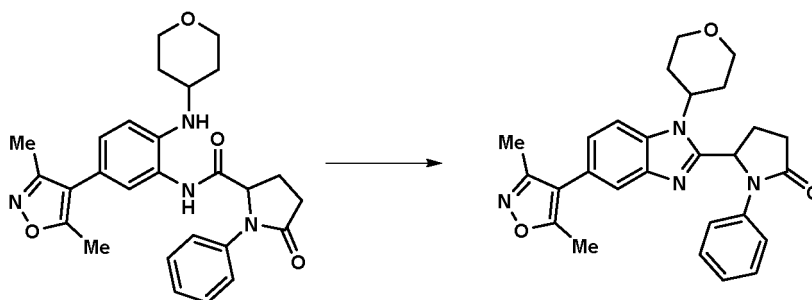
30

***N*-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)fenil)-5-oxo-1-fenilpirrolidin-2-carboxamida**



Se añadió HATU (125 mg, 0,329 mmol) a una solución del Intermedio C2 (99 mg, 0,331 mmol), ácido 5-oxo-1-fenilpirrolidin-2-carboxílico (70 mg, 0,341 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (70  $\mu$ l, 0,401 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana. La mezcla se añadió gota a gota a un matraz agitado rápidamente de agua (20 ml) y después el precipitado se recogió por filtración, lavando con agua (2 x 3 ml), para producir *N*-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)fenil)-5-oxo-1-fenilpirrolidin-2-carboxamida (121 mg, 69 %) en forma de una goma de color rojo-naranja; Tr 1,17 min 2 (método 1); m/z 475 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>);

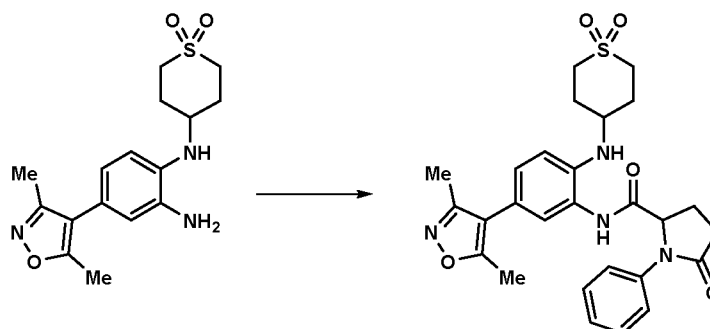
**5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidin-2-ona**



Se calentó *N*-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)fenil)-5-oxo-1-fenilpirrolidin-2-carboxamida (121 mg, 0,227 mmol) a 80 °C en ácido píválico (3 ml) durante 2 h. Se añadió 1,4-dioxano (3 ml) para mejorar la solubilidad y después la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h más. La temperatura se aumentó a 100 °C y se agitó durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y después se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y después se purificaron por cromatografía sobre el Companion (RP Flash C18) (columna de 12 g, MeCN al 15-75 %/Ácido fórmico al 0,1 % en agua) para proporcionar 5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidin-2-ona (18 mg, 16 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,77 min (método 1); m/z 457 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,6; 7,4 Hz, 2H), 7,17 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 7,11 - 7,04 (m, 1H), 6,10 (dd, J = 8,3; 2,2 Hz, 1H), 4,87 - 4,74 (m, 1H), 4,04 (td, J = 14,2; 12,9; 4,3 Hz, 2H), 3,57 (ddd, J = 12,3, 9,6, 3,3 Hz, 2H), 2,85 - 2,72 (m, 1H), 2,65 (dc, J = 12,0, 8,8 Hz, 1H), 2,59 - 2,51 (m, 1H), 2,43 (td, J = 12,3, 4,6 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 1,81 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 12,5 Hz, 1H).

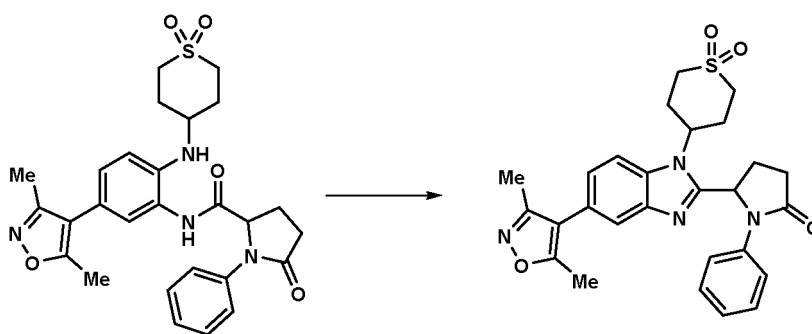
**Ejemplo 3:** 5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidin-2-ona

***N*-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino)fenil)-5-oxo-1-fenilpirrolidin-2-carboxamida**



Se añadió HATU (125 mg, 0,329 mmol) a una solución del Intermedio C3 (99 mg, 0,269 mmol), ácido 5-oxo-1-fenilpirrolidin-2-carboxílico (70 mg, 0,341 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (70  $\mu$ l, 0,401 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana. La mezcla se añadió gota a gota a un matraz agitado rápidamente de agua (20 ml) y después el precipitado se recogió por filtración, lavando con agua (2 x 3 ml), para producir *N*-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino)fenil)-5-oxo-1-fenilpirrolidin-2-carboxamida (135 mg, 92 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,07 min (método 1), m/z 523 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

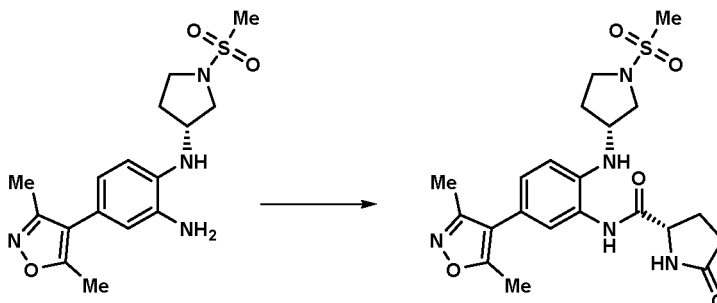
**5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidin-2-ona**



Se calentó *N*-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((1,1-dioxidotetrahydro-2H-tioplan-4-il)amino)fenil)-5-oxo-1-fenilpirrolidin-2-carboxamida (135 mg, 0,248 mmol) a 80 °C en ácido pivalico (3 ml) durante 2 h. Se añadió 1,4-dioxano (3 ml) para mejorar la solubilidad y después la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h más. La temperatura se aumentó a 100 °C y se agitó durante 18 h, se calentó adicionalmente durante 3 h a 160 °C usando calentamiento con microondas y después durante 4 h más a 180 °C usando calentamiento con microondas. Los disolventes se retiraron a presión reducida y después el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (RP Flash C18) (columna de 12 g, MeCN al 15-75 %/Ácido fórmico al 0,1 % en agua) para proporcionar 5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tioplan-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidin-2-ona (37 mg, 28 %) en forma de un sólido de color crema pálido; Tr 1,69 min (método 1), m/z 505 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,34 - 7,25 (m, 3H), 7,10 (dt, 1H), 5,97 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,12 - 4,95 (m, 1H), 3,63 - 3,51 (m, 2H), 3,31 - 3,21 (m, 2H), 2,96 - 2,53 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 2,29 - 2,14 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,97 (d a, J = 13,5 Hz, 1H).

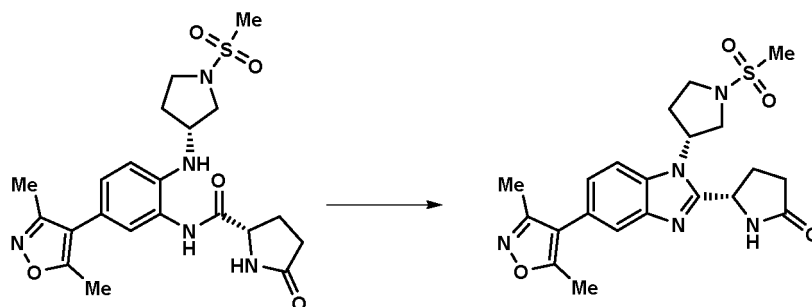
**Ejemplo 4:** (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidin-2-ona

**(S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (Intermedio D1)**



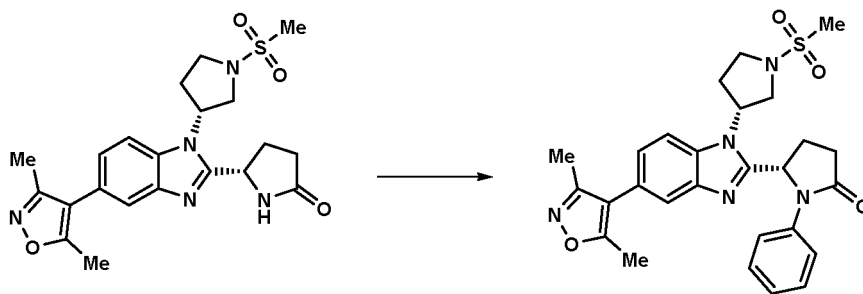
Se añadió HATU (350 mg, 0,920 mmol) a una solución del **Intermedio C1** (300 mg, 0,822 mmol), ácido (S)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (120 mg, 0,929 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (175 µl, 1,002 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (40 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera al 20 % (2 x 20 ml) y salmuera saturada (20 ml), después se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir (S)-*N*-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (293 mg, 66 %) en forma de una goma de color rojo-pardo; Tr 1,45 min (método 1), m/z 462 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (intermedio E1)**



El Intermedio D1 (293 mg, 0,546 mmol) se calentó a 80 °C en ácido acético (5 ml) durante 6 h. La mezcla se concentró a presión reducida, después se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera al 20 % (2 x 20 ml) y salmuera saturada (20 ml) y después se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeAc al 15-75 %/DCM) para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1H-pirrolidin-2-ona (99 mg, 41 %) en forma de un sólido de color castaño; Tr 0,84 min (método 1), m/z 444 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

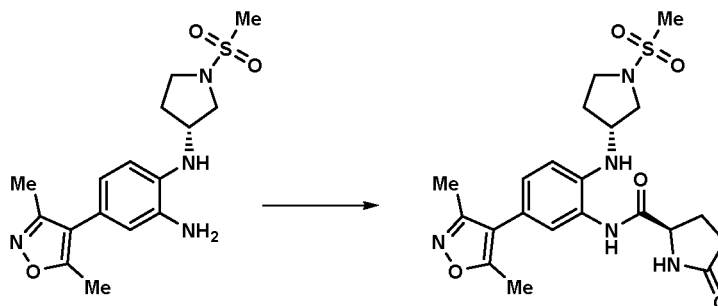
10 **(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidin-2-ona**



15 Se añadió DBU (11 µl, 0,073 mmol) a una solución del **Intermedio E1** (30 mg, 0,068 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y después se agitó durante 5 minutos. Se añadió CuTMEDA (5 mg, 10,77 µmol) y la suspensión se agitó durante 2 minutos más antes de que se añadiera ácido fenilborónico (10 mg, 0,082 mmol) y se agitara durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, acetona al 15-75 %/DCM) para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidin-2-ona (12 mg, 33 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido; Tr 1,75 min (método 1), m/z 520 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,79 - 7,70 (m, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 8,7; 1,2 Hz, 2H), 7,31 (dd, J = 8,6; 7,4 Hz, 2H), 7,25 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 1H), 6,06 (dd, J = 8,2; 2,3 Hz, 1H), 5,59 - 5,44 (m, 1H), 3,83 - 3,55 (m, 3H), 3,43 - 3,36 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,83 - 2,54 (m, 3H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 2,21 (s, 3H). HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5 µm, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 9,36 min, 96 %, 92 % de @ 254 nm.

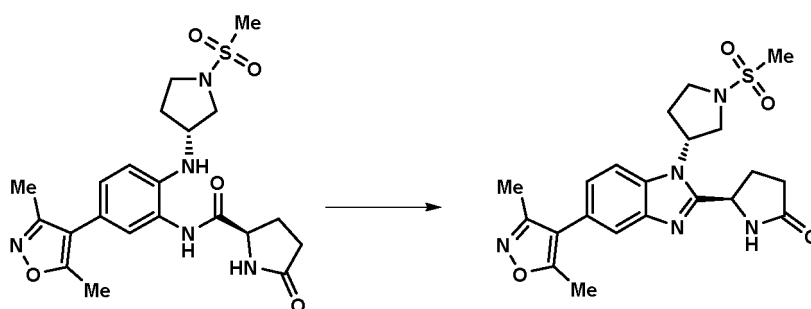
25 **Ejemplo 5:** (R)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidin-2-ona

30 **(R)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida**



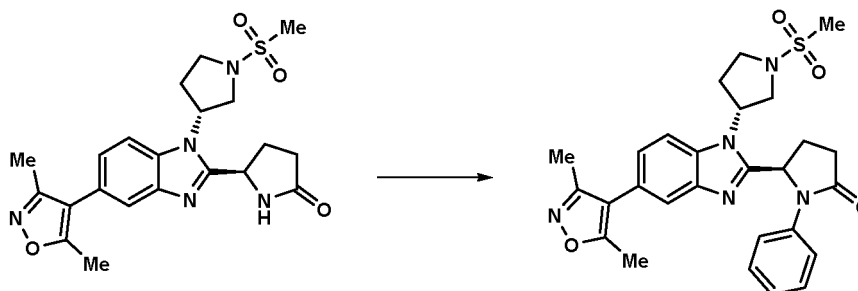
35 Se añadió HATU (225 mg, 0,592 mmol) a una solución del Intermedio **C1** (200 mg, 0,548 mmol), ácido (R)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (75 mg, 0,581 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (110 µl, 0,630 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua (15 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera al 20 % (2 x 20 ml) y salmuera saturada (20 ml), después se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir (R)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (253 mg, 0,548 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de una goma de color rojo-pardo; Tr 1,45 min (método 1), m/z 462 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

45 **(R)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (Intermedio E23)**



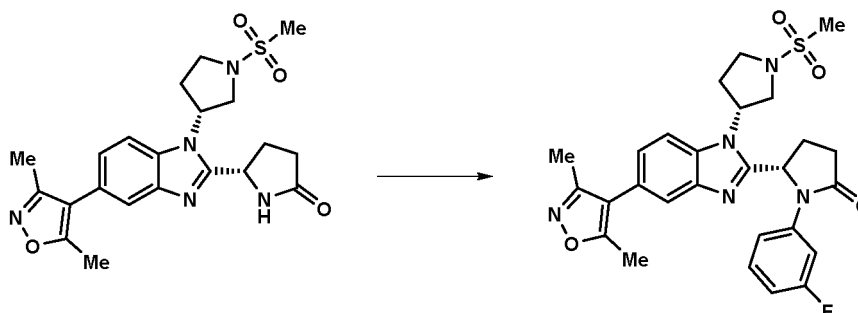
Se calentó *(R)*-*N*-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (253 mg, 0,548 mmol) a 80 °C en ácido acético (3 ml) durante 5 h. El disolvente se retiró a presión reducida, después se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera al 20 % (2 x 20 ml) y salmuera saturada (20 ml) y después se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre el Companion (columna de 12 g, MeAc al 15-75 %/DCM) para proporcionar *(R)*-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (71 mg, 0,158 mmol, rendimiento del 28,9 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Tr 1,33 min (método 1), m/z 444 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

***(R)*-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidin-2-ona**



Se añadió DBU (25 µl, 0,166 mmol) a una solución de *(R)*-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (70 mg, 0,156 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y después se agitó durante 5 minutos. Se añadió CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y la suspensión se agitó durante 2 minutos más antes de que se añadiera ácido fenilborónico (20 mg, 0,164 mmol) y se agitara durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar *(R)*-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidin-2-ona (18 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,78 min (método 1), m/z 520 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,6; 7,3 Hz, 2H), 7,25 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 1H), 6,11 - 5,99 (m, 1H), 5,60 - 5,44 (m, 1H), 3,72 (ddd, J = 11,1, 8,6, 2,9 Hz, 2H), 3,63 (dd, J = 10,5; 6,8 Hz, 1H), 3,47 - 3,36 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,79 - 2,59 (m, 2H), 2,59 - 2,40 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,20 - 2,10 (m, 1H). HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5 µm, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 10,49 min, 99,8 %, 99,6 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 6:** *(S)*-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-ona

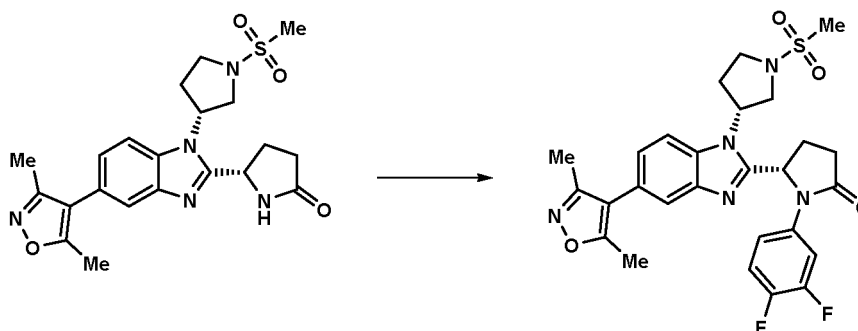


Una solución de DBU (25 µl, 0,166 mmol) y el Intermedio E1 (70 mg, 0,156 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (3-fluorofenil)borónico (25 mg, 0,179 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía

sobre el Companion (columna de 4 g, MeAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-ona (30 mg, rendimiento del 34 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,85 min (método 1), m/z 538 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (dt, J = 11,9, 2,3 Hz, 1H), 7,34 (td, J = 8,3, 6,9 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 7,22 (ddd, J = 8,4, 2,1, 0,9 Hz, 1H), 6,93 (tdd, J = 8,4, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 8,1; 1,9 Hz, 1H), 5,62 - 5,46 (m, 1H), 3,95 - 3,61 (m, 3H), 3,47 - 3,36 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,81 - 2,52 (m, 5H), 2,37 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,19 - 2,13 (m, 1H). HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 8,38 min, 93 %, 86 % de @ 254 nm.

10 **Ejemplo 7:** (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

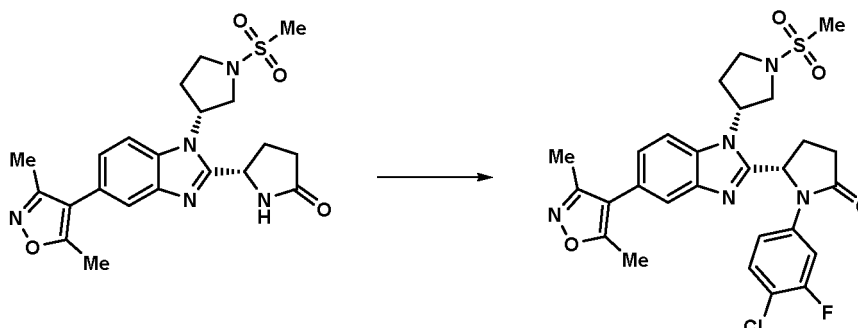
15 **(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



20 Una solución de DBU (25 μl, 0,166 mmol) y el Intermedio E1 (70 mg, 0,156 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)borónico (25 mg, 0,158 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (43 mg, 0,074 mmol, rendimiento del 47,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,92 min (método 1), m/z 556 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,83 (ddd, J = 13,3, 7,4, 2,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,39 (dt, J = 10,6, 9,2 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 6,16 - 6,02 (m, 1H), 5,58 - 5,44 (m, 1H), 3,88 - 3,61 (m, 3H), 3,45 - 3,35 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,78 - 2,52 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,20 - 2,13 (m, 1H). HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 6,78 min, 93 %, 86 % de @ 254 nm.

30 **Ejemplo 8:** (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

35 **(S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**

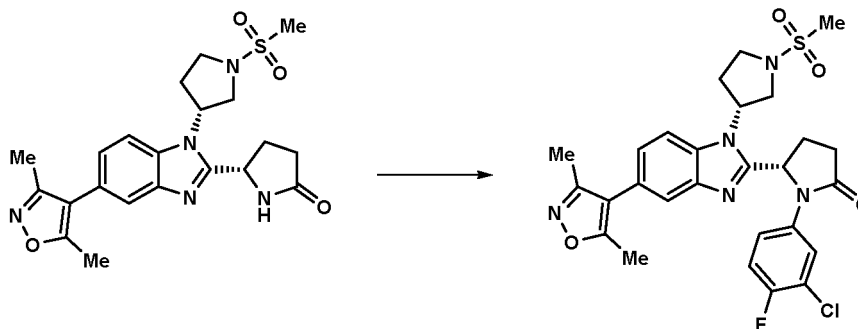


40 Se añadió DBU (25 μl, 0,166 mmol) a una solución del **Intermedio E1** (70 mg, 0,156 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y después se agitó durante 5 minutos. Se añadió CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y la suspensión se agitó durante 2 minutos más antes de que se añadiera ácido (4-cloro-3-fluorofenil)borónico (30 mg, 0,172 mmol) y se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (39 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 2,05 min (método 1), m/z 572 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,85 (dd, J = 12,1; 2,5 Hz,

1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,64 (dd, J = 1,6; 0,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 6,18 - 6,08 (m, 1H), 5,58 - 5,46 (m, 1H), 3,87 - 3,63 (m, 3H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,77 - 2,52 (m, 5H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,19 - 2,12 (m, 1H). HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5 mm, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 7,75 min, 86 %, 73 % de @ 254 nm.

5 **Ejemplo 9:** (S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

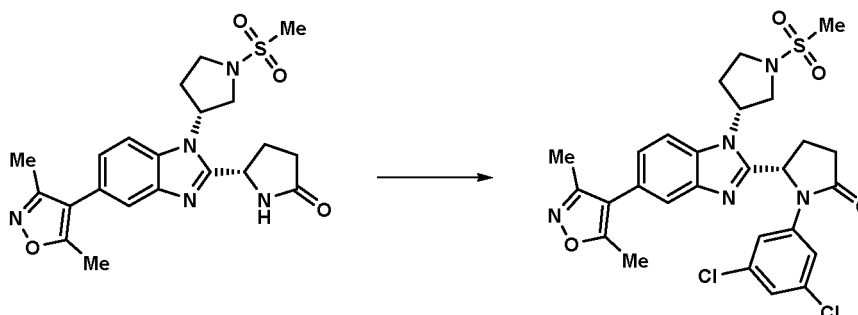
10 **(S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



15 Se añadió DBU (25 µl, 0,166 mmol) a una solución del Intermedio E1 (70 mg, 0,156 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y después se agitó durante 5 minutos. Se añadió CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y la suspensión se agitó durante 2 minutos más antes de que se añadiera ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (30 mg, 0,172 mmol) y se agitará durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar (S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (44 mg, 0,073 mmol, rendimiento del 46,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 2,07 min (método 1), m/z 572 (M+H)+ (ES+); 1H RMN (d6-DMSO) δ: 7,95 (dd, J = 6,9; 2,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 6,17 - 6,06 (m, 1H), 5,56 - 5,49 (m, 1H), 3,86 - 3,62 (m, 3H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,79 - 2,52 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,20 - 2,12 (m, 1H). HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5 µm, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 6,89 min, 93 %, 86 % de @ 254 nm.

25 **Ejemplo 10:** (S)-1-(3,5-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

30 **(S)-1-(3,5-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



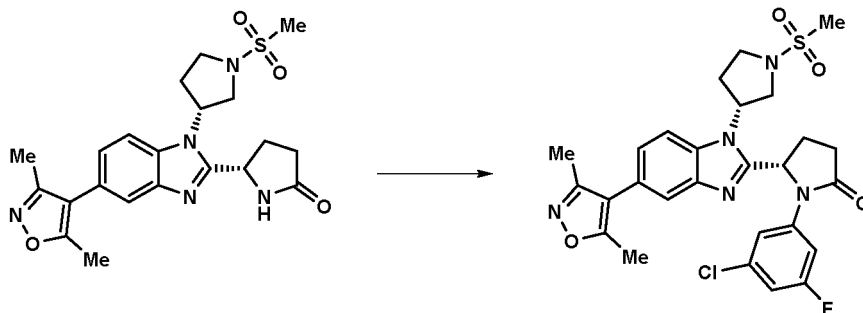
35 Se añadió DBU (25 µl, 0,166 mmol) a una solución del Intermedio E1 (70 mg, 0,156 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y después se agitó durante 5 minutos. Se añadió CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y la suspensión se agitó durante 2 minutos más antes de que se añadiera ácido (3,5-diclorofenil)borónico (35 mg, 0,183 mmol) y se agitará durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar (S)-1-(3,5-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (40 mg, 0,065 mmol, rendimiento del 41,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 2,18 min (método 1), m/z 588 (M+H)+ (ES+); 1H RMN (d6-DMSO) δ: 7,83 - 7,75 (m, 1H), 7,69 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,66 (dd, J = 1,6; 0,5 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 6,29 - 6,17 (m, 1H), 5,60 - 5,49 (m, 1H), 3,88 - 3,65 (m, 3H), 3,40 (c, J = 9,4; 9,0 Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,82 - 2,53 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (d, J = 9,9 Hz, 1H). HPLC quiral (Lab 1 Bay 4, Diacel Chiralpak IA, 5 µm, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 7,02 min, 90 %, 86 % de @ 254 nm.

80 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 11:** (S)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

5

**(S)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



10

Una solución de DBU (25  $\mu$ l, 0,166 mmol) y el Intermedio E1 (70 mg, 0,156 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (3-cloro-5-fluorofenil)borónico (30 mg, 0,172 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar (S)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (40 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 2,08 min (método 1), m/z 572 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 1,7; 0,6 Hz, 1H), 7,57 (dt, J = 2,4, 1,2 Hz, 1H), 7,49 (dt, J = 11,4, 2,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 7,18 (dt, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,23 - 6,15 (m, 1H), 5,59 - 5,47 (m, 1H), 3,88 - 3,66 (m, 3H), 3,40 (c, J = 9,0 Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,79 - 2,52 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,19 - 2,12 (m, 1H). HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 7,10 min, 89 %, 78 % de @ 254 nm.

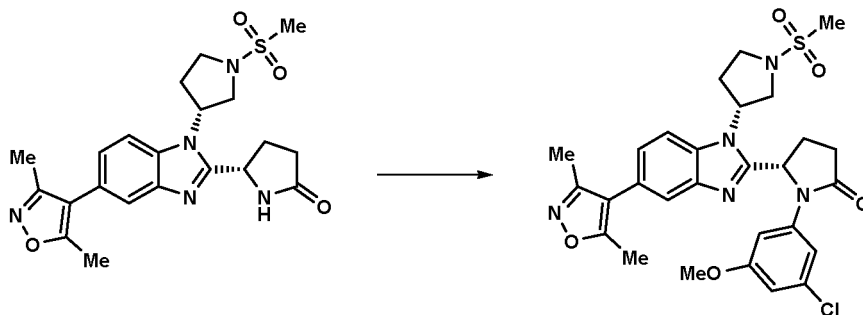
15

20

**Ejemplo 12:** (S)-1-(3-cloro-5-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

25

**(S)-1-(3-cloro-5-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



30

Se añadió DBU (25  $\mu$ l, 0,166 mmol) a una solución del Intermedio E1 (70 mg, 0,156 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y después se agitó durante 5 minutos. Se añadió CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y la suspensión se agitó durante 2 minutos más antes de que se añadiera ácido (3-cloro-5-metoxifenil)borónico (33 mg, 0,177 mmol) y se agitara durante 2 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar (S)-1-(3-cloro-5-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (39 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 2,02 min (método 1), m/z 584 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,77 (dd, J = 8,5; 0,6 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 1,7; 0,6 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,19 - 6,08 (m, 1H), 5,61 - 5,51 (m, 1H), 3,86 - 3,64 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,40 (td, J = 9,6, 7,3 Hz, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,82 - 2,52 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,19 - 2,11 (m, 1H). HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 8,44 min, 94 %, 88 % de @ 254 nm.

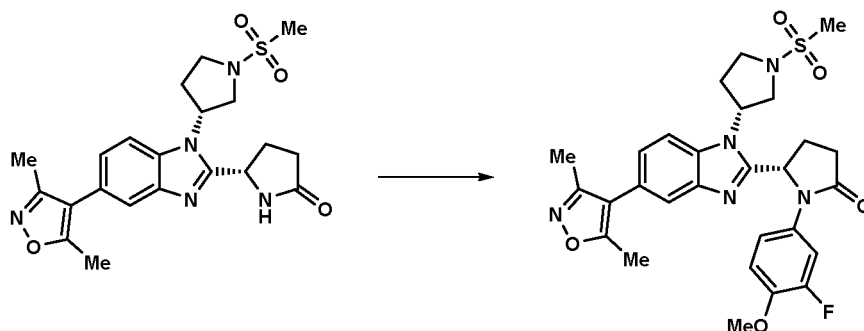
35

40

**Ejemplo 13:** (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona

45



**(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona**

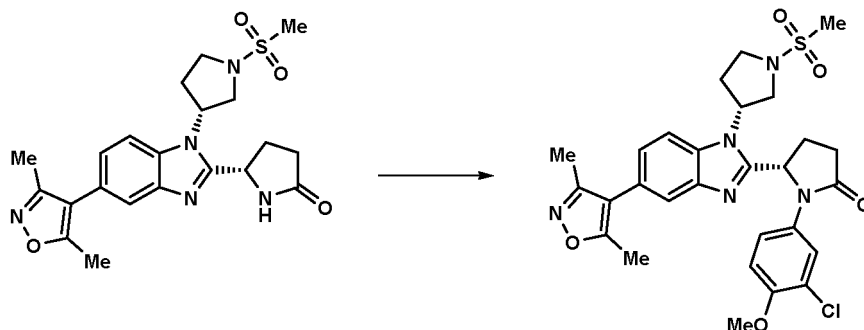
5

Se añadió DBU (25  $\mu$ l, 0,166 mmol) a una solución del Intermedio **E1** (70 mg, 0,156 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y después se agitó durante 5 minutos. Se añadió CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y la suspensión se agitó durante 2 minutos más antes de que se añadiera ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (30 mg, 0,177 mmol) y se agitará durante 2 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona (52 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,83 min (método 1), m/z 568 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,76 (dd, J = 8,5; 0,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 1,7; 0,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 7,14 - 7,03 (m, 2H), 6,02 (dd, J = 8,2; 2,3 Hz, 1H), 5,56 - 5,46 (m, 1H), 3,86 - 3,62 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,44 - 3,33 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,79 - 2,53 (m, 4H), 2,45 - 2,38 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,20 - 2,12 (m, 1H). HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 9,72 min, 94 %, 88 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 14:** (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

**(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**

25



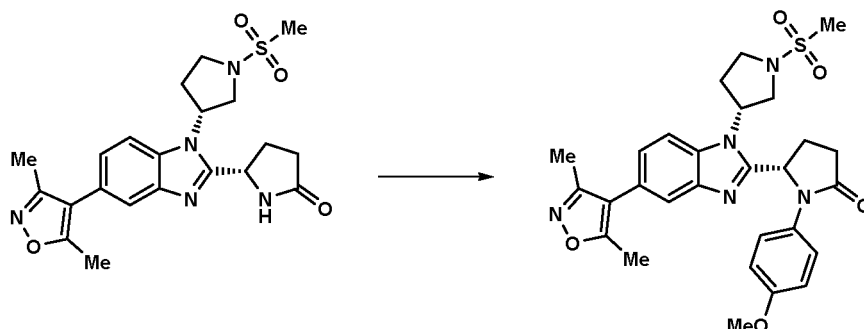
Se añadió DBU (25  $\mu$ l, 0,166 mmol) a una solución del Intermedio **E1** (70 mg, 0,156 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y después se agitó durante 5 minutos. Se añadió CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y la suspensión se agitó durante 2 minutos más antes de que se añadiera ácido (3-cloro-4-metoxifenil)borónico (33 mg, 0,177 mmol) y se agitará durante 2 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeAc al 0-50 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (42 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,91 min (método 1), m/z 584 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,77 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,76 - 7,73 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 1,7; 0,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 9,0; 2,6 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,05 (dd, J = 8,2; 2,4 Hz, 1H), 5,57 - 5,47 (m, 1H), 3,84 - 3,60 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,38 (td, J = 9,6, 7,2 Hz, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,80 - 2,52 (m, 4H), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,24 - 2,16 (m, 1H), 2,21 (s, 3H). HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 9,55 min, 94 %, 88 % de @ 254 nm.

40

**Ejemplo 15:** (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona

**(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-**

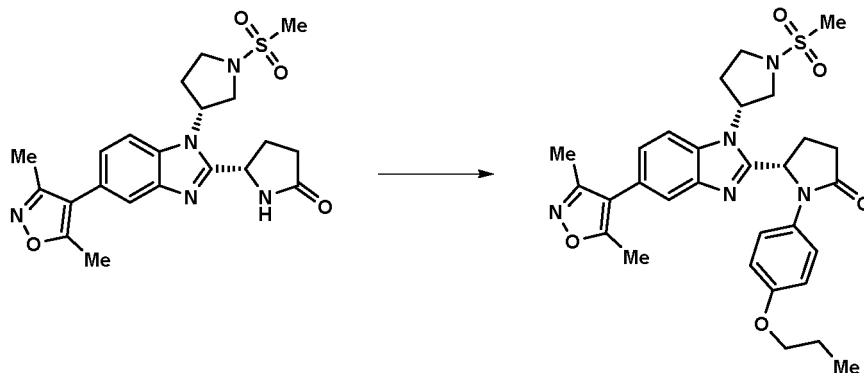
## metoxifenil)pirrolidin-2-ona



- 5 Una solución de DBU (25  $\mu$ l, 0,166 mmol) y el **Intermedio E1** (70 mg, 0,156 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (4-metoxifenil)borónico (28 mg, 0,184 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona (54 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,75 min (método 1), m/z 550 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 6,91 - 6,81 (m, 2H), 5,97 (dd, J = 8,2; 2,7 Hz, 1H), 5,52 - 4,42 (m, 1H), 3,82 - 3,49 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,39 - 3,28 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,82 - 2,52 (m, 3H), 2,50 - 2,40 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,27 - 2,17 (m, 2H), 2,22 (s, 3H). HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 10,41 min, 95,7 %, 91,4 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 16** (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-propoxifenil)pirrolidin-2-ona

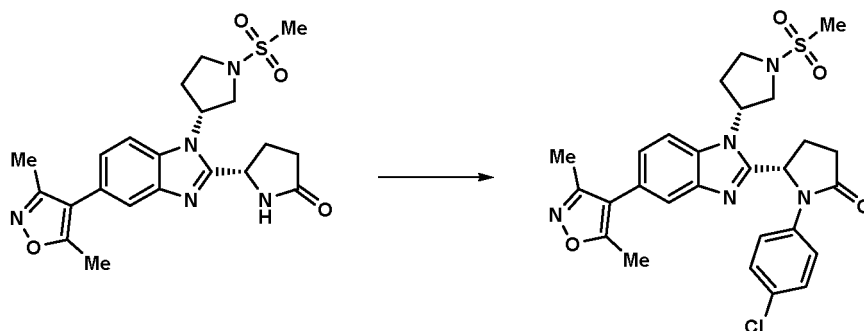
- 20 **(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-propoxifenil)pirrolidin-2-ona**



- 25 Una solución de DBU (25  $\mu$ l, 0,166 mmol) y el **Intermedio E1** (70 mg, 0,156 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (4-propoxifenil)borónico (32 mg, 0,178 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-propoxifenil)pirrolidin-2-ona (56 mg, 59 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 2,00 min (método 1), m/z 578 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 6,90 - 6,82 (m, 2H), 5,96 (dd, J = 8,2; 2,7 Hz, 1H), 5,52 - 5,42 (m, 1H), 3,84 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,75 (dd, J = 10,6; 8,9 Hz, 1H), 3,68 (td, J = 9,5; 8,5; 2,5 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 10,6; 6,8 Hz, 1H), 3,40 - 3,29 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,83 - 2,52 (m, 3H), 2,47 - 2,40 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,28 - 2,16 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,71 - 1,62 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3H). HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 8,07 min, 94,9 %, 89,8 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 17:** (S)-1-(4-clorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

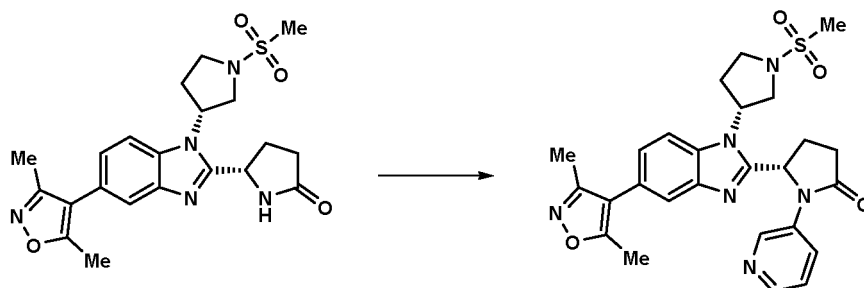
- 40 **(S)-1-(4-clorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



Una solución de DBU (25  $\mu$ l, 0,166 mmol) y el **Intermedio E1** (70 mg, 0,156 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (4-clorofenil)borónico (28 mg, 0,179 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeAc al 0-50 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (43 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,96 min (método 1), m/z 554 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,81 - 7,72 (m, 1H), 7,64 (dd, J = 1,7; 0,6 Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 6,08 (dd, J = 8,1; 2,3 Hz, 1H), 5,57 - 5,47 (m, 1H), 3,79 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 3,72 (td, J = 9,3; 8,1; 2,8 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 10,6; 6,7 Hz, 1H), 3,44 - 3,35 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,78 - 2,52 (m, 4H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,20 - 2,14 (m, 1H). HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): 148476, TR = 9,53 min, 94,8 %, 89,6 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 18:** (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(piridin-3-il)pirrolidin-2-ona

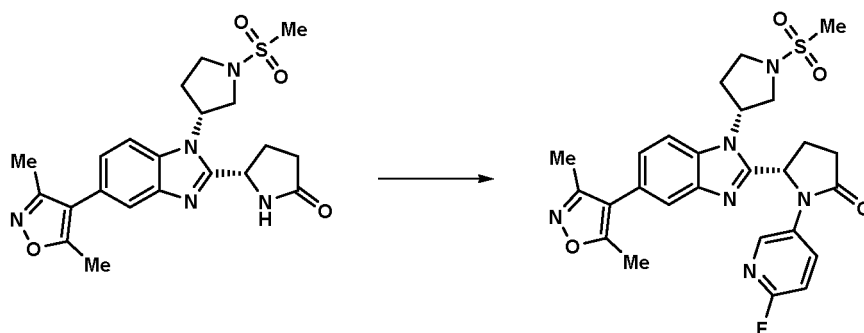
**(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(piridin-3-il)pirrolidin-2-ona**



Una solución de DBU (20  $\mu$ l, 0,133 mmol) y el **Intermedio E1** (50 mg, 0,113 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido piridin-3-ilborónico (15,24 mg, 0,124 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeAc al 0-80 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(piridin-3-il)pirrolidin-2-ona (23 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,40 min (método 1), m/z 521 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 8,69 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,28 (1H, dd, J = 4,7, 1,4 Hz), 7,98 (1H, ddd, J = 8,4, 2,6, 1,4 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,36 (1H, ddd, J = 8,4, 4,7, 0,7 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 6,13 (1H, d, J = 6,4 Hz), 5,58 - 5,41 (1H, m), 3,86 - 3,75 (1H, m), 3,75 - 3,59 (2H, m), 3,45 - 3,35 (1H, m), 3,09 (3H, s), 2,76 - 2,61 (2H, m), 2,61 - 2,51 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,23 (1H, d, J = 8,2 Hz), 2,20 (3H, s), 1,14 (1H, s). HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 11,85 min, >99 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 19:** (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-ona

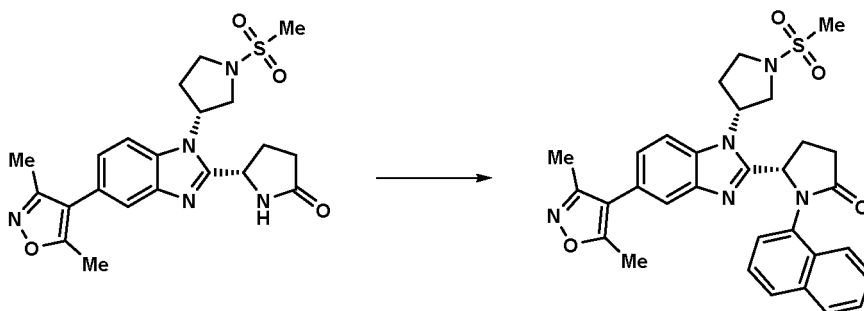
**(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-ona**



Una solución de DBU (20  $\mu$ l, 0,133 mmol) y el **Intermedio E1** (50 mg, 0,113 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (17,47 mg, 0,124 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-ona (18 mg, 0,033 mmol, rendimiento del 29,3 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,70 min (método 1), m/z 539 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO)  $\delta$ : 8,33 (1H, dd, J = 3,0, 1,3 Hz), 8,18 (1H, ddd, J = 8,9, 7,2, 2,8 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 8,4, 1,7 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 9,0, 3,3 Hz), 6,15 - 6,04 (1H, m), 5,51 - 5,39 (1H, m), 3,85 - 3,76 (1H, m), 3,76 - 3,61 (2H, m), 3,42 - 3,34 (1H, m), 3,08 (3H, s), 2,79 - 2,62 (2H, m), 2,51 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,26 - 2,21 (1H, m), 2,20 (3H, s); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 9,00 min, >99 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 20:** (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(naftalen-1-il)pirrolidin-2-ona

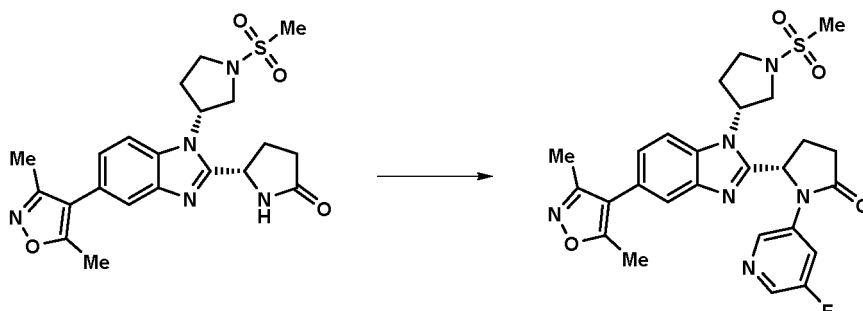
**(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(naftalen-1-il)pirrolidin-2-ona**



Una solución de DBU (20  $\mu$ l, 0,133 mmol) y el **Intermedio E1** (50 mg, 0,113 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido naftalen-1-ilborónico (21,33 mg, 0,124 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeAc al 0-50 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(naftalen-1-il)pirrolidin-2-ona (7 mg, 11 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,86 min (método 1), m/z 570 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO)  $\delta$ : 7,96 (2H, s a), 7,90 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,74 (1H, s), 7,64 - 7,35 (5H, m), 7,18 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,99 - 5,82 (1H, m), 4,93 (1H, s a), 3,68 - 3,56 (1H, m), 3,45 - 3,36 (2H, m), 3,05 - 2,81 (6H, m), 2,78 - 2,63 (2H, m), 2,56 - 2,51 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,23 (3H, s); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 9,23 min, 97 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 22:** (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-ona

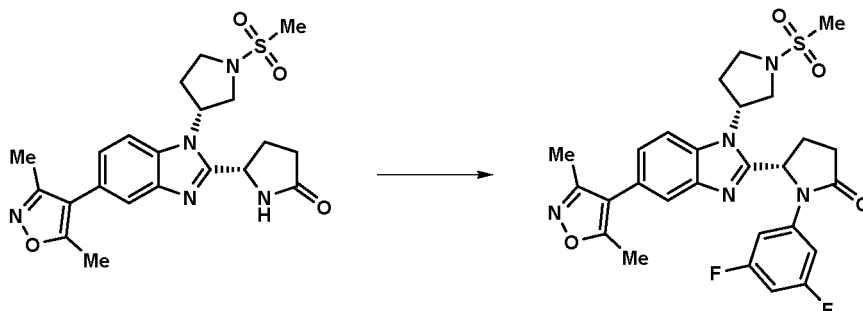
**(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-ona**



Una solución de DBU (20  $\mu$ l, 0,133 mmol) y el **Intermedio E1** (50 mg, 0,113 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico (17,47 mg, 0,124 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar un sólido. El sólido se disolvió en EtOAc (~3 ml) y después se añadió Hexano (20 ml). El precipitado sólido resultante se recogió por filtración, lavando con Hexano (5 ml), y se secó al vacío para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-((R)-1-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-ona (12 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,68 min (método 1), m/z 539 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 8,51 (1H, s), 8,32 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,14 (1H, dt, J = 11,4, 2,3 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,26 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 6,24 - 6,17 (1H, m), 5,55 - 5,43 (1H, m), 3,88 - 3,78 (1H, m), 3,77 - 3,64 (2H, m), 3,39 (1H, c, J = 8,7 Hz), 3,09 (3H, s), 2,76 - 2,65 (2H, m), 2,65 - 2,53 (3H, m), 2,36 (3H, s), 2,26 - 2,20 (1H, m), 2,19 (3H, s). HPLC quiral (Lab 1 Bay 4, Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 9,22 min, >99 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 23** (S)-1-(3,5-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

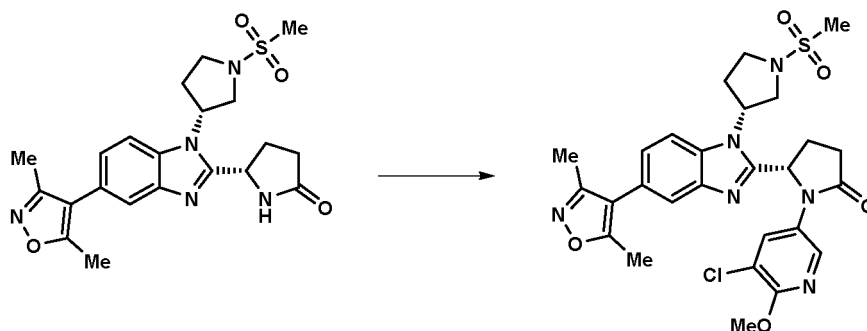
**(S)-1-(3,5-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



Una solución de DBU (20  $\mu$ l, 0,133 mmol) y el **Intermedio E1** (50 mg, 0,113 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (3,5-difluorofenil)borónico (19,58 mg, 0,124 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar un sólido. El sólido se disolvió en EtOAc (~3 ml) y después se añadió Hexano (20 ml). El precipitado sólido resultante se recogió por filtración, lavando con Hexano (5 ml), y se secó al vacío para proporcionar (S)-1-(3,5-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (18 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,92 min (método 1), m/z 556 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 7,05 - 6,93 (m, 1H), 6,16 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,60 - 5,45 (m, 1H), 3,83 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 3,79 - 3,64 (m, 2H), 3,40 (c, J = 9,0 Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,78 - 2,53 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,16 (d, J = 10,1 Hz, 1H); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 10,83 min, >99 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 24** (S)-1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

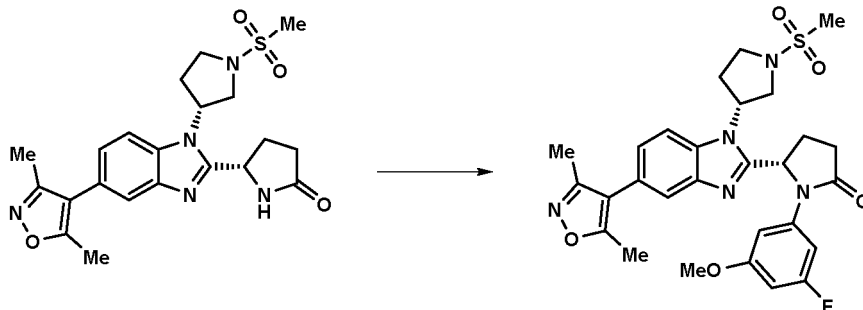
**(S)-1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



Una solución de DBU (20  $\mu$ l, 0,133 mmol) y el **Intermedio E1** (50 mg, 0,113 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)borónico (23,24 mg, 0,124 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeAc al 0-50 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar un sólido. El sólido se disolvió en EtOAc (~3 ml) y después se añadió Hexano (20 ml). El precipitado sólido resultante se recogió por filtración, lavando con Hexano (5 ml) y se secó al vacío para proporcionar (S)-1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (15 mg, 22 %) en forma de un sólido de color amarillo; Tr 1,91 min (método 1), m/z 585 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,67 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,26 (1H, dd, J = 8,4, 1,7 Hz), 6,13 - 6,03 (1H, m), 5,53 - 5,39 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,85 - 3,78 (1H, m), 3,77 - 3,61 (2H, m), 3,44 - 3,36 (1H, m), 3,09 (3H, s), 2,78 - 2,61 (2H, m), 2,59 - 2,53 (1H, m), 2,48 - 2,42 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,27 - 2,23 (1H, m), 2,21 (3H, s); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 8,32 min, >99 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 25** (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)pirrolidin-2-ona

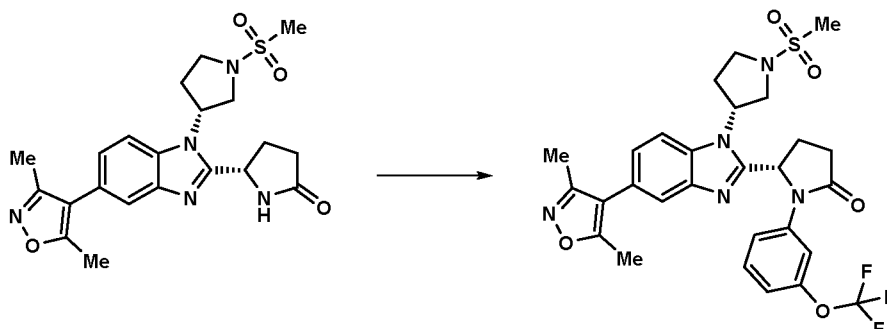
20 **(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)pirrolidin-2-ona**



25 Una solución de DBU (20  $\mu$ l, 0,133 mmol) y el **Intermedio E1** (50 mg, 0,113 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (3-fluoro-5-metoxifenil)borónico (21,07 mg, 0,124 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)pirrolidin-2-ona (19 mg, 29 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,91 min (método 1), m/z 568 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 7,12 (dt, J = 11,5, 2,1 Hz, 1H), 6,95 - 6,89 (m, 1H), 6,60 (dt, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,63 - 5,49 (m, 1H), 3,87 - 3,69 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,44 - 3,35 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,81 - 2,65 (m, 1H), 2,66 - 2,52 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,16 (d, J = 9,9 Hz, 1H); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 8,56 min, >99 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 26:** (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-2-ona

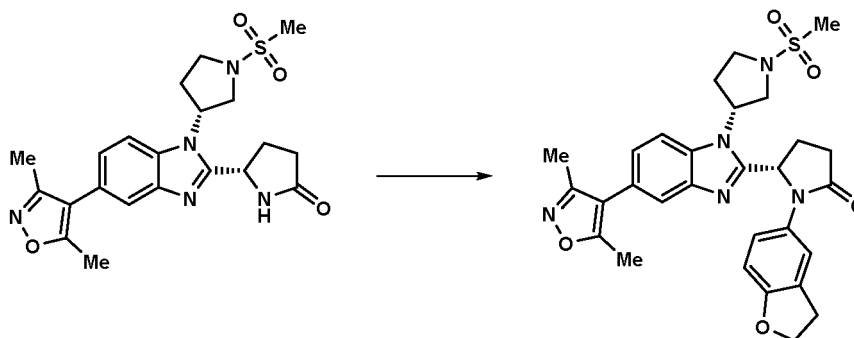
40 **(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-2-ona**



Una solución de DBU (20  $\mu$ l, 0,133 mmol) y el **Intermedio E1** (50 mg, 0,113 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido 3-(trifluorometoxi)fenilborónico (25,5 mg, 0,124 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-2-ona (20 mg, 29 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 2,09 min (método 1), m/z 604 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,90 - 7,85 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 6,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,59 - 5,48 (m, 1H), 3,85 - 3,77 (m, 1H), 3,77 - 3,61 (m, 2H), 3,44 - 3,35 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,79 - 2,63 (m, 2H), 2,63 - 2,52 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,20 - 2,16 (m, 1H); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 6,30 min, >99 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 27:** (S)-1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

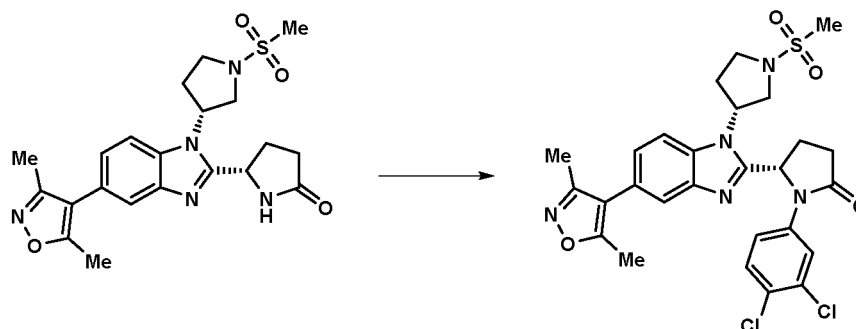
**(S)-1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



Una solución de DBU (20  $\mu$ l, 0,133 mmol) y el **Intermedio E1** (50 mg, 0,113 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (2,3-dihydrobenzofuran-5-il)borónico (20,33 mg, 0,124 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar (S)-1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (24 mg, 37 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,72 min (método 1), m/z 562 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 2,3; 1,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,5; 1,6 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,5; 2,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,93 (dd, J = 8,3; 2,8 Hz, 1H), 5,52 - 5,40 (m, 1H), 4,47 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,80 - 3,71 (m, 1H), 3,71 - 3,64 (m, 1H), 3,63 - 3,55 (m, 1H), 3,33 - 3,29 (m, 1H), 3,14 - 3,09 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,84 - 2,70 (m, 1H), 2,68 - 2,57 (m, 1H), 2,49 - 2,41 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,26 (s, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,21 - 2,09 (m, 1H); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 11,67 min, >99 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 28:** (S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

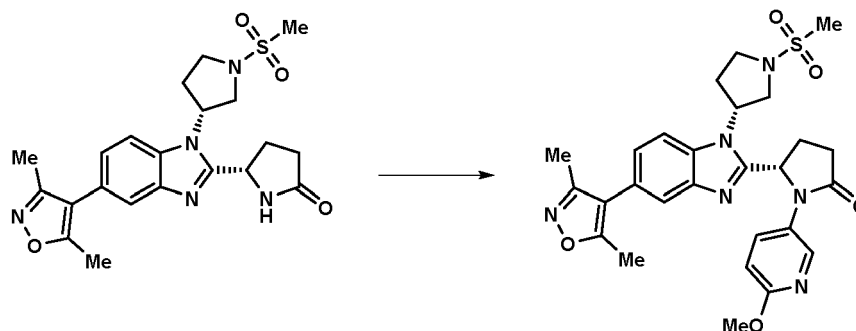
**(S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



Una solución de DBU (20  $\mu$ l, 0,133 mmol) y el **Intermedio E1** (60 mg, 0,129 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (3,4-diclorofenil)borónico (25 mg, 0,131 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se diluyó con agua y después se extrajo con diclorometano (3 x 8 ml). Las fases orgánicas se combinaron, después se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 2-5 %/DCM) para proporcionar (S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (48 mg, 62 %) en forma de un vidrio de color amarillo pálido; Tr 2,13 min (método 1), m/z 588 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 8,03 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,9; 2,6 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 6,19 - 6,12 (m, 1H), 5,61 - 5,47 (m, 1H), 3,87 - 3,64 (m, 3H), 3,45 - 3,35 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,78 - 2,53 (m, 5H), 2,37 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,19 - 2,12 (m, 1H); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %), TR = 8,80 min, >99 %, >98 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 29:** (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(6-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-2-ona

**(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(6-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-2-ona**

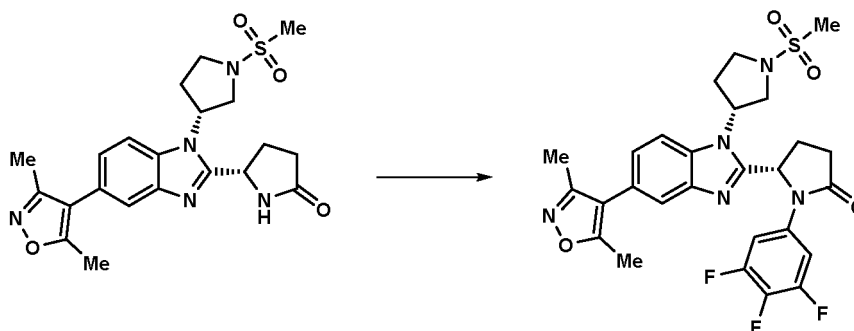


Una solución de DBU (20  $\mu$ l, 0,133 mmol) y el **Intermedio E1** (60 mg, 0,129 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico (25 mg, 0,163 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se diluyó con agua y después se extrajo con diclorometano (3 x 8 ml). Las fases orgánicas se combinaron, después se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 2-5 %/DCM) para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(6-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-2-ona (38 mg, 52 %) en forma de un vidrio de color amarillo pálido; Tr 1,69 min (método 1), m/z 551 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 8,19 - 8,13 (m, 1H), 7,92 (dd, J = 8,9; 2,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,9; 0,6 Hz, 1H), 6,05 - 5,95 (m, 1H), 5,52 - 5,39 (m, 1H), 3,84 - 3,78 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 - 3,59 (m, 2H), 3,40 - 3,35 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,77 - 2,61 (m, 2H), 2,58 - 2,52 (m, 1H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,37 - 2,29 (m, 1H), 2,26 - 2,22 (m, 1H), 2,22 (s, 3H); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %); TR = 11,55 min, >99 %, >98 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 30:** (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-2-ona

**(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-2-ona**

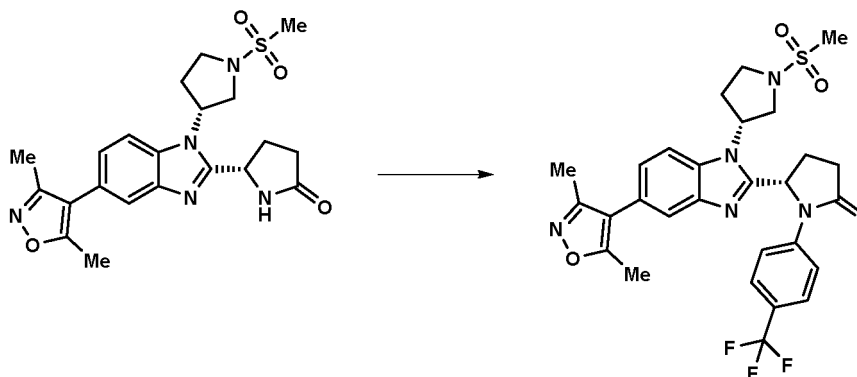




Una solución de DBU (20  $\mu$ l, 0,133 mmol), el **Intermedio E1** (60 mg, 0,129 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (3,4,5-trifluorofenil)borónico (25 mg, 0,142 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se diluyó con agua y después se extrajo con diclorometano (3 x 8 ml). Las fases orgánicas se combinaron, después se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 2-5 %/DCM) para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-2-ona (47 mg, 61 %) en forma de un vidrio de color amarillo pálido; Tr 2,05 min (método 1), m/z 574 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,82 - 7,74 (m, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,59 (dd, J = 10,5; 6,4 Hz, 2H), 7,27 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,55 - 5,43 (m, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,79 - 3,64 (m, 2H), 3,45 - 3,35 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,77 - 2,53 (m, 5H), 2,37 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,19 - 2,12 (m, 1H). HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): 148497, TR = 6,32 min, 98,5 %, 97 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 31:** (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2-ona

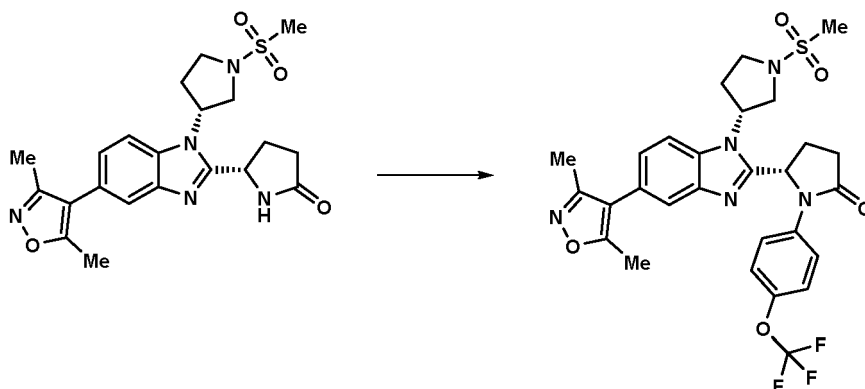
**(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2-ona**



Una solución de DBU (20  $\mu$ l, 0,133 mmol) y el **Intermedio E1** (60 mg, 0,129 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico (28 mg, 0,147 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se diluyó con agua y después se extrajo con diclorometano (3 x 8 ml). Las fases orgánicas se combinaron, después se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 2-5 %/DCM) para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2-ona (42 mg, 54 %) en forma de un vidrio de color amarillo pálido; Tr 2,09 min (método 1), m/z 588 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,83 - 7,73 (m, 3H), 7,73 - 7,65 (m, 2H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 6,21 - 6,12 (m, 1H), 5,63 - 5,48 (m, 1H), 3,88 - 3,78 (m, 1H), 3,78 - 3,64 (m, 2H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,79 - 2,54 (m, 5H), 2,37 (s, 3H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 2,20 (s, 3H); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 7,19 min, >99 %, >98 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 32:** (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2-ona

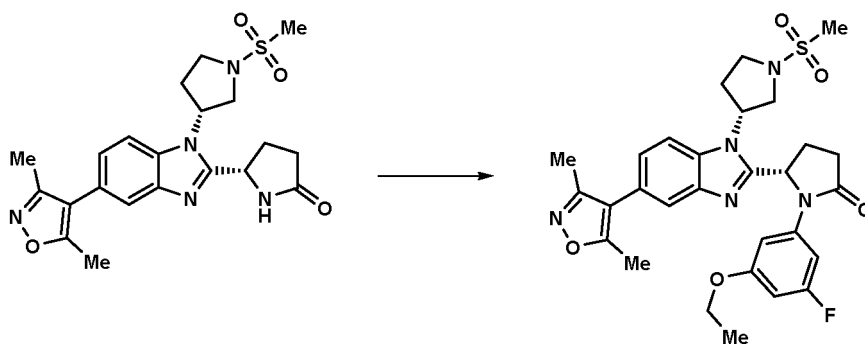
**(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2-ona**



Una solución de DBU (20  $\mu$ l, 0,133 mmol) y el **Intermedio E1** (60 mg, 0,129 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (30 mg, 0,146 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se diluyó con agua y después se extrajo con diclorometano (3 x 8 ml). Las fases orgánicas se combinaron, después se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 2-5 %/DCM) para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-2-ona (40 mg, 50 %) en forma de un vidrio de color amarillo pálido; Tr 2,14 min (método 1), m/z 604 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,69 - 7,59 (m, 3H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 6,13 - 6,02 (m, 1H), 5,57 - 5,44 (m, 1H), 3,87 - 3,76 (m, 1H), 3,76 - 3,63 (m, 2H), 3,44 - 3,35 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,80 - 2,53 (m, 4H), 2,49 - 2,40 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 2,21 (s, 3H); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 6,26 min, >99 %, >98 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 33:** (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-etoxi-5-fluorofenil)pirrolidin-2-ona

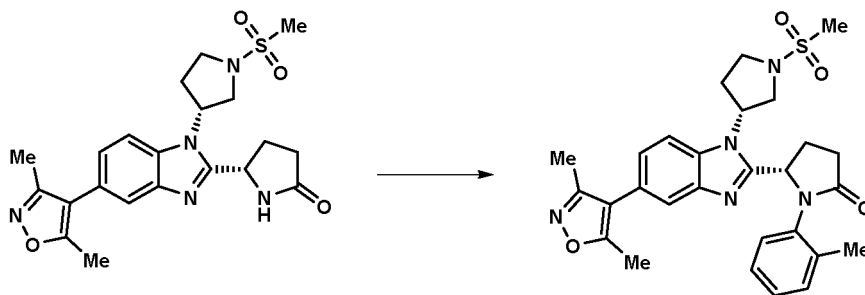
**(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-etoxi-5-fluorofenil)pirrolidin-2-ona**



Una solución de DBU (20  $\mu$ l, 0,133 mmol) y el **Intermedio E1** (60 mg, 0,129 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (3-etoxi-5-fluorofenil)borónico (25 mg, 0,136 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se diluyó con agua y después se extrajo con diclorometano (3 x 8 ml). Las fases orgánicas se combinaron, después se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 2-5 %/DCM) para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-etoxi-5-fluorofenil)pirrolidin-2-ona (39 mg, 51 %) en forma de un vidrio de color amarillo pálido; Tr 2,02 min (método 1), m/z 582 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 7,08 (dt, J = 11,4, 2,1 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,57 (dt, J = 10,9, 2,3 Hz, 1H), 6,17 - 6,07 (m, 1H), 5,61 - 5,49 (m, 1H), 3,94 (dc, J = 6,9, 2,2 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 3,77 - 3,70 (m, 1H), 3,67 (dd, J = 10,6; 6,9 Hz, 1H), 3,43 - 3,35 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,81 - 2,45 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,19 - 2,13 (m, 1H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3H); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 8,70 min, >99 %, >98 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 34:** (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(o-tolil)pirrolidin-2-ona

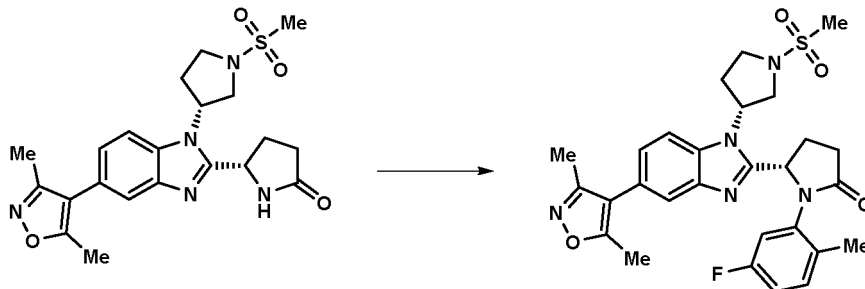
**(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(o-tolil)pirrolidin-2-ona**



Una solución de DBU (20  $\mu$ l, 0,133 mmol) y el **Intermedio E1** (60 mg, 0,129 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido o-tolilborónico (20 mg, 0,147 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se diluyó con agua y después se extrajo con diclorometano (3 x 8 ml). Las fases orgánicas se combinaron, después se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 2-5 %/DCM) para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(o-tolil)pirrolidin-2-ona (22 mg, 30 %) en forma de un vidrio de color amarillo pálido; Tr 1,78 min (método 1), m/z 534 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,30 - 7,06 (m, 5H), 5,84 - 5,69 (m, 1H), 5,21 - 5,06 (m, 1H), 3,75 - 3,66 (m, 1H), 3,58 - 3,44 (m, 2H), 3,19 - 3,09 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,94 - 2,82 (m, 1H), 2,78 - 2,65 (m, 1H), 2,64 - 2,52 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,17 - 2,00 (m, 1H), 2,05 (s, 3H); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 6,68 min, >96,8 %, >93,6 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 35:** (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-2-ona

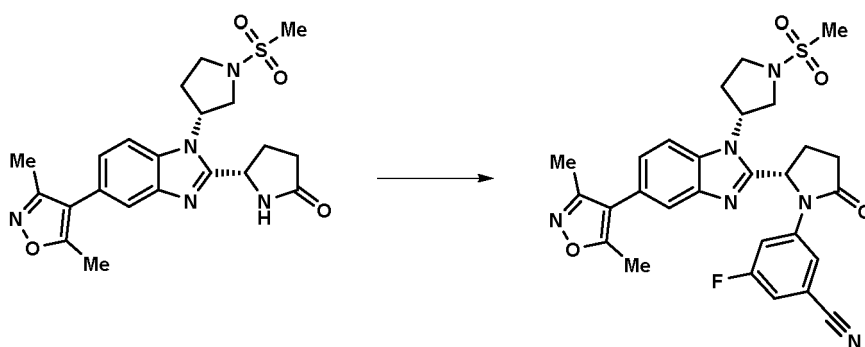
**(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-2-ona**



Una solución de DBU (20  $\mu$ l, 0,133 mmol) y el **Intermedio E1** (60 mg, 0,129 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (5-fluoro-2-metilfenil)borónico (22 mg, 0,143 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se diluyó con agua y después se extrajo con diclorometano (3 x 8 ml). Las fases orgánicas se combinaron, después se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 2-5 %/DCM) para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-2-ona (16 mg, 21 %) en forma de un vidrio de color amarillo pálido; Tr 1,84 min (método 1), m/z 552 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 2H), 7,21 - 7,12 (m, 1H), 7,06 (td, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 5,84 - 5,75 (m, 1H), 5,34 - 5,21 (m, 1H), 3,73 (dd, J = 10,6; 8,8 Hz, 1H), 3,60 (td, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 3,53 (dd, J = 10,6; 6,8 Hz, 1H), 3,28 - 3,17 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,90 - 2,65 (m, 2H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,49 - 2,45 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). HPLC quiral (Lab 1 Bay 4, Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 6,53 min, >99 %, >98 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 36:** 3-((S)-2-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxopirrolidin-1-il)-5-fluorobenzonitrilo

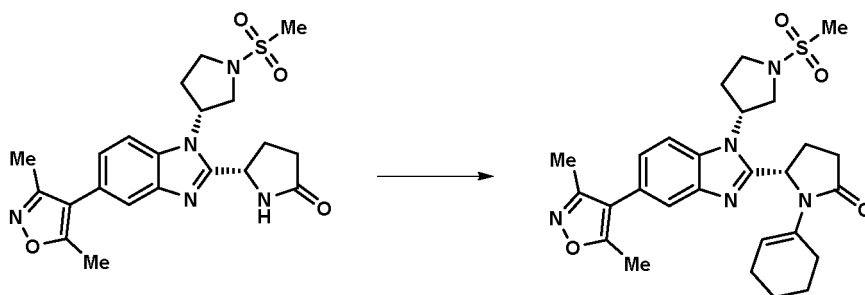
**3-((S)-2-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxopirrolidin-1-il)-5-fluorobenzonitrilo**



Una solución de DBU (20  $\mu$ l, 0,133 mmol) y el **Intermedio E1** (60 mg, 0,129 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (3-ciano-5-fluorofenil)borónico (25 mg, 0,152 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se diluyó con agua y después se extrajo con diclorometano (3 x 8 ml). Las fases orgánicas se combinaron, después se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 2-5 %/DCM) para proporcionar 3-((S)-2-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxopirrolidin-1-il)-5-fluorobenzonitrilo (35 mg, 47 %) en forma de un vidrio de color amarillo pálido; Tr 1,92 min (método 1), m/z 563 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,94 - 7,86 (m, 2H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (ddd, 1H), 7,27 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,56 - 5,43 (m, 1H), 3,89 - 3,80 (m, 1H), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 3,69 (dd, J = 10,6; 6,8 Hz, 1H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,78 - 2,53 (m, 5H), 2,37 (s, 3H), 2,28 - 2,12 (m, 1H), 2,20 (s, 3H). HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 8,95 min, >99 %, >98 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 37:** (S)-1-(ciclohex-1-en-1-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

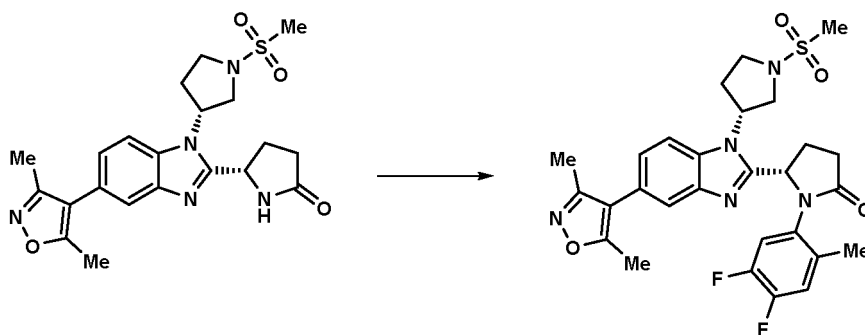
**3-((S)-2-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxopirrolidin-1-il)-5-fluorobenzonitrilo**



Una solución de DBU (50  $\mu$ l, 0,332 mmol) y el **Intermedio E1** (150 mg, 0,321 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido ciclohex-1-en-1-ilborónico (50 mg, 0,397 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 70 °C. La mezcla se diluyó con agua y después se extrajo con diclorometano (3 x 8 ml). Las fases orgánicas se combinaron, después se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 2-5 %/DCM) para proporcionar (S)-1-(ciclohex-1-en-1-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (58 mg, 0,105 mmol, rendimiento del 32,7 %) en forma de un vidrio de color amarillo pálido; Tr 1,78 min (método 1), m/z 524 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,4; 1,6 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 8,2; 2,6 Hz, 1H), 5,55 - 5,44 (m, 1H), 5,43 - 5,36 (m, 1H), 3,82 - 3,62 (m, 3H), 3,44 - 3,34 (m, 2H), 2,70 - 2,52 (m, 2H), 2,50 - 2,42 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,40 - 2,03 (m, 5H), 2,25 (s, 3H), 1,98 - 1,89 (m, 2H), 1,56 - 1,35 (m, 4H). Contiene isohexano al 1,9 % p/p; HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 7,95 min, 97,5 %, 95 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 38:** (S)-1-(4,5-difluoro-2-metilfenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

**3-((S)-2-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxopirrolidin-1-il)-5-fluorobenzonitrilo**

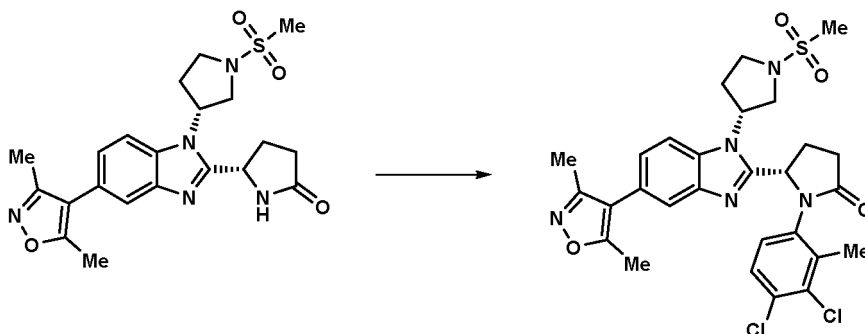


Una solución de DBU (20  $\mu$ l, 0,133 mmol) y el **Intermedio E1** (60 mg, 0,129 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (4,5-difluoro-2-metilfenil)borónico (25 mg, 0,145 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 70 °C. La mezcla se diluyó con agua y después se extrajo con diclorometano (3 x 8 ml). Las fases orgánicas se combinaron, después se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 2-5 %/DCM) para proporcionar una goma de color pardo pálido. La goma se purificó por cromatografía sobre el Companion (RP Flash C18) (columna de 12 g, MeCN al 15-75 %/Ácido fórmico al 0,1 % en agua) para proporcionar (S)-1-(4,5-difluoro-2-metilfenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (22 mg, 28 %) en forma de un vidrio de color amarillo pálido; Tr 1,99 min (método 1), m/z 570 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,75 - 7,67 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 11,5; 7,9 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 11,7; 8,9 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 5,77 (dd, J = 7,9; 3,5 Hz, 1H), 5,37 - 5,26 (m, 1H), 3,79 - 3,69 (m, 1H), 3,68 - 3,59 (m, 1H), 3,55 (dd, J = 10,6; 6,7 Hz, 1H), 3,33 - 3,21 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,86 - 2,64 (m, 2H), 2,59 - 2,53 (m, 1H), 2,46 - 2,42 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

El producto se analizó por HPLC quiral (Lab 1 Bay 4, Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): 1561183, TR = 6,17 min, >99 %, >98 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 39:** (S)-1-(3,4-dicloro-2-metilfenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

(S)-1-(3,4-dicloro-2-metilfenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

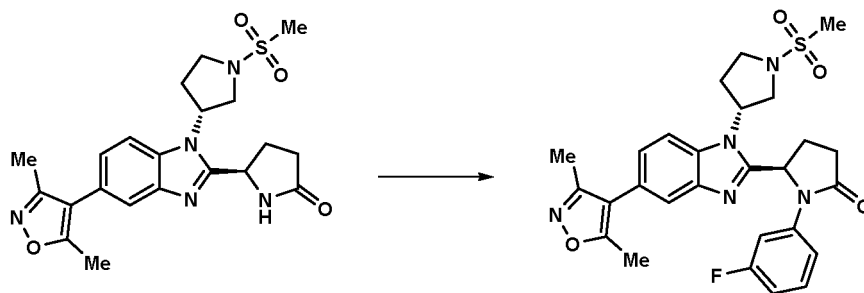


Una solución de DBU (21  $\mu$ l, 0,139 mmol) y el **Intermedio E1** (60 mg, 0,129 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (3,4-dicloro-2-metilfenil)borónico (30 mg, 0,146 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 70 °C. La mezcla se diluyó con agua y después se extrajo con diclorometano (3 x 8 ml). Las fases orgánicas se combinaron, después se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 2-5 %/DCM) para proporcionar una goma de color pardo pálido. La goma se purificó por cromatografía sobre el Companion (RP Flash C18) (columna de 12 g, MeCN al 15-75 %/Ácido fórmico al 0,1 % en agua) para proporcionar (S)-1-(3,4-dicloro-2-metilfenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (14 mg, 17 %) en forma de un vidrio de color amarillo pálido; Tr 2,10 min (método 1), m/z 602 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,77 - 7,60 (m, 2H), 7,58 - 7,45 (m, 1H), 7,47 - 7,01 (m, 2H), 6,06 - 5,54 (m, 1H), 5,40 - 5,20 (m, 1H), 3,81 - 3,68 (m, 1H), 3,67 - 3,58 (m, 1H), 3,58 - 3,47 (m, 1H), 3,32 - 3,20 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,89 - 2,69 (m, 2H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,35 - 2,12 (m, 4H), 2,24 (s, 3H).

**Ejemplo 40:** (R)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-ona

(R)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-

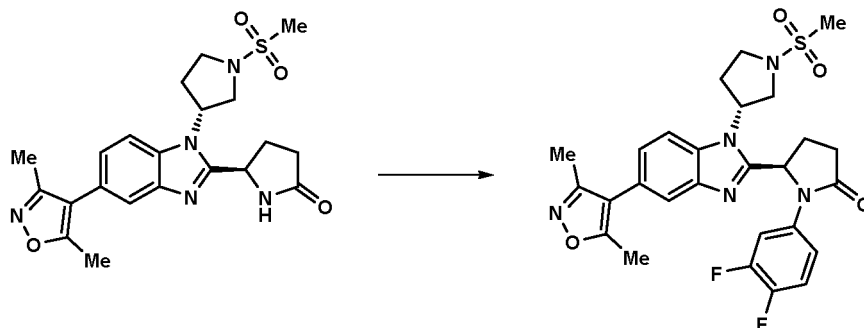
## fluorofenil)pirrolidin-2-ona



- 5 Una solución de DBU (25  $\mu$ l, 0,166 mmol) y el **Intermedio E23** (70 mg, 0,158 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (3-fluorofenil)borónico (25 mg, 0,179 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar (R)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (41 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,85 min (método 1), m/z 538 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,69 - 7,57 (2H, m), 7,39 - 7,18 (3H, m), 6,92 (1H, tdd, J = 8,4, 2,6, 0,9 Hz), 6,10 (1H, d, J = 6,9 Hz), 5,59 - 5,42 (1H, m), 3,85 (1H, dd, J = 10,5, 8,9 Hz), 3,78 - 3,62 (2H, m), 3,49 - 3,37 (1H, m), 3,11 (3H, s), 2,79 - 2,60 (2H, m), 2,60 - 2,52 (2H, m), 2,49 - 2,43 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,17 - 2,08 (1H, m); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 10,83 min, >99 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 41:** (R)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

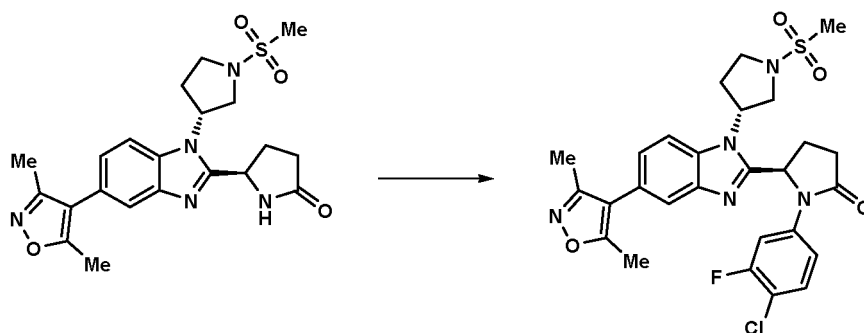
- 20 **(R)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



- 25 Una solución de DBU (25  $\mu$ l, 0,166 mmol) y el **Intermedio E23** (70 mg, 0,158 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido borónico ácido (3,4-difluorofenil)borónico (27,4 mg, 0,174 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar (R)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (31 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,91 min (método 1), m/z 556 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,85 (1H, ddd, J = 13,3, 7,4, 2,7 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,41 - 7,31 (1H, m), 7,28 - 7,19 (2H, m), 6,11 - 6,04 (1H, m), 5,54 - 5,40 (1H, m), 3,83 (1H, dd, J = 10,5, 8,8 Hz), 3,77 - 3,64 (2H, m), 3,48 - 3,36 (1H, m), 3,10 (3H, s), 2,75 - 2,60 (2H, m), 2,60 - 2,51 (3H, m), 2,37 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,14 - 2,09 (1H, m); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 9,57 min, >99 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 42:** (R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

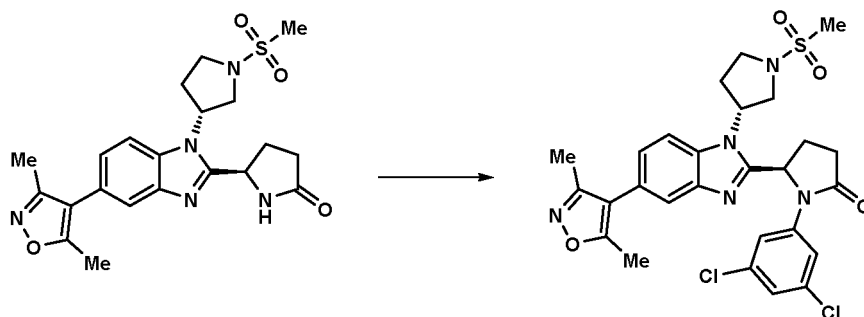
- 40 **(R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



Una solución de DBU (25  $\mu$ l, 0,166 mmol) y el **Intermedio E23** (70 mg, 0,158 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (4-cloro-3-fluorofenil)borónico (30,3 mg, 0,174 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar (*R*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (30 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 2,03 min (método 1), m/z 572 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,86 (1H, dd, J = 12,2, 2,5 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,63 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,50 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,30 (1H, ddd, J = 9,0, 2,6, 1,0 Hz), 7,26 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 6,11 (1H, d, J = 6,7 Hz), 5,55 - 5,41 (1H, m), 3,89 (1H, dd, J = 10,5, 8,8 Hz), 3,73 (2H, dd, J = 10,4, 7,1 Hz), 3,49 - 3,35 (1H, m), 3,11 (3H, s), 2,76 - 2,61 (2H, m), 2,61 - 2,51 (3H, m), 2,36 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,14 - 2,08 (1H, m); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 11,66 min, >99 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 43:** (*R*)-1-(3,5-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

**(*R*)-1-(3,5-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**

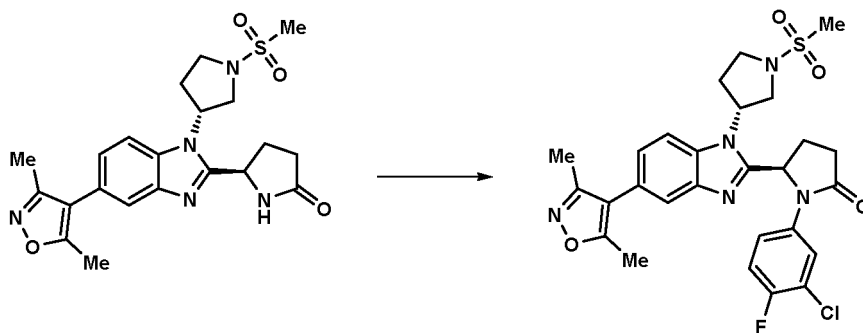


C:ácido (3-cloro-5-fluorofenil)borónico (30,3 mg, 0,174 mmol)

Una solución de DBU (25  $\mu$ l, 0,166 mmol) y el **Intermedio E23** (70 mg, 0,158 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (3,5-diclorofenil)borónico (33,1 mg, 0,174 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeAc al 0-40 %/DCM) para proporcionar (*R*)-1-(3,5-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (40 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 2,15 min (método 1), m/z 588 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,77 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,70 (2H, d, J = 1,8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,34 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,26 (1H, dd, J = 8,4, 1,7 Hz), 6,21 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,55 - 5,43 (1H, m), 3,92 - 3,84 (1H, m), 3,78 - 3,66 (2H, m), 3,49 - 3,39 (1H, m), 3,12 (3H, s), 2,75 - 2,62 (2H, m), 2,61 - 2,52 (3H, m), 2,37 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,11 (1H, s); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 9,00 min, >99 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 44:** (*R*)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

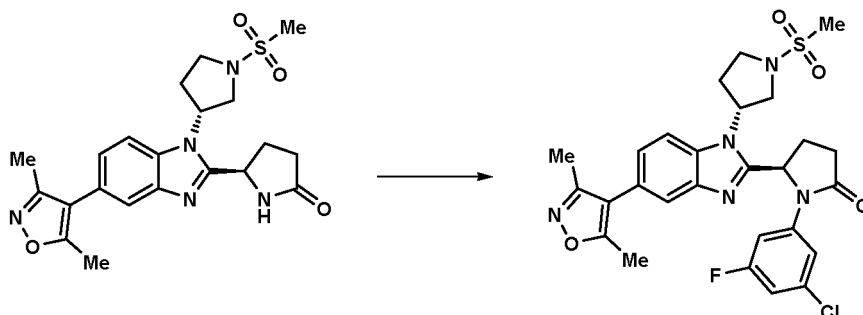
**(*R*)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



Una solución de DBU (25  $\mu$ l, 0,166 mmol) y el **Intermedio E23** (70 mg, 0,158 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (30,3 mg, 0,174 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeAc al 0-40 %/DCM) para proporcionar (*R*)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (27 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,97 min (método 1), m/z 572 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO)  $\delta$ : 8,02 - 7,96 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,42 - 7,31 (2H, m), 7,25 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 6,13 - 6,07 (1H, m), 5,53 - 5,42 (1H, m), 3,82 (1H, dd, J = 10,5, 8,8 Hz), 3,77 - 3,64 (2H, m), 3,48 - 3,36 (1H, m), 3,10 (3H, s), 2,77 - 2,60 (2H, m), 2,61 - 2,51 (3H, m), 2,37 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,15 - 2,10 (1H, m); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 10,55 min, >99 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 45:** (*R*)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

**(*R*)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**

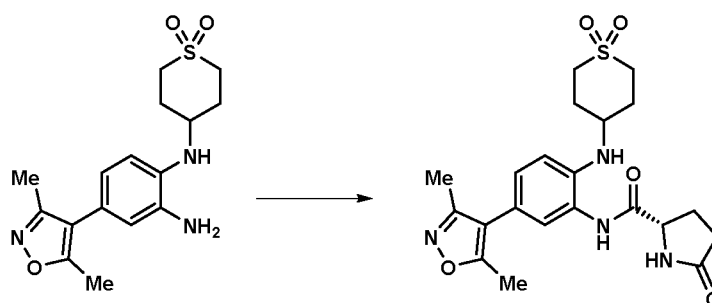


Una solución de DBU (25  $\mu$ l, 0,166 mmol) y el **Intermedio E23** (70 mg, 0,158 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (3,5-diclorofenil)borónico (33,1 mg, 0,174 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeAc al 0-40 %/DCM) para proporcionar (*R*)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (31 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 2,05 min (método 1), m/z 572 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO)  $\delta$ : 7,78 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,68 - 7,59 (2H, m), 7,46 (1H, dt, J = 11,4, 2,1 Hz), 7,26 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,16 (1H, dt, J = 8,5, 2,1 Hz), 6,16 (1H, d, J = 6,9 Hz), 5,54 - 5,41 (1H, m), 3,90 (1H, dd, J = 10,4, 8,8 Hz), 3,78 - 3,67 (2H, m), 3,50 - 3,38 (1H, m), 3,12 (3H, s), 2,78 - 2,61 (2H, m), 2,61 - 2,51 (3H, m), 2,37 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,15 - 2,09 (1H, m); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 8,76 min, >99 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 46:** (*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

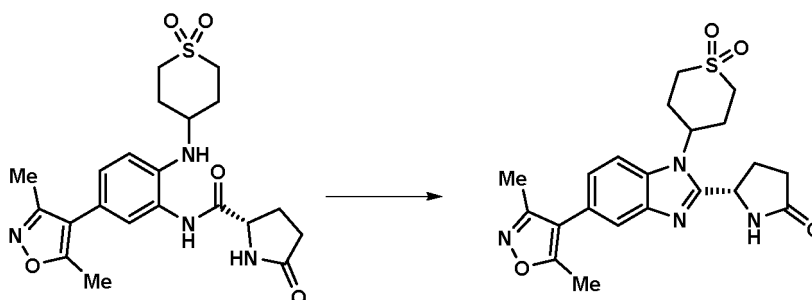
**(*S*)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)amino)fenil)-5-oxo-1-fenilpirrolidin-2-carboxamida (Intermedio D3)**





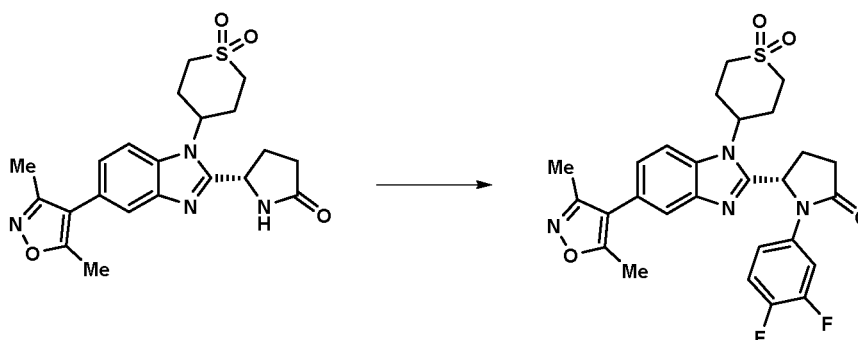
Se añadió HATU (550 mg, 1,446 mmol) a una solución del **Intermedio C3** (194 mg, 0,526 mmol), ácido (S)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (200 mg, 1,549 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,27 ml, 1,546 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con salmuera al 30 % (100 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un aceite de color rojo-pardo. El aceite se disolvió en acetona (25 ml) y después se diluyó con éter dietílico (75 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración para producir (S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida **Intermedio D3** (438 mg, 68 %) en forma de un sólido de color pardo pálido; Tr 1,36 min (método 1), m/z 447 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1*H*-fenilpirrolidin-2-ona (Intermedio E3)**



El **Intermedio D3** (438 mg, 0,961 mmol) se calentó a 80 °C en ácido acético (10 ml) durante 4 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y después el residuo se diluyó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (25 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), después se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 24 g, MeAc al 50-100 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona **Intermedio E3** (139 mg, 33 %) en forma de un vidrio incoloro; Tr 1,32 min (método 1), m/z 429 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**

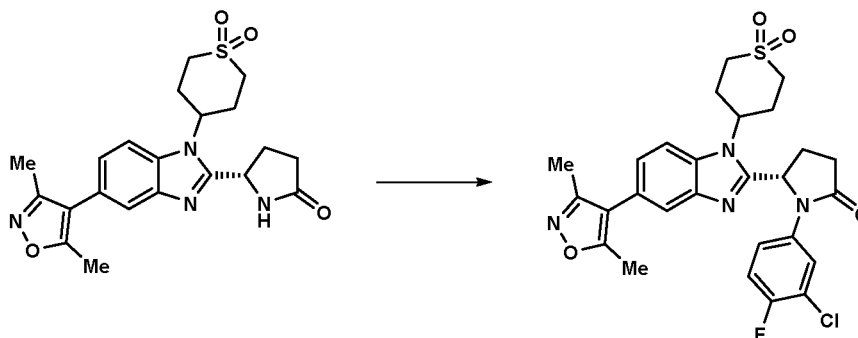


Una solución de DBU (22 µl, 0,146 mmol) y el **Intermedio E3** (60 mg, 0,139 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)borónico (25 mg, 0,158 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (31 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,88 min (método 1), m/z 541 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ:

7,85 (ddd, J = 13,3, 7,4, 2,7 Hz, 1H), 7,69 - 7,59 (m, 2H), 7,37 (dt, J = 10,7, 9,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,02 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 3,58 (c, J = 12,7 Hz, 2H), 3,32 - 3,23 (m, 2H), 2,90 (c, J = 13,1 Hz, 2H), 2,78 - 2,51 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,35 - 2,22 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,19 - 2,10 (m, 1H); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): 148480, TR = 8,82 min, 96,9 %, 93,8 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 47:** (S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

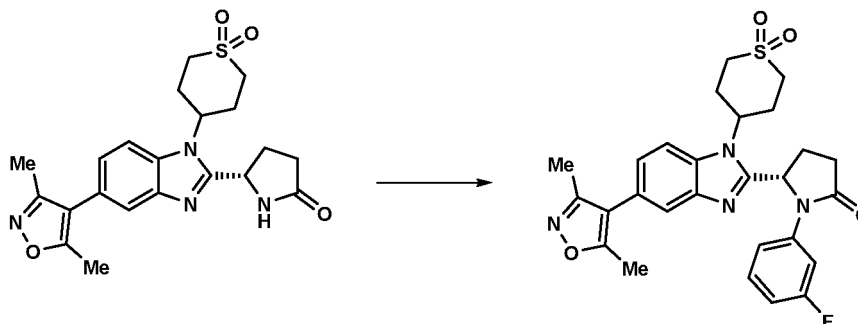
10 (S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona



15 Una solución de DBU (22  $\mu$ l, 0,146 mmol) y el Intermedio E3 (60 mg, 0,139 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (25 mg, 0,143 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar (S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (34 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,94 min (método 1), m/z 557 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO)  $\delta$ : 7,98 (dt, J = 6,9, 1,4 Hz, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,11 - 4,95 (m, 1H), 3,68 - 3,48 (m, 2H), 3,32 - 3,23 (m, 2H), 2,90 (c, J = 13,0 Hz, 2H), 2,80 - 2,52 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,32 - 2,11 (m, 3H), 2,21 (s, 3H); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 8,90 min, 96,1 %, 92,2 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 48:** (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-ona

30 (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-ona



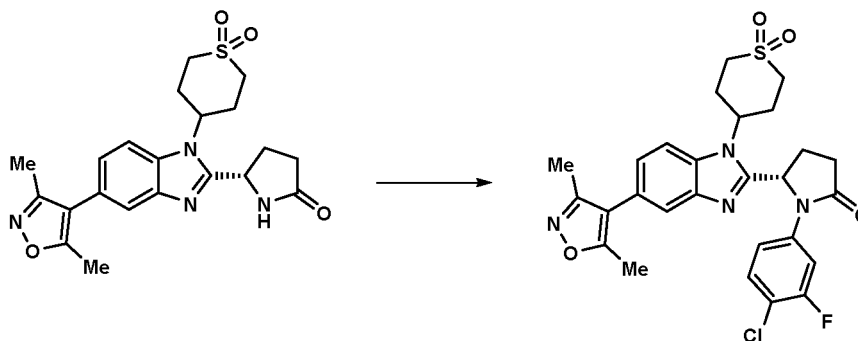
35 Una solución de DBU (22  $\mu$ l, 0,146 mmol) y el Intermedio E3 (60 mg, 0,139 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (3-fluorofenil)borónico (20 mg, 0,143 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar una goma incolora. La goma se disolvió en metil etil cetona (0,5 ml) y después se diluyó con éter dietílico (2 ml). El sobrenadante se retiró y después el sólido se secó durante una noche en un desecador a 50 °C para dar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-ona (23 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 1,80 min (método 1), m/z 523 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO)  $\delta$ : 7,70 - 7,56 (m, 3H), 7,39 - 7,24 (m, 2H), 7,24 - 7,14 (m, 1H), 6,93 (tdd, J = 8,4, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,12 - 4,98 (m, 1H), 3,58 (t, J = 13,6 Hz, 2H), 3,33 - 3,25 (m, 2H), 2,91 (c, J = 12,9 Hz, 2H), 2,80 - 2,62 (m, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 1H),

2,38 (s, 3H), 2,34 - 2,10 (m, 3H), 2,21 (s, 3H); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): 148483, TR = 11,76 min, >99 %, >98 % de @ 254 nm.

5 **Ejemplo 49:** (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

(S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

10



Una solución de DBU (22  $\mu$ l, 0,146 mmol) y el **Intermedio E3** (60 mg, 0,139 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (4-cloro-3-fluorofenil)borónico (25 mg, 0,143 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeAc al 0-50 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar una goma. La goma se trituró en éter dietílico para producir (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (41 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 2,00 min (método 1), m/z 557 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,87 (dd, J = 12,1; 2,5 Hz, 1H), 7,71 - 7,57 (m, 2H), 7,51 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,5; 1,6 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 8,9, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,13 - 4,93 (m, 1H), 3,58 (dd, J = 16,1; 7,0 Hz, 2H), 3,33 - 3,23 (m, 2H), 2,92 (c, J = 12,9 Hz, 2H), 2,79 - 2,62 (m, 2H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,40 - 2,26 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,18 - 2,10 (m, 1H); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 10,81 min, 98,3 %, 96,6 % de @ 254 nm.

15

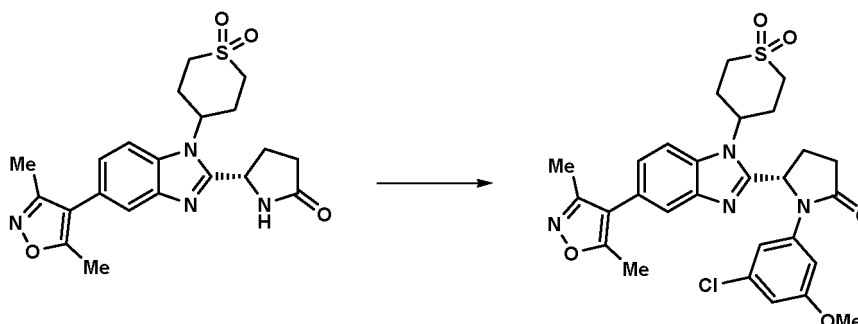
20

25

**Ejemplo 50:** (S)-1-(3-cloro-5-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

(S)-1-(3-cloro-5-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

30



Una solución de DBU (22  $\mu$ l, 0,146 mmol) y el **Intermedio E3** (60 mg, 0,139 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (3-cloro-5-metoxifenil)borónico (28 mg, 0,150 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar una goma incolora. La goma se disolvió en metil etil cetona (0,5 ml) y después se diluyó con éter dietílico. El sobrenadante se retiró y después el sólido se secó durante una noche en un desecador a 50 °C para producir (S)-1-(3-cloro-5-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (47 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 1,94 min (método 1), m/z 569 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,16 - 4,99 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,64 - 3,51 (m, 2H), 3,33 - 3,26 (m, 2H), 3,02 - 2,83 (m, 2H), 2,83 - 2,52 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,35 - 2,23 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,19 - 2,08 (m, 2H);

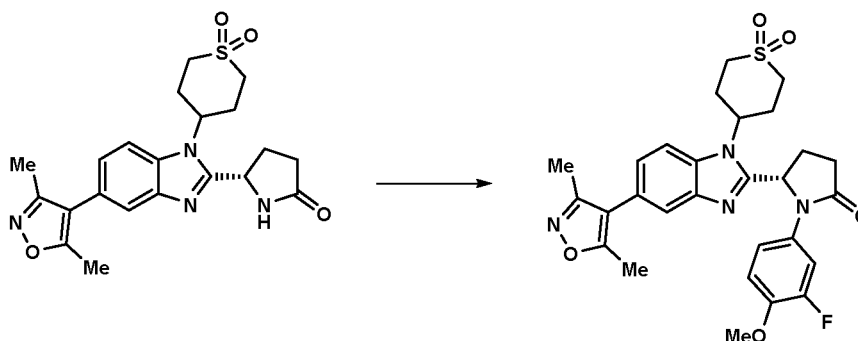
35

40

HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohehexano (TFA al 0,2 %): 148485, TR = 10,72 min, >99 %, >98 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 51:** (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona

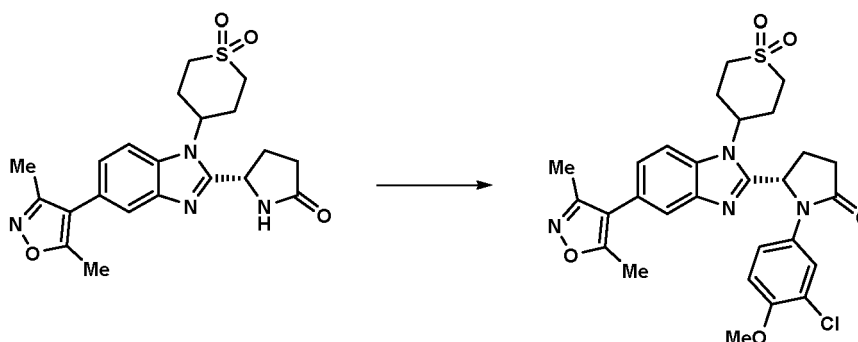
(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona



Una solución de DBU (22  $\mu$ l, 0,146 mmol) y el **Intermedio E3** (60 mg, 0,139 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (25 mg, 0,147 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar una goma. La goma se disolvió en metil etil cetona (0,5 ml) y después se diluyó con éter dietílico (2 ml). El sobrenadante se retiró y después el sólido se secó durante una noche en un desecador a 50 °C para dar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona (28 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,76 min (método 1), m/z 553 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,70 - 7,56 (m, 3H), 7,29 (dd, J = 8,4; 1,6 Hz, 1H), 7,15 - 7,02 (m, 2H), 5,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,11 - 4,93 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,65 - 3,48 (m, 2H), 3,32 - 3,23 (m, 2H), 2,88 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 2,81 - 2,53 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,35 - 1,98 (m, 6H), 2,21 (s, 3H); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohehexano (TFA al 0,2 %): 148486, TR = 12,91 min, >99 %, >98 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 52:** (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona



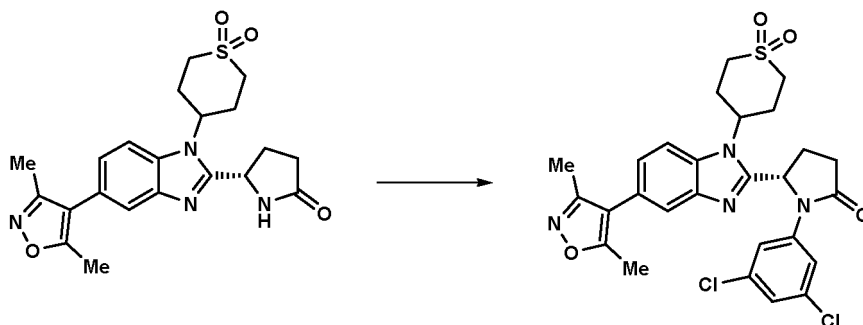
Una solución de DBU (22  $\mu$ l, 0,146 mmol) y el **Intermedio E3** (60 mg, 0,139 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (3-cloro-4-metoxifenil)borónico (28 mg, 0,150 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar una goma. La goma se disolvió en metil etil cetona (0,5 ml) y después se diluyó con éter dietílico (3 ml). El sobrenadante se retiró y el sólido se secó at 50 °C en un desecador durante una noche para producir (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (39 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,83 min (método 1), m/z 569 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,80 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (td, J = 8,7, 2,1 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 - 4,98 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,64 - 3,49 (m, 2H), 3,33 - 3,23 (m, 2H), 2,95 - 2,52 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 2,34 - 2,14 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,05 - 1,92 (m, 1H); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohehexano (TFA al 0,2 %): TR =

12,12 min, >99 %, >98 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 53:** (S)-1-(3,5-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-y1)-1-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

5

(S)-1-(3,5-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona



10

Una solución de DBU (22  $\mu$ l, 0,146 mmol) y el **Intermedio E3** (60 mg, 0,139 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (3,5-diclorofenil)borónico (28 mg, 0,147 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida, después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeAc al 0-50 %/DCM) y después se trituró en éter dietílico para proporcionar (S)-1-(3,5-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (49 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 2,12 min (método 1), m/z 573 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,70 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,67 - 7,61 (m, 2H), 7,34 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,14 - 4,98 (m, 1H), 3,69 - 3,50 (m, 2H), 3,33 - 3,25 (m, 2H), 3,04 - 2,84 (m, 2H), 2,83 - 2,53 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,35 - 2,22 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,18 - 2,11 (m, 1H); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 10,02 min, >99 %, >98 % de @ 254 nm.

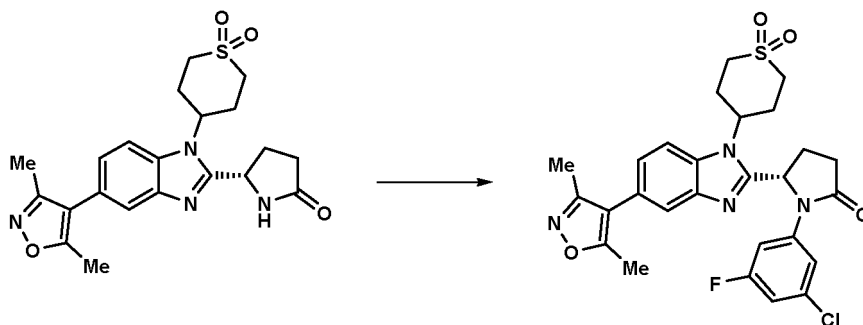
15

20

**Ejemplo 54:** (S)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

25

(S)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona



30

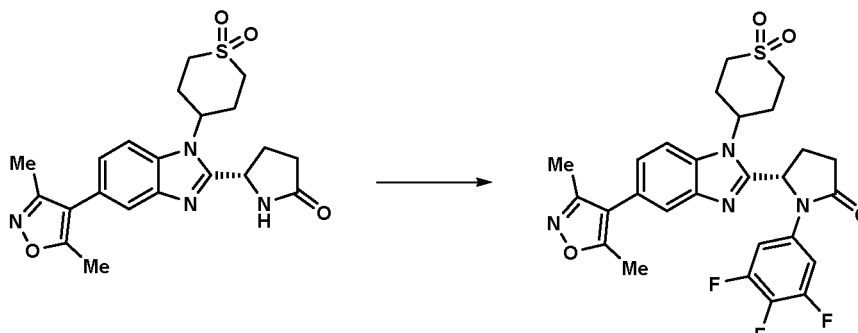
Una solución de DBU (22  $\mu$ l, 0,146 mmol) y el **Intermedio E3** (60 mg, 0,139 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (3-cloro-5-fluorofenil)borónico (25 mg, 0,143 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar una goma que se trituró en éter dietílico para producir (S)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxido tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (28 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 2,02 min (método 1), m/z 557 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,67 - 7,62 (m, 2H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,47 (dt, J = 11,4, 2,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,5; 1,6 Hz, 1H), 7,17 (dt, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,12 - 4,96 (m, 1H), 3,71 - 3,48 (m, 2H), 3,29 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,05 - 2,84 (m, 2H), 2,83 - 2,53 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,36 - 2,23 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,18 - 2,10 (m, 1H); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 10,55 min, >99 %, >98 % de @ 254 nm.

35

40

**Ejemplo 55:** (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-2-ona

45

**(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-2-ona**

5

Una solución de DBU (22  $\mu$ l, 0,146 mmol) y el **Intermedio E3** (60 mg, 0,139 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (3,4,5-trifluorofenil)borónico (25 mg, 0,142 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-2-ona (49 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 2,00 min (método 1), m/z 559 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,69 - 7,52 (m, 4H), 7,30 (dd, J = 8,5; 1,6 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,06 - 4,88 (m, 1H), 3,64 (td, J = 13,6, 3,5 Hz, 1H), 3,55 (td, J = 13,7, 3,5 Hz, 1H), 3,33 - 3,24 (m, 2H), 2,92 (c, J = 13,1 Hz, 2H), 2,77 - 2,63 (m, 2H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,41 - 2,27 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,17 - 2,10 (m, 1H); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5 mm, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 9,04 min, >99 %, >98 % de @ 254 nm.

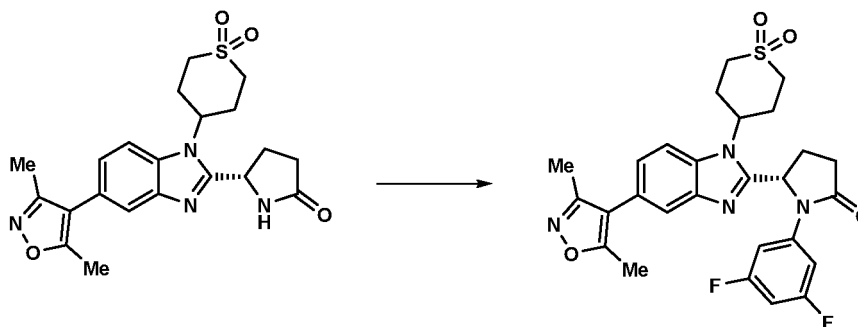
10

15

**Ejemplo 56:** (S)-1-(3,5-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

20

**(S)-1-(3,5-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



25

Una solución de DBU (22  $\mu$ l, 0,146 mmol) y el **Intermedio E3** (60 mg, 0,139 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (3,5-difluorofenil)borónico (23 mg, 0,146 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeAc al 0-50 %/DCM) para proporcionar (S)-1-(3,5-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (36 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,92 min (método 1), m/z 541 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,69 - 7,60 (m, 2H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,6; 1,6 Hz, 1H), 6,98 (tt, J = 9,2; 2,3 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,02 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 3,70 - 3,48 (m, 2H), 3,33 - 3,24 (m, 2H), 3,04 - 2,85 (m, 2H), 2,80 - 2,53 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,36 - 2,28 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,13 (c, J = 7,9; 7,3 Hz, 1H); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 11,07 min, >99 %, >98 % de @ 254 nm.

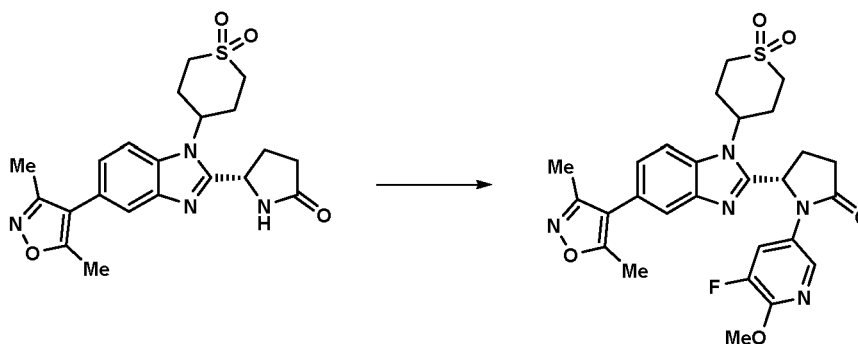
30

35

**Ejemplo 57:** (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-2-ona

40

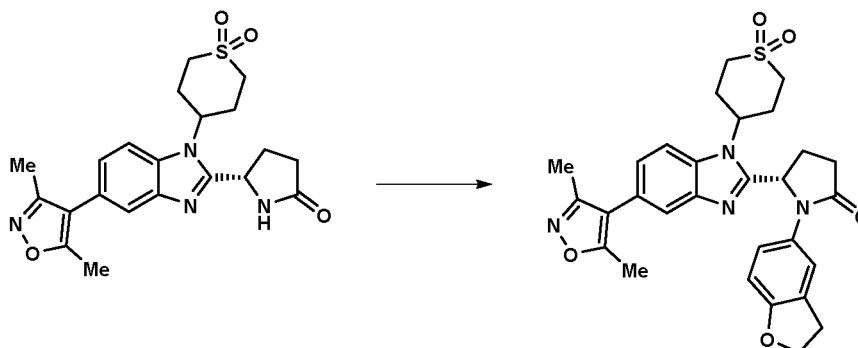
**(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-2-ona**



Una solución de DBU (22  $\mu$ l, 0,146 mmol) y el **Intermedio E3** (60 mg, 0,139 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)borónico (25 mg, 0,146 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeAc al 0-50 %/DCM) y después se trituró en éter dietílico para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tioperan-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-2-ona (20 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,78 min (método 1), m/z 554 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 8,13 (dd, J = 12,2; 2,3 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 - 7,58 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,04 - 4,88 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,70 - 3,57 (m, 1H), 3,57 - 3,46 (m, 1H), 3,33 - 3,24 (m, 2H), 3,00 - 2,79 (m, 2H), 2,79 - 2,63 (m, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 2H), 2,21 (s, 3H); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 12,97 min, >99 %, >98 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 58:** (S)-1-(2,3-dihidrobzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tioperan-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

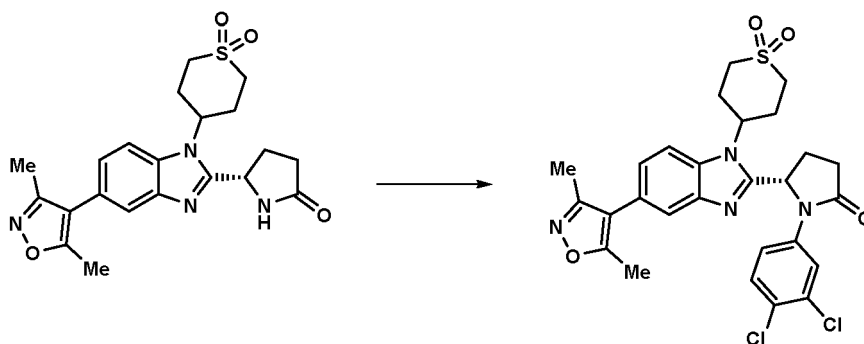
**(S)-1-(2,3-dihidrobzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tioperan-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



Una solución de DBU (22  $\mu$ l, 0,146 mmol) y el **Intermedio E3** (60 mg, 0,139 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (2,3-dihidrobzofuran-5-il)borónico (25 mg, 0,152 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 70 °C. La mezcla se diluyó con agua y después se extrajo con diclorometano (3 x 8 ml). Las fases orgánicas se combinaron, después se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 2-5 %/DCM) para proporcionar (S)-1-(2,3-dihidrobzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tioperan-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (35 mg, 44 %) en forma de un vidrio de color amarillo pálido; Tr 1,68 min (método 1), m/z 547 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,6; 2,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,04 - 4,91 (m, 1H), 4,47 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,61 - 3,42 (m, 2H), 3,31 - 3,20 (m, 2H), 3,10 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,93 - 2,72 (m, 3H), 2,71 - 2,58 (m, 1H), 2,44 - 2,33 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,32 - 2,10 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,75 - 1,61 (m, 1H); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 16,8 min, 97,4 %, 94,8 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 59:** (S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tioperan-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

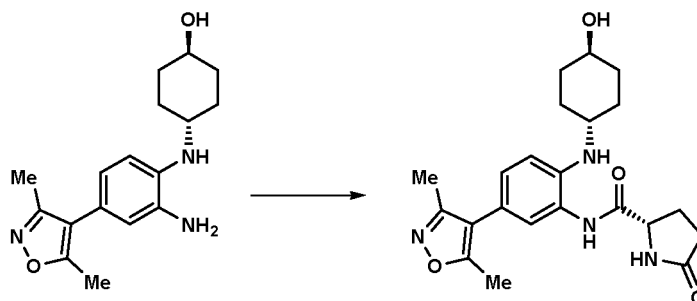
**(S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tioperan-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



Una solución de DBU (22  $\mu$ l, 0,146 mmol) y el **Intermedio E3** (60 mg, 0,139 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (3,4-diclorofenil)borónico (28 mg, 0,147 mmol) antes de que se agitara durante 18 h a 70 °C. La mezcla se diluyó con agua y después se extrajo con diclorometano (3 x 8 ml). Las fases orgánicas se combinaron, después se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 2-5 %/DCM) para proporcionar (S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (41 mg, 49 %) en forma de un vidrio de color amarillo pálido; Tr 2,08 min (método 1), m/z 573 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 8,07 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,9; 2,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,5; 1,6 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,14 - 4,97 (m, 1H), 3,66 - 3,51 (m, 2H), 3,33 - 3,23 (m, 2H), 3,00 - 2,84 (m, 2H), 2,80 - 2,52 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,35 - 2,25 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,18 - 2,10 (m, 1H); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 10,91 min, 83,6 %, 67,2 % de @ 254 nm.

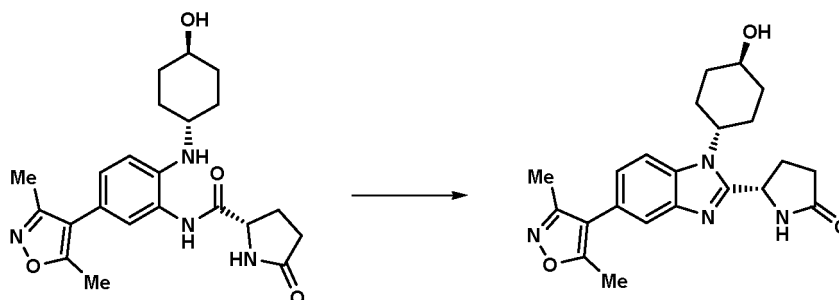
**Ejemplo 61:** (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

**(S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (Intermedio D4)**



Se añadió HATU (1,5 g, 3,94 mmol) a una solución agitada de TEA (0,6 ml, 4,30 mmol), ácido (S)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (0,5 g, 3,87 mmol) y (1r,4r)-4-((2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)ciclohexanol (1,15 g, 3,78 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Los disolventes se retiraron a presión reducida (coevaporando con xilenos) y después se adsorbieron sobre gel de sílice suelto. El silicato se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre el Companion (columna de 80 g, MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar (S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida **Intermedio D4** (1,5 g, 89 %) en forma de un sólido de color rosa pálido; Tr 1,31 min (método 1), m/z 413 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

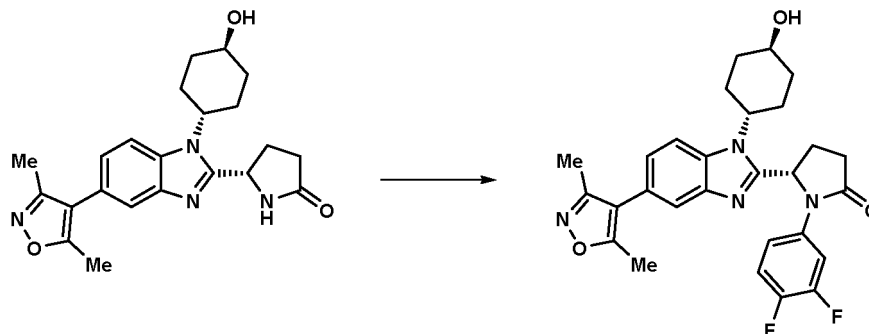
**(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (Intermedio E4)**





El **Intermedio D4** (500 mg, 1,115 mmol) se calentó a 80 °C en ácido acético (10 ml) durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida y después se redisolvió en metanol (20 ml). Se añadió carbonato potásico sólido (2 g) y la mezcla se agitó durante 1 h antes de que se concentrara sobre gel de sílice suelto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 40 g, MeOH al 5-15 %/DCM) para proporcionar una goma incolora. La goma se agitó durante una noche en éter dietílico (25 ml) y después se recogió por filtración para producir (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (**Intermedio E4**) (232 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 1,13 min (método 1), m/z 395 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

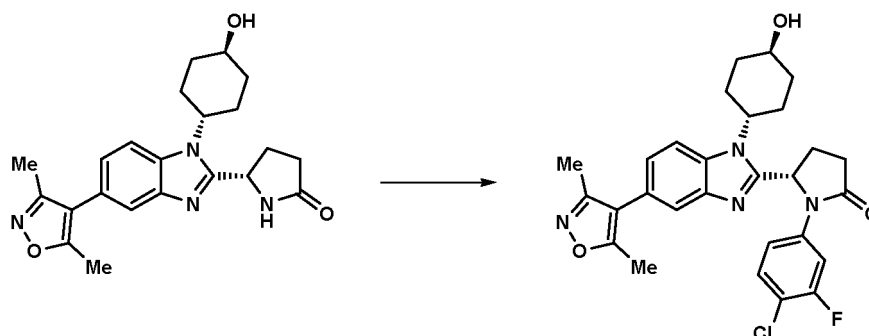
10 **(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



15 Una solución de DBU (22 µl, 0,146 mmol) y el **Intermedio E4** (55 mg, 0,137 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió a un vial cargado con CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)borónico (25 mg, 0,158 mmol) antes de que se agitara durante 2 h a 70 °C. La mezcla se diluyó con agua (8 ml) y después se extrajo con diclorometano (3 x 8 ml). Las fases orgánicas se combinaron, después se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 2-5 %/DCM) para proporcionar una goma de color pardo pálido. La goma se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (40 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,78 min; m/z 507 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,89 - 7,76 (m, 2H), 7,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 1H), 7,22 - 7,11 (m, 2H), 6,17 - 6,05 (m, 1H), 4,75 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,57 - 4,43 (m, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 1H), 2,81 - 2,52 (m, 3H), 2,43 - 2,26 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,87 - 1,79 (m, 1H), 1,78 - 1,68 (m, 1H), 1,61 - 1,39 (m, 2H).

**Ejemplo 62:** (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

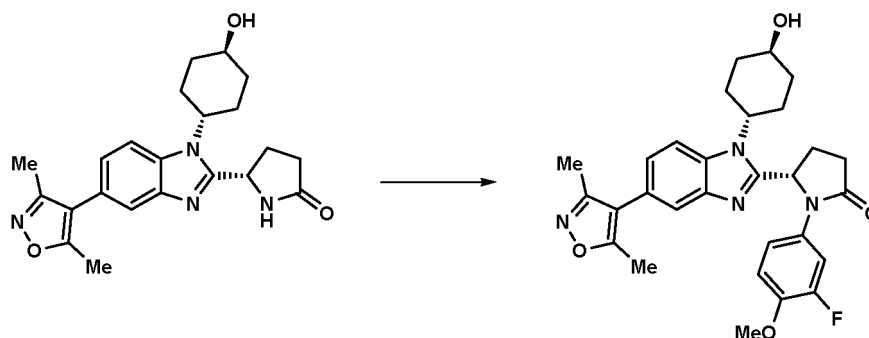
30 **(S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



35 Se añadió CuTMEDA (8,83 mg, 0,019 mmol) a una solución de DBU (20,06 µl, 0,133 mmol), el **Intermedio E4** (50 mg, 0,127 mmol) y ácido (4-cloro-3-fluorofenil)borónico (24,31 mg, 0,139 mmol) en acetonitrilo (4 ml) con agitación durante 108 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (15 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,56 min; m/z 523 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,87 - 7,79 (m, 2H), 7,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (ddd, J = 8,9, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 6,22 - 6,08 (m, 1H), 4,76 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,59 - 4,45 (m, 1H), 3,81 - 3,67 (m, 1H), 2,80 - 2,53 (m, 3H), 2,41 - 2,29 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,11 - 1,95 (m, 3H), 1,89 - 1,78 (m, 2H), 1,63 - 1,39 (m, 2H).

**Ejemplo 63:** (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona

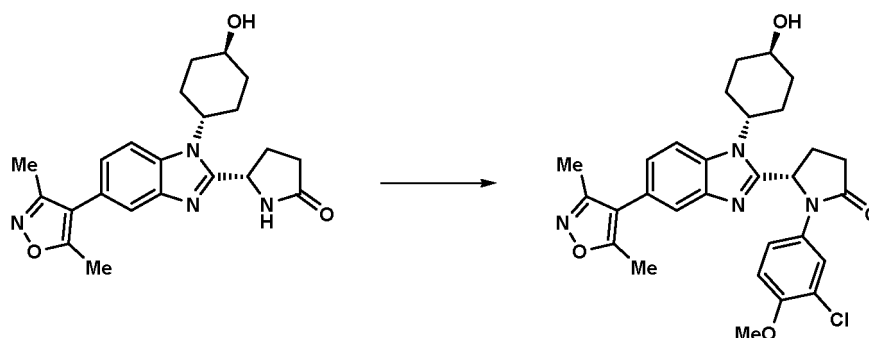
5 **(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona**



10 Se añadió CuTMEDA (8,83 mg, 0,019 mmol) a una solución de DBU (20,06  $\mu$ l, 0,133 mmol), el **Intermedio E4** (50 mg, 0,127 mmol) y ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (23,70 mg, 0,139 mmol) en acetonitrilo (4 ml) con agitación durante 108 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxiciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona (9 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,69 min; m/z 519 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (*d*<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (td, J = 7,2; 6,5; 1,9 Hz, 2H), 7,14 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 2H), 6,04 (dd, J = 8,4; 2,2 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,56 - 4,43 (m, 1H), 3,82 - 3,65 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,82 - 2,52 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,35 - 2,25 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 2,03 - 1,91 (m, 2H), 1,84 - 1,75 (m, 1H), 1,65 - 1,39 (m, 3H).

20 **Ejemplo 64:** (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

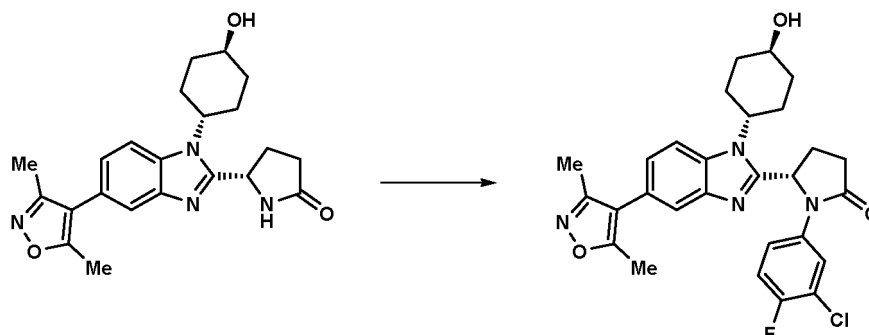
25 **(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



30 Se añadió CuTMEDA (8,83 mg, 0,019 mmol) a una solución de DBU (20,06  $\mu$ l, 0,133 mmol), el **Intermedio E4** y ácido (3-cloro-4-metoxifenil)borónico (26,0 mg, 0,139 mmol) en acetonitrilo (4 ml) con agitación durante 108 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxiciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (15 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,76 min; m/z 535 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (*d*<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 9,0; 2,6 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,11 - 6,03 (m, 1H), 4,74 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 2,83 - 2,69 (m, 1H), 2,67 - 2,53 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,28 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 1,96 (t, J = 13,6 Hz, 3H), 1,77 (m, 1H), 1,52 (m, 3H).

40 **Ejemplo 65:** (S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

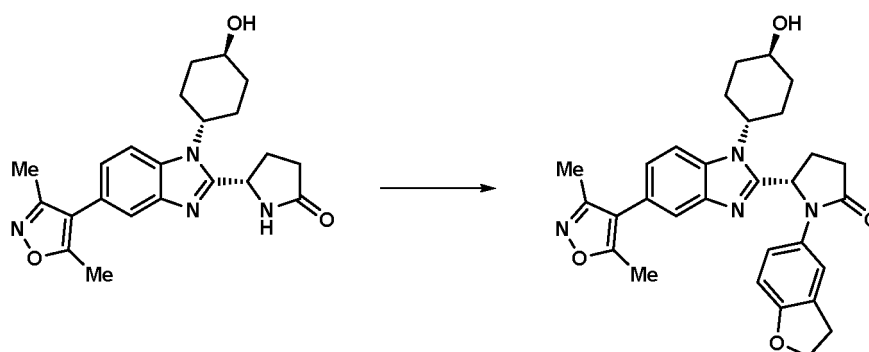
(S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona]



5 Se añadió CuTMEDA (8,83 mg, 0,019 mmol) a una solución de DBU (20,06  $\mu$ l, 0,133 mmol), el **Intermedio E4** (50 mg, 0,127 mmol) y ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (24,31 mg, 0,139 mmol) en acetonitrilo (4 ml) con agitación durante 108 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (16 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,90 min; m/z 523 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 7,92 (dt, J = 6,8, 1,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 6,17 - 6,10 (m, 1H), 4,75 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,72 (m, 1H), 2,75 (dt, J = 15,4, 9,1 Hz, 1H), 2,66 - 2,54 (m, 1H), 2,36 - 2,31 (m, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,14 - 2,03 (m, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,82 (s, 1H), 1,71 (s, 1H), 1,50 (dd, J = 29,4, 13,8 Hz, 2H).

15 **Ejemplo 66:** (S)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

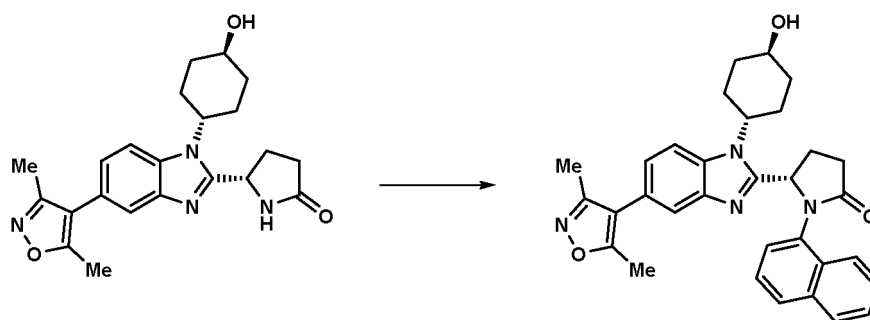
**(S)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



20 Se añadió CuTMEDA (8,83 mg, 0,019 mmol) a una solución de DBU (20,06  $\mu$ l, 0,133 mmol), (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (50 mg, 0,127 mmol) y ácido (2,3-dihidrobenzofuran-5-il)borónico (22,86 mg, 0,139 mmol) en acetonitrilo (4 ml) con agitación durante 108 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (13 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,59 min; m/z 513 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 2,2; 1,2 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,6; 2,3 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,94 (dd, J = 8,3; 2,7 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,45 (m, 4H), 3,67 (m, 1H), 3,43 - 3,28 (m, 1H), 3,20 - 3,05 (m, 2H), 2,78 (dt, J = 16,0, 9,0 Hz, 1H), 2,66 - 2,51 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,31 - 2,15 (m, 5H), 2,01 - 1,91 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,48 - 1,30 (m, 3H).

35 **Ejemplo 67:** (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(naftalen-1-il)pirrolidin-2-ona

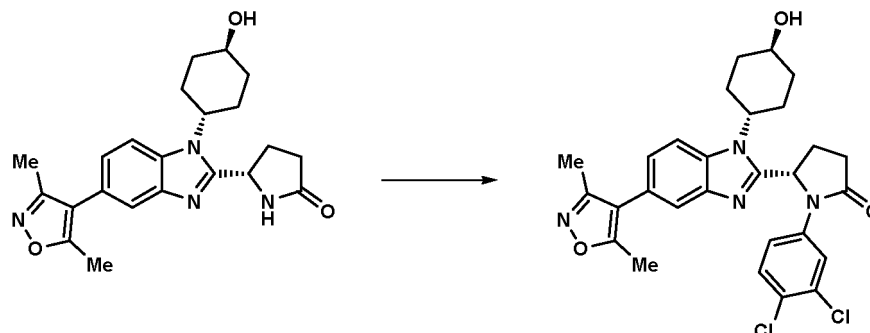
**(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(naftalen-1-il)pirrolidin-2-ona**



Se añadió CuTMEDA (8,83 mg, 0,019 mmol) a una solución de DBU (20,06  $\mu$ l, 0,133 mmol), el **Intermedio E4** (50 mg, 0,127 mmol) y ácido naftalen-1-ilborónico (23,98 mg, 0,139 mmol) en acetonitrilo (4 ml) con agitación durante 108 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(naftalen-1-il)pirrolidin-2-ona (4 mg, 6 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,75 min; m/z 521 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 7,96 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,40 (s a, 6H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,81 (s a, 1H), 3,38 (m a, 2H), 2,96 (s a, 1H), 2,84 (s a, 1H), 2,73 (m a, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,99 (m a, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,63 (m, 1H) - Espectro ancho, rotámeros.

**Ejemplo 68:** (S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

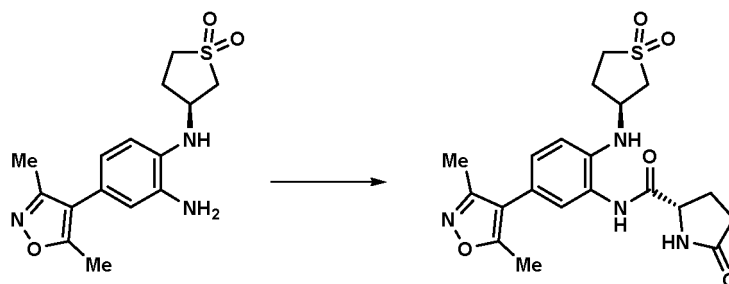
(S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1R,4S)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona



Se añadió CuTMEDA (8,83 mg, 0,019 mmol) a una solución de DBU (20,06  $\mu$ l, 0,133 mmol), el **Intermedio E4** (50 mg, 0,127 mmol) y ácido (3,4-diclorofenil)borónico (26,6 mg, 0,139 mmol) en acetonitrilo (4 ml) con agitación durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (25 mg, 36 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 2,03 min; m/z 539 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 7,99 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,50 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 8,9; 2,5 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 6,24 - 6,13 (m, 1H), 4,76 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,60 - 4,46 (m, 1H), 3,84 - 3,63 (m, 1H), 2,82 - 2,53 (m, 3H), 2,42 - 2,28 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,13 - 1,93 (m, 3H), 1,89 - 1,74 (m, 2H), 1,65 - 1,39 (m, 2H); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): 156120, TR = 5,88 min, 98 %, 96 % de ee @ 254 nm

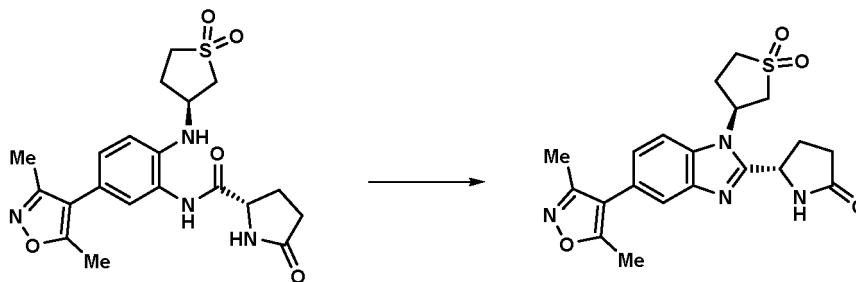
**Ejemplo 69:** (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((S)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

(S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((S)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (Intermedio D5)



Una solución del **Intermedio C5** (500 mg, 1,556 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (651 mg, 1,711 mmol), ácido (S)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (221 mg, 1,711 mmol) y trietilamina (651  $\mu$ l, 4,67 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se repartió entre DCM (20 ml) y bicarbonato sódico saturado (10 ml). La fase orgánica se recogió y se lavó secuencialmente con bicarbonato sódico saturado (10 ml) y agua (2 x 10 ml), y después las capas se separaron a través de un cartucho PhaseSep®. La fase orgánica se evaporó al vacío y el **Intermedio D5** en bruto (suponiendo un rendimiento cuantitativo) se usó sin purificación adicional; Tr 1,38 min; m/z 433 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

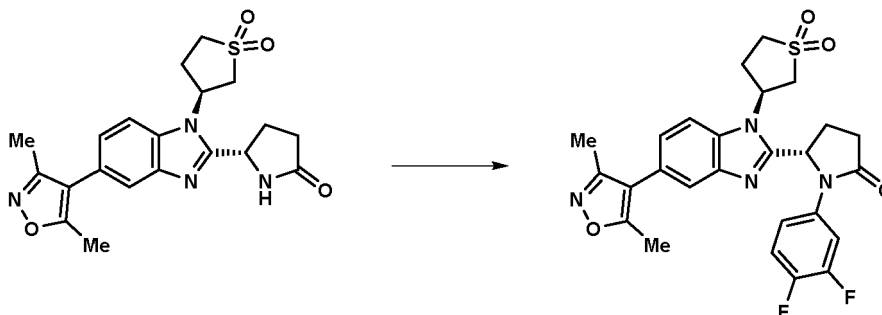
**(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((S)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (Intermedio E5)**



Una solución del **Intermedio D5** (336 mg, 0,777 mmol) en ácido acético (1 ml) se calentó a 80 °C durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía (12 g de sílice, metanol al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((S)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona **Intermedio E5** (80 mg, 24 %) en forma de un sólido vidrioso de color blanco;

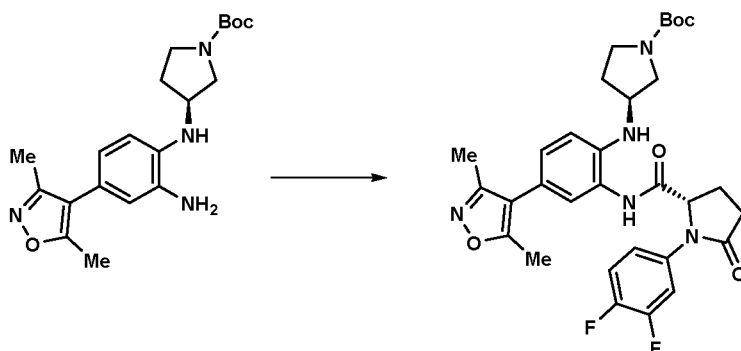
**Ejemplo 70:** (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((S)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

**(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((S)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



Se añadió CuTMEDA (13,11 mg, 0,028 mmol) a una solución de DBU (29,8  $\mu$ l, 0,198 mmol), el **Intermedio E5** (78 mg, 0,188 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)borónico (32,7 mg, 0,207 mmol) en acetonitrilo (4 ml) con agitación durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((S)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (12 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,96 min; m/z 527 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>);

**Ejemplo 71:** (S)-3-(2-((S)-1-(3,4-Difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

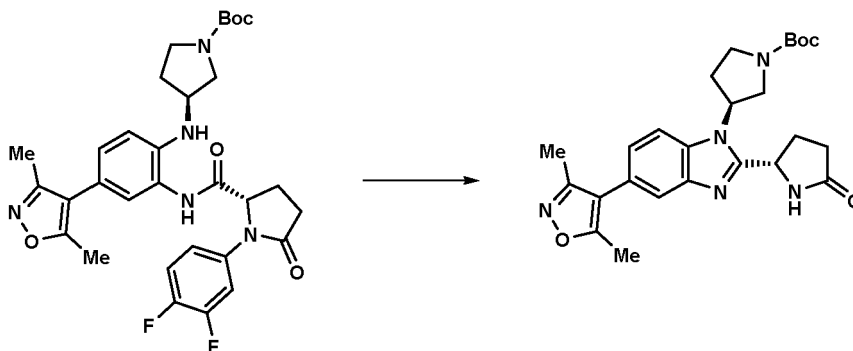
**(S)-3-((2-((S)-1-(3,4-Difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio D6)**

5

Una solución del **Intermedio C6** (600 mg, 1,611 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilouronio (V) (674 mg, 1,772 mmol), ácido (S)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (229 mg, 1,772 mmol) y trietilamina (674  $\mu$ l, 4,83 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se repartió entre DCM (20 ml) y bicarbonato sódico saturado (10 ml). La fase orgánica se recogió y se lavó secuencialmente con bicarbonato sódico saturado (10 ml) y agua (2 x 10 ml), y después las capas se separaron a través de un cartucho PhaseSep®. La fase orgánica se evaporó al vacío y al residuo suelto se le añadió DCM (2 ml). Se retiró 1 ml de la solución mediante una pipeta y se usó (después de la eliminación del disolvente) en 1493-51. La solución restante se concentró al vacío en el **Intermedio D6** en bruto (suponiendo un rendimiento cuantitativo), que se usó sin purificación adicional; Tr 1,93 min; m/z 384 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

10

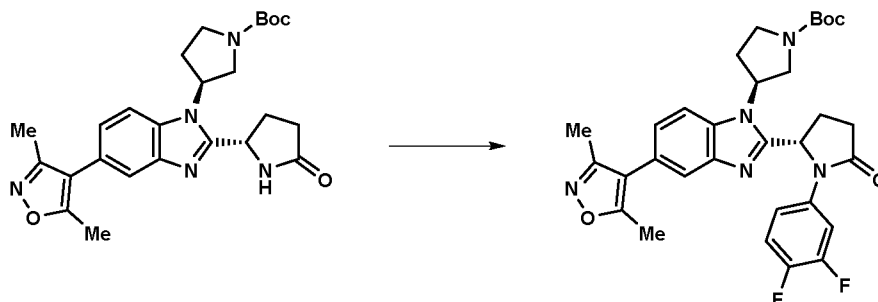
15

**3-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((S)-5-oxopirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (intermedio E6)**

20

Una solución del **Intermedio D6** (389 mg, 0,804 mmol) en ácido acético (1 ml) se calentó a 80 °C durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía (12 g de sílice, metanol al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar 3-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((S)-5-oxopirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo **Intermedio E6** (54 mg, 14 %) en forma de un vidrio que se raya para dar un sólido de color blanco; Tr 1,77 min; m/z 466 (M+H)<sup>+</sup> (ES).

25

**(S)-3-(2-((S)-1-(3,4-Difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

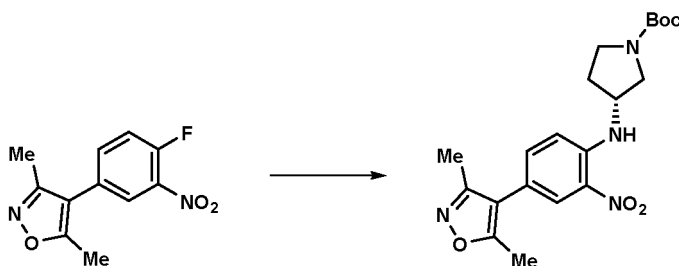
30

Se añadió CuTMEDA (7,78 mg, 0,017 mmol) a una solución de DBU (17,68  $\mu$ l, 0,117 mmol), el **Intermedio E6** (52 mg, 0,112 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)borónico (19,40 mg, 0,123 mmol) en acetonitrilo (4 ml) con agitación durante 18

h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar 3-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (28 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 2,36 min; m/z 578 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 7,82 (s, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 2H), 7,43 - 7,31 (m, 1H), 7,27 - 7,15 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,40 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,75 - 3,65 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 2,67 - 2,53 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (m, 1H), 1,45 (d, J = 9,6 Hz, 9H). 2H corto

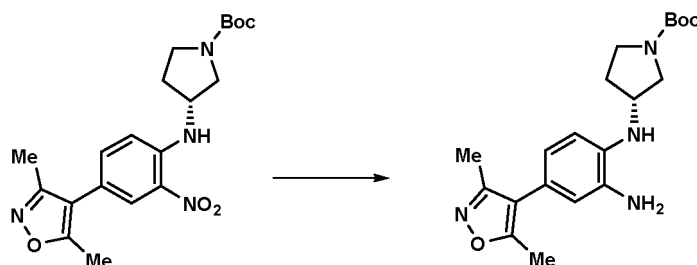
**Ejemplo 72:** (R)-3-(2-((S)-1-(3,4-Difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

### 3-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo



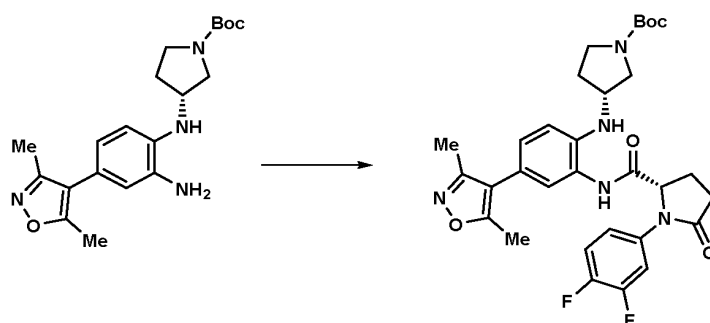
Una mezcla del **Intermedio A** (10 g, 42,3 mmol) y 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (7,89 g, 42,3 mmol) se agitó en THF seco (100 ml) y se añadió TEA (17,70 ml, 127 mmol). La reacción se agitó a TA durante 18 h, después se calentó a 40 °C y se agitó durante 72 h, después se calentó a 50 °C y se agitó durante 18 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (300 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío para proporcionar 3-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (17,85 g, 96 %) en forma de un aceite espeso de color naranja; Tr 2,48 min; m/z 403 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

### 3-((2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo



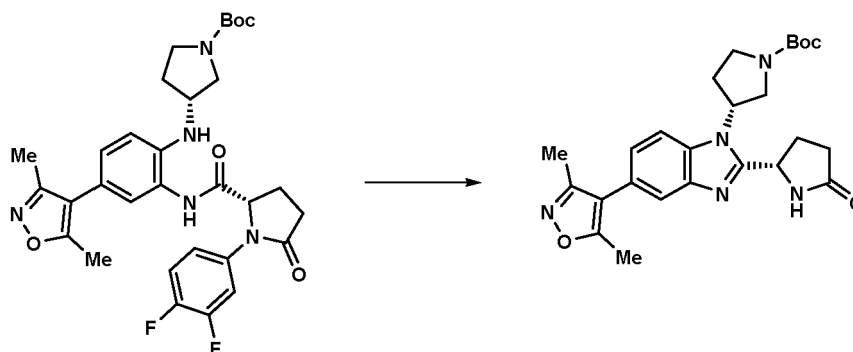
Se disolvió 3-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (17,04 g, 42,3 mmol) en THF/agua (1:1, 1,000 ml). Se añadieron amoníaco concentrado (33,0 ml, 847 mmol) y ditionito sódico (73,7 g, 423 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 18 h. Se añadió EtOAc (500 ml), y la mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se lavó secuencialmente con NaOH 1 M (400 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró *al vacío* para dar un sólido esponjoso ligero. El material se trituró con éter dietílico y se recogió por filtración. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un sólido esponjoso de color melocotón claro. Después de los análisis por LCMS y RMN, el material triturado y el material obtenido del filtrado se combinaron para proporcionar 3-((2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (13,58 g, 85 %) en forma de un sólido esponjoso de color melocotón claro; Tr 2,24 min; m/z 372 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

### (S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((4-hidroxiciclohexil)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida



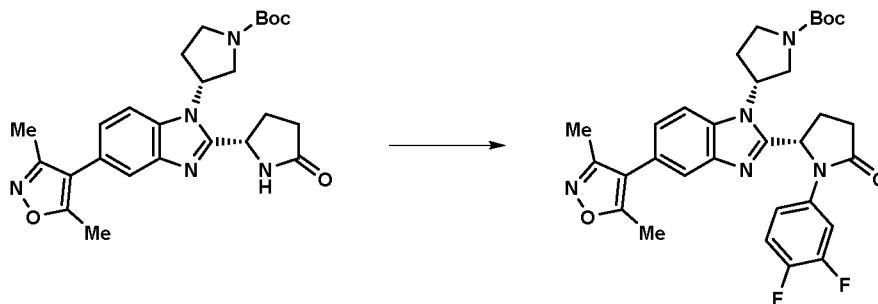
Una solución de 3-(2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (600 mg, 1,611 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (674 mg, 1,772 mmol), ácido (*S*)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (229 mg, 1,772 mmol) y trietilamina (674  $\mu$ l, 4,83 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se repartió entre DCM (20 ml) y bicarbonato sódico saturado (10 ml). La fase orgánica se recogió y se lavó secuencialmente con bicarbonato sódico saturado (10 ml) y agua (2 x 10 ml), y después las capas se separaron a través de un cartucho PhaseSep<sup>®</sup>. La fase orgánica se evaporó al vacío para proporcionar la (*S*)-*N*-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((4-hidroxiciclohexil)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida en bruto (suponiendo un rendimiento cuantitativo), que se usó sin purificación adicional; Tr 1,94 min; m/z 384 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**3-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((*S*)-5-oxopirrolidin-2-il)-1H-benzo[*d*]imidazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo**



Una solución de (*S*)-*N*-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((4-hidroxiciclohexil)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (342 mg, 0,829 mmol) en ácido acético se calentó a 80 °C durante 3 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía (12 g de sílice, metanol al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar 3-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((*S*)-5-oxopirrolidin-2-il)-1*R*-benzo[*d*]imidazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (54 mg, 14 %) en forma de un sólido que se raya para dar un sólido de color blanco; Tr 1,77 min; m/z 466 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(*R*)-3-(2-((*S*)-1-(3,4-Difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[*i*]imidazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



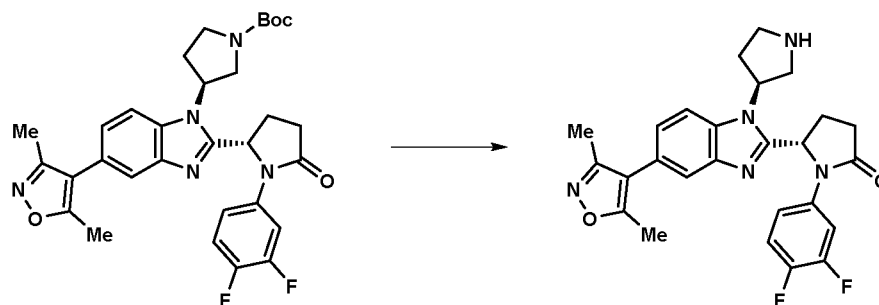
Se añadió CuTMEDA (7,78 mg, 0,017 mmol) a una solución de DBU (17,68  $\mu$ l, 0,117 mmol), 3-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((*S*)-5-oxopirrolidin-2-il)-1*R*-benzo[*d*]imidazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (52 mg, 0,112 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)borónico (19,40 mg, 0,123 mmol) en acetonitrilo (4 ml) con agitación durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar 3-(2-((*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-



2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*R*-benzo[d]imidazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (28 mg, rendimiento del 43 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 2,38 min; m/z 578 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 7,82 (ddd, J = 13,1, 7,3, 2,7 Hz, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 2H), 7,38 (dt, J = 10,6, 9,2 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,4; 1,8 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,46 - 5,37 (m, 1H), 3,72 (m, 3H), 3,42 (m, 1H), 2,79 - 2,53 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 13,6 Hz, 9H).

**Ejemplo 73:** (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((S)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1*R*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

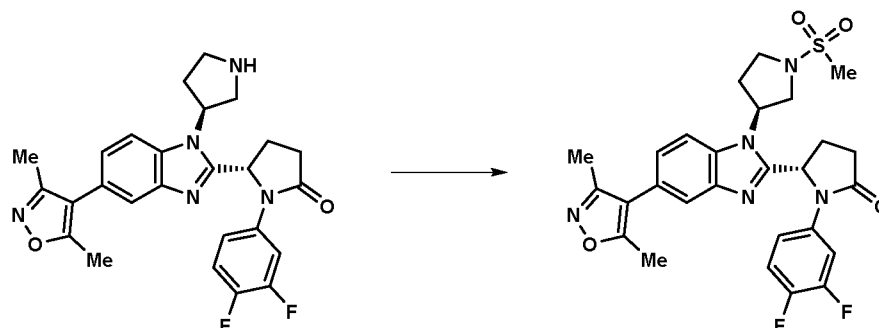
10 **(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((S)-pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



15 A una solución de 3-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxipirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (26 mg, 0,045 mmol) en DCM (5 ml) y TFA (1 ml) se agitó a ta durante 1 h. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((S)-pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (22 mg, 0,046 mmol, rendimiento del 102 %) en forma de una mancha en el interior del vial de centelleo; Tr 1,31 min; m/z 478 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>);

20

**(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((S)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



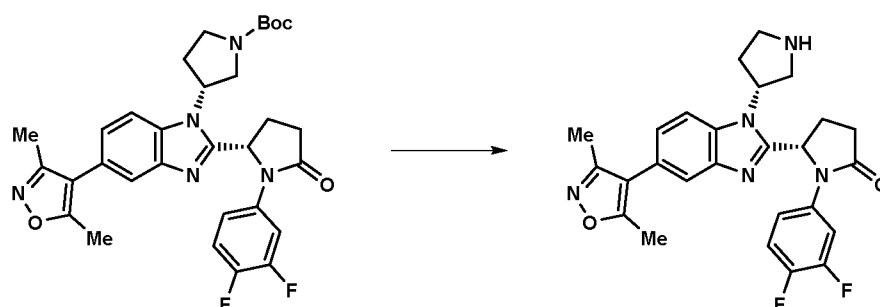
25

A una solución de (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((S)-pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (21 mg, 0,044 mmol) y cloruro de metanosulfonylo (3,74  $\mu$ l, 0,048 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió DIPEA (15,36  $\mu$ l, 0,088 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h, y después se añadieron DIPEA (38,4  $\mu$ l, 0,220 mmol) y cloruro de metanosulfonylo (6,81  $\mu$ l, 0,088 mmol). Después de agitar durante 1 h, la reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,2 M (5 ml). La fase orgánica se recogió mediante un cartucho PhaseSep<sup>®</sup> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (4 g de sílice, metanol al 0-10 % en DCM, elución en gradiente). Las fracciones del producto se concentraron al vacío y el residuo se trituró con éter para proporcionar (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((S)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (13 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 1,96 min; m/z 556 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); RMN 1H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,90 - 7,73 (m, 2H), 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,30 (m, 1H), 7,24 (ddd, J = 11,3, 8,1, 1,5 Hz, 2H), 6,11 - 6,04 (m, 1H), 5,47 (p, J = 8,6 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 10,5; 8,8 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 10,4; 7,0 Hz, 2H), 3,47 - 3,28 (m, 2H), 3,10 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 2,75 - 2,51 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,11 (m, 1H).

40 **Ejemplo 74:** (S)-5-(1-((*R*)-1-(ciclopropilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona

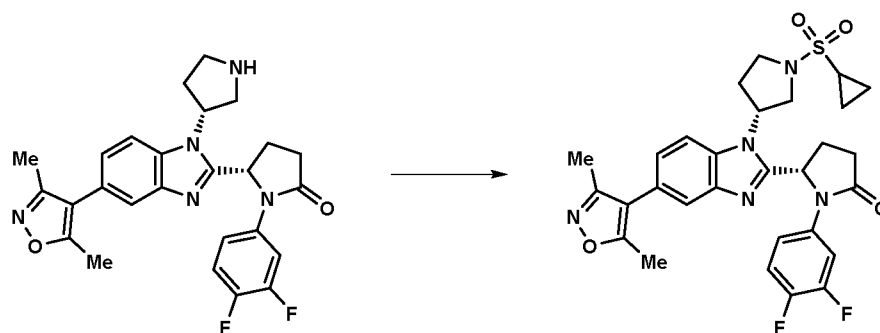
**(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**

45



- Una solución de 3-(2-((*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (29 mg, 0,050 mmol) en DCM (5 ml) y TFA (1 ml) se agitó a TA durante 1 h.
- 5 Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar (*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (24 mg, rendimiento del 100 %) en forma de una mancha en el interior del vial de centelleo; Tr 1,35 min; m/z 478 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

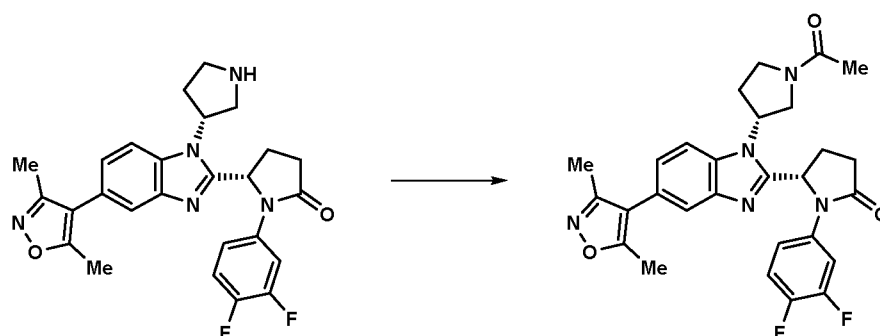
- 10 (*S*)-5-(1-((*R*)-1-(ciclopropilsulfonil)pirrolidin-3-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona



- 15 A una solución de (*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (24 mg, 0,050 mmol) y cloruro de ciclopropanosulfonilo (5,63  $\mu$ l, 0,055 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió DIPEA (17,56  $\mu$ l, 0,101 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h, y después se añadieron DIPEA (43,9  $\mu$ l, 0,251 mmol) y cloruro de ciclopropanosulfonilo (10,24  $\mu$ l, 0,101 mmol). Después de agitar durante 1 h, la reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con HCl ac. 0,2 M (5 ml). La fase orgánica se recogió mediante un cartucho de separación de fases y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (4 g de sílice, metanol al 0-10 % en DCM, elución en gradiente).
- 20 Las fracciones del producto se concentraron al vacío y el residuo se trituró con éter para proporcionar (*S*)-5-(1-((*R*)-1-(ciclopropilsulfonil)pirrolidin-3-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona (8 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 2,10 min; m/z 582 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,82 (ddd, J = 13,2, 7,4, 2,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,30 (m, 1H), 7,30 - 7,17 (m, 2H), 6,07 (dd, J = 10,5; 8,1 Hz, 1H), 5,52 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,93 - 3,65 (m, 3H), 3,46 (c, J = 8,8 Hz, 1H), 2,96 - 2,83 (m, 1H), 2,77 - 2,44 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (m, 4H), 2,20 - 2,06 (m, 1H), 1,09 (s, 1H), 1,10 - 0,97 (m, 3H).

- 30 **Ejemplo 75:** (*S*)-5-(1-((*R*)-1-acetilpirrolidin-3-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona

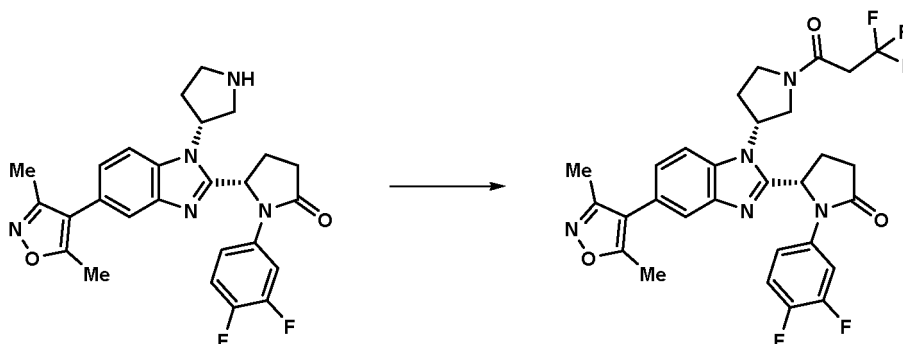
**(*S*)-5-(1-((*R*)-1-acetilpirrolidin-3-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona**



Se añadió cloruro de acetilo (8,11  $\mu$ l, 0,114 mmol) a una solución de (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (66 mg, 0,104 mmol) y DIPEA (0,036 ml, 0,207 mmol) en DCM (3 ml). La reacción se agitó durante 16 horas, se añadió agua (3 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 40 g, MeOH al 0-10 %/DCM) y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Waters, Ácido fórmico al 0,1 %) Waters X-Select Prep-C18, 5  $\mu$ m, columna de 19 x 50 mm, MeCN al 15-35 % en agua) para proporcionar (S)-5-(1-((R)-1-acetilpirrolidin-3-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona (10 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco claro; Tr 1,80 min (método 1), m/z 520 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,73 - 7,55 (m, 3H), 7,36 - 7,14 (m, 3H), 6,02 - 5,94 (m, 1H), 5,48 - 5,38 (m, 1H), 3,90 (m, 3H), 3,56 (m, 1H), 2,86 - 2,63 (m, 2H), 2,61 - 2,50 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,23 - 2,17 (1H, m), 2,19 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

**Ejemplo 76:** (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

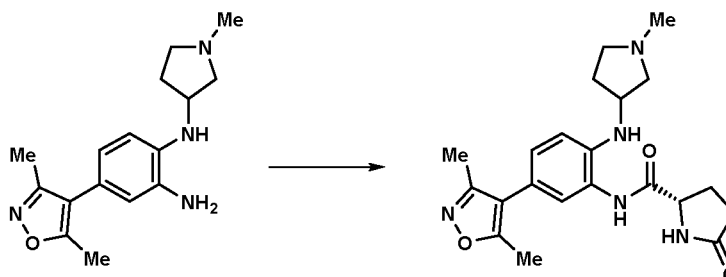
(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona



Se añadió DIPEA (0,057 ml, 0,328 mmol) a una solución de ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (0,016 ml, 0,180 mmol), HATU (81 mg, 0,213 mmol) y (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (89 mg, 0,164 mmol) en DMF (2 ml, 25,8 mmol) agitada a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (5 ml). La capa orgánica se separó y después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre el Companion (columna de 40 g, MeOH al 0-10 %/DCM) y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Varian, Ácido fórmico al 0,1 %, Ácido, Waters X-Select Prep-C18, 5  $\mu$ m, columna de 19 x 50 mm, MeCN al 5-50 % en agua) para proporcionar (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (5 mg, 5 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 2,09 min (método 1), m/z 588 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,75 - 7,55 (m, 3H), 7,35 - 7,15 (m, 3H), 5,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,45 (m, 1H), 3,96 (m, 3H), 3,54 (m, 3H), 2,85 - 2,5 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

**Ejemplo 77:** (5S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

(2S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((1-metilpirrolidin-3-il)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

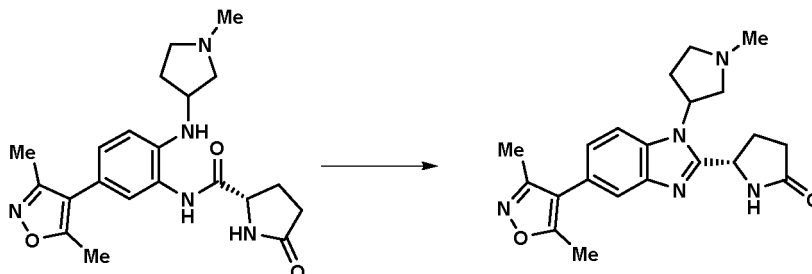


Se añadió HATU (1,111 g, 2,92 mmol) a una solución de 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N1-(1-metilpirrolidin-3-il)benzeno-1,2-diamina (0,82 g, 2,86 mmol), ácido (S)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (0,373 g, 2,89 mmol) y DIPEA (0,545 ml, 3,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con solución al 30 % de salmuera (100 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). La capa acuosa se concentró *al vacío* para dar un sólido de color amarillo. El sólido se sonicó en DCM (100 ml)/MeOH (100 ml). La suspensión se filtró y las aguas madre se concentraron al vacío para dar un aceite pegajoso de color amarillo (2,7 g),

que se soportó sobre sílice. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (12 g, DCM/NH<sub>3</sub> al 10 %/MeOH en DCM: 100/0 a 0/100 para dar (2*S*)-*N*-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((1-metilpirrolidin-3-il)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (0,68 g, 59 %) que se aisló en forma de una goma pegajosa; Tr 0,81 min (método 1), m/z 398 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

5

**(5*S*)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**

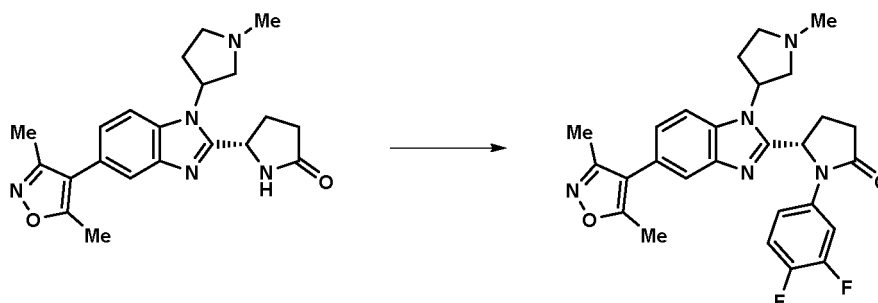


10 Se disolvió (2*S*)-*N*-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((1-metilpirrolidin-3-il)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (0,68 g, 1,711 mmol) en ácido acético (6,86 ml, 120 mmol) y se agitó a 70 °C durante 15 h. La reacción se enfrió a TA y se concentró al vacío para dar un aceite de color pardo. El aceite se disolvió en DCM (20 ml) y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (20 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron al vacío para dar un aceite de color pardo (0,73 g), que se purificó por cromatografía ultrarrápida (4 g, MeOH al 0-10 % en DCM) para dar (5*S*)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (0,38 g, 53 %) en forma de una goma de color beige; Tr 0,83 min (método 1), m/z 380 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

15

**(5*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**

20



25

Se añadió CuTMEDA (9,18 mg, 0,020 mmol) a una solución de DBU (0,021 ml, 0,138 mmol), (5*S*)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona **Intermedio E7** (50 mg, 0,132 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)borónico (22,89 mg, 0,145 mmol) en acetonitrilo (3,99 ml, 76 mmol) con agitación durante 15 h a 40 °C. La mezcla de reacción se enfrió a TA, después se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (5*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (20,8 mg, 31 %) en forma de una espuma de color blanquecino; Tr 1,25 min (método 1), m/z 492 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,13 (d, 1H), 7,86 - 7,72 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44 - 7,31 (m, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 6,16 - 6,07 (m, 1H), 5,43 - 5,30 (m, 1H), 3,21 - 3,05 (m, 2H), 2,81 - 2,53 (m, 4H), 2,47 - 2,26 (s+m, 8H), 2,20 (s, 3H), 2,17 - 2,01 (m, 2H).

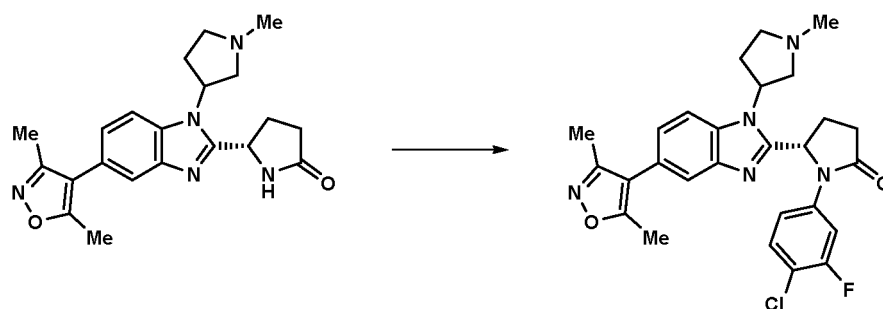
30

35

**Ejemplo 78:** (5*S*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

**(5*S*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**

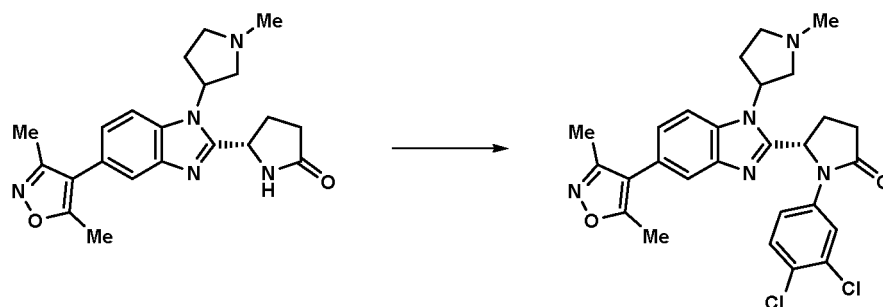
40



5 Se añadió CuTMEDA (9,18 mg, 0,020 mmol) a una solución de DBU (0,021 ml, 0,138 mmol), (5S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (50 mg, 0,132 mmol) y ácido (4-cloro-3-fluorofenil)borónico (25,3 mg, 0,145 mmol) en acetonitrilo (3,99 ml, 76 mmol) con agitación durante 15 h a 40 °C. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (5S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (33,8 mg, 49 %) en forma de una espuma de color blanquecino; Tr 1,36 min (método 1), m/z 508 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO) δ: 8,13 (dd, J = 25,6; 8,5 Hz, 1H), 7,81 (ddd, J = 12,4, 10,1, 2,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 6,19 - 6,11 (m, 1H), 5,43 - 5,33 (m, 1H), 3,24 - 3,06 (m, 2H), 2,80 - 2,52 (m, 4H), 2,45 - 2,28 (m, 7H), 2,19 (s, 3H), 2,16 - 2,01 (m, 2H).

15 **Ejemplo 79:** (5S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

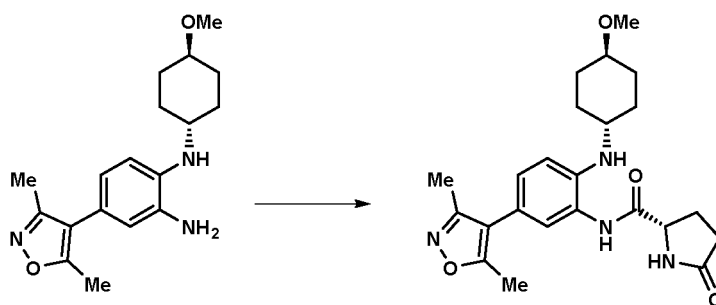
**(5S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



20 Se añadió CuTMEDA (9,18 mg, 0,020 mmol) a una solución de DBU (0,021 ml, 0,138 mmol), (5S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (50 mg, 0,132 mmol) y ácido (3,4-diclorofenil)borónico (27,7 mg, 0,145 mmol) en acetonitrilo (3,99 ml, 76 mmol) con agitación durante 15 h a 40 °C. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (5S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (31 mg, 43 %) en forma de un sólido de color amarillento; Tr 1,42 min (método 1), m/z 524 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO) δ: 8,13 (dd, J = 16,9; 8,4 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 2,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,53 (d+dd, 2H), 7,43 (ddd, J = 18,4, 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 6,21 - 6,16 (m, 1H), 5,43 - 5,36 (m, 1H), 3,24 - 3,07 (m, 2H), 2,79 - 2,52 (m, 4H), 2,45 - 2,27 (m, 8H), 2,20 (s, 3H), 2,17 - 2,01 (m, 2H).

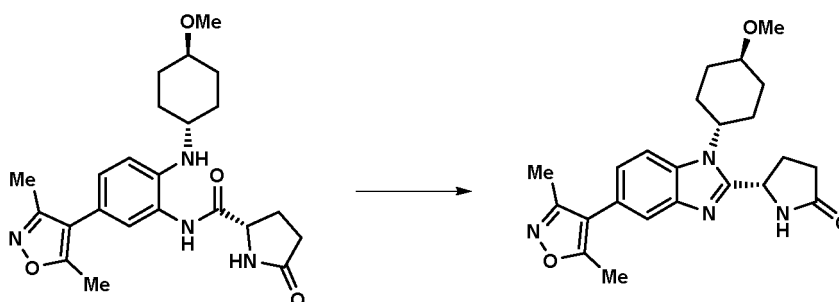
35 **Ejemplo 80:** (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1R,4S)-4-metoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

**(S)-N(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((1R,4S)-4-metoxiciclohexil)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (Intermedio D8)**



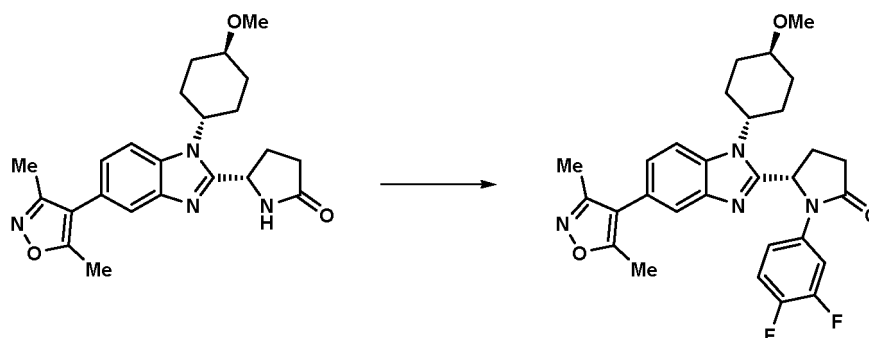
Una solución del **Intermedio C8** (680 mg, 2,156 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilouronio (V) (902 mg, 2,372 mmol), ácido (S)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (306 mg, 2,372 mmol) y trietilamina (901  $\mu$ l, 6,47 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml) y después las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (100 ml), se pasó a través de un cartucho PhaseSep<sup>®</sup> y se evaporó al vacío para proporcionar (S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)amino)fenil)-5-oxo pirrolidin-2-carboxamida **Intermedio D8** (0,96 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un residuo en bruto, que se usó sin purificación adicional; Tr 1,65 min (método 1), m/z 427 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (Intermedio E8)**



Una solución de **Intermedio D8** (0,92 g, 2,157 mmol) en ácido acético (1 ml) se calentó a 80 °C durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía (12 g de sílice, metanol al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona **Intermedio E8** (480 mg, 52 %) en forma de un vidrio que se raya para dar un sólido de color naranja; Tr 1,41 min (método 1), m/z 409 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

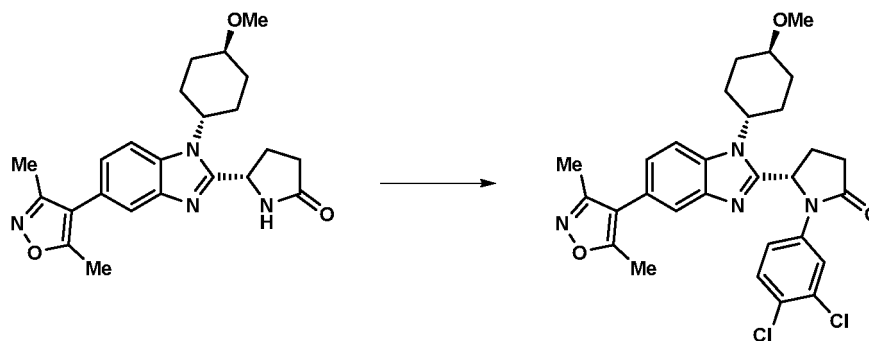
**(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



Se añadió CuTMEDA (8,53 mg, 0,018 mmol) a una solución de DBU (19,37  $\mu$ l, 0,129 mmol), el **Intermedio E8** (50 mg, 0,122 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)borónico (21,26 mg, 0,135 mmol) en acetonitrilo (4 ml) con agitación durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en la cantidad mínima de DCM, se pasó a través de un filtro de jeringa y la solución se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (33 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 2,16 min (método 1), m/z 521 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,29 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,15 (m, 2H), 5,98 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 2,92 (s, 4H), 2,37 (s, 5H), 2,20 (s, 7H), 1,79 (s, 2H), 1,48 (m, 3H).

**Ejemplo 81:** (S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

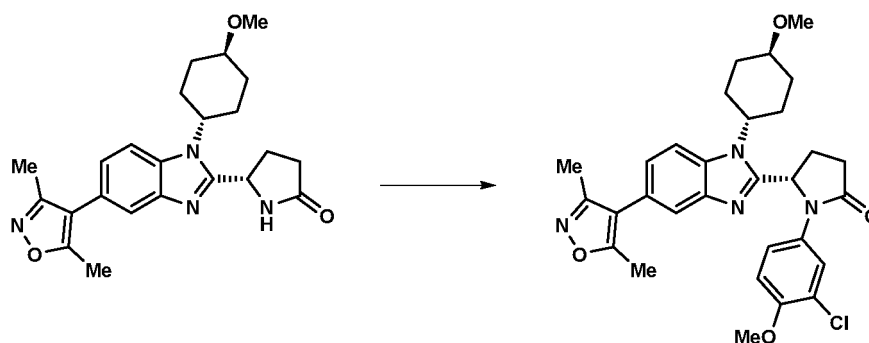
5 **(S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



10 Se añadió CuTMEDA (8,53 mg, 0,018 mmol) a una solución de DBU (19,37  $\mu$ l, 0,129 mmol), el **Intermedio E8** (50 mg, 0,122 mmol) y ácido (3,4-diclorofenil)borónico (25,7 mg, 0,135 mmol) en acetonitrilo (4 ml) con agitación durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en la cantidad mínima de DCM, se pasó a través de un filtro de jeringa y la solución se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (35 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 2,39 min (método 1), m/z 553 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO)  $\delta$ : 7,99 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 8,9; 2,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 6,20 - 6,13 (m, 1H), 4,58 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,31 (s, 4H), 2,75 (dt, J = 15,4, 9,0 Hz, 1H), 2,66 - 2,51 (m, 1H), 2,36 (m, 5H), 2,19 (m, 4H), 2,07 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 1,94 - 1,81 (m, 3H), 1,45 (dt, J = 37,1, 12,1 Hz, 2H).

20 **Ejemplo 82:** (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

25 **(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**

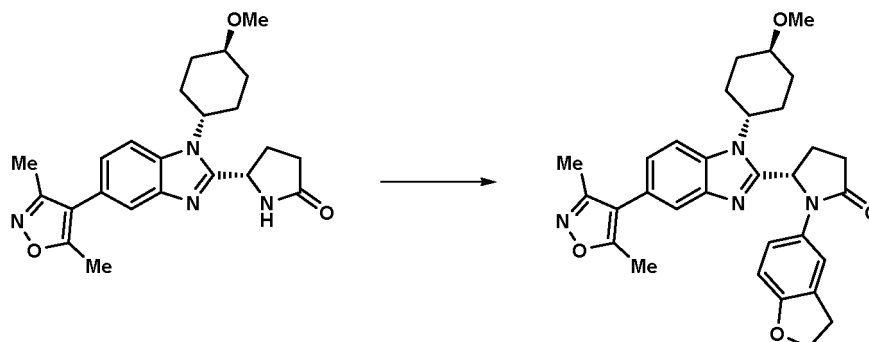


30 Se añadió CuTMEDA (8,53 mg, 0,018 mmol) a una solución de DBU (19,37  $\mu$ l, 0,129 mmol), el **Intermedio E8** (50 mg, 0,122 mmol) y ácido (3-cloro-4-metoxifenil)borónico (25,10 mg, 0,135 mmol) en acetonitrilo (4 ml) con agitación durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en la cantidad mínima de DCM, se pasó a través de un filtro de jeringa y después la solución se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (49 mg, 0,088 mmol, rendimiento del 72,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 2,11 min (método 1), m/z 549 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO)  $\delta$ : 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 9,0; 2,6 Hz, 1H), 7,18 - 7,03 (m, 2H), 6,06 (dd, J = 8,2; 2,3 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,77 (dt, J = 16,0, 9,1 Hz, 1H), 2,67 - 2,52 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,12 (m, 3H), 1,85 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,44 (dd, J = 21,1, 11,4 Hz, 2H).

40 **Ejemplo 83:** (S)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

**(S)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-**

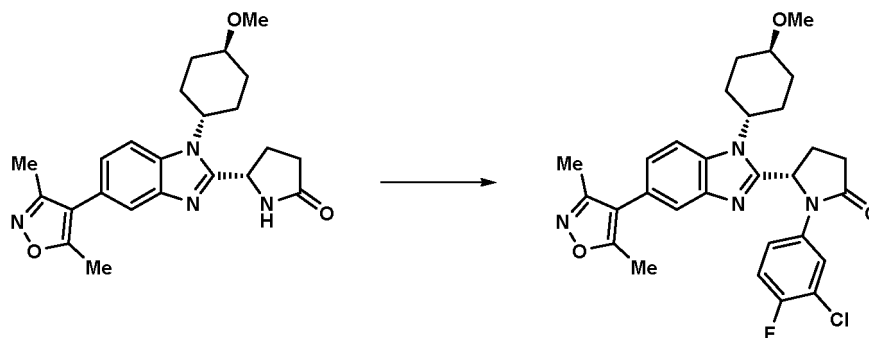
## benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona



- 5 Se añadió CuTMEDA (8,53 mg, 0,018 mmol) a una solución de DBU (19,37  $\mu$ l, 0,129 mmol), el **Intermedio E8** (50 mg, 0,122 mmol) y ácido (2,3-dihidrobenzofuran-5-il)borónico (22,08 mg, 0,135 mmol) en acetonitrilo (4 ml) con agitación durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en la cantidad mínima de DCM, se pasó a través de un filtro de jeringa y después la solución se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (46 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,88 min (método 1), *m/z* 527 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO)  $\delta$ : 7,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,5; 2,4 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,97 - 5,89 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,29 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,20 - 3,04 (m, 2H), 2,77 (dd, *J* = 16,3; 8,9 Hz, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,12 (m, 4H), 1,81 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,38 (m, 4H).

**Ejemplo 84:** (S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxi ciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

- 20 **(S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**

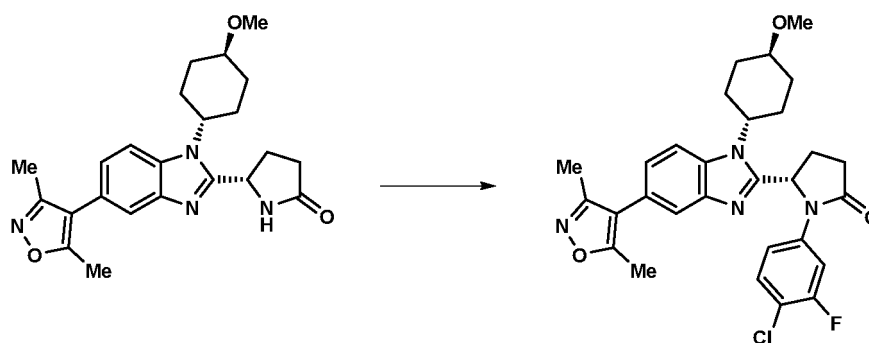


- 25 Se añadió CuTMEDA (8,53 mg, 0,018 mmol) a una solución de DBU (19,37  $\mu$ l, 0,129 mmol), el **Intermedio E8** (50 mg, 0,122 mmol) y ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (23,48 mg, 0,135 mmol) en acetonitrilo (4 ml) con agitación durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en la cantidad mínima de DCM, se pasó a través de un filtro de jeringa y después la solución se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (34 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 2,24 min (método 1), *m/z* 537 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO)  $\delta$ : 7,91 (dt, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,15 (dd, *J* = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,56 (t, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,76 (dt, *J* = 15,7, 9,0 Hz, 1H), 2,67 - 2,51 (m, 1H), 2,36 - 2,29 (m, 5H), 2,20 - 2,16 (m, 6H), 2,09 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 1,88 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 1,75 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 1,45 (dc, *J* = 24,3, 10,9 Hz, 2H).

**Ejemplo 85:** (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

- 40 **(S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**

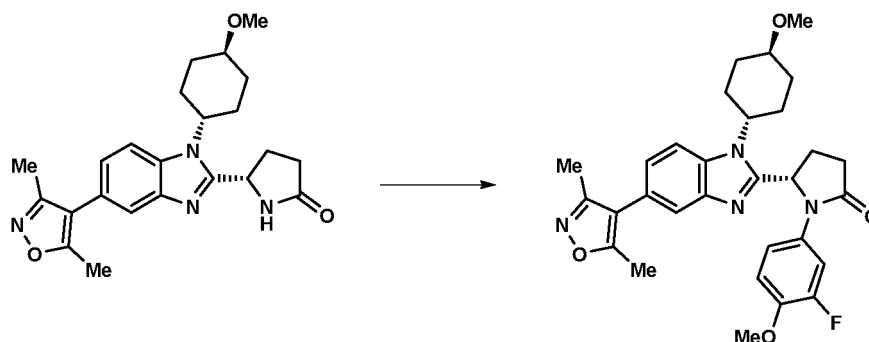




Se añadió CuTMEDA (8,53 mg, 0,018 mmol) a una solución de DBU (19,37  $\mu$ l, 0,129 mmol), el **Intermedio E8** (50 mg, 0,122 mmol) y ácido (4-cloro-3-fluorofenil)borónico (23,48 mg, 0,135 mmol) en acetonitrilo (4 ml) con agitación durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en la cantidad mínima de DCM, se pasó a través de un filtro de jeringa y después la solución se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (36 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 2,28 min (método 1), m/z 537 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,89 - 7,79 (m, 2H), 7,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (ddd, J = 9,0, 2,5, 1,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,62 - 4,51 (m, 1H), 3,52 - 3,42 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,80 - 2,50 (m, 3H), 2,36 (m, 5H), 2,19 (m, 5H), 2,06 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 1,89 (s, 2H), 1,46 (dc, J = 35,4, 11,8 Hz, 2H).

**Ejemplo 86:** (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona

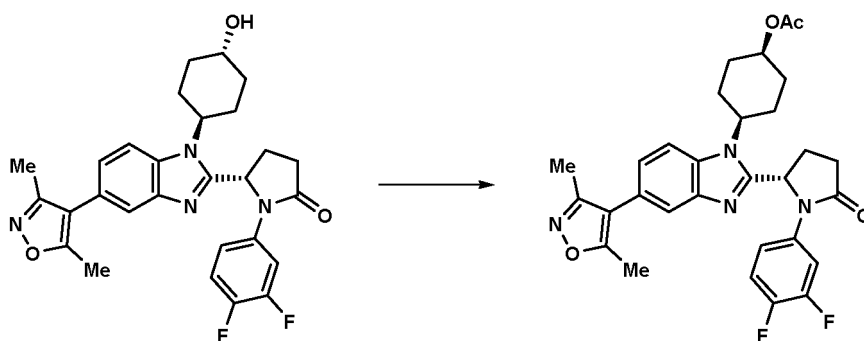
**(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona**



Se añadió CuTMEDA (8,53 mg, 0,018 mmol) a una solución de DBU (19,37  $\mu$ l, 0,129 mmol), el **Intermedio E8** (50 mg, 0,122 mmol) y ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (22,88 mg, 0,135 mmol) en acetonitrilo (4 ml) con agitación durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en la cantidad mínima de DCM, se pasó a través de un filtro de jeringa y después la solución se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona (16 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 2,01 min (método 1), m/z 533 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,18 - 7,02 (m, 3H), 6,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,50 - 3,35 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,74 (dd, J = 15,9; 9,3 Hz, 1H), 2,67 - 2,52 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 2,20 (m, 4H), 2,14 - 2,08 (m, 4H), 1,87 (s, 1H), 1,64 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,43 (t, J = 13,3 Hz, 2H).

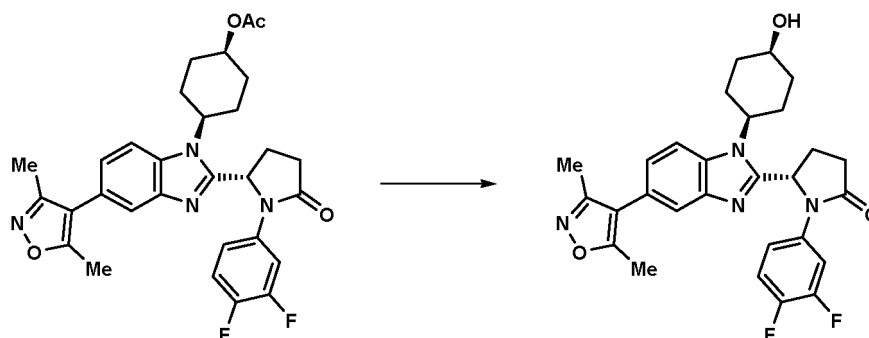
**Ejemplo 87:** (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*s*,4*R*)-4-hidroxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

**acetato de (1*R*,4*s*)-4-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)ciclohexilo**



Se añadió DIAD (110  $\mu$ l, 0,566 mmol) a una solución de (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1R,4S)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (150 mg, 0,290 mmol), ácido acético (50  $\mu$ l, 0,873 mmol) y trifetilfosfina (200 mg, 0,763 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió DIAD (110  $\mu$ l, 0,566 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 h más. La mezcla se concentró sobre gel de sílice suelto y después el silicato se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, THF al 5-25 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar acetato de (1R,4s)-4-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)ciclohexilo (109 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 2,20 min (método 1), m/z 549 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>);

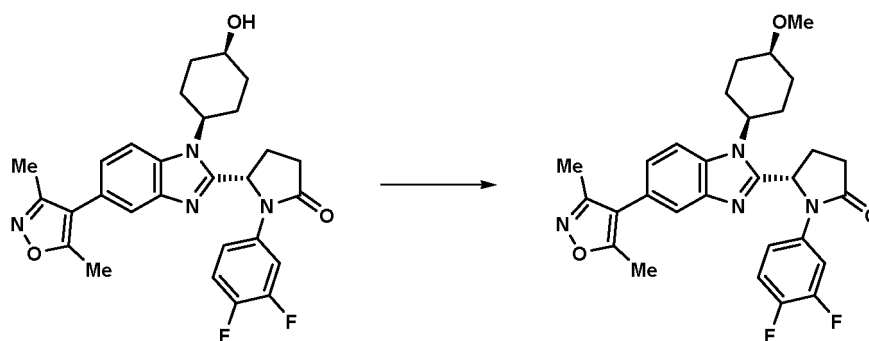
**(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



Se añadió carbonato potásico (50 mg, 0,362 mmol) a una solución de acetato de (1R,4s)-4-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)ciclohexilo (108 mg, 0,191 mmol) en metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (3 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió metanol (8 ml) seguido de cloruro de hidrógeno acuoso 1,0 M (1,0 ml, 1,000 mmol). La solución se cargó sobre SCX (1 g) y se lavó con metanol (3 x 10 ml). El producto se eluyó con amoníaco 0,7 M en metanol (3 x 5 ml) para producir (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (97 mg, 0,182 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 1,81 min (método 1), m/z 507 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,83 (ddd, J = 13,3, 7,4, 2,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 10,7; 9,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 6,10 (dd, J = 8,1; 1,9 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,64 - 4,49 (m, 1H), 4,05 - 3,91 (m, 1H), 2,81 - 2,52 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,14 - 2,04 (m, 1H), 1,93 - 1,81 (m, 2H), 1,79 - 1,50 (m, 4H).

**Ejemplo 88:** (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-metoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

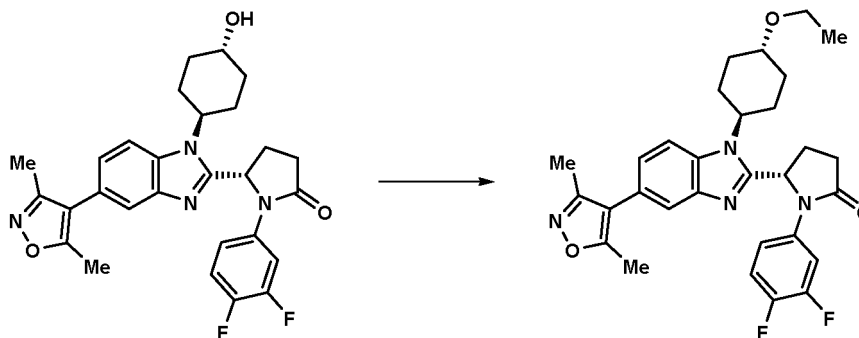
**(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-metoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



Se añadió hidruro sódico, dispersión al 60 % en aceite mineral (5 mg, 0,125 mmol) a una solución de (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (51 mg, 0,096 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y después se agitó durante 2 minutos a temperatura ambiente. Se añadió yodometano (7  $\mu$ l, 0,112 mmol) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió cloruro de amonio (15 mg, 0,280 mmol) y después la mezcla se purificó por cromatografía sobre el Companion (RP Flash C18) (columna de 12 g, MeCN al 15-75 %/Ácido fórmico al 0,1 % en agua) y después por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, THF al 5-15 %/DCM) y después se trituró en éter dietílico para proporcionar (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-etoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (6 mg, 11 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 2,22 min (método 1), m/z 521 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,83 (ddd, J = 13,3, 7,4, 2,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 10,6; 9,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 6,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,68 - 4,52 (m, 1H), 3,60 - 3,52 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,82 - 2,52 (m, 4H), 2,49 - 2,40 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,16 - 2,03 (m, 3H), 1,75 - 1,52 (m, 4H).

**Ejemplo 89:** (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1R,4s)-4-etoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

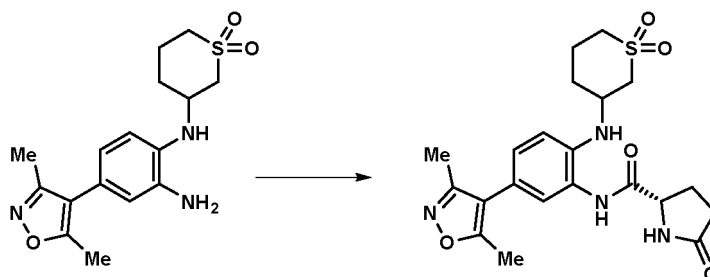
**(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-etoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



Se añadió NaHMDS (148  $\mu$ l, 0,148 mmol) a una suspensión de (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (75 mg, 0,148 mmol) en THF seco (849  $\mu$ l, 10,36 mmol) a 0 °C. La suspensión se agitó durante 5 min. Se añadió DMF (894  $\mu$ l, 11,55 mmol) para disolver el sólido. Después, se añadió gota a gota yoduro de etilo (14,36  $\mu$ l, 0,178 mmol). Después de 4,5 h de agitación, la reacción se diluyó en DCM (5 ml) y con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (5 ml). La capa orgánica se combinó y se concentró al vacío para dar un aceite de color pardo, que se purificó por cromatografía en columna (4 g, DCM/MeOH: 100/0 a 90/10) después (4 g, DCM/MeOH: 100/0 a 90/10) para dar (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-etoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (10,6 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 2,25 min (método 1), m/z 535 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,88 - 7,77 (m, 2H), 7,59 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 6,10 (dd, 1H), 4,59 - 4,47 (m, 1H), 3,61 - 3,47 (m+c, 3H), 2,81 - 2,50 (m, 3H), 2,41 - 2,26 (m+s, 5H), 2,19 (s, 3H), 2,16 - 2,03 (m, 3H), 1,91 - 1,83 (m, 1H), 1,81 - 1,73 (m, 1H), 1,54 - 1,39 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

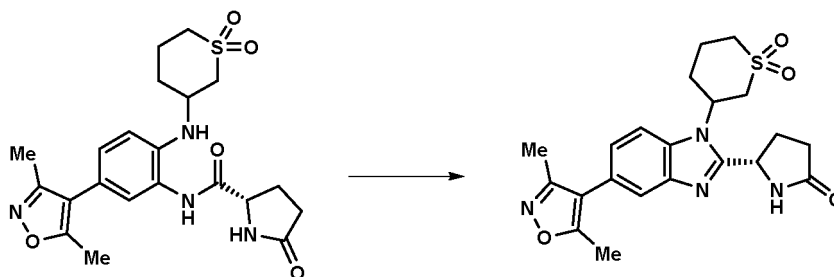
**Ejemplo 90:** (5S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

**(2S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-3-il)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (intermedio D9)**



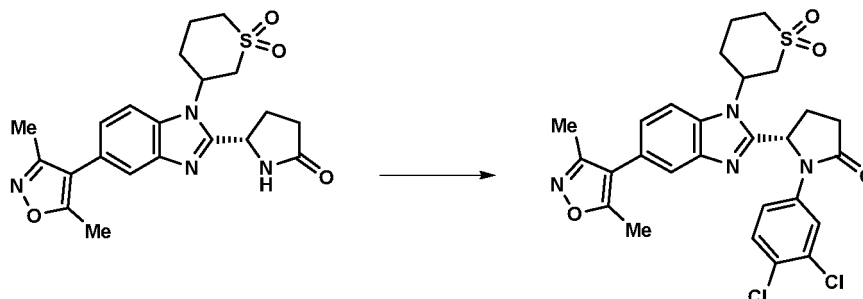
Una solución del **Intermedio C9** (1,8 g, 5,37 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilsouronio (V) (2,245 g, 5,90 mmol), ácido (S)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (0,762 g, 5,90 mmol) y trietilamina (2,24 ml, 16,10 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml) y después las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (100 ml), se pasó a través de un PhaseSep® y se evaporó al vacío para proporcionar (2S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-3-il)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida **Intermedio D9** (1,05 g, 35 %) en forma de un residuo en bruto; Tr 1,42 min (método 1), m/z 447 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(5S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (Intermedio E9)**



Una solución de (2S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-3-il)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (1,05 g, 2,352 mmol) en ácido acético (5 ml) se calentó a 80 °C durante 48 h y después se dejó enfriar a TA. La reacción se enfrió a TA y se concentró al vacío para dar un aceite de color pardo, que se disolvió en MeOH y después se cargó sobre una columna SCX. La columna se lavó con MeOH y después el producto se eluyó con amoníaco 7 M en MeOH (30 ml). La mezcla resultante se concentró al vacío y después se sonicó con éter dietílico (15 ml) y se concentró de nuevo para proporcionar un sólido de color pardo (520 mg). La purificación por cromatografía ultrarrápida (4 g, DCM/AcOEt: 100/0 a 60/40 y después DCM/MeOH al 10 % en DCM: 60/40 a 0/100) para proporcionar (5S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (0,295 g, 27 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,33 min (método 1), m/z 429 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(5S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**

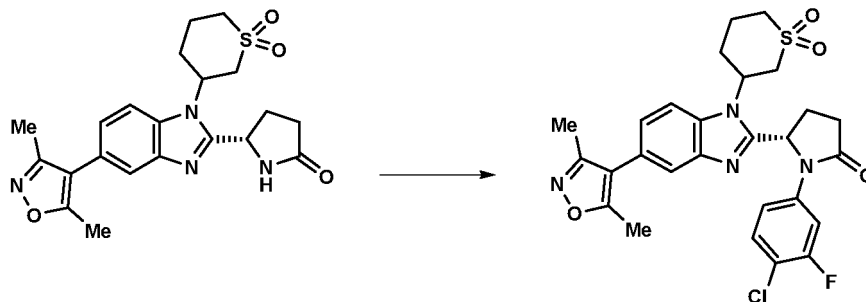


Se añadió CuTMEDA (8,13 mg, 0,018 mmol) a una solución de DBU (0,018 ml, 0,123 mmol), (5S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (50 mg, 0,117 mmol) y ácido (3,4-diclorofenil)borónico (24,49 mg, 0,128 mmol) en acetonitrilo (3,535 ml, 67,7 mmol) con agitación durante 15 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en la cantidad mínima de DCM, se pasó a través de un filtro de jeringa y después la solución se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (5S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (30,6 mg, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo; Tr 2,10 min (método 1), m/z 573 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO)

$\delta$ : 8,17 - 8,12 (m, 1H), 8,12 - 8,04 (m, 1H), 7,62 (dd, J = 9,2; 1,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,9; 6,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 9,3 Hz, 0,5H), 7,33 (dd, 0,5H), 7,21 (ddd, J = 8,4, 6,5, 1,7 Hz, 1H), 6,39 - 6,24 (m, 0,5H), 6,02 - 5,90 (m, 0,5H), 4,99 - 4,89 (m, 0,5H), 4,88 - 4,75 (m, 0,5H), 4,23 - 4,08 (m, 1H), 3,81 - 3,61 (m, 1H), 3,61 - 3,49 (m, 1H), 3,27 - 3,14 (m, 1H), 2,80 - 2,55 (m, 2H), 2,54 - 2,42 (m, 3H), 2,36 (d, J = 3,7 Hz, 3H), 2,27 - 2,06 (m+d, 5H), 2,07 - 1,92 (m, 1H).

5 **Ejemplo 91:** (5S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

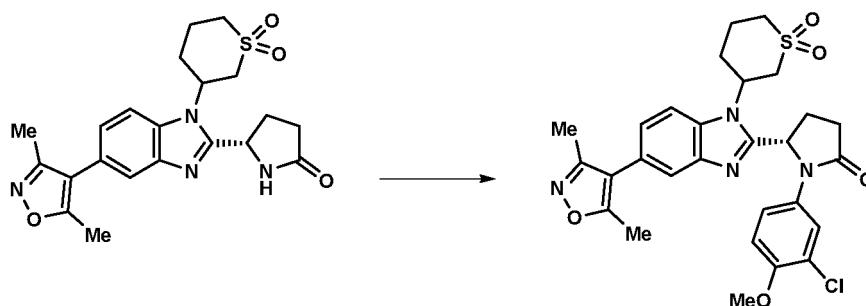
10 **(5S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



15 Se añadió CuTMEDA (8,13 mg, 0,018 mmol) a una solución de DBU (0,018 ml, 0,123 mmol), el **Intermedio E9** (50 mg, 0,117 mmol) y ácido (4-cloro-3-fluorofenil)borónico (22,38 mg, 0,128 mmol) en acetonitrilo (3,535 ml, 67,7 mmol) con agitación durante 15 h a 40 °C. Después de 15 h de agitación, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en la cantidad mínima de DCM, se pasó a través de un filtro de jeringa y después la solución se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (5S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (34 mg, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo; Tr 2,03 min (método 1), m/z 557 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO)  $\delta$ : 8,19 - 8,08 (m, 1H), 7,87 (ddd, J = 12,9, 10,5, 2,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 9,8; 1,7 Hz, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 1H), 7,38 - 7,24 (m, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 6,33 - 6,26 (m, 0,5H), 5,99 - 5,86 (m, 0,5H), 4,99 - 4,87 (m, 0,5H), 4,86 - 4,75 (m, 0,5H), 4,21 - 4,07 (m, 1H), 3,86 - 3,63 (m, 1H), 3,61 - 3,48 (m, 1H), 3,26 - 3,15 (m, 1H), 2,77 - 2,65 (m, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 2,50 (m, J = 1,8 Hz, 2H), 2,36 (d, J = 4,1 Hz, 3H), 2,27 - 2,01 (m+d, 6H), 1,99 (m, 1H).

25 **Ejemplo 92:** (5S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

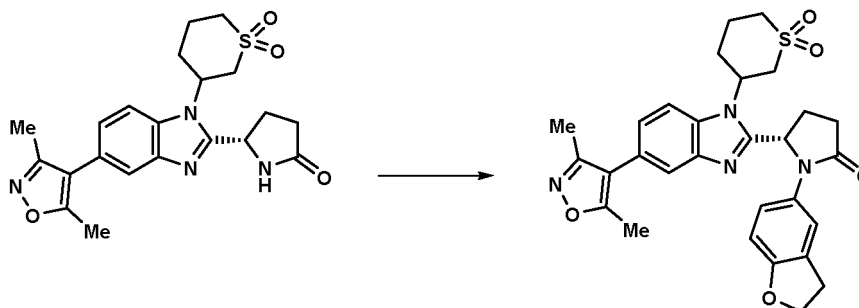
30 **(5S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



35 Se añadió CuTMEDA (8,13 mg, 0,018 mmol) a una solución de DBU (0,018 ml, 0,123 mmol), (5S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (50 mg, 0,117 mmol) y ácido (3-cloro-4-metoxifenil)borónico (23,93 mg, 0,128 mmol) en acetonitrilo (3,53 ml, 67,7 mmol) con agitación durante 15 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en la cantidad mínima de DCM, se pasó a través de un filtro de jeringa y después la solución se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (5S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (27 mg, 39 %) en forma de un sólido de color amarillo; Tr 1,84 min (método 1), m/z 569 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO)  $\delta$ : 8,16 - 8,03 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 39,1; 2,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 9,8; 1,6 Hz, 1H), 7,33 (d, 0,5H), 7,25 - 7,15 (m, 1,5H), 7,06 (dd, J = 9,1; 1,7 Hz, 1H), 6,19 - 6,12 (m, 0,5H), 5,94 - 5,87 (m, 0,5H), 4,96 - 4,79 (m, 1H), 4,17 - 4,07 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,68 - 3,43 (m, 2H), 3,24 - 3,13 (m, 1H), 2,80 - 2,52 (m, 2H), 2,51 - 2,38 (m, 2H), 2,37 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,20 (d, 3H), 2,20 - 2,00 (m, 2H), 1,97 - 1,70 (m, 1H).

**Ejemplo 93:** (5S)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

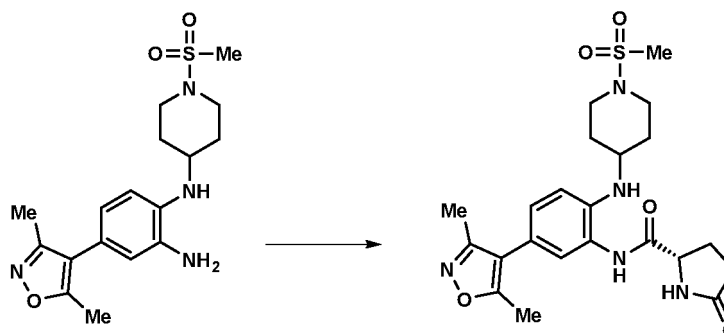
5 **(5S)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



10 Se añadió CuTMEDA (8,13 mg, 0,018 mmol) a una solución de DBU (0,018 ml, 0,123 mmol), el **Intermedio E9** (50 mg, 0,117 mmol) y ácido (2,3-dihidrobenzofuran-5-il)borónico (21,05 mg, 0,128 mmol) en acetonitrilo (3,53 ml, 67,7 mmol) con agitación durante 15 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en la cantidad mínima de DCM, se pasó a través de un filtro de jeringa y después la solución se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (5S)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (28 mg, 42 %) en forma de un sólido de color amarillo; Tr 1,72 min (método 1), m/z 547 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,13 - 8,02 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 8,2; 1,7 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 44,0; 2,2 Hz, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 7,06 (dd, J = 8,6; 2,3 Hz, 0,5H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 0,5H), 6,63 (dd, J = 14,3; 8,5 Hz, 1H), 5,94 (dd, J = 8,2; 2,4 Hz, 0,5H), 5,87 - 5,79 (m, 0,5H), 4,90 - 4,72 (m, 1H), 4,49 - 4,42 (m, 2H), 4,11 - 3,97 (m, 1H), 3,65 - 3,45 (m, 1H), 3,23 - 3,05 (m, 3H), 2,86 - 2,54 (m, 2H), 2,50 (p, J = 1,8 Hz, 2 H), 2,39 (m+d, J = 4,1 Hz, 4H), 2,34 - 2,25 (m, 1H), 2,21 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 2,11 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 1,99 (m, 1H).

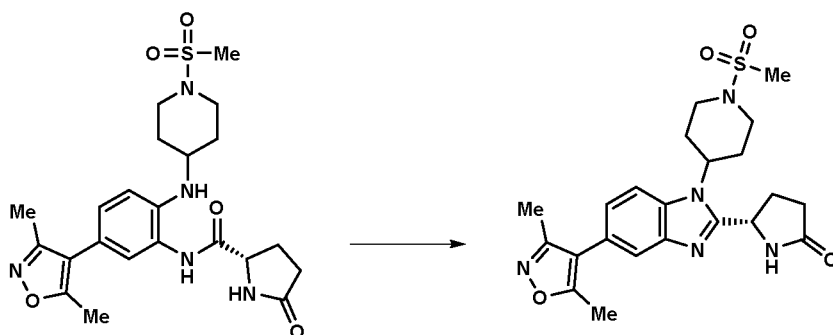
**Ejemplo 94:** (S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

25 **(S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (Intermedio D10)**



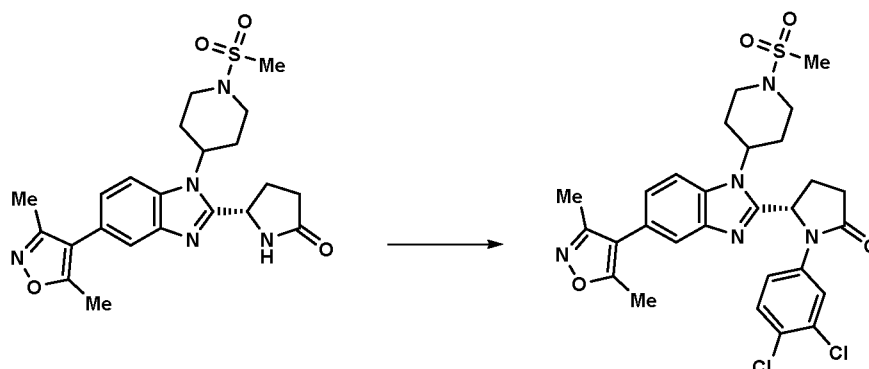
30 Una solución del **Intermedio C10** (1,97 g, 5,41 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilouronio (V) (2,26 g, 5,95 mmol), ácido (S)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (0,768 g, 5,95 mmol) y TEA (2,26 ml, 16,22 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml) y después las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (100 ml), se pasó a través de un cartucho PhaseSep® y se evaporó al vacío para proporcionar (S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida **Intermedio D10** (1,92 g, 68 %), que se usó sin purificación adicional; Tr 1,55 min (método 1), m/z 476 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

40 **(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (Intermedio E10)**



Una solución de **Intermedio D10** (1,92 g, 4,04 mmol) en ácido acético (5 ml) se calentó a 80 °C durante 48 h y después se dejó enfriar a ta. La mezcla de reacción se pasó a un FL para el tratamiento y la purificación. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para dar un sólido de color beige. Se añadió MeOH (5 ml) seguido de DCM (5 ml). La suspensión de color beige se filtró a través de un cartucho PhaseSep®. El sólido se lavó con MeOH (4 ml) seguido de éter dietílico (10 ml). El sólido se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 50 ml). la capa orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío para dar **(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona** **Intermedio E10** (0,798 g, 41 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 1,34 min (método 1), m/z 458 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

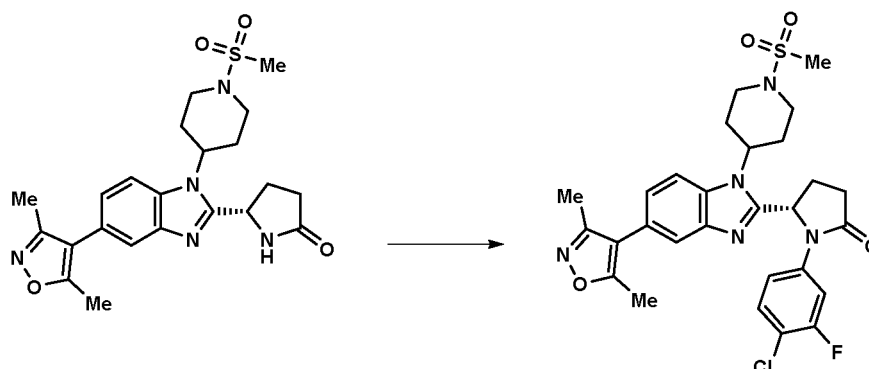
**(S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



Se añadió CuTMEDA (7,61 mg, 0,016 mmol) a una solución de DBU (0,017 ml, 0,115 mmol), el **Intermedio E10** (0,050 g, 0,109 mmol) y ácido (3,4-diclorofenil)borónico (0,023 g, 0,120 mmol) en acetonitrilo (3,31 ml, 63,4 mmol) con agitación durante 15 h a 40 °C. La mezcla de reacción es una suspensión de color gris. A la mezcla de reacción se le añadió DCM (1,5 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en la cantidad mínima de DCM, se pasó a través de un filtro de jeringa y después la solución se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar **(S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona** (33 mg, 48 %) en forma de un sólido de color amarillo; Tr 2,19 min (método 1), m/z 602 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,9; 2,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 6,17 (d, 1H), 4,82 - 4,69 (m, 1H), 3,87 - 3,79 (m, 2H), 3,13 - 2,99 (m+s, 5H), 2,81 - 2,51 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,15 - 2,07 (m, 2H), 2,06 - 1,96 (m, 2H).

**Ejemplo 95:** **(S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**

**(S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**

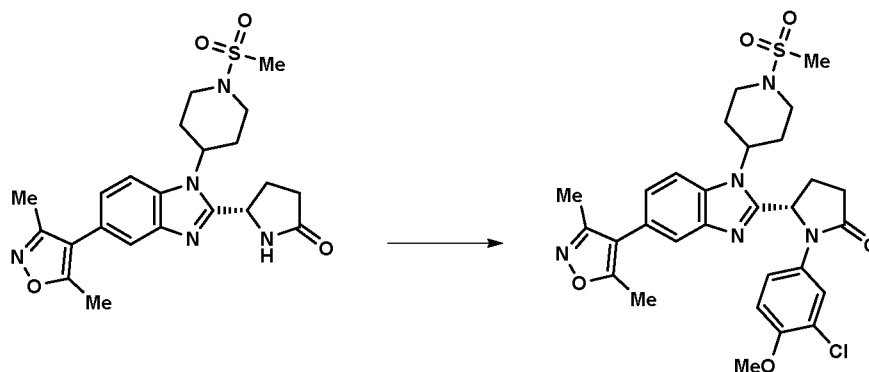


Se añadió CuTMEDA (7,61 mg, 0,016 mmol) a una solución de DBU (17,30  $\mu$ l, 0,115 mmol), el **Intermedio E10** (50 mg, 0,109 mmol) y ácido (4-cloro-3-fluorofenil)borónico (20,96 mg, 0,120 mmol) en acetonitrilo (3310  $\mu$ l, 63,4 mmol) y DCM (1,5 ml) con agitación durante 15 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en la cantidad mínima de DCM, se pasó a través de un filtro de jeringa y después la solución se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar

(S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (36 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 2,08 min (método 1), m/z 587 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO)  $\delta$ : 7,85 (dd, J = 12,1; 2,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 9,0, 2,5, 1,1 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,77 - 4,72 (m, 1H), 3,83 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 3,13 - 2,98 (m+s, 5H), 2,79 - 2,59 (m, 2H), 2,58 - 2,43 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,15 - 2,00 (m, 3H).

**Ejemplo 96:** (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona



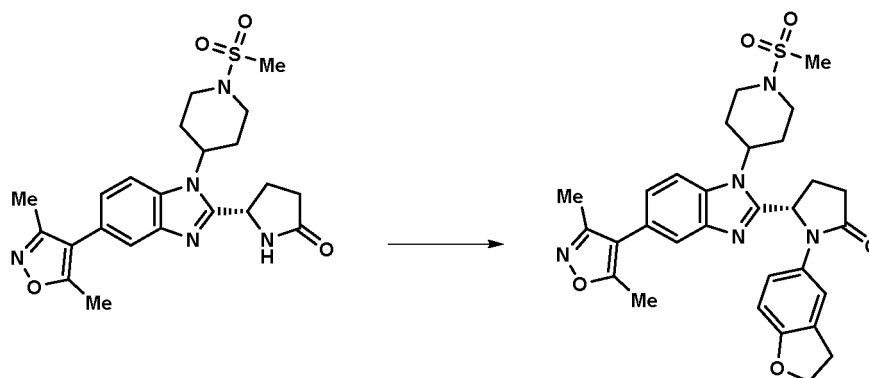
Se añadió CuTMEDA (7,61 mg, 0,016 mmol) a una solución de DBU (17,30  $\mu$ l, 0,115 mmol), el **Intermedio E10** (50 mg, 0,109 mmol) y ácido (3-cloro-4-metoxifenil)borónico (22,41 mg, 0,120 mmol) en acetonitrilo (3310  $\mu$ l, 63,4 mmol) y DCM (1,5 ml) con agitación durante 15 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en la cantidad mínima de DCM, se pasó a través de un filtro de jeringa y después la solución se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar

(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (33,8 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 1,90 min (método 1), m/z 598 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO)  $\delta$ : 7,79 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 9,0; 2,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,07 (dd, J = 8,1; 2,2 Hz, 1H), 4,82 - 4,70 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,10 - 2,96 (m+s, 5H), 2,77 (dt, 1H), 2,69 - 2,53 (m, 2H), 2,50 - 2,39 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,24 - 2,11 (m+s, 4H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 1H).

**Ejemplo 97:** (S)-1-(2,3-dihidrobencofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

(S)-1-(2,3-dihidrobencofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

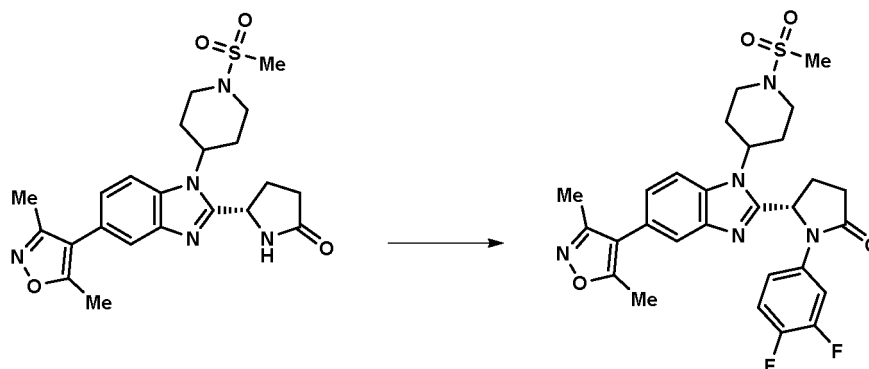




Se añadió CuTMEDA (7,61 mg, 0,016 mmol) a una solución de DBU (17,30  $\mu$ l, 0,115 mmol), el **Intermedio E10** (50 mg, 0,109 mmol) y ácido (2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)borónico (19,71 mg, 0,120 mmol) en acetonitrilo (3310  $\mu$ l, 63,4 mmol) y DCM (1,5 ml) con agitación durante 15 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en la cantidad mínima de DCM, se pasó a través de un filtro de jeringa y después la solución se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-5-(5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyrrolidin-2-ona (32 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 1,75 min (método 1), m/z 576 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,36 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,5; 2,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,94 (dd, J = 8,2; 2,7 Hz, 1H), 4,73 - 4,63 (m, 1H), 4,47 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 14,9 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,00 - 2,90 (m, 2H), 2,78 (dt, 1H), 2,70 - 2,56 (m, 1H), 2,46 - 2,31 (m+s, 5H), 2,26 - 2,16 (m+s, 4H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,52 - 1,44 (m, 1H).

**Ejemplo 98:** (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pirrolidin-2-ona

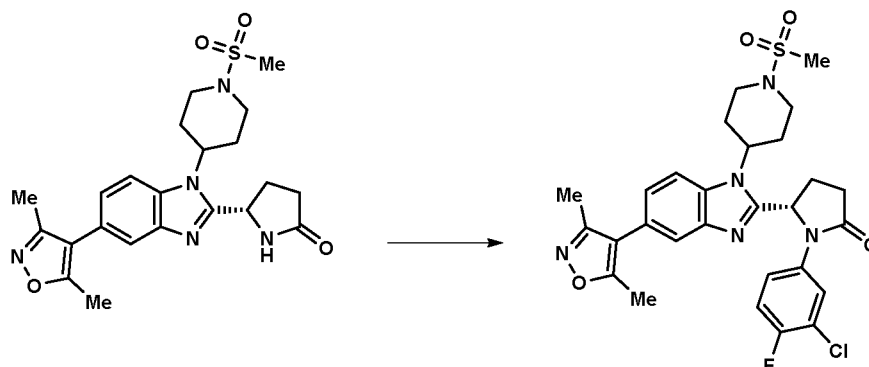
**(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pirrolidin-2-ona**



Se añadió CuTMEDA (7,61 mg, 0,016 mmol) a una solución de DBU (17,30  $\mu$ l, 0,115 mmol), el **Intermedio E10** (50 mg, 0,109 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)borónico (18,98 mg, 0,120 mmol) en acetonitrilo (3310  $\mu$ l, 63,4 mmol) y DCM (1,5 ml) con agitación durante 15 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en la cantidad mínima de DCM, se pasó a través de un filtro de jeringa y después la solución se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pirrolidin-2-ona (41,9 mg, 66 %) en forma de un sólido de color beige; Tr 2,00 min (método 1), m/z 570 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,83 (ddd, J = 13,3, 7,4, 2,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,38 (dt, J = 10,6, 9,2 Hz, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 6,10 (dd, J = 8,2; 1,9 Hz, 1H), 4,80 - 4,65 (m, 1H), 3,82 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,11 - 2,93 (m+s, 5H), 2,78 - 2,59 (m, 2H), 2,58 - 2,43 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,14 - 2,06 (m, 1H), 2,05 - 1,90 (m, 2H).

**Ejemplo 99:** (S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pirrolidin-2-ona

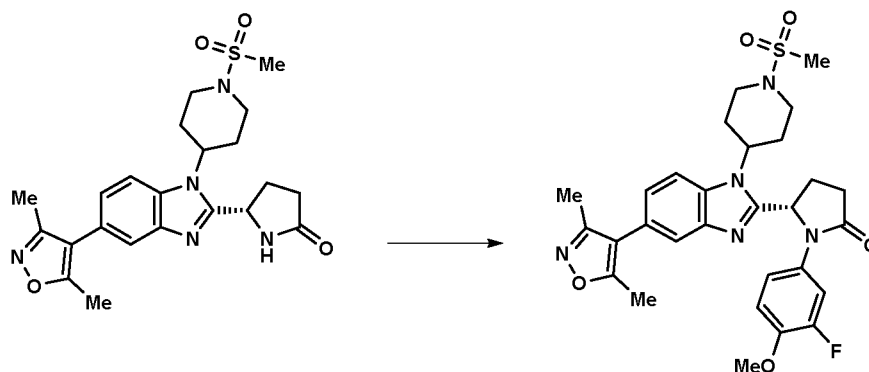
**(S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-(1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pirrolidin-2-ona**



Se añadió CuTMEDA (7,61 mg, 0,016 mmol) a una solución de DBU (17,30  $\mu$ l, 0,115 mmol), el **Intermedio E10** (50 mg, 0,109 mmol) y ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (20,96 mg, 0,120 mmol) en acetonitrilo (3310  $\mu$ l, 63,4 mmol) y DCM (1,5 ml) con agitación durante 15 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en la cantidad mínima de DCM, se pasó a través de un filtro de jeringa y después la solución se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonyl) piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (35,5 mg, 54 %) en forma de un sólido de color beige; Tr 2,03 min (método 1), m/z 586 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO)  $\delta$ : 7,99 - 7,90 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 8,1; 1,9 Hz, 1H), 4,81 - 4,68 (m, 1H), 3,82 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,11 - 2,96 (m+s, 5H), 2,81 - 2,59 (m, 2H), 2,58 - 2,41 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,95 - 1,85 (m, 1H).

**Ejemplo 100:** (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona

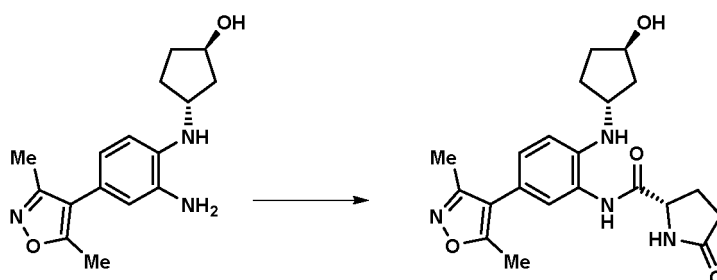
(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona



Se añadió CuTMEDA (7,61 mg, 0,016 mmol) a una solución de DBU (17,30  $\mu$ l, 0,115 mmol), el **Intermedio E10** (50 mg, 0,109 mmol) y ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (20,43 mg, 0,120 mmol) en acetonitrilo (3310  $\mu$ l, 63,4 mmol) y DCM (1,5 ml) con agitación durante 15 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en la cantidad mínima de DCM, se pasó a través de un filtro de jeringa y después la solución se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona (36,4 mg, 55 %) en forma de un sólido de color beige; Tr 1,85 min (método 1), m/z 582 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO)  $\delta$ : 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 2H), 6,03 (dd, J = 8,3; 2,1 Hz, 1H), 4,79 - 4,67 (m, 1H), 3,86 - 3,76 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,09 - 2,97 (m+s, 5H), 2,81 - 2,69 (m, 1H), 2,69 - 2,56 (m, 1H), 2,57 - 2,40 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,16 - 2,08 (m, 1H), 2,00 - 1,97 (m, 1H), 1,84 - 1,74 (m, 1H).

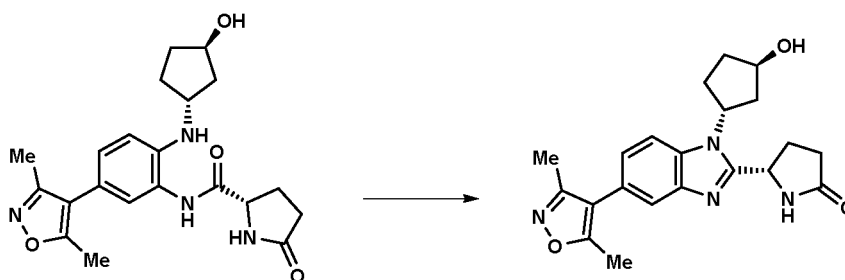
**Ejemplo 101:** (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1R,3R)-3-hidroxiciclopentil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

(S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((1R,3R)-3-hidroxiciclopentil)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (**Intermedio D11**)



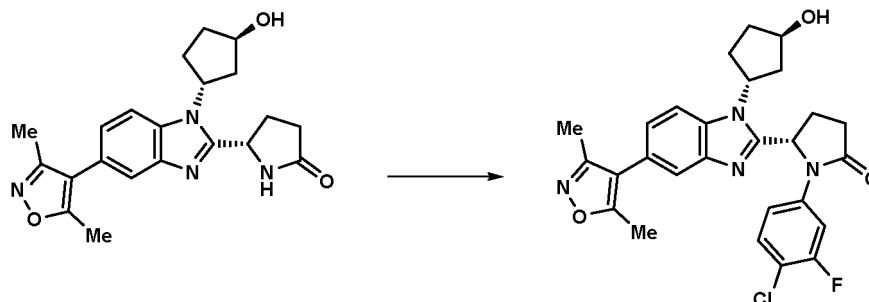
Una solución del **Intermedio C11** (450 mg, 1,566 mmol), ácido (S)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (222 mg, 1,723 mmol), HATU (655 mg, 1,723 mmol), ácido (S)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (222 mg, 1,723 mmol) y TEA (655  $\mu$ l, 4,70 mmol) en DMF (121  $\mu$ l, 1,566 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml) y después las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml) y se concentró al vacío para dar una mezcla en bruto de color púrpura. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar (S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((1R,3R)-3-hidrox ciclopentil)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida **Intermedio D11** (57 mg, 9 %) en forma de un sólido pegajoso de color blanco; Tr 1,31 min (método 1), m/z 399 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); Se obtuvo más cantidad de producto de la capa acuosa por concentración al vacío. El sólido resultante se lavó con DCM (2 x 50 ml) y MeOH (50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo amarillo se cargó sobre resina SCX (captura y liberación) para dar 659 mg de un sólido pegajoso de color amarillo-verde, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g, Companion, DCM/MeOH al 10 % en DCM de 100/0 a 0/100) para dar el cultivo principal de (S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((1R,3R)-3-hidrox ciclopentil)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida **Intermedio D11** (334 mg, 0,830 mmol, rendimiento del 53,0 %) que se aisló en forma de un vidrio incoloro blanco; Tr 1,31 min (método 1), m/z 399 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1R,3R)-3-hidrox ciclopentil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona** (**Intermedio E11**)



Se disolvió (S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((1R,3R)-3-hidrox ciclopentil)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida **Intermedio D11** (391 mg, 0,981 mmol) en ácido acético (3932  $\mu$ l, 68,7 mmol) y se agitó a 80 °C durante 15 h. La mezcla se concentró a presión reducida y después se redisolvió en metanol (20 ml). Se añadió carbonato potásico sólido (1,5 g) y la mezcla se agitó durante 1 h. La filtración de la suspensión era difícil, así que se concentró al vacío/preadsorbió sobre gel de sílice. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 5-15 %/DCM) para dar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1R,3R)-3-hidrox ciclopentil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (140 mg, 36 %) que se aisló en forma de un sólido de color blanco; Tr 1,13 min (método 1), m/z 381 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona**

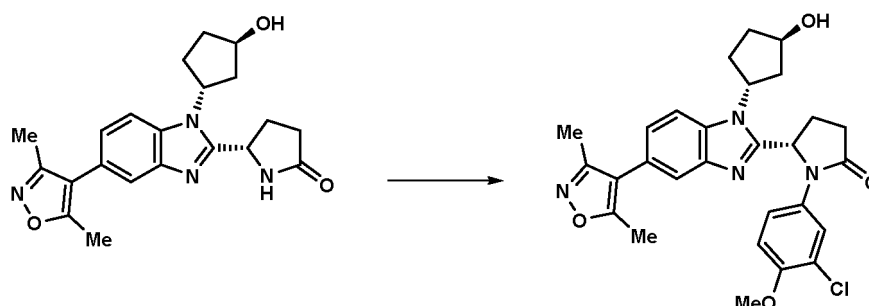


Se añadió CuTMEDA (8,39 mg, 0,018 mmol) a una solución de DBU (19,14  $\mu$ l, 0,127 mmol), el **Intermedio E11** (46 mg, 0,121 mmol) y ácido (4-cloro-3-fluorofenil)borónico (23,19 mg, 0,133 mmol) en acetonitrilo (4 ml) con agitación

durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en la cantidad mínima de DCM, se pasó a través de un filtro de jeringa y después la solución se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-5 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1R,3R)-3-hidrox ciclopentil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (46 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,97 min (método 1), m/z 508 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,81 (td, J = 12,1, 2,5 Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,51 (td, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 1H), 7,17 (dt, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 37,6; 7,5 Hz, 1H), 5,34 - 5,25 (m, 1H), 4,89 (dd, J = 3,6; 1,5 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,36 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,31 - 2,27 (m, 4H), 2,19 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,15 - 2,04 (m, 3H), 1,76 (d, J = 9,5 Hz, 1H).

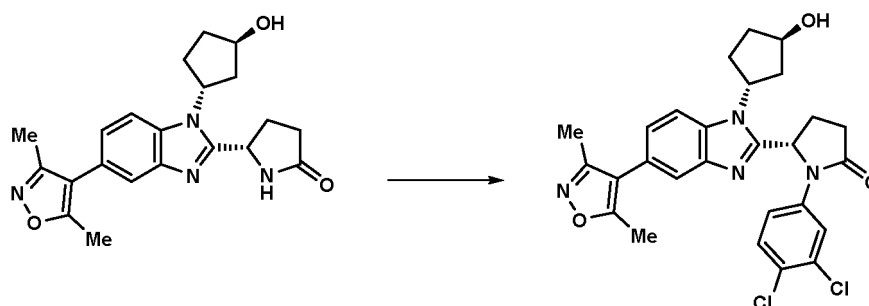
**Ejemplo 102:** (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1R,3R)-3-hidrox ciclopentil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1R,3R)-3-hidrox ciclopentil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona



Se añadió CuTMEDA (8,39 mg, 0,018 mmol) a una solución de DBU (19,14 µl, 0,127 mmol), el **Intermedio E11** (46 mg, 0,121 mmol) y ácido (3-cloro-4-metoxifenil)borónico (24,79 mg, 0,133 mmol) en acetonitrilo (4 ml) con agitación durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en la cantidad mínima de DCM, se pasó a través de un filtro de jeringa y después la solución se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-5 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1R,3R)-3-hidrox ciclopentil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (**26 mg, 41 %**) en forma de un sólido de color amarillo claro; Tr 1,77 min (método 1), m/z 521 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,74 (dd, J = 20,7; 2,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 2H), 7,32 (ddd, J = 11,8, 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 8,5, 3,0, 1,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 9,1; 2,8 Hz, 1H), 6,04 (dd, J = 7,4; 7,7 Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,88 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,76 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 2,76 - 2,55 (m, 1H), 2,37 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,30 - 2,25 (m, 5H), 2,20 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,12 - 2,05 (m, 2H), 1,97 (dd, J = 14,6; 7,2 Hz, 1H), 1,74 (d, J = 6,2 Hz, 1H).

**Ejemplo 103:** (S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1R,3R)-3-hidrox ciclopentil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

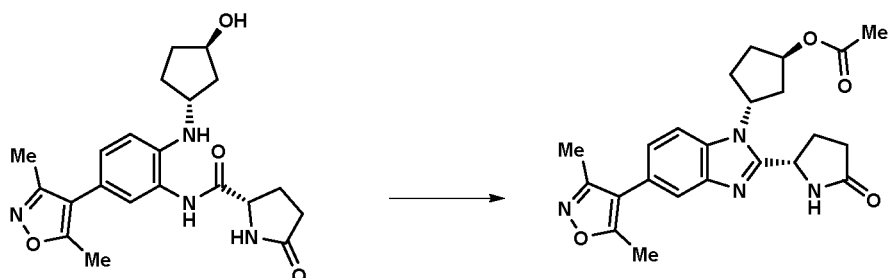


Se añadió CuTMEDA (7,61 mg, 0,016 mmol) a una solución de DBU (17,30 µl, 0,115 mmol), el **Intermedio E11** (50 mg, 0,109 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)borónico (18,98 mg, 0,120 mmol) en acetonitrilo (3310 µl, 63,4 mmol) y DCM (1,5 ml) con agitación durante 15 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en la cantidad mínima de DCM, se pasó a través de un filtro de jeringa y después la solución se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1R,3R)-3-hidrox ciclopentil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (69,3 mg, 38 %) en forma de un sólido de color beige; Tr 2,04 min (método 1), m/z 525 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,97 (dd, J = 19,0; 2,5 Hz, 1H), 7,65 - 7,53 (m, 3H), 7,46 (ddd, J = 14,9, 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,17 (ddd, J = 8,3, 2,8, 1,6 Hz, 1H), 6,17 (dd, J = 38,2; 7,2 Hz, 1H), 5,31 (h, J = 8,7 Hz, 1H), 4,90 (dd, J = 3,4; 1,0 Hz, 1H), 4,56 - 4,45 (m, 1H), 2,78 - 2,61 (m, 2H), 2,61 - 2,46 (m, 1H), 2,43 - 2,21 (m+s, 5H), 2,19 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,17 - 1,95

(m, 2H), 1,81 - 1,70 (m, 1H).

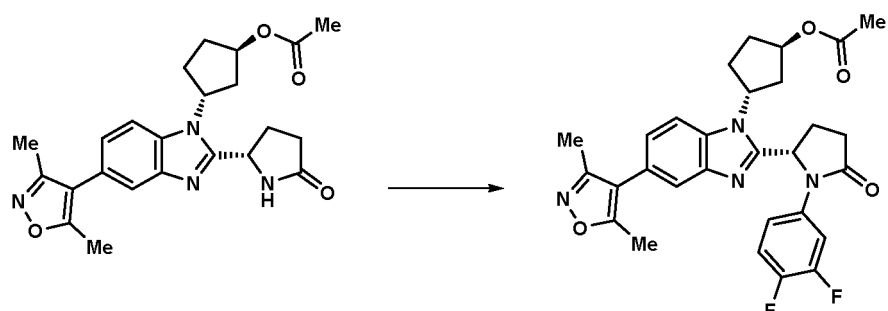
**Ejemplo 104:** acetato de (1*R*,3*R*)-3-(2-((*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)ciclopentilo

5 acetato de (1*R*,3*R*)-3-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((*S*)-5-oxopirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)ciclopentilo



10 El **Intermedio D11** (1,35 g, 3,39 mmol) se disolvió en ácido acético (5 ml) y se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (24 g de sílice, metanol al 0-10 % en DCM, elución en gradiente). Las fracciones que contenían acetato de (1*R*,3*R*)-3-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((*S*)-5-oxopirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)ciclopentilo se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar acetato de (1*R*,3*R*)-3-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((*S*)-5-oxopirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)ciclopentilo (354 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 1,37 min (método 1), m/z 423 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

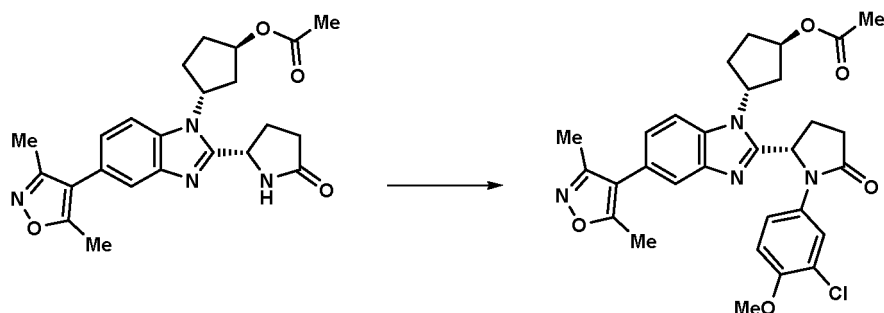
20 acetato de (1*R*,3*R*)-3-(2-((*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)ciclopentilo



25 Se añadió CuTMEDA (8,24 mg, 0,018 mmol) a una solución de DBU (0,019 ml, 0,124 mmol), acetato de (1*R*,3*R*)-3-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((*S*)-5-oxopirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)ciclopentilo (50 mg, 0,118 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)borónico (20,56 mg, 0,130 mmol) en acetonitrilo (3,585 ml, 68,6 mmol) con agitación durante 15 h a 40 °C. La mezcla de reacción se enfrió a TA y la mezcla se filtró y después se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar acetato de (1*R*,3*R*)-3-(2-((*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)ciclopentilo (40 mg, 60 %) en forma de un vidrio incoloro; Tr 2,12 min (método 1), m/z 535 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,86 - 7,76 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 8,5; 4,1 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 1H), 7,29 - 7,13 (m, 2H), 6,17 - 6,07 (m, 1H), 5,46 - 5,35 (m, 1H), 5,31 - 5,15 (m, 1H), 2,78 - 2,44 (m, 5H), 2,37 (d, 3H), 2,30 - 2,20 (m, 2H), 2,20 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 2,18 - 2,05 (m+d, 5H), 1,92 - 1,80 (m, 1H).

35 **Ejemplo 105:** acetato de (1*R*,3*R*)-3-(2-((*S*)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)ciclopentilo

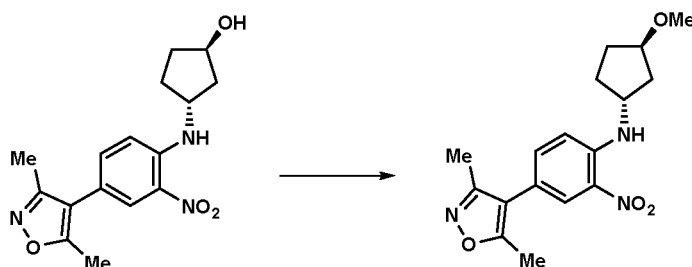
40 acetato de (1*R*,3*R*)-3-(2-((*S*)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)ciclopentilo



Se añadió CuTMEDA (8,24 mg, 0,018 mmol) a una solución de DBU (0,019 ml, 0,124 mmol), acetato de (1*R*,3*R*)-3-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((*S*)-5-oxopirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)ciclopentilo (50 mg, 0,118 mmol) y ácido (3-cloro-4-metoxifenil)borónico (24,27 mg, 0,130 mmol) en acetonitrilo (3,58 ml, 68,6 mmol) con agitación durante 15 h a 40 °C. La mezcla de reacción se enfrió a TA y la mezcla se filtró y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar acetato de (1*R*,3*R*)-3-(2-((*S*)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)ciclopentilo (19,1 mg, rendimiento del 27 %) en forma de un sólido de color beige; Tr 2,06 min (método 1), *m/z* 563 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO) δ: 7,74 (dd, *J* = 22,2; 2,6 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,5; 3,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 3,2; 1,6 Hz, 1H), 7,29 (ddd, *J* = 26,2, 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 7,06 (dd, *J* = 9,1; 4,7 Hz, 1H), 6,08 (dd, 1H), 5,42 - 5,34 (m, 1H), 5,24 (h, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,76 (d, 3H), 2,80 - 2,57 (m, 2H), 2,56 - 2,41 (m, 3H), 2,37 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 2,26 - 2,09 (m+d, 6H), 2,08 (s, 3H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 1H).

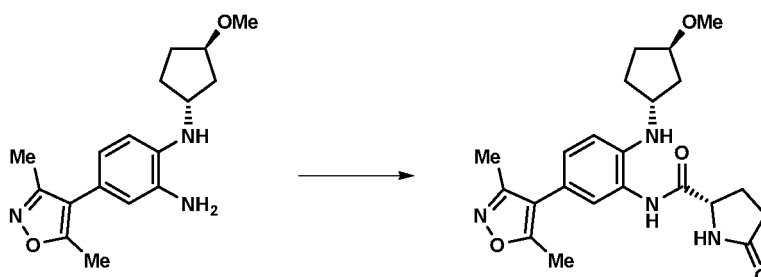
**Ejemplo 106:** (*S*)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(*trans*-(1*r*,3*r*)-3-metoxiciclopentil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

#### 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-*N*-(*trans*-(1*r*,3*r*)-3-metoxiciclopentil)-2-nitroanilina



Se disolvió *trans*-(1*r*,3*r*)-3-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)ciclopentanol (815 mg, 2,57 mmol) en THF (1,62E+04 µl, 198 mmol). Esta solución se enfrió a 0 °C, y después se añadió 18-CORONA-6 (45,8 mg, 0,173 mmol) en THF seco (0,1 ml) seguido de NaH (al 60 % en aceite) (113 mg, 2,83 mmol). Después de 15 min de agitación, se añadió YODURO DE METILO (177 µl, 2,83 mmol). La reacción se dejó calentar a TA durante una noche. Después de 15 h, se añadió NaH (40 mg) a 0 °C y después la reacción se agitó durante 1 h antes de que se añadiera yoduro de metilo (18 µl). Se añadió 18-CORONA-6 (75 mg). Después de 20 min, se añadió más cantidad de yoduro de metilo (10 ml), seguido de DCM (2 x 5 ml) en un embudo de decantación y la capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se evaporó y se concentró para dar un aceite pegajoso de color naranja, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (24 g, DCM/MeOH: 100/0 a 90/10) para dar 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-*N*-(*trans*-(1*r*,3*r*)-3-metoxiciclopentil)-2-nitroanilina (481 mg, 55 %) en forma de un vidrio rojo-naranja; Tr 2,36 min (método 1), *m/z* 332 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

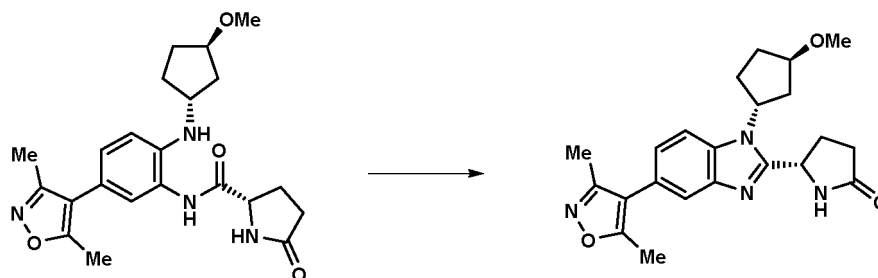
**(*S*)-*N*-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((*trans*-(1*r*,3*r*)-3-metoxiciclopentil)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida**



Se añadió HATU (550 mg, 1,445 mmol) a una solución de 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-*N*'-(*trans*-(1*r*,3*r*)-3-

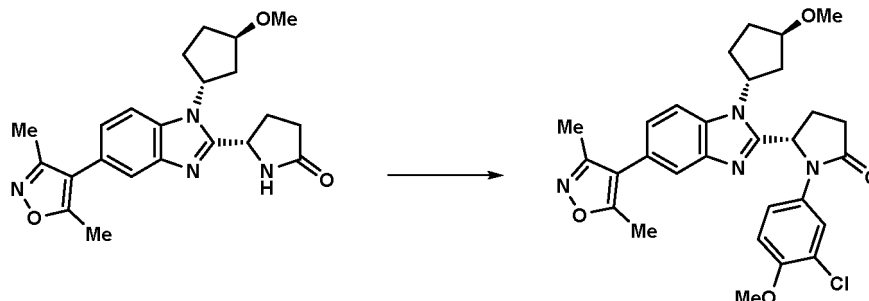
metoxiciclopentil)benceno-1,2-diamina (363 mg, 1,108 mmol), ácido (S)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (171 mg, 1,325 mmol) y DIPEA (0,316 ml, 1,806 mmol) en DMF (3,357 ml, 43,4 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y después las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml) y se concentró al vacío para dar un aceite en bruto de color rosa (693 mg). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar (S)-N-(5-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-2-((trans-(1*r*,3*r*)-3-metoxiciclopentil)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (0,42 g, 82 %) en forma de una espuma incolora; Tr 1,58 min (método 1), m/z 413 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

10 **(S)-N-(5-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-2-((trans-(1*r*,3*r*)-3-metoxiciclopentil)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida**



15 Se disolvió (S)-N-(5-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-2-((trans-(1*r*,3*r*)-3-metoxiciclopentil)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (0,42 g, 0,988 mmol) en ácido acético (3,96 ml, 69,1 mmol) y se agitó a 70 °C durante 15 h. La mezcla se concentró al vacío. El aceite en bruto de color pardo se purificó por cromatografía ultrarrápida (4 g, DCM/MeOH: 100/0 a 90/10) para dar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-1-(trans-(1*r*,3*r*)-3-metoxiciclopentil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (202 mg, 48 %) que se aisló en forma de una espuma de color rosa; Tr 1,38 min (método 1), m/z 395 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

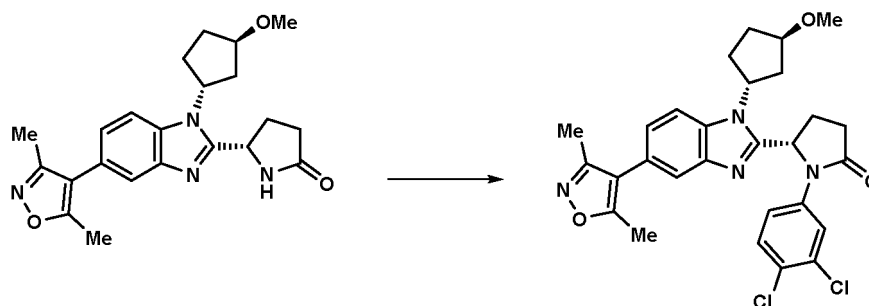
20 **(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-1-(trans-(1*r*,3*r*)-3-metoxiciclopentil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



25 Se añadió CuTMEDA (8,83 mg, 0,019 mmol) a una solución de DBU (20,06 µl, 0,133 mmol), (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-1-(trans-(1*r*,3*r*)-3-metoxiciclopentil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (50 mg, 0,127 mmol) y ácido (3-cloro-4-metoxifenil)borónico (26,0 mg, 0,139 mmol) en acetonitrilo (3840 µl, 73,5 mmol) con agitación durante 22 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en la cantidad mínima de DCM, se pasó a través de un filtro de jeringa y después la solución se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-1-(trans-(1*r*,3*r*)-3-metoxiciclopentil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (41 mg, 57 %) en forma de un sólido de color verdoso; Tr 2,10 min (método 1), m/z 535 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,74 (dd, J = 25,9; 2,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,31 (ddd, J = 15,8, 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 8,4, 2,8, 1,7 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 9,1; 3,3 Hz, 1H), 6,07 (ddd, 1H), 5,24 - 5,11 (m, 1H), 4,19 - 4,08 (m, 1H), 3,76 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,78 - 2,56 (m, 2H), 2,37 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 2,36 - 2,25 (m, 2H), 2,20 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 2,18 - 2,03 (m, 5H), 1,90 - 1,78 (m, 1H).

40 **Ejemplo 107:** (S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-1-(trans-(1*r*,3*r*)-3-metoxiciclopentil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

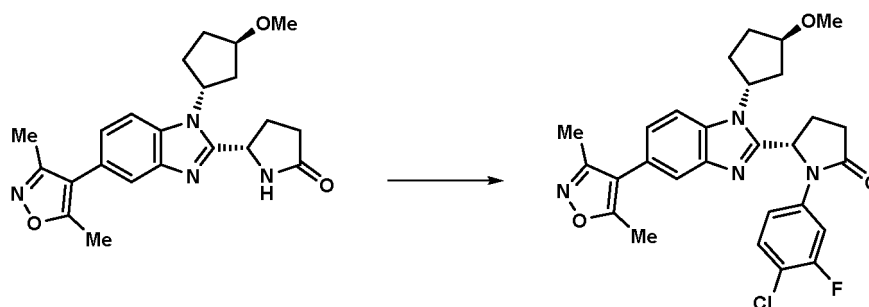
45 **(S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoaxazol-4-il)-1-(trans-(1*r*,3*r*)-3-metoxiciclopentil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



Se añadió CuTMEDA (8,83 mg, 0,019 mmol) a una solución de DBU (20,06  $\mu$ l, 0,133 mmol), (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(*trans*-(1*r*,3*r*)-3-metoxiciclopentil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (50 mg, 0,127 mmol) y ácido (3,4-diclorofenil)borónico (26,6 mg, 0,139 mmol) en acetonitrilo (3840  $\mu$ l, 73,5 mmol) con agitación durante 22 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en la cantidad mínima de DCM, se pasó a través de un filtro de jeringa y después la solución se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(*trans*-(1*r*,3*r*)-3-metoxiciclopentil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (44 mg, 62 %) en forma de una espuma de color beige; Tr 2,37 min (método 1), *m/z* 539 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,98 (dd, *J* = 16,4; 2,6 Hz, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 7,56 (dd, *J* = 8,9; 3,5 Hz, 1H), 7,45 (ddd, *J* = 11,7, 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 6,19 (dd, *J* = 25,2; 7,6 Hz, 1H), 5,25 - 5,16 (m, 1H), 4,24 - 4,07 (m, 1H), 3,29 (d, 3H), 2,79 - 2,59 (m, 2H), 2,58 - 2,45 (m, 1H), 2,44 - 2,28 (m+d, 6H), 2,27 - 2,11 (m+d, 5H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,94 - 1,79 (m, 1H).

**Ejemplo 108:** (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(*trans*-(1*r*,3*r*)-3-metoxiciclopentil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

(S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(*trans*-(1*r*,3*r*)-3-metoxiciclopentil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

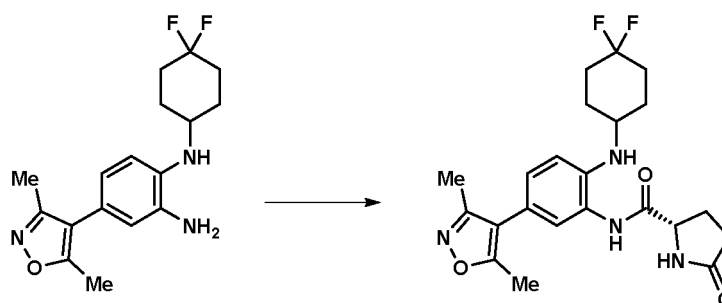


Se añadió CuTMEDA (8,83 mg, 0,019 mmol) a una solución de DBU (20,06  $\mu$ l, 0,133 mmol), (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(*trans*-(1*r*,3*r*)-3-metoxiciclopentil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (50 mg, 0,127 mmol) y ácido (4-cloro-3-fluorofenil)borónico (24,31 mg, 0,139 mmol) en acetonitrilo (3840  $\mu$ l, 73,5 mmol) con agitación durante 15 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en la cantidad mínima de DCM, se pasó a través de un filtro de jeringa y después la solución se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(*trans*-(1*r*,3*r*)-3-metoxiciclopentil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (47,8 mg, 68 %) en forma de un sólido de color beige; Tr 2,25 min (método 1), *m/z* 523 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,81 (ddd, *J* = 12,1, 7,6, 2,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,5; 4,0 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (td, *J* = 8,8, 3,4 Hz, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 1H), 7,18 (dt, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 26,0; 7,8 Hz, 1H), 5,25 - 5,14 (m, 1H), 4,21 - 4,10 (m, 1H), 3,29 (d, 3H), 2,78 - 2,59 (m, 2H), 2,59 - 2,50 (m, 1H), 2,47 - 2,25 (m+d, 6H), 2,26 - 2,11 (m+d, 5H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,92 - 1,80 (m, 1H).

**Ejemplo 110:** (S)-5-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona

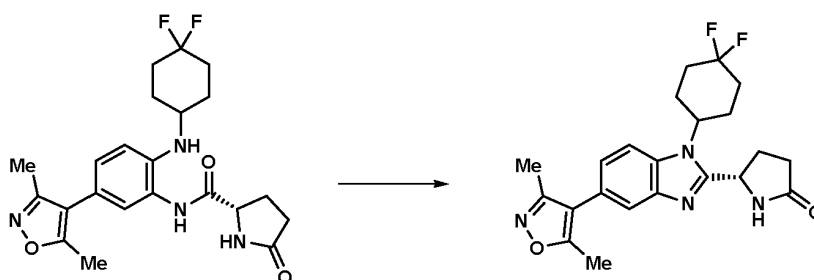
(S)-N-(2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (Intermedio D12)





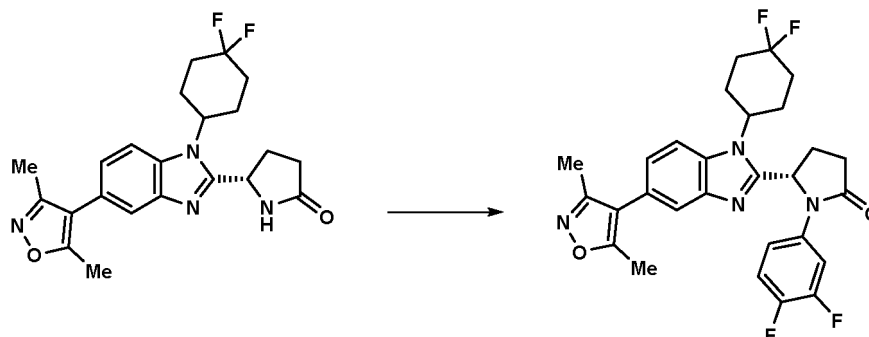
Se añadió HATU (600 mg, 1,578 mmol) a una solución agitada de TEA (0,25 ml, 1,794 mmol), ácido (S)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (250 mg, 1,936 mmol) y el **Intermedio C12** (500 mg, 1,400 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua (40 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera al 20 % (2 x 40 ml) y después con salmuera saturada (40 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 40 g, THF al 0-50 %/DCM) y después se trituró en éter dietílico para proporcionar (S)-N-(2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (605 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 1,86 min (método 1), m/z 433 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(S)-5-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (Intermedio E12)**



El **Intermedio D12** (605 mg, 1,385 mmol) se calentó a 80 °C en ácido acético (15 ml) durante 2 h. La mayor parte de los disolventes se retiró a presión reducida y después el residuo (aprox. 1 ml) se añadió lentamente a una solución agitada de carbonato sódico acuoso 1 M (50 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 40 g, THF al 15-75 %/DCM) y después se trituró en éter dietílico para proporcionar (S)-5-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona **Intermedio E12** (420 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 1,70 min (método 1), m/z 415 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**4-(2-(1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)propan-2-il)-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol**

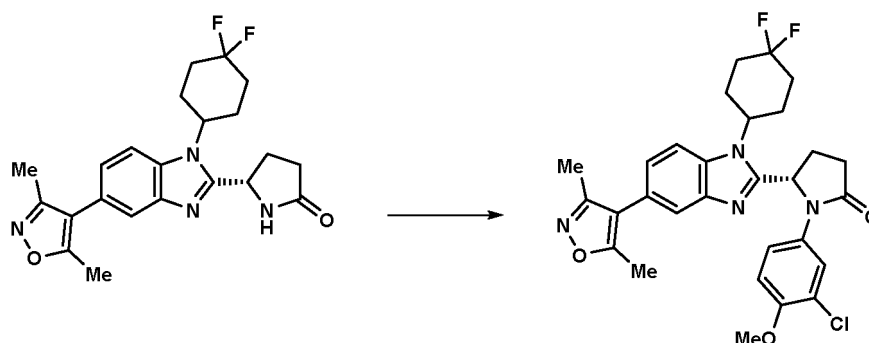


Se añadió CuTMEDA (55 mg, 0,118 mmol) a una solución agitada del **Intermedio E12** (100 mg, 0,239 mmol) en piridina (3 ml) y después la mezcla se agitó durante 15 min a 40 °C. Se añadió ácido (3,4-difluorofenil)borónico (100 mg, 0,633 mmol) y después la mezcla se calentó a 40 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y después se lavó con agua (3 x 25 ml) y salmuera saturada (25 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre el Companion (columna de 12 g, THF al 0-25 %) y después se trituró en éter dietílico para dar (S)-5-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona (106 mg,

83 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 2,32 min; m/z 527 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,84 (1H, ddd, J = 13,2, 7,4, 2,7 Hz), 7,62 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,38 (1H, dt, J = 10,5, 9,2 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,20 - 7,12 (1H, m), 6,06 (1H, d, J = 8,1 Hz), 4,81 (1H, s), 2,80 - 2,58 (2H, m), 2,60 - 2,52 (1H, m), 2,43 (2H, s), 2,36 (3H, s), 2,30 - 2,21 (4H, m), 2,19 (3H, s), 2,17 - 2,08 (1H, m), 2,07 - 1,98 (1H, m), 1,98 - 1,89 (1H, m); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 4,13 min (5,65 min secundario), ~90 % de ee @ 254 nm.

**Ejemplo 111:** (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

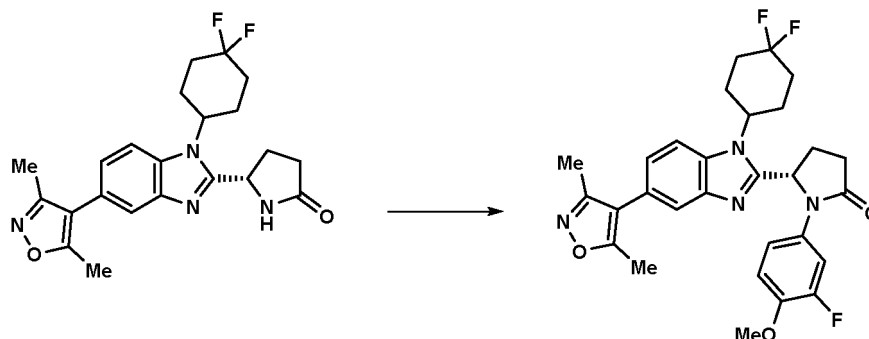
(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona



Se añadió DBU (0,027 ml, 0,181 mmol) a una solución de **Intermedio E12** (50 mg, 0,121 mmol) en MeCN (2 ml, 38,3 mmol), y se agitó durante 10 min. Se añadió CuTMEDA (11,21 mg, 0,024 mmol), se sonicó y se agitó durante 10 min. Se añadió ácido (3-cloro-4-metoxifenil)borónico (33,7 mg, 0,181 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida y después el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 12 g, MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (36 mg, 53 %) en forma de un sólido de color castaño; Tr 2,26 min; m/z 555 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,78 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,63 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,26 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,07 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,08 - 5,98 (2H, m), 4,89 - 4,77 (1H, m), 3,76 (3H, s), 2,84 - 2,70 (1H, m), 2,70 - 2,58 (1H, m), 2,48 - 2,39 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,29 - 2,21 (4H, m), 2,20 (3H, s), 2,18 - 2,12 (1H, m), 2,04 - 1,93 (1H, m), 1,75 - 1,66 (1H, m); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 5,37 min (7,89 secundario), ~90 % de ee @ 254 nm.

**112:** (S)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona



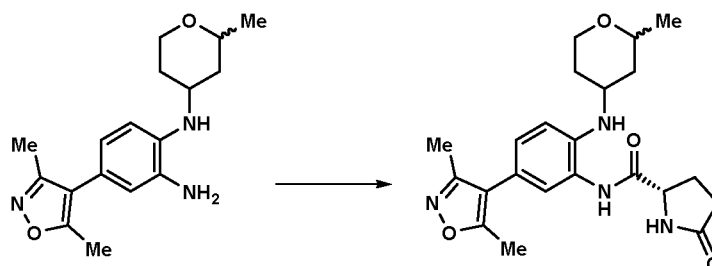
Se añadió DBU (0,027 ml, 0,181 mmol) a una solución de **Intermedio E12** (50 mg, 0,121 mmol) en MeCN (2 ml, 38,3 mmol), y se agitó durante 10 min. Se añadió CuTMEDA (11,21 mg, 0,024 mmol), se sonicó y se agitó durante 10 min. Se añadió ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (30,8 mg, 0,181 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida y después el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 12 g, MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar (S)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (44 mg, 67 %) en forma de un sólido de color rosa; Tr 2,20 min; m/z 539 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,65 - 7,54 (3H, m), 7,22 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,14 - 7,05 (2H, m), 6,00 (1H, dd, J = 8,6, 1,7 Hz), 4,81 (1H, s), 3,75 (3H, s), 2,82 - 2,69 (1H, m), 2,70 -

2,57 (1H, m), 2,46 - 2,38 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,30 - 2,21 (4H, m), 2,20 (3H, s), 2,18 - 2,10 (2H, m), 2,05 - 1,92 (1H, m), 1,82 - 1,70 (1H, m). HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 5,54 min (7,90 min secundario), ~90 % de ee @ 254 nm.

5 **Ejemplo 113:** (5S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

**(2S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (Intermedio D13)**

10



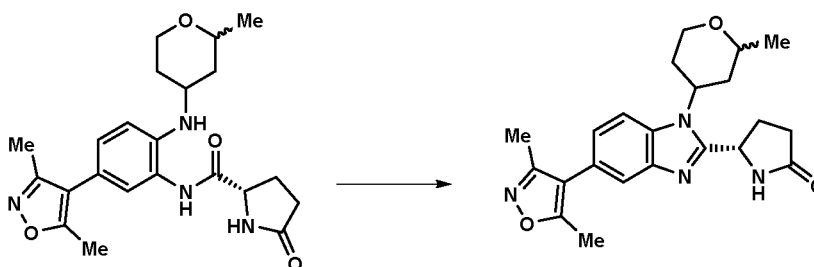
Se añadió HATU (1,791 g, 4,71 mmol) a una solución del **4 Intermedio C13** (1,45 g, 4,28 mmol), ácido (S)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (0,608 g, 4,71 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,897 ml, 5,14 mmol) en DMF (8 ml, 103 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso 1 M (10 ml), NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 ml) y salmuera saturada (3 x 10 ml), después se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color pardo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de 40 g, MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar el **Intermedio D13** (1,63 g, 3,91 mmol, 91 %) en forma de una espuma de color blanco; Tr 1,61 min; m/z 413 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); La 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) era coherente con la estructura del producto en forma de una mezcla de diastereómeros (ratio -9:1) a una pureza >95 %

15

20

**(5S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (Intermedio E13)**

25

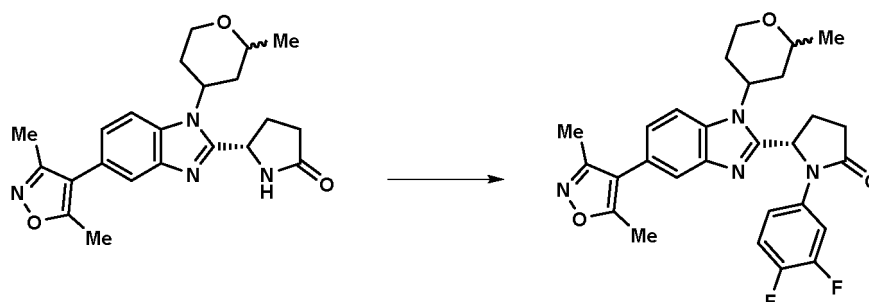


El **Intermedio D13** (1,60 g, 3,88 mmol) se calentó a 80 °C en ÁCIDO ACÉTICO (8,88 ml, 155 mmol) durante 20 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (30 ml) y se añadió carbonato potásico sólido (1 g). La mezcla se agitó durante 1 h antes de que se concentrara sobre gel de sílice suelto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 40 g, 0-10 % de (amoníaco 0,7 M/MeOH)/DCM) para proporcionar (5S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona **Intermedio E13** (970 mg, 63 %) en forma de un sólido de color castaño; Tr 1,36 min; m/z 395 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

30

35

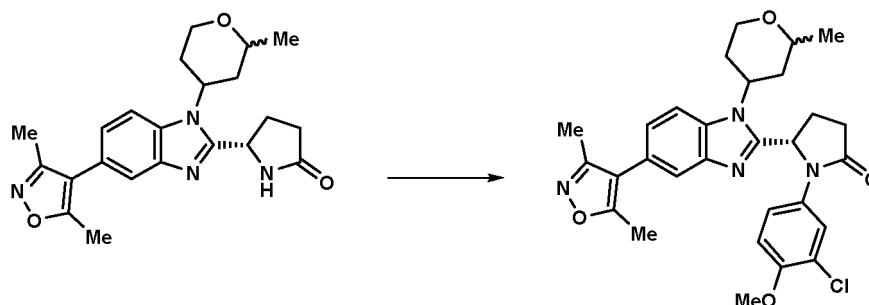
**(5S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



Se añadió DBU (0,042 ml, 0,279 mmol) a una solución de **Intermedio E13** (50 mg, 0,127 mmol) en MeCN (2 ml, 38,3 mmol), y se agitó durante 10 min. Se añadió CuTMEDA (11,77 mg, 0,025 mmol), se sonicó y se agitó durante 10 min. después se añadió ácido (3,4-difluorofenil)borónico (40,0 mg, 0,254 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida y después el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 12 g, MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar (5*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (54 mg, 83 %) en forma de un sólido de color rosa claro; Tr 2,03 min; m/z 507 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO) δ: La RMN era coherente como una mezcla de 4 diaestereoisómeros.

**Ejemplo 114:** (5*S*)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

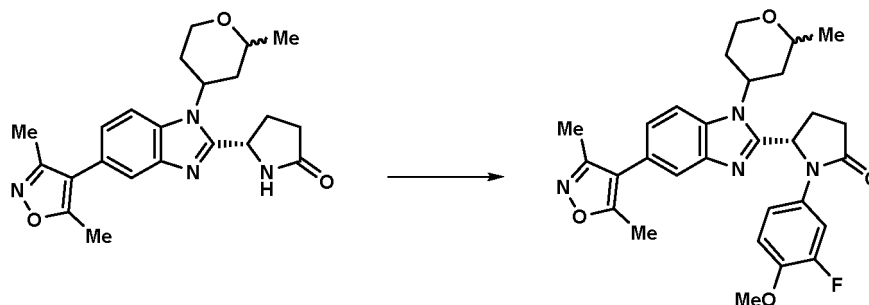
**(5*S*)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



Se añadió DBU (0,042 ml, 0,279 mmol) a una solución de **Intermedio E13** (50 mg, 0,127 mmol) en MeCN (2 ml, 38,3 mmol), y se agitó durante 10 min. Se añadió CuTMEDA (11,77 mg, 0,025 mmol), se sonicó y se agitó durante 10 min. después se añadió ácido borónico y la reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida y después el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 24 g, MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar (5*S*)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (48 mg, 0,089 mmol, 70 %) en forma de un sólido de color castaño; Tr 1,98 min; m/z 535 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO) δ: La RMN era coherente como una mezcla de 4 diaestereoisómeros.

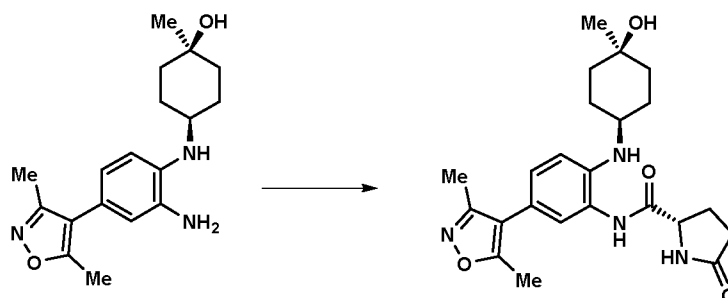
**Ejemplo 115:** (5*S*)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona

**(5*S*)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona**



Se añadió DBU (0,042 ml, 0,279 mmol) a una solución de **Intermedio E13** (50 mg, 0,127 mmol) en MeCN (2 ml, 38,3 mmol), y se agitó durante 10 min. Se añadió CuTMEDA (11,77 mg, 0,025 mmol), se sonicó y se agitó durante 10 min. después se añadió ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (43,1 mg, 0,254 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida y después el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 24 g, MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar (5*S*)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona (39 mg, 59 %) en forma de un sólido de color rosa; Tr 1,91 min; m/z 519 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO) δ: La RMN era coherente como una mezcla de 4 diaestereoisómeros.

**Ejemplo 118:** (*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*S*,4*R*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

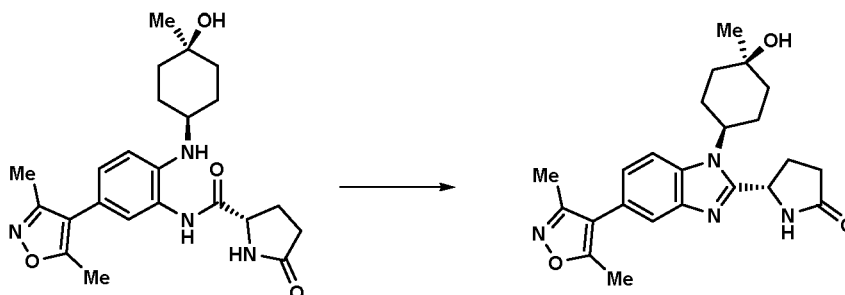
**(S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (Intermedio D15)**

5

Se añadió HATU (750 mg, 1,972 mmol) a una solución agitada de TEA (0,3 ml, 2,152 mmol), ácido (S)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (0,25 g, 1,936 mmol) y el **Intermedio C15** (574 mg, 1,820 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con salmuera (100 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 40 g, THF al 50-100 %/DCM) y después se trituró en éter dietílico para proporcionar (S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)fenil)-5-oxo pirrolidin-2-carboxamida (773 mg, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color rosa pálido; Tr 1,58 min; m/z 427 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

10

15

**(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (Intermedio E15)**

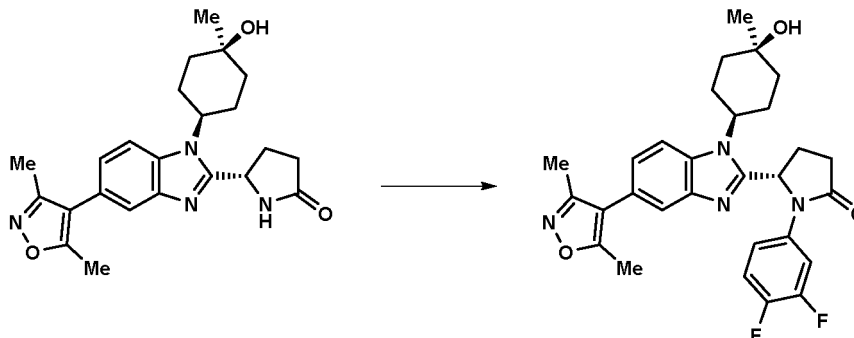
20

El **Intermedio D15** (750 mg, 1,758 mmol) se calentó a 80 °C en ácido acético (15 ml) durante 1,5 h. Los disolventes se retiraron a presión reducida y después la mezcla se disolvió en diclorometano (50 ml) y dietilamina (6 ml) y se concentró sobre gel de sílice suelto. El silicato se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 40 g, THF al 50-75 %/DCM) y después se trituró en éter dietílico (15 ml) para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona **Intermedio E15** (550 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 1,19 min; m/z 409 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

25

**(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**

30



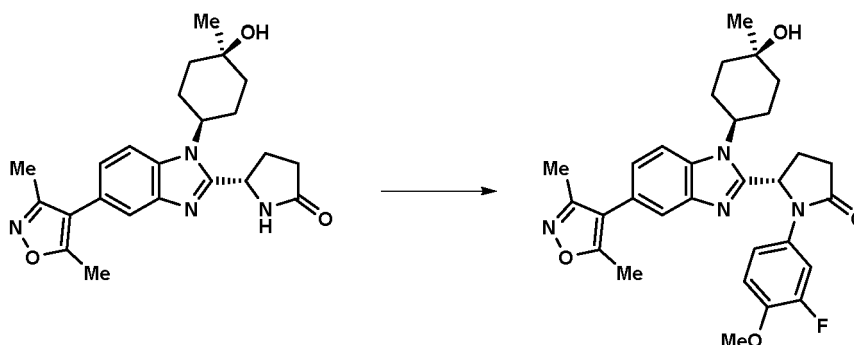
Se añadió CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) a una suspensión agitada del **Intermedio E15** (70 mg, 0,171 mmol) y DBU (28 µl, 0,186 mmol) en acetonitrilo (6 ml). Se añadió ácido (3,4-difluorofenil)borónico (30 mg, 0,190 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 3 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y después el residuo se disolvió en THF, se filtró y se adsorbió sobre gel de sílice suelto. Se realizó la purificación por cromatografía sobre el Companion

35

(columna de 12 g, THF al 0-50 %/DCM) y después se trituró en éter dietílico para dar (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*s*,4*R*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (47 mg, rendimiento del 52,2 %) en forma de un sólido de color beige; Tr 1,92 min; m/z 521 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO) δ: 7,83 (ddd, J = 13,2, 7,4, 2,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 10,7; 9,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 6,08 (dd, J = 8,1; 2,0 Hz, 1H), 4,52 (tt, 1H), 4,47 (s, 1H), 2,82 - 2,52 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 1,79 - 1,50 (m, 6H), 1,23 (s, 3H).

**Ejemplo 119:** (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*s*,4*R*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona

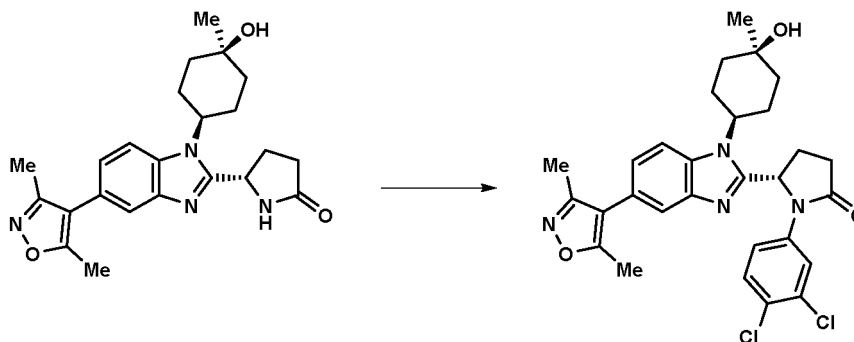
(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*s*,4*R*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona



El **Intermedio E15** (70 mg, 0,170 mmol), ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (30 mg, 0,177 mmol), CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y DBU (26 µl, 0,172 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se concentró sobre gel de sílice suelto. El silicato se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, THF al 5-50 %/DCM) y después se trituró en éter dietílico para producir (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*s*,4*R*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona (43 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 1,78 min; m/z 533 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO) δ: 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 8,5; 1,3 Hz, 1H), 7,14 - 7,01 (m, 2H), 6,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,62 - 4,32 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,84 - 2,70 (m, 1H), 2,70 - 2,52 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 1,80 - 1,66 (m, 2H), 1,66 - 1,51 (m, 3H), 1,48 - 1,37 (m, 1H), 1,22 (s, 3H).

**Ejemplo 120:** (S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*s*,4*R*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

(S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*s*,4*R*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona



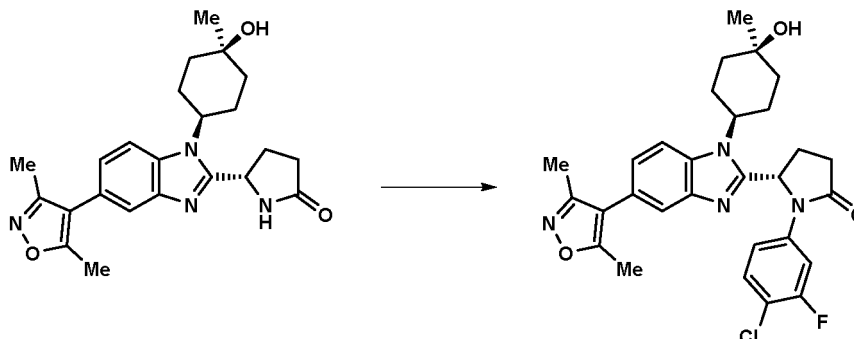
Una mezcla del **Intermedio E15** (70 mg, 0,170 mmol), ácido (3,4-diclorofenil)borónico (35 mg, 0,183 mmol), CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y DBU (26 µl, 0,172 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se concentró sobre gel de sílice suelto. El silicato se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, THF al 5-50 %/DCM) y después se trituró en éter etílico para producir (S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*s*,4*R*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (49 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 2,14 min; m/z 553 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO) δ: 7,99 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,9; 2,6 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,63 - 4,51 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 2,84 - 2,53 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,13 - 2,02 (m, 1H), 1,81 - 1,51 (m, 6H), 1,24 (s, 3H).

**Ejemplo 121:** (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*s*,4*R*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-

benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

**(S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**

5



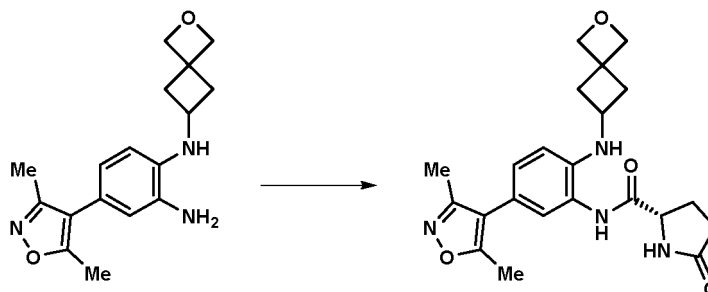
Una mezcla del **Intermedio E15** (70 mg, 0,170 mmol), ácido (4-cloro-3-fluorofenil)borónico (32 mg, 0,184 mmol), CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol) y DBU (26  $\mu$ l, 0,172 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se concentró sobre gel de sílice suelto. El silicato se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, THF al 5-50 %/DCM) y después se trituró en éter dietílico para producir ((S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (38 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 2,06 min; m/z 537 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,84 (dd, J = 12,1; 2,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 6,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,61 - 4,48 (m, 1H), 4,44 (s a, 1H), 2,82 - 2,52 (m, 5H), 2,37 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 1,81 - 1,52 (m, 6H), 1,24 (s, 3H).

10

15

**Ejemplo 122:** (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-oxaespiro[3,3]heptan-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

20

**(S)-N-(2-(2-oxaespiro[3,3]heptan-6-ilamino)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (Intermedio D16)**

25

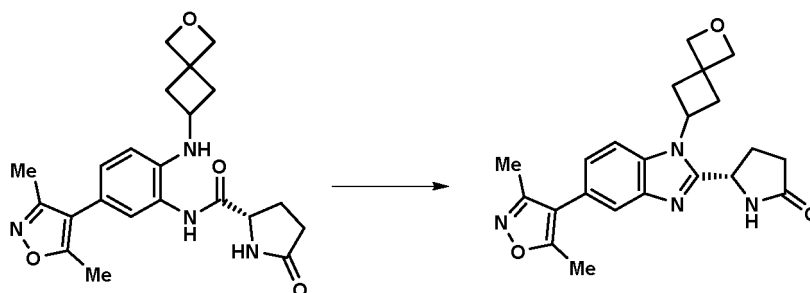
30

Una solución del **Intermedio C16** (1,47 g, 4,91 mmol), Hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilouronio (V) (2,054 g, 5,40 mmol), ácido (S)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (0,697 g, 5,40 mmol) y TEA (2,053 ml, 14,73 mmol) en DMF (20 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml) y después las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío para dar un aceite de color púrpura. El **Intermedio D16** (1,6 g, 3,04 mmol) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; Tr 1,53 min; m/z 411 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

35

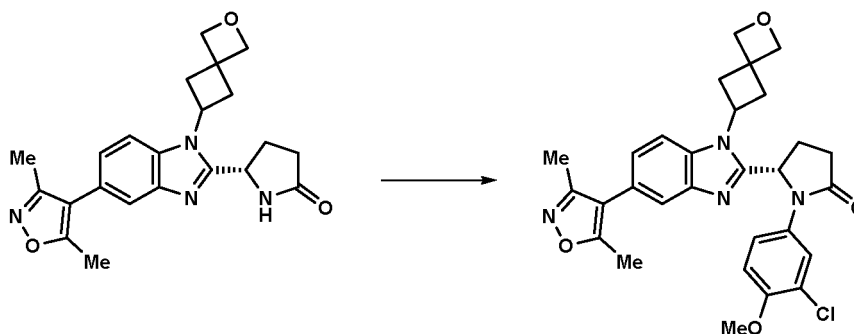
**(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-oxaespiro[3,3]heptan-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (Intermedio E16)**

35



El **Intermedio D16** se disolvió en ácido acético (6 ml) y se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (24 g de sílice, metanol al 0-10 % en DCM, elución en gradiente). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar la **(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-oxaespиро[3,3]heptan-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona en bruto Intermedio E16 (aprox. 206 mg, 13 %)**; Tr 1,53 min; m/z 411 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-oxaespиро[3,3]heptan-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**

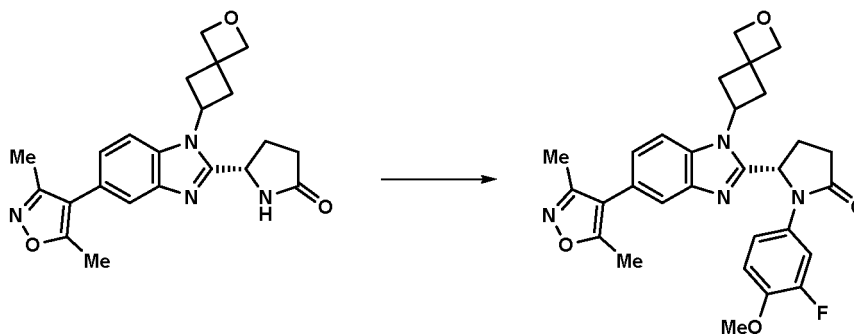


Se añadió CuTMEDA (17,75 mg, 0,038 mmol) a una solución de DBU (40,3 µl, 0,268 mmol), el **Intermedio E16** (100 mg, 0,255 mmol) y ácido (3-cloro-4-metoxifenil)borónico (52,2 mg, 0,280 mmol) en acetonitrilo (4 ml) con agitación durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en la cantidad mínima de DCM, se pasó a través de un filtro de jeringa y después la solución se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar **(S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-oxaespиро[3,3]heptan-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona** (53 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,91 min; m/z 533 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,78 - 7,67 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 1,7; 0,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,15 (m, 2H), 7,07 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,91 (dd, J = 8,2; 2,3 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,09 (p, J = 8,9 Hz, 1H), 4,83 - 4,73 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,03 (t, J = 10,1 Hz, 2H), 2,91 - 2,51 (m, 3H), 2,51 - 2,45 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,15 - 2,05 (m, 1H).

**Ejemplo 123:** **(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-oxaespиро[3,3]heptan-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona**

**(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-oxaespиро**

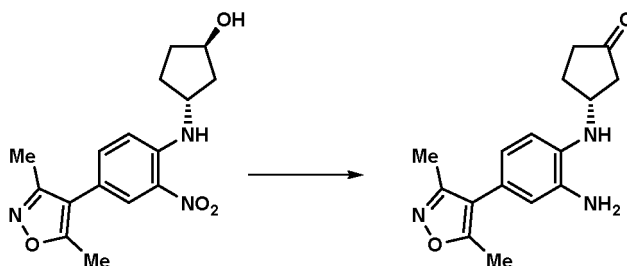
**[3,3]heptan-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-**



Se añadió CuTMEDA (17,75 mg, 0,038 mmol) a una solución de DBU (40,3 µl, 0,268 mmol), el **Intermedio E16** (100 mg, 0,255 mmol) y ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (47,6 mg, 0,280 mmol) en acetonitrilo (4 ml) con agitación durante 18 h a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en la cantidad mínima de DCM, se pasó a través de un filtro de jeringa y después la solución se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar **(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-oxaespиро[3,3]heptan-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona** (43 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,84 min; m/z 517 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,70 (dd, J = 8,5; 0,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 4,6; 2,0 Hz, 2H), 5,87 (dd, J = 8,2; 2,2 Hz, 1H), 5,08 (p, J = 8,9 Hz, 1H), 4,82 - 4,73 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,03 (c, J = 9,8 Hz, 2H), 2,92 - 2,51 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,12 - 2,00 (m, 1H), 1,70 - 1,58 (m, 1H).

**Ejemplo 141:** **(S)-5-(1-((R)-3,3-difluorociclopentil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona**



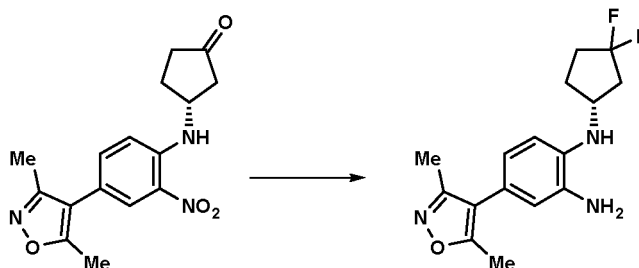
**(R)-3-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)ciclopentanona**

5

Una solución agitada de DMSO (101  $\mu$ l, 1,418 mmol) en DCM (1703  $\mu$ l, 26,5 mmol) a -78 °C se trató gota a gota con cloruro de oxalilo (124  $\mu$ l, 1,418 mmol). Después de 15 min a -78 °C, se añadió lentamente una solución de (1*R*,3*R*)-3-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)ciclopentanol (300 mg, 0,945 mmol) en DCM (1 ml). Después de 45 min a -78 °C, se añadió lentamente DIPEA (826  $\mu$ l, 4,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 20 h, después se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y se diluyó en DCM (10 ml), y después se dividió pasándola a través de un PhaseSep®, lavando con más cantidad de DCM. La solución se evaporó al vacío para dar un sólido en bruto de color naranja-rojo (0,378 g) que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre el Companion (12 g, DCM/AcOEt: 100/0 a 90/10) para proporcionar (R)-3-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)ciclopentanona (0,264 g, 86 %) en forma de un aceite pegajoso de color naranja; Tr 2,00 min; m/z 316 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

10

15

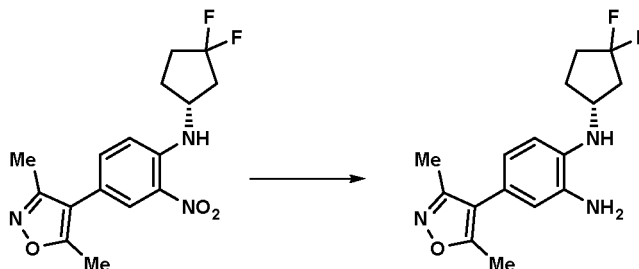
**(R)-N-(3,3-difluorociclopentil)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitroanilina**

20

Se añadió gota a gota DAST (3,51 ml, 9,51 mmol) a una solución agitada y enfriada (0 °C) de (R)-3-((4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)amino)ciclopentanona (1,0 g, 3,17 mmol) en DCE (9,99 ml, 127 mmol). La reacción se agitó a TA durante el fin de semana y después durante 20 h más. La reacción se interrumpió en una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) (desprendimiento de gas), las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 150 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de un PhaseSep® y se concentraron al vacío para dar un aceite en bruto de color pardo oscuro que se purificó por cromatografía en columna (24 g, DCM al 100 %) para dar (R)-N-(3,3-difluorociclopentil)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitroanilina (0,87 g, 80 %) que se aisló en forma de un aceite de color rojo; Tr 2,44 min; m/z 338 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

25

30

**(R)-N'-(3,3-difluorociclopentil)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzeno-1,2-diamina**

35

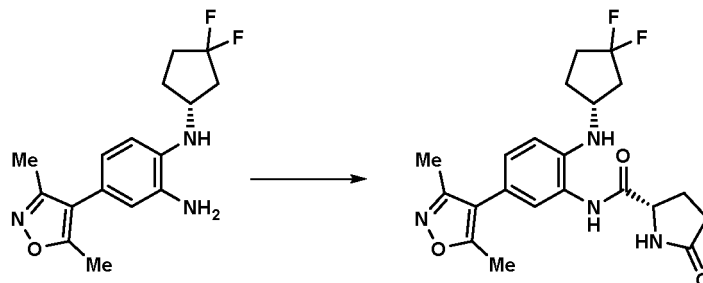
Se añadió ditionito sódico (5,52 g, 26,8 mmol) a una mezcla (R)-N-(3,3-difluorociclopentil)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitroanilina (0,903 g, 2,68 mmol), amoníaco concentrado (2,085 ml, 53,5 mmol), agua (8,10 ml, 450 mmol) y THF (10,09 ml, 123 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de 15 h de agitación, la mezcla de reacción se filtró para retirar el sólido de color blanco. El sólido se lavó con AcOEt (100 ml). Las capas se separaron y después la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar un material en bruto en forma de un sólido de color pardo, que se disolvió en AcOEt (50 ml) y se lavó con NaOH acuoso (1 M; 10 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar una espuma de color beige, que se disolvió en DCM y se cargó sobre SCX. La captura (lavando con MeOH) y la liberación usando

40

NH<sub>3</sub> al 1 % en MeOH proporcionaron (*R*)-*N*<sup>1</sup>-(3,3-difluorociclopentil)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzeno-1,2-diamina (0,685 g, 79 %) que se aisló en forma de un vidrio de color pardo; Tr 1,88 min; m/z 308 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(*S*)-*N*-(2-(((*R*)-3,3-difluorociclopentil)amino)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida**

5

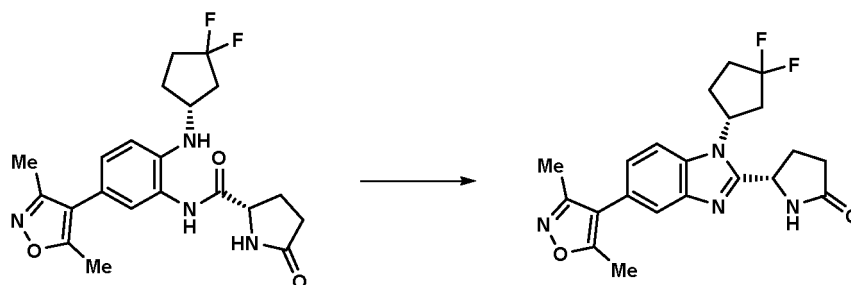


10

Se añadió DIPEA (0,973 ml, 5,57 mmol) a una solución de (*R*)-*N*<sup>1</sup>-(3,3-difluorociclopentil)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzeno-1,2-diamina (0,685 g, 2,229 mmol), ácido (*S*)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (0,317 g, 2,452 mmol) y HATU (1,102 g, 2,90 mmol) en DMF (7,42 ml, 96 mmol). La solución de color pardo se agitó a TA durante 15 h, después se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). Los extractos acuosos se extrajeron con DCM (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío para dar una mezcla en bruto. El producto en bruto se secó sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (24 g, DCM/AcOEt: 100/0 a 100/100) para dar (*S*)-*N*-(2-(((*R*)-3,3-difluorociclopentil)amino)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (0,7 g, 72 %) que se aisló en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,78 min; m/z 419 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

15

**(*S*)-5-(1-(((*R*)-3,3-difluorociclopentil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



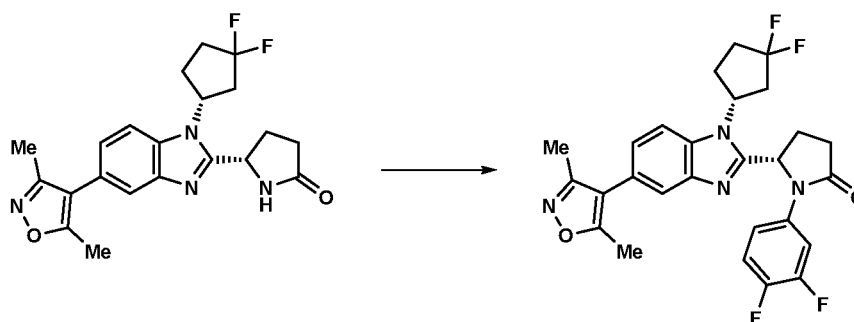
20

Se disolvió (*S*)-*N*-(2-(((*R*)-3,3-difluorociclopentil)amino)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-5-oxo pirrolidin-2-carboxamida (0,7 g, 1,673 mmol) en ácido acético (6,70 ml, 117 mmol) y se agitó a 70 °C durante 15 h. La reacción se enfrió a t.a., se almacenó en la cámara frigorífica durante el fin de semana y la reacción se concentró al vacío. El aceite en bruto de color pardo se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g, DCM/MeOH: 100/0 a 90/10) y después se sometió a captura y liberación sobre resina SCX para proporcionar un aceite de color pardo (530 mg), que se purificó por cromatografía en columna (12 g, AcOEt/MeOH: 100/0 a 95/5) para proporcionar (*S*)-5-(1-(((*R*)-3,3-difluorociclopentil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (0,267 g, 38 %) que se aisló en forma de un sólido de color blanco; Tr 1,65 min; m/z 401 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

25

30

**(*S*)-5-(1-(((*R*)-3,3-difluorociclopentil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona**



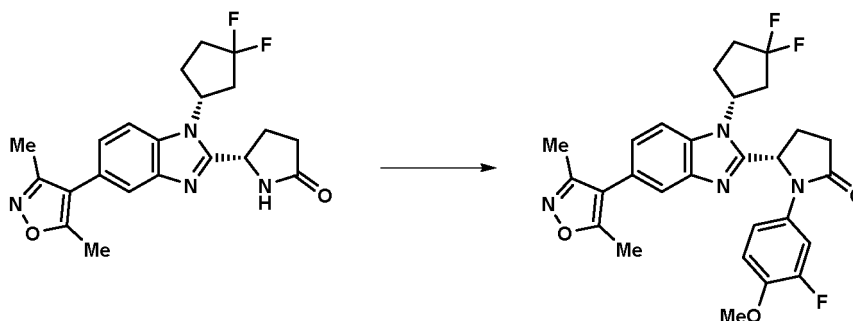
35

Se añadió CuTMEDA (29,0 mg, 0,062 mmol) a una solución agitada de (*S*)-5-(1-(((*R*)-3,3-difluorociclopentil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (50 mg, 0,125 mmol) en piridina (1,50 ml, 18,61 mmol) y

después la mezcla se agitó durante 15 min a 40 °C. Se añadió ácido (3,4-difluorofenil)borónico (52,3 mg, 0,331 mmol) y después la mezcla se calentó a 40 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a TA y se agitó durante una noche a la misma temperatura. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y después se lavó con agua (3 x 10 ml). Después, la fase orgánica se filtró a través de un cartucho de separación de fases y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en DCM y se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, 0-10 % de (MeOH al 10 % en DCM) en DCM, elución en gradiente). Después de la concentración de las fracciones combinadas, se añadió éter dietílico (10 ml) y la suspensión se evaporó al vacío para proporcionar ((S)-5-(1-((R)-3,3-difluorociclopentil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona (51 mg, 78 %) en forma de una espuma de color blanco; Tr 2,33 min; m/z 513 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,89 - 7,79 (m, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 7,42 - 7,32 (m, 1H), 7,28 - 7,17 (m, 2H), 6,09 (td, J = 8,2 Hz, 1H), 5,39 (p, J = 9,1 Hz, 1H), 2,88 - 2,44 (m, 7H), 2,36 (s, 3H), 2,34 - 2,22 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,16 - 2,01 (m, 1H).

**Ejemplo 142:** (S)-5-(1-((R)-3,3-difluorociclopentil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona

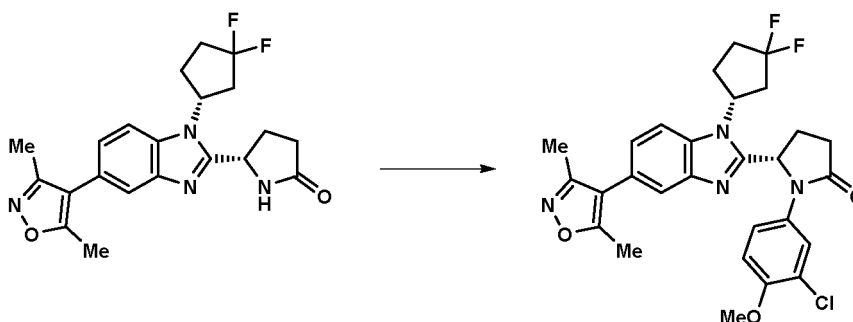
**(S)-5-(1-((R)-3,3-difluorociclopentil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona**



Se añadió CuTMEDA (29,0 mg, 0,062 mmol) a una solución agitada de (S)-5-(1-((R)-3,3-difluorociclopentil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (50 mg, 0,125 mmol) en piridina (1,505 ml, 18,61 mmol) y después la mezcla se agitó durante 15 min a 40 °C. Se añadió ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (56,2 mg, 0,331 mmol) y después la mezcla se calentó a 40 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y después se lavó con agua (3 x 10 ml). Después, la fase orgánica se filtró a través de un cartucho de separación de fases y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en DCM y se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, 0-10 % de (MeOH al 10 % en DCM) en DCM, elución en gradiente). Después de la concentración de las fracciones combinadas, se añadió éter dietílico (10 ml) y la suspensión se evaporó al vacío para proporcionar (S)-5-(1-((R)-3,3-difluorociclopentil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona (53 mg, 79 %) en forma de una espuma de color amarillento; Tr 2,21 min; m/z 525 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,66 - 7,64 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,24 (dt, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 6,03 (td, J = 7,6 Hz, 1H), 5,46 - 5,32 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,82 - 2,42 (m, 7H), 2,37 (s, 3H), 2,34 - 2,22 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,15 - 2,07 (m, 1H).

**Ejemplo 143:** (S)-5-(1-((R)-3,3-difluorociclopentil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona

**(S)-5-(1-((R)-3,3-difluorociclopentil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona**

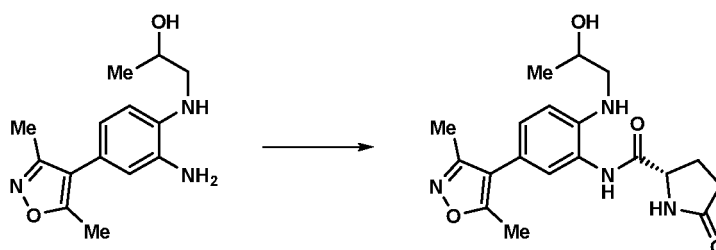


Se añadió CuTMEDA (29,0 mg, 0,062 mmol) a una solución agitada de (S)-5-(1-((R)-3,3-difluorociclopentil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (50 mg, 0,125 mmol) en piridina (1,50 ml, 18,61 mmol) y después la mezcla se agitó durante 15 min a 40 °C. Se añadió ácido (3-cloro-4-metoxifenil)borónico (61,7 mg,

0,331 mmol) y después la mezcla se calentó a 40 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a TA y la mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y después se lavó con agua (3 x 10 ml). Después, la fase orgánica se filtró a través de un cartucho PhaseSep y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en DCM y se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, 0-10 % de (MeOH al 10 % en DCM) en DCM, elución en gradiente). Después de la concentración de las fracciones combinadas, se añadió éter dietílico (10 ml) y la suspensión se evaporó al vacío para proporcionar (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(1-((R)-3,3-difluorociclopentil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (52 mg, 75 %) en forma de una espuma de color blanco; Tr 2,28 min; m/z 541 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d6-DMSO) δ: 7,79 (dd, J = 3,9; 2,6 Hz, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,61 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 - 7,21 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 9,1; 2,9 Hz, 1H), 6,06 (td, J = 8,6 Hz, 1H), 5,42 (c, J = 9,2 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,82 - 2,40 (m, 7H), 2,37 (s, 3H), 2,34 - 2,22 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,18 - 2,07 (m, 1H).

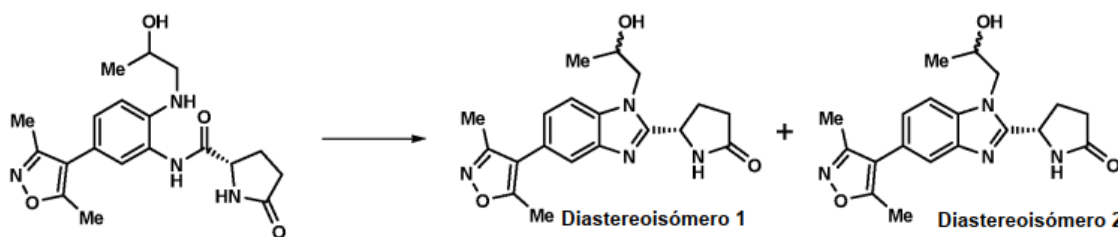
**Ejemplo 144:** (5S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-hidroxiopropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona y **Ejemplo 145:** (5S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-hidroxiopropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

**(2S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((2-hidroxiopropil)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida**



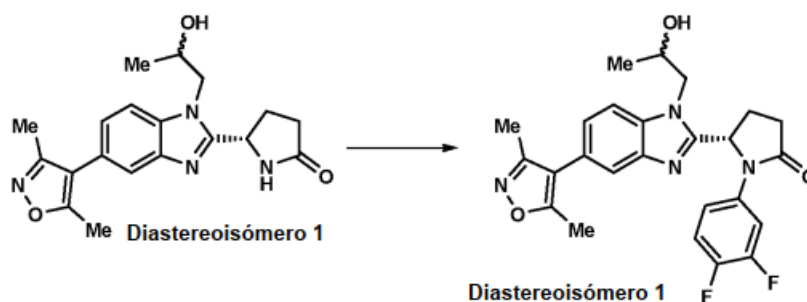
Se añadió TEA (2,88 ml, 20,66 mmol) a una solución del **Intermedio C19** (1,8 g, 6,89 mmol), ácido (S)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (0,978 g, 7,58 mmol) y HATU (2,88 g, 7,58 mmol) en DMF (15 ml, 194 mmol) y después se agitó a TA durante 6 h. La mayor parte de la DMF se retiró al vacío. El residuo suelto se diluyó con agua (10 ml) y después se extrajo con DCM (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml), después se pasó a través de un cartucho de separación de fases y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (24 g de sílice, metanol al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (2S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((2-hidroxiopropil)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (1,94 g, 68 %) en forma de un sólido de color castaño; Tr 0,79 min; m/z 373 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(5S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-hidroxiopropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona** (2 diastereoisómeros individuales, estereoquímica de alcohol desconocida)



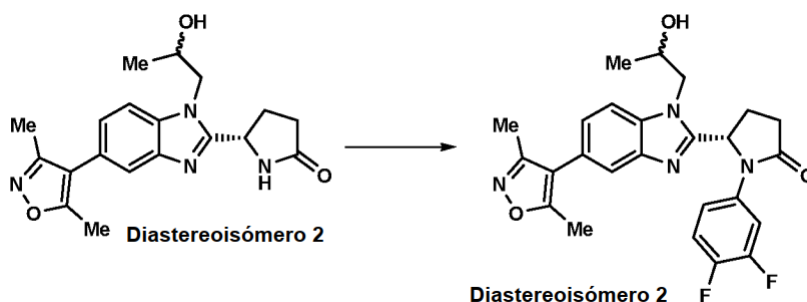
Se calentó (2S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((2-hidroxiopropil)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (1,94 g, 5,21 mmol) a 80 °C en ácido acético (11,93 ml, 208 mmol) durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de 40 g, 0-10 % de (amoníaco 0,7 M/MeOH)/DCM) para proporcionar (5S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-hidroxiopropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona **Diastereoisómero 1** (666 mg, 36 %) y (5S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-hidroxiopropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona **Diastereoisómero 2** (671 mg, rendimiento del 34 %) en forma de sólidos de color castaño (estereoquímica absoluta del alcohol desconocida). **Diastereoisómero 1:** Tr 0,74 min; m/z 355 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); **Diastereoisómero 2** Tr 0,68 min; m/z 355 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

(5S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-hidroxiopropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (**Diastereoisómero 1**)



Se añadió DBU (0,085 ml, 0,564 mmol) a una solución de (5S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-hidroxiopropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona **Diastereoisómero 1** (100 mg, 0,282 mmol) en MeCN (2,5 ml, 47,9 mmol), DCM (0,25 ml, 3,89 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió CuTMEDA (13,10 mg, 0,028 mmol), se agitó durante 10 min, se añadió ácido (3,4-difluorofenil)borónico (49,0 mg, 0,310 mmol) y la reacción se agitó a 35 °C durante 20 h. Se añadieron más cantidad de ácido (3,4-difluorofenil)borónico (49,0 mg, 0,310 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)borónico (49,0 mg, 0,310 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 h más. La mezcla se concentró sobre gel de sílice suelto. El silicato se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-4 %/DCM) para proporcionar (5S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-hidroxiopropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (**Diastereoisómero 1**) (40 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,82 min; m/z 467 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO) δ: 7,86 (1H, ddd, J = 13,6, 7,4, 2,7 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,57 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,37 - 7,23 (1H, m), 7,20 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 5,95 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,28 (1H, d, J = 4,1 Hz), 4,46 - 4,27 (1H, m), 4,17 - 3,98 (2H, m), 2,75 - 2,56 (3H, m), 2,57 - 2,53 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,19 (3H, s), 1,29 (3H, d, J = 5,5 Hz). HPLC quirral (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 6,95 min, >99 % de @ 254 nm.

(5S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-hidroxiopropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (**Diastereoisómero 2**)

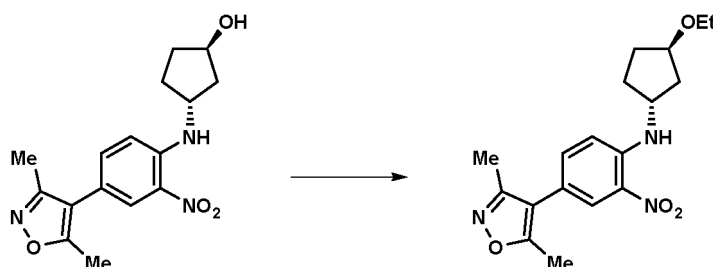


Se añadió DBU (0,085 ml, 0,564 mmol) a una solución de (5S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-hidroxiopropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona **Diastereoisómero 2** (100 mg, 0,282 mmol) en MeCN (2,5 ml, 47,9 mmol), DCM (0,25 ml, 3,89 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió CuTMEDA (13,10 mg, 0,028 mmol), la mezcla se agitó durante a 10 min, se añadió ácido (3,4-difluorofenil)borónico (49,0 mg, 0,310 mmol) y la reacción se agitó a 35 °C durante 20 h. Se añadieron más cantidad de CuTMEDA (13,10 mg, 0,028 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)borónico (49,0 mg, 0,310 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 h más. La mezcla se concentró sobre gel de sílice suelto. El silicato se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-4 %/DCM y después columna de 4 g, EtOAc al 100 %) para proporcionar (5S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-hidroxiopropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (**Diastereoisómero 2**) (22 mg, 16 %) en forma de un sólido incoloro; Tr 1,81 min; m/z 467 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO) δ: 7,78 (1H, ddd, J = 13,2, 7,4, 2,5 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8,4, 0,7 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 1,6, 0,6 Hz), 7,41 - 7,22 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,3, 1,6 Hz), 5,96 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 5,20 (1H, d, J = 4,5 Hz), 4,35 - 4,21 (2H, m), 4,13 - 3,97 (1H, m), 2,83 - 2,72 (1H, m), 2,63 - 2,51 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,28 - 2,20 (1H, m), 2,19 (3H, s), 1,22 (3H, d, J = 6,3 Hz); HPLC quirral (Lab 1 Bay 4, Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 6,39 min, >99 % de @ 254 nm.

**Ruta general B: Enfoque convergente para análogos de γ-Lactama a partir de ácido N-arilpiroglutámico**

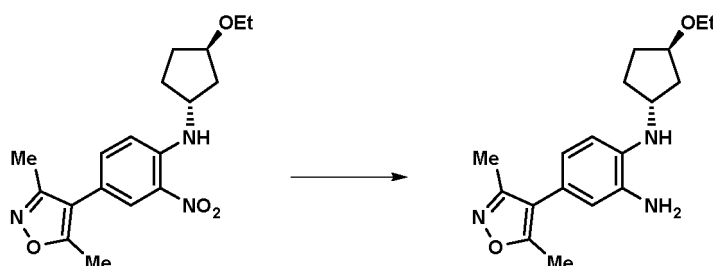
**Ej. 109** (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(*trans*-(1*r*,3*r*)-3-etoxiciclopentil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

**4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-N-(*trans*-(1*r*,3*r*)-3-etoxiciclopentil)-2-nitroanilina**



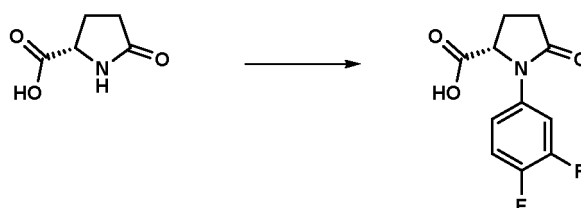
Se disolvió 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-*N*-*trans*-((1*r*,3*r*)-3-etoxiciclopentil)-2-nitroanilina (0,417 g, 1,159 mmol, rendimiento del 73,6 %) en THF seco (9,94 ml, 121 mmol). Esta solución se enfrió a 0 °C, y después se añadió 18-CORONA-6 (0,458 g, 1,733 mmol) en THF seco (9,94 ml, 121 mmol) seguido de NaH (0,069 g, 1,733 mmol). Después de 15 min de agitación, se añadió YODURO DE ETILO (0,140 ml, 1,733 mmol). La reacción se agitó durante una noche a TA y después se añadió cloruro de amonio (10 ml), seguido de DCM (2 x 5 ml), y la mezcla se agitó en un embudo de decantación. Después, la capa orgánica se filtró a través de un cartucho PhaseSep® y después se concentró para dar un aceite de color naranja, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (24 g, DCM/MeOH: 100/0 a 95/5) para proporcionar 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-*N*-*trans*-((1*r*,3*r*)-3-etoxiciclopentil)-2-nitroanilina (0,417 g, rendimiento del 74 %) que se aisló en forma de un aceite de color naranja; Tr 2,58 min (método 1), m/z 346 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

#### 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-*N*<sup>1</sup>-(*trans*-(1*r*,3*r*)-3-etoxiciclopentil)bencono-1,2-diamina



Se disolvieron 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-*N*-(*trans*-(1*r*,3*r*)-3-etoxiciclopentil)-2-nitroanilina (0,417 g, 1,207 mmol) y amoniaco concentrado (0,752 ml, 19,32 mmol) en THF/agua (1:1, 23 ml), después se añadió ditionito sódico (2,488 g, 12,07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-*N*<sup>1</sup>-(*trans*-(1*r*,3*r*)-3-etoxiciclopentil)bencono-1,2-diamina (0,31 g, 80 %) en forma de un sólido de color rosa; Tr 1,64 min (método 1), m/z 316 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

#### ácido (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico

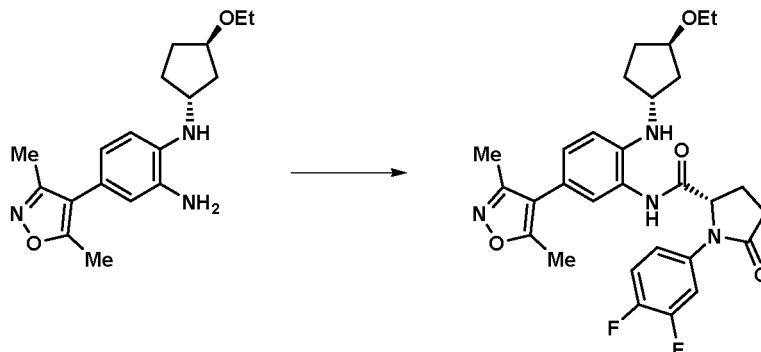


Se añadió DBU (2,4 ml, 15,92 mmol) a una suspensión de ácido (S)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (1,0 g, 7,75 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y después se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió CuTMEDA (100 mg, 0,215 mmol) y después la mezcla se agitó durante 10 minutos más. Se añadió ácido (3,4-difluorofenil)borónico (1,25 g, 7,92 mmol) y después la mezcla se calentó a 50 °C durante 18 h. Se añadió CuTMEDA (100 mg, 0,215 mmol) y después la mezcla se agitó durante 18 h más (Reacción A). Posteriormente, Se añadió DBU (20 ml, 133 mmol) a una suspensión de ácido (S)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (8,0 g, 62,0 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y después se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió CuTMEDA (1,5 g, 3,23 mmol) y después la mezcla se agitó durante 10 minutos más. Se añadió ácido (3,4-difluorofenil)borónico (10,0 g, 63,3 mmol) y después la mezcla se calentó a 50 °C durante 18 h (Reacción B). La mezcla de la Reacción A se combinó con la de la Reacción B y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (200 ml) y después se extrajo con éter dietílico (2 x 200 ml). La capa acuosa se trató con cloruro de hidrógeno acuoso 1 M (200 ml, 200 mmol) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron sobre gel de sílice suelto. El silicato se purificó sobre un lecho de filtro de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/diclorometano (0-100 %) para dar, después de una evaporación rotatoria prolongada, ácido (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (2,8 g, 16 %) en

forma de un vidrio de color amarillo pálido; Tr 1,41 min (método 1), m/z 242 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(S)-1-(3,4-difluorofenil)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((*trans*-(1*r*,3*r*)-3-etoxiciclopentil)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida**

5



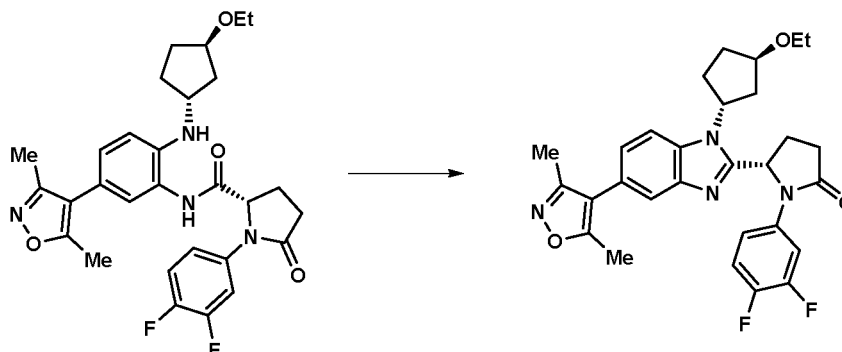
Se añadió DIPEA (0,208 ml, 1,189 mmol) a una solución de 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N1-(*trans*-(1*r*,3*r*)-3-etoxiciclopentil)benzeno-1,2-diamina (0,15 g, 0,476 mmol), ácido (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (0,126 g, 0,523 mmol) y HATU (0,235 g, 0,618 mmol) en DMF (1,583 ml, 20,45 mmol). La solución de color pardo se agitó a TA durante 3 h, después la mezcla se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y después las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml) y con salmuera (100 ml) y después se concentró al vacío para dar un aceite en bruto de color pardo (340 mg), que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre el Companion (4 g, MeOH al 0-10 %/DCM) para dar (S)-1-(3,4-difluorofenil)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((1*R*,3*R*)-3-etoxiciclopentil)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (0,238 g, 91 %) que se obtuvo en forma de una espuma incolora; Tr 2,24 min (método 1), m/z 539 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

10

15

**(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(*trans*-(1*r*,3*r*)-3-etoxiciclopentil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**

20



Se disolvió (S)-1-(3,4-difluorofenil)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((*trans*-(1*r*,3*r*)-3-etoxiciclopentil)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (0,238 g, 0,442 mmol) en ácido acético (1,771 ml, 30,9 mmol) y se agitó a 70 °C durante 15 h. Después de 15 h, la reacción se enfrió a TA y se concentró al vacío para dar un aceite de color pardo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre el Companion (4 g, DCM/MeOH: 100/0 a 90/10). Las fracciones impuras que contenían el producto deseado se combinaron (150 mg) y se purificaron de nuevo sobre una columna de 12 g usando las mismas condiciones y después usando un sistema de disolventes diferente (12 g, DCM/AcOEt: 100/0 a 0/100) para dar un sólido de color pardo (69 mg). La purificación final por cromatografía ultrarrápida sobre el Companion (4 g, DCM/AcOEt: 100/0 a 0/100) dio (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(*trans*-(1*r*,3*r*)-3-etoxiciclopentil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (14 mg, 6 %) en forma de un sólido de color beige; Tr 2,25 min (método 1), m/z 521 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,80 (tdd, J = 13,7, 7,4, 2,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 6,20 - 6,04 (dd, 1H), 5,25 - 5,10 (m, 1H), 4,33 - 4,19 (m, 1H), 3,54 - 3,44 (m, 2H), 2,79 - 2,52 (m, 3H), 2,43 - 2,27 (m, 5H), 2,26 - 2,02 (m, 7H), 1,89 - 1,75 (m, 1H), 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

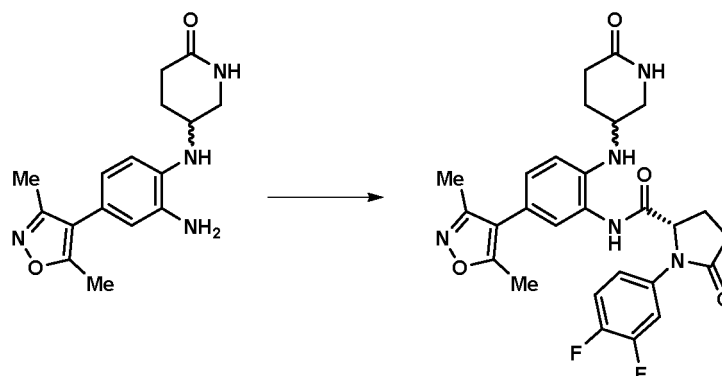
25

30

35

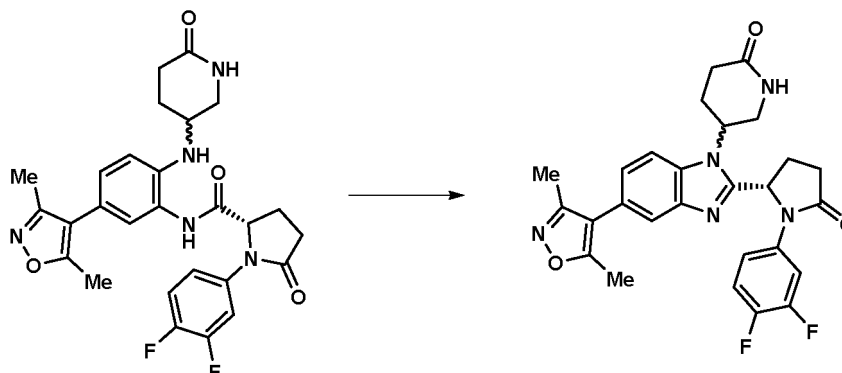
**Ejemplo 116:** 5-(2-(((S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)piperidin-2-ona (2*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((2-oxopiperidin-4-il)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (**Intermedio D14**)

40



Se añadió DIPEA (288  $\mu$ l, 1,649 mmol) a una solución de 4-((2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)piperidin-2-ona (198 mg, 0,660 mmol), ácido (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (175 mg, 0,726 mmol) y HATU (326 mg, 0,857 mmol) en DMF (2196  $\mu$ l, 28,4 mmol). La solución de color verde se agitó a TA durante 15 h, después se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y después las capas se separaron. La fase orgánica se lavó adicionalmente con salmuera (100 ml) y se concentró al vacío para dar un aceite en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre el Companion (12 g, MeOH al 0-10 %/DCM) proporcionó (2S)-1-(3,4-difluorofenil)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((2-oxopiperidin-4-il)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida **Intermedio D14** (0,356 g, 93 %) en forma de un aceite incoloro; Tr 1,68 min (método 1), m/z 524 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**5-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidin-2-ona**

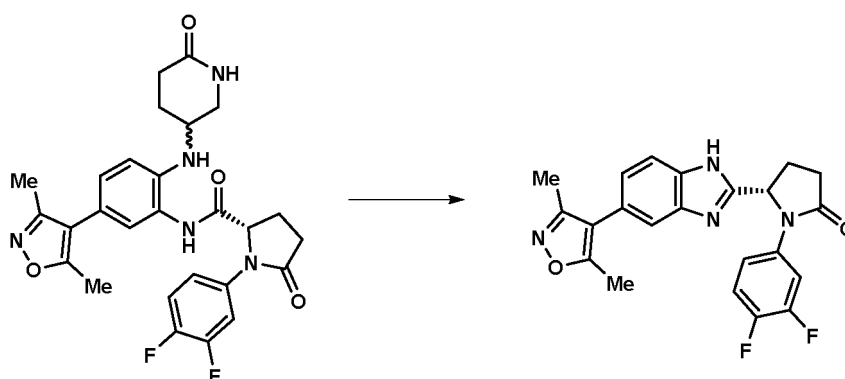


El **Intermedio D14** (0,191 g, 0,317 mmol) se disolvió en ácido acético (1,27 ml, 22,22 mmol) y se calentó a 90 °C. La reacción se evaporó al vacío y se añadió TFA (1,71 ml, 22,22 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 15 h, la mezcla se enfrió a TA y se concentró al vacío/preadsorbió sobre gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida sobre el Companion (4 g, DCM/MeOH: 100/0 a 90/10) dio 5-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il) piperidin-2-ona (31 mg, 19 %) en forma de un sólido de color rosa; Tr 1,64 min (método 1), m/z 506 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (ddd, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,36 (dt, J = 10,5, 9,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 7,17 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,06 - 4,95 (m, 1H), 3,91 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 3,44 - 3,35 (m, 1H), 2,90 - 2,73 (m, 1H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 2,62 - 2,49 (m, 1H), 2,48 - 2,38 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,13 - 1,98 (m, 2H).

**Ejemplo 117:** (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

**(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**

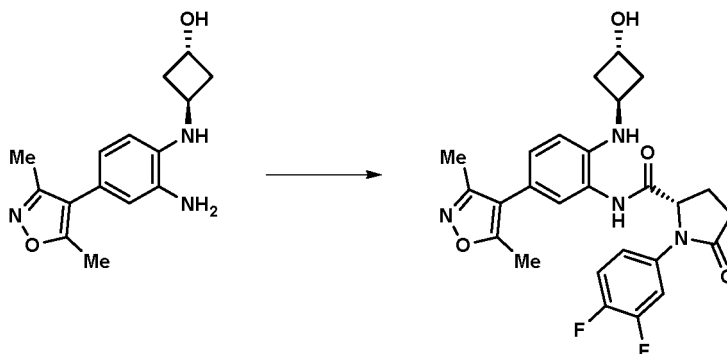




El **Intermedio D14** (356 mg, 0,612 mmol) se disolvió en ácido acético (2,725 ml, 47,6 mmol) y se calentó a 90 °C durante 4 h. La reacción se evaporó al vacío y se añadió TFA (3,67 ml, 47,6 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 15 h, después se enfrió a TA y se concentró al vacío. El aceite de color negro resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre el Companion (4 g, DCM/MeOH: 100/0 a 90/10) para proporcionar (*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (112 mg, 39 %) que se aisló en forma de un sólido de color beige; Tr 1,70 min (método 1), *m/z* 409 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,79 (ddd, J = 13,1; 7,4, 2,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,3; 0,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 8,3; 1,6 Hz, 1H), 5,74 (d, 1H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 2,61 - 2,48 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,23 - 2,14 (m+s, 4H).

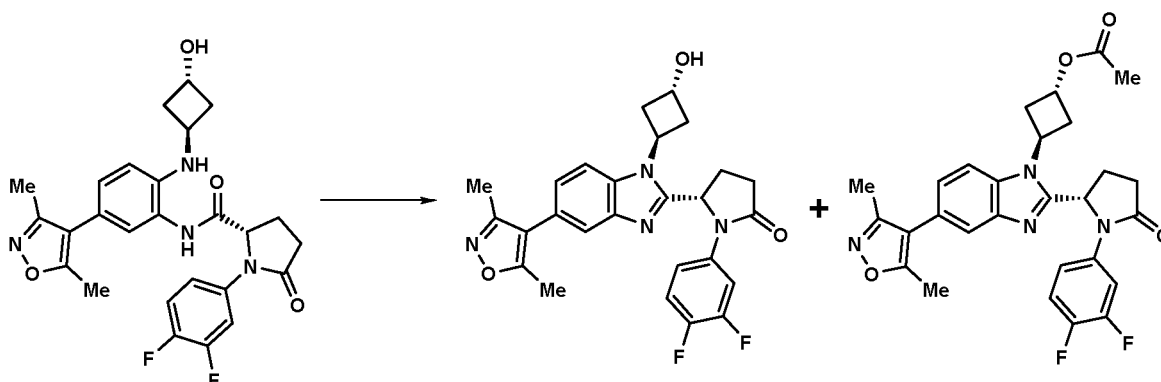
**Ejemplo 124:** (*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,3*S*)-3-hidroxiciclobutil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona y **Ejemplo 125:** acetato de (1*S*,3*r*)-3-(2-((*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)ciclobutilo

**(*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-*N*-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((1*r*,3*S*)-3-hidroxiciclobutil)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida**



Se añadió TEA (765 µl, 5,49 mmol) a una solución del **Intermedio C17** (500 mg, 1,829 mmol), ácido (*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (485 mg, 2,012 mmol) y HATU (765 mg, 2,012 mmol) en DMF (5 ml) y después se agitó a TA durante 48 h. La mayor parte de la DMF se retiró al vacío. El residuo suelto se diluyó con agua (10 ml) y después se extrajo con DCM (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml), después se pasó a través de un cartucho de separación de fases y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (24 g de sílice, metanol al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-*N*-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((1*r*,3*S*)-3-hidroxiciclobutil)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (500 mg, 55 %) en forma de un sólido de color pardo pálido; Tr 1,79 min; *m/z* 497 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,3*S*)-3-hidroxiciclobutil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



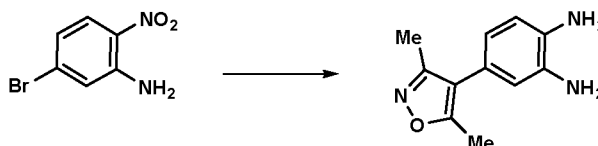
Se disolvió (S)-1-(3,4-difluorofenil)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((1r,3S)-3-hidroxiciclobutil)amino)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (100 mg, 0,201 mmol) en ácido acético (1 ml) y se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (12 g de sílice, metanol al 0-10 % en DCM, elución en gradiente). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar ((S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,3S)-3-hidroxiciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (**41 mg, 41 %**) en forma de un sólido de color beige claro; Tr 1,79 min (método 1), m/z 479 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO) δ: 7,86 - 7,74 (m, 2H), 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,30 (m, 1H), 7,20 (dt, J = 9,1, 2,0 Hz, 2H), 6,04 - 5,96 (m, 1H), 5,49 (p, J = 8,6 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,08 (dtd, J = 36,6, 15,0, 14,1, 6,5 Hz, 2H), 2,74 - 2,52 (m, 3H), 2,46 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,11 - 1,96 (m, 2H).

Las fracciones que contenían el acetato se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar acetato de (1S,3r)-3-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)ciclobutilo (**27 mg, 24 %**) en forma de un; Tr 2,11 min (método 1), m/z 521 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO) δ: 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (ddd, J = 13,2, 7,5, 2,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,37 (dt, J = 10,6, 9,1 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 2H), 6,03 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,51 (p, J = 8,7 Hz, 1H), 5,34 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,44 - 3,14 (m, 3H), 2,76 - 2,51 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,07 (m, 1H).

## 20 Ruta general C: Enfoque de aminación reductora para análogos de γ-Lactama

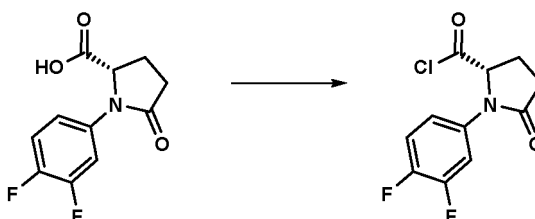
**Ejemplo 126:** (S)-5-(1-bencil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona

### 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitroanilina



Una mezcla de carbonato potásico (14,33 g, 104 mmol), ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico (7,31 g, 51,8 mmol) y 5-bromo-2-nitroanilina (7,5 g, 34,6 mmol) en 1,4-dioxano:agua (4:1, 150 ml) se evacuó y después se recargó tres veces con nitrógeno. Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) (1,770 g, 2,419 mmol) y después la mezcla se calentó a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 45 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en DCM y se pasó a través de un lecho de sílice (~ 2 cm de grosor) para proporcionar un sólido de color amarillo, que se trituró con Et<sub>2</sub>O (2 x 100 ml). El sólido resultante se filtró, aclarando con Et<sub>2</sub>O (50 ml), y se secó al vacío para proporcionar 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitroanilina (6,64 g, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo; Tr 1,88 min (método 1), m/z 234 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

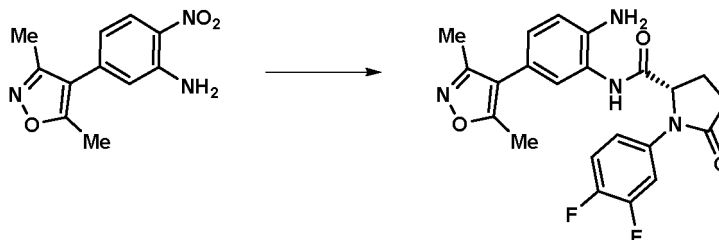
### cloruro de (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxilo



A una suspensión de ácido (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (1,45 g, 6 mmol) en THF anhidro (5 ml,

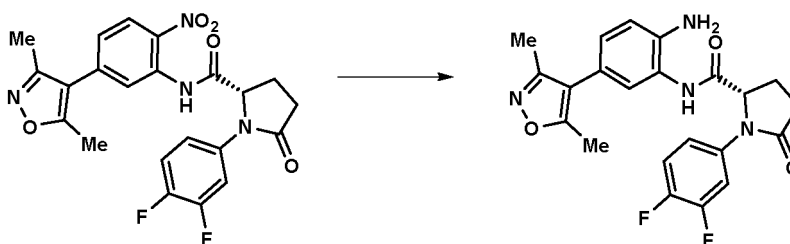
61,0 mmol) enfiada a 0 °C, se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,482 ml, 6,60 mmol). La solución resultante se agitó durante 6 h a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío para dar el cloruro de (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-carbonilo en bruto (1,6 g, 51 %) que se usó sin purificación adicional.

5 **(S)-1-(3,4-difluorofenil)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida**



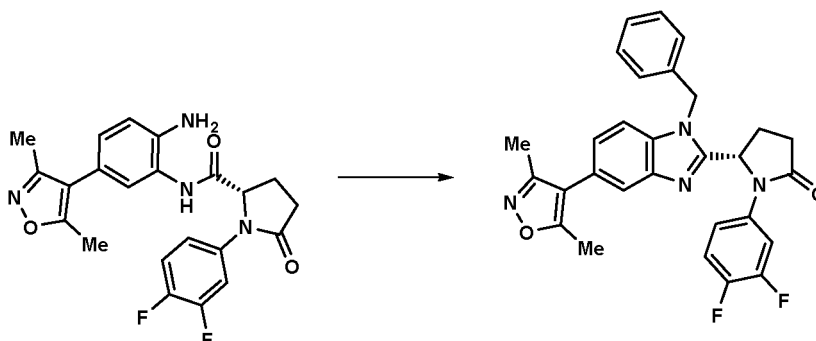
10 Se añadió cloruro de (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-carbonilo (779 mg, 3 mmol) en DCM (7 ml, 109 mmol) a una solución de 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitroanilina (636 mg, 2,73 mmol) en DCM (7 ml, 109 mmol) a 0 °C y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 M (10 ml), NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 ml) y salmuera saturada (10 ml), después se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de 40 g, EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar (S)-1-(3,4-difluorofenil)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (425 mg, 32 %) en forma de un sólido de color amarillo; Tr 1,13 min (método 1), m/z 427 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

15 **(S)-N-(2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida**



20 Una suspensión de (S)-1-(3,4-difluorofenil)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (420 mg, 0,920 mmol) y Pt al 5 %/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-5R94 (42 mg, 10,76 μmol) en etanol (25 ml, 428 mmol) se agitó a 2 bar de hidrógeno a temperatura ambiente durante 24 h. La suspensión de color blanco se diluyó con THF (10 ml) y después se filtró a través de Celite®, lavando con etanol (50 ml) y THF (20 ml), y el disolvente se retiró a presión reducida. El sólido de color amarillo resultante se disolvió en etanol (25 ml, 428 mmol) y THF (5 ml), se añadió Pt al 5 %/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-5R94 (42 mg, 10,76 μmol) y la mezcla de reacción se agitó a 2 bar de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h más. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, lavando con etanol (50 ml) y THF (20 ml), y el disolvente se retiró a presión reducida para dar (S)-N-(2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (386 mg, 89 %) en forma de un sólido de color amarillo; Tr 1,13 min (método 1), m/z 427 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

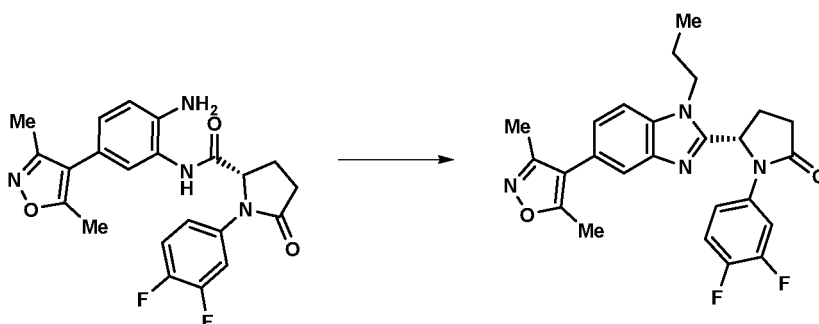
30 **(S)-5-(1-bencil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona**



35 A una mezcla de (S)-N-(2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (30 mg, 0,070 mmol) y DCM (1 ml, 15,54 mmol) se le añadieron benzaldehído (9,30 μl, 0,091 mmol) y ácido acético (0,5 ml, 8,73 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se añadió piridina borano (0,015 ml, 0,141 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadieron unhas gotas de HCl concentrado y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. Se añadió más cantidad de ácido acético

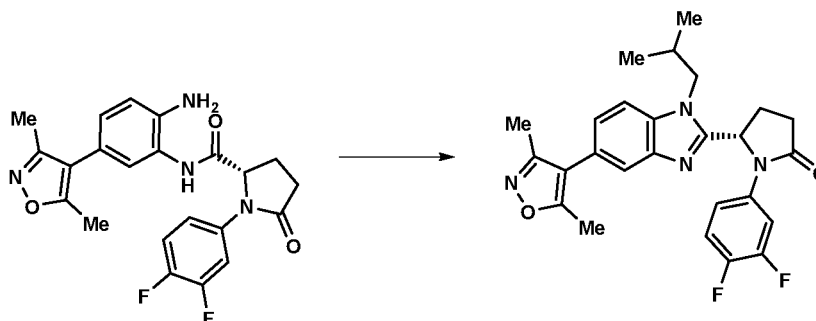
(0,5 ml, 8,73 mmol) y se agitó a TA durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 12 g, MeOH al 0-5 %/DCM) para proporcionar ((S)-5-(1-bencil-5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona (**15 mg, 41 %**) en forma de un sólido de color castaño; Tr 2,26 min (método 1), m/z 499 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO) δ: 7,69 - 7,57 (m, 3H), 7,41 - 7,30 (m, 3H), 7,31 - 7,16 (m, 4H), 7,10 - 6,97 (m, 1H), 5,95 - 5,83 (m, 1H), 5,73 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,80 - 2,66 (m, 2H), 2,49 - 2,42 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,90 - 1,79 (m, 1H); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): 156281, TR = 5,65 min, >99 % de ee @ 254 nm.

10 **Ejemplo 127:** (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona  
(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona



15 A una solución de (S)-N-(2-amino-5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)fenil)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (50 mg, 0,117 mmol) en THF (2 ml, 24,41 mmol) se le añadió propionaldehído (11,00 μl, 0,152 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (39,8 mg, 0,188 mmol) y se agitó a TA durante 4 h. Se añadió más cantidad de propionaldehído (3 μl) y la mezcla se agitó durante 3 h más. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se cargó sobre una columna de SCX (2 g) en MeOH. La columna se lavó con MeOH y después el producto se eluyó con amoniaco 0,7 M en MeOH. La mezcla resultante se evaporó al vacío para proporcionar el Producto IV en forma de un residuo de color amarillo (82 mg). El residuo amarillo se calentó a 80 °C en ácido acético (2 ml, 34,9 mmol) durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Acquity, Ácido (ácido fórmico al 0,1 %), Waters X-Select Prep-C18, 5 μm, columna de 19 x 50 mm, MeCN al 35-65 % en Agua) para proporcionar (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (10 mg, 18 %) en forma de un sólido de color castaño; Tr 2,10 min (método 1), m/z 451 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO) δ: 7,76 (1H, ddd, J = 13,0, 7,4, 2,6 Hz), 7,71 - 7,64 (1H, m), 7,59 (1H, dd, J = 1,6, 0,6 Hz), 7,37 (1H, dt, J = 10,6, 9,1 Hz), 7,24 - 7,14 (2H, m), 6,03 - 5,95 (1H, m), 4,35 (1H, dt, J = 14,8, 7,4 Hz), 4,25 (1H, dt, J = 14,8, 7,6 Hz), 2,88 - 2,73 (1H, m), 2,70 - 2,52 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,08 (1H, t, J = 10,6 Hz), 1,78 (2H, c, J = 7,4 Hz), 0,95 (3H, t, J = 7,4 Hz).

20 **Ejemplo 128:** (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona  
35 (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona



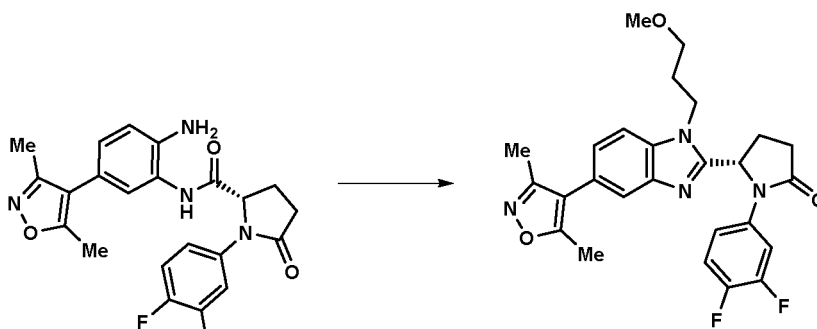
40 A (S)-N-(2-amino-5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)fenil)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (100 mg, 0,235 mmol) e isobutiraldehído (0,025 ml, 0,469 mmol) en THF (2 ml, 24,41 mmol) a ta se les añadió ácido acético (0,013 ml, 0,235 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (80 mg, 0,375 mmol) y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se cargó sobre una columna de SCX (2 g) en MeOH. La columna se lavó con MeOH y después el producto se eluyó con amoniaco 0,7 M en MeOH. La mezcla resultante se evaporó al vacío para proporcionar un residuo de color amarillo, que se calentó a 80 °C en ácido acético (2 ml, 34,9 mmol) durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó

por HPLC preparativa (Acquity, Ácido (ácido fórmico al 0,1 %), Waters X-Select Prep-C18, 5  $\mu$ m, columna de 19 x 50 mm, MeCN al 35-65 % en Agua) para proporcionar (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (10 mg, 9 %) en forma de un sólido de color castaño; Tr 2,21 min (método 1), m/z 465 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO)  $\delta$ : 7,76 - 7,65 (m, 2H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,30 (m, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 2H), 5,99 - 5,92 (m, 1H), 4,24 (dd, J = 14,6; 7,2 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 14,5; 8,2 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 16,5; 9,0 Hz, 1H), 2,70 - 2,53 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,33 (p, J = 1,9 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,13 - 2,05 (m, 1H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 3H); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 13,2 min, >99 % de ee @ 254 nm.

10 **Ejemplo 129:** (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(3-metoxipropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

**(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(3-metoxipropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**

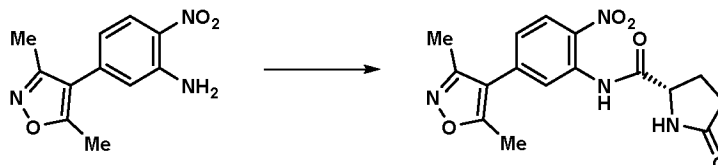
15



A una solución de (S)-N-(2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (100 mg, 0,235 mmol) en THF (2 ml, 24,41 mmol) se le añadió 3-metoxipropanal (31,0 mg, 0,352 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (80 mg, 0,375 mmol) y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se cargó sobre una columna de SCX (2 g) en MeOH. La columna se lavó con MeOH y después el producto se eluyó con amoniaco 0,7 M en MeOH. La mezcla resultante se evaporó al vacío para proporcionar un residuo de color amarillo (82 mg), que se calentó a 80 °C en ácido acético (2 ml, 34,9 mmol) durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Acquity, Ácido (ácido fórmico al 0,1 %), Waters X-Select Prep-C18, 5  $\mu$ m, columna de 19 x 50 mm, MeCN al 35-65 % en Agua) para proporcionar (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(3-metoxipropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (8 mg, 7 %) en forma de un sólido de color castaño; Tr 2,00 min (método 1), m/z 481 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO)  $\delta$ : 7,76 (ddd, J = 13,2, 7,4, 2,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 1H), 5,93 (dd, J = 8,4; 2,0 Hz, 1H), 4,44 (dt, J = 14,5, 7,2 Hz, 1H), 4,33 (dt, J = 14,9, 7,4 Hz, 1H), 3,39 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,82 - 2,53 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,35 - 2,31 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,16 - 2,08 (m, 1H), 2,02 (t, J = 6,6 Hz, 2H); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 7,65 min, >99 % de ee @ 254 nm.

35 **Ejemplo 130:** (S)-5-(1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona

**(S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida**

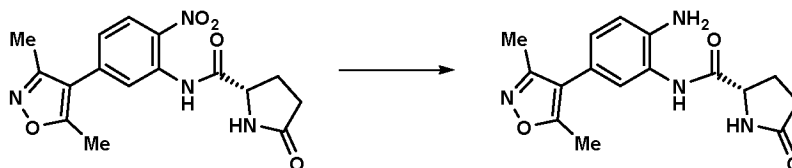


40

Se añadió cloruro de (S)-5-oxopirrolidin-2-carbonilo (0,940 g, 6,37 mmol) en DCM (7 ml, 109 mmol) a una solución de 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitroanilina (1,35 g, 5,79 mmol) en DCM (7 ml, 109 mmol) a 0 °C y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso 1 M (10 ml), NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 ml) y salmuera saturada (10 ml), después se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color pardo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 40 g, EtOAc al 0-100 %/isohexano) para proporcionar (S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (1,25 g, 62 %) en forma de un sólido de color amarillo; Tr 1,53 min (método 1), m/z 345 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

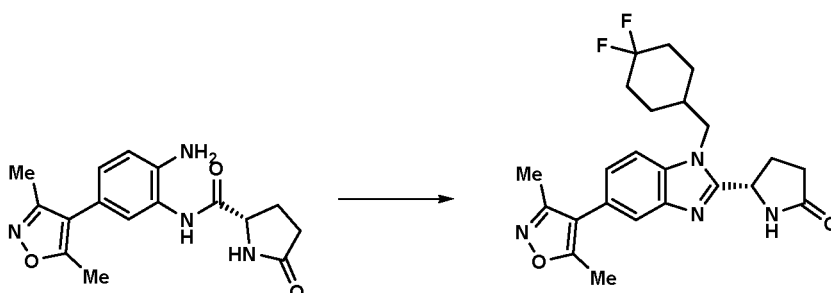
45

50 **(S)-N-(2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida**



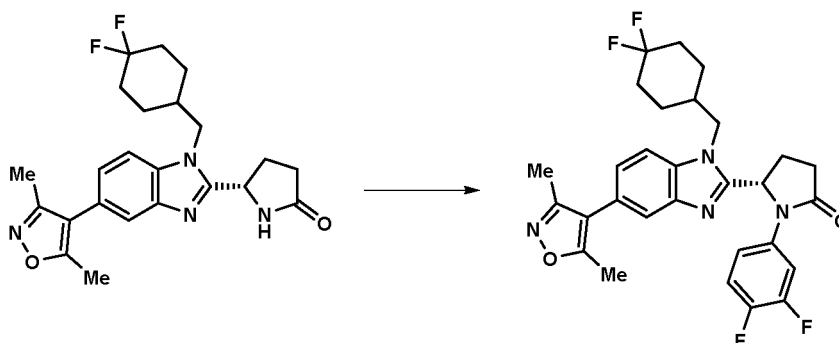
Una suspensión de (S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-nitrofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (550 mg, 1,597 mmol) y Pt al 5 %/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-5R94 (55 mg, 0,014 mmol) en etanol (30 ml, 514 mmol) se agitó a 2 bar de hidrógeno a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, lavando con etanol (50 ml), y el disolvente se retiró a presión reducida para dar (S)-N-(2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (540 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo; Tr 1,14 min (método 1), m/z 315 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(S)-5-(1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



Se añadió 4,4-difluorociclohexanocarbaldehído (70,5 mg, 0,476 mmol) a una solución de (S)-N-(2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (125 mg, 0,366 mmol) en DCM (4 ml, 62,2 mmol) a TA y se agitó durante 20 min. Después, se añadió ácido acético (2 ml, 34,9 mmol) y se agitó a TA durante 20 min más y después se añadió piridina borano (0,078 ml, 0,732 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadieron unas gotas de HCl concentrado y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 12 g, 0-5 % de (amoníaco 0,7 M/MeOH)/DCM) para proporcionar (S)-5-(1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (45 mg, 27 %) en forma de un sólido de color amarillo; Tr 1,70 min (método 1), m/z 429 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(S)-5-(1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona**

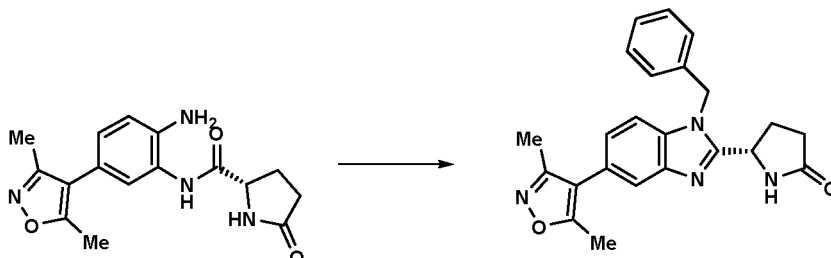


Se añadió DBU (0,024 ml, 0,158 mmol) a una solución de (S)-5-(1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (45 mg, 0,105 mmol) en MeCN (1,5 ml, 28,7 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. Se añadió CuTMEDA (9,76 mg, 0,021 mmol), se sonicó y se agitó durante 10 min más. después, se añadió ácido (3,4-difluorofenil)borónico (24,88 mg, 0,158 mmol) y la reacción se agitó a 35 °C durante 24 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 12 g, MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar (S)-5-(1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona (28 mg, 49 %) en forma de un sólido de color castaño; Tr 2,30 min (método 1), m/z 541 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,76 - 7,64 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,38 (1H, dt, J = 10,7, 9,1 Hz), 7,28 - 7,08 (2H, m), 5,96 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 4,33 (1H, dd, J = 14,6, 7,2 Hz), 4,19 (1H, dd, J = 14,7, 8,0 Hz), 2,88 - 2,75 (1H, m), 2,71 - 2,51 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,06 - 1,91 (4H, m), 1,85 - 1,61 (3H, m), 1,56 - 1,33 (3H, m); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4,6 x 250 mm, método

de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): 156287, TR = 6,65 min, >99 % de ee @ 254 nm.

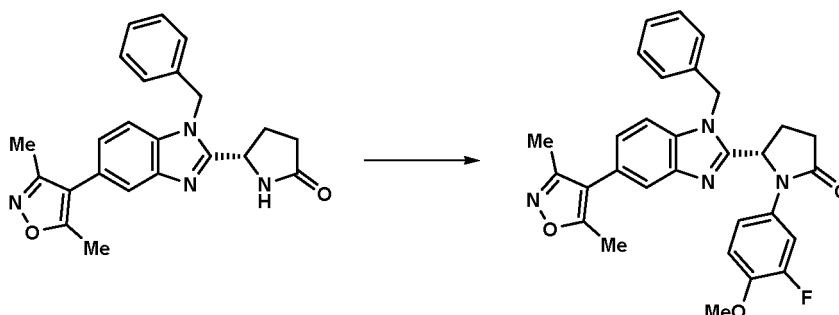
**Ejemplo 131:** (S)-5-(1-bencil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona

**(S)-5-(1-bencil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



A una mezcla de (S)-N-(2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (50 mg, 0,146 mmol) en DCM (2 ml, 31,1 mmol) se le añadieron benzaldehído (0,019 ml, 0,190 mmol) y ácido acético (1 ml, 17,47 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se añadió piridina borano (0,031 ml, 0,293 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (2 ml) y se cargó sobre una columna de SCX (1,5 g). La columna se lavó con MeOH y después el producto se eluyó con amoniaco 7 M en MeOH. La mezcla resultante se evaporó al vacío para dar un aceite de color amarillo, que se disolvió en ácido acético (1 ml, 17,47 mmol) y se calentó a 80 °C durante 1 h. El producto en bruto se cargó sobre una columna de SCX (1 g) en MeOH. La columna se lavó con MeOH y después el producto se eluyó con amoniaco 7 M en MeOH. La mezcla resultante se evaporó al vacío para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color rosa. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 4 g, 0-8 % de (amoniaco 0,7 M/MeOH)/DCM) para proporcionar (S)-5-(1-bencil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (22 mg, 35 %) en forma de un sólido incoloro con una pureza del 90 %.

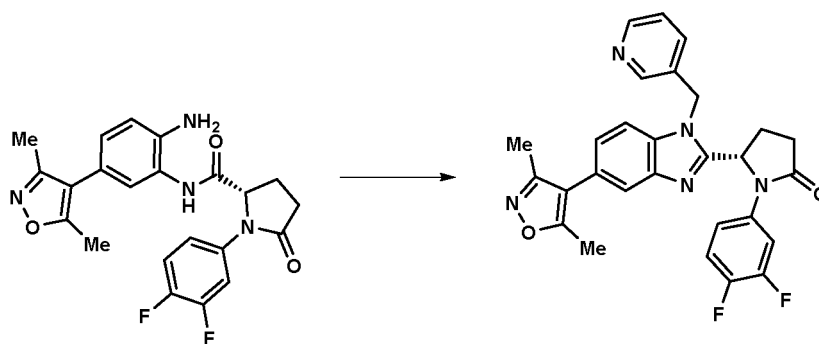
**(S)-5-(1-bencil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona**



Se añadió DBU (0,012 ml, 0,077 mmol) a una solución de (S)-5-(1-bencil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (22 mg, 0,051 mmol) en MeCN (1,5 ml, 28,7 mmol) y se agitó durante 10 min a ta. Se añadió CuTMEDA (4,76 mg, 10,25 μmol), se sonicó y se agitó durante 10 min más. Después, se añadió ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (13,06 mg, 0,077 mmol) y la reacción se agitó a 35 °C durante 24 h. La mezcla se concentró a presión reducida y después el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 12 g, MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar (S)-5-(1-bencil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona (10 mg, 37 %) en forma de un sólido incoloro; Tr 2,14 min (método 1), m/z 511 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,64 (1H, dd, J = 1,7, 0,7 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8,4, 0,7 Hz), 7,46 - 7,39 (1H, m), 7,38 - 7,28 (3H, m), 7,20 (1H, dd, J = 8,3, 1,6 Hz), 7,18 - 7,13 (2H, m), 6,99 - 6,89 (2H, m), 5,88 - 5,81 (1H, m), 5,68 (1H, d, J = 16,5 Hz), 5,61 (1H, d, J = 16,5 Hz), 3,74 (3H, s), 2,77 - 2,65 (1H, m), 2,45 (2H, dd, J = 12,3, 8,1 Hz), 2,37 (3H, s), 2,20 (3H, s), 1,90 - 1,81 (1H, m); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 14,1 min, 97 % de ee @ 254 nm.

**Ejemplo 132:** (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

**(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**

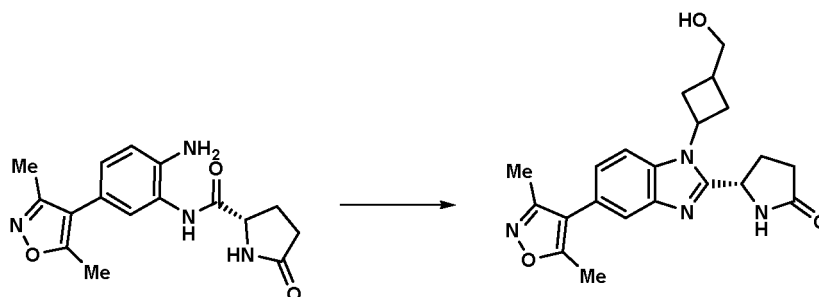


A una mezcla de (S)-N-(2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (40 mg, 0,094 mmol) y DCM (1 ml, 15,54 mmol) se le añadieron nicotinaldehído (0,011 ml, 0,122 mmol) y ácido acético (0,5 ml, 8,73 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y después se añadió piridina borano (0,020 ml, 0,188 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadieron unas gotas de HCl concentrado y la agitación se continuó a TA durante 5 min. Después, se añadió ácido acético (1 ml, 17,47 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 12 g, 0-5 % de (amoniacó 0,7 M/MeOH)/DCM) para proporcionar (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (21 mg, 43 %) en forma de un sólido incoloro; Tr 1,66 min (método 1), m/z 500 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO) δ: 8,58 - 8,47 (2H, m), 7,69 - 7,64 (2H, m), 7,59 (1H, ddd, J = 13,0, 7,4, 2,6 Hz), 7,48 (1H, dt, J = 8,0, 1,9 Hz), 7,36 (1H, ddd, J = 7,9, 4,8, 0,9 Hz), 7,31 - 7,20 (2H, m), 7,12 - 7,03 (1H, m), 5,99 - 5,93 (1H, m), 5,81 - 5,65 (2H, m), 2,80 - 2,68 (1H, m), 2,55 - 2,52 (1H, m), 2,48 - 2,43 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,20 (3H, s), 1,91 - 1,81 (1H, m).

**Ejemplo 133:** (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,3R)-3-(hidroximetil)ciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona y

**Ejemplo 134:** (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,3S)-3-(hidroximetil)ciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

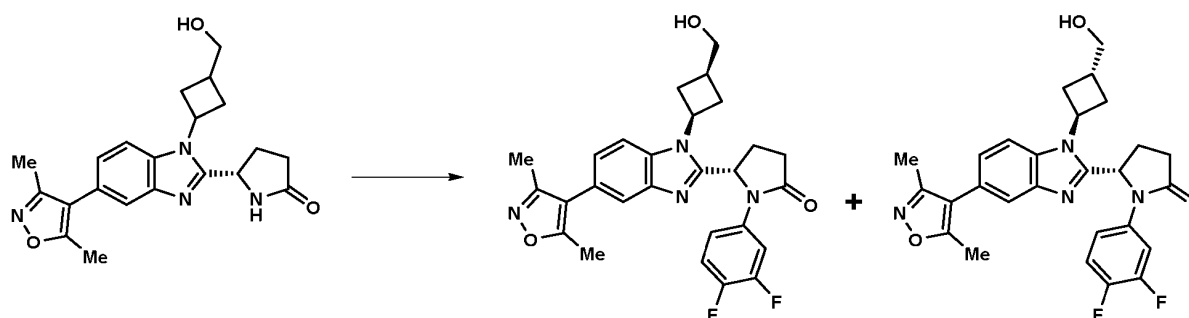
**(S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(3-(hidroximetil)ciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



A una mezcla de (S)-N-(2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (125 mg, 0,366 mmol) en DCM (4 ml, 62,2 mmol) se le añadieron 3-(hidroximetil)ciclobutanona (47,6 mg, 0,476 mmol) y ÁCIDO ACÉTICO (2 ml, 34,9 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 20 min, después se añadió PIRIDINA BORANO (0,078 ml, 0,732 mmol) y se agitó a ta durante 1 h. Se añadieron unas gotas de HCl concentrado y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 hora. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo amarillo se disolvió en MeOH (3 ml), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (76 mg, 0,549 mmol), se agitó a TA durante 48 h y después la mezcla se evaporó al vacío y después se repartió entre agua (10 ml) y EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), y se concentraron al vacío para proporcionar (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(3-(hidroximetil)ciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (150 mg, 81 %) en forma de una mezcla 1:1 de diaestereoisómeros; Tr 1,08 min (método 1), m/z 381 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,3R)-3-(hidroxilmetil)ciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona y (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,3S)-3-(hidroximetil)ciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



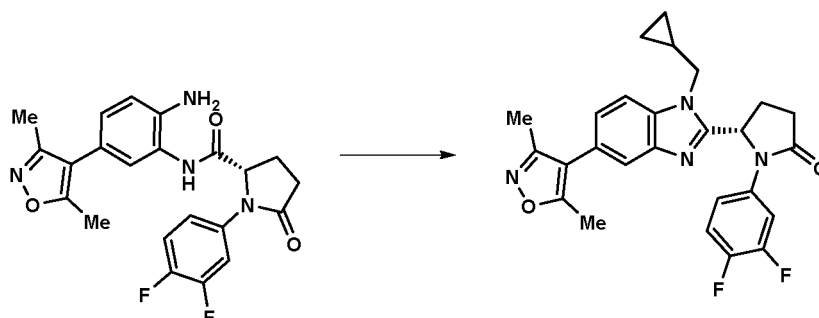


Se añadió DBU (0,083 ml, 0,549 mmol) a una solución de (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(3-(hidroximetil)ciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (139 mg, 0,366 mmol) en MeCN (8 ml, 153 mmol), y se agitó durante 10 min. Se añadió CuTMEDA (34,0 mg, 0,073 mmol), se sonicó y se agitó durante 10 min. se añadió ácido (3,4-difluorofenil)borónico (87 mg, 0,549 mmol) y la reacción se agitó a 35 °C durante 24 h. Se añadieron más cantidad de DBU (0,083 ml, 0,549 mmol), CuTMEDA (34,0 mg, 0,073 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)borónico (87 mg, 0,549 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h más a 35 °C. La mezcla se concentró a presión reducida y después el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 24 g, 0-5 % de (amoniac) 0,7 M/MeOH)/DCM) para proporcionar (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,3R)-3-(hidroximetil)ciclo butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (20 mg, 11 %) en forma de un sólido de color amarillo; Tr 1,78 min (método 1), m/z 493 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d6-DMSO) δ: 8,09 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,79 (1H, ddd, J = 13,2, 7,4, 2,6 Hz), 7,59 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,37 (1H, dt, J = 10,5, 9,1 Hz), 7,23 - 7,15 (2H, m), 6,01 (1H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 5,17 - 5,03 (1H, m), 4,97 (1H, t, J = 5,1 Hz), 3,55 (2H, t, J = 4,5 Hz), 2,88 - 2,57 (5H, m), 2,58 - 2,52 (1H, m), 2,49 - 2,39 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,14 - 2,01 (1H, m); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 4,56 min, >99 % de @ 254 nm.

Después, una segunda fracción dio (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,3S)-3-(hidroximetil)ciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (15 mg, 8 %) en forma de un sólido de color amarillo; Tr 1,79 min (método 1), m/z 493 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d6-DMSO) δ: 7,92 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,77 (1H, ddd, J = 13,2, 7,4, 2,6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,36 (1H, dt, J = 10,6, 9,2 Hz), 7,26 - 7,15 (2H, m), 6,03 - 5,95 (1H, m), 5,37 - 5,24 (1H, m), 4,79 (1H, t, J = 5,2 Hz), 3,65 (2H, dd, J = 6,8, 5,1 Hz), 3,02 - 2,83 (2H, m), 2,77 - 2,51 (1H, m), 2,65 - 2,60 (3H, m), 2,37 (2H, s), 2,36 - 2,30 (3H, m), 2,20 (3H, s), 2,08 - 1,96 (1H, m). HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 4,72 min, >99 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 135:** (S)-5-(1-(ciclopropilmetil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona

**(S)-5-(1-(ciclopropilmetil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona**

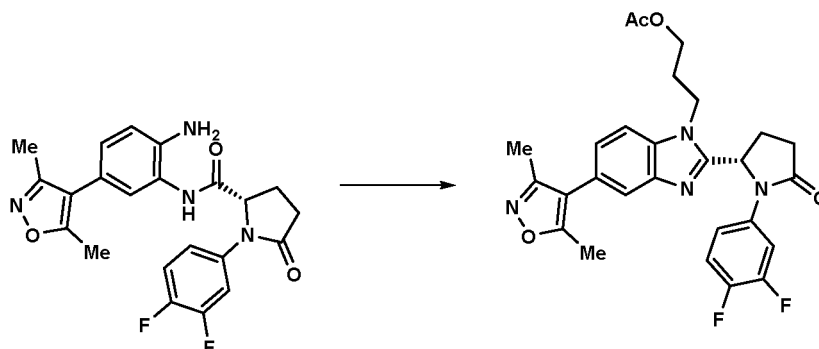


A una mezcla de (S)-N-(2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (50 mg, 0,117 mmol) y DCM (1 ml, 15,54 mmol) se le añadieron ciclopropanocarbaldéhid (0,011 ml, 0,152 mmol) y ácido acético (0,5 ml, 8,73 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y después se añadió piridina borano (0,025 ml, 0,235 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se añadieron unas gotas de HCl concentrado y la agitación se continuó a TA durante 5 min. Se añadió ácido acético (0,5 ml, 8,73 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 0-5%/DCM) para proporcionar (S)-5-(1-(ciclopropilmetil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona (16 mg, 29 %) en forma de un sólido de color castaño; Tr 2,11 min (método 1), m/z 463 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d6-DMSO) δ: 7,76 (1H, ddd, J = 13,1, 7,4, 2,6 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,4, 0,6 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 1,6, 0,6 Hz), 7,36 (1H, dt, J = 10,7, 9,1 Hz), 7,24 - 7,15 (2H, m), 5,97 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 4,33 (1H, dd, J

= 15,2, 7,0 Hz), 4,23 (1H, dd, J = 15,1, 7,0 Hz), 2,80 (1H, dt, J = 16,0, 9,3 Hz), 2,72 - 2,52 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,09 (1H, dd, J = 12,9, 8,4 Hz), 1,34 - 1,19 (1H, m), 0,65 - 0,47 (4H, m).

**Ejemplo 136:** acetato de (S)-3-(2-(1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propilo

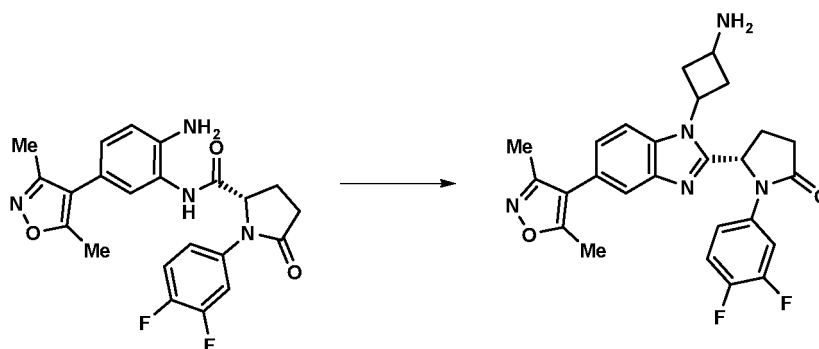
acetato de (S)-3-(2-(1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propilo



A una mezcla de (S)-N-(2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (40 mg, 0,094 mmol) y DCM (1 ml, 15,54 mmol) se le añadieron 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propanal (0,026 ml, 0,122 mmol) y ácido acético (0,5 ml, 8,73 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se añadió piridina borano (0,020 ml, 0,188 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadieron unas gotas de HCl concentrado y la agitación se continuó a TA durante 5 min. Después, se añadió ácido acético (1 ml, 17,47 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Waters, Ácido (ácido fórmico al 0,1 %), Waters X-Select Prep-C18, 5 µm, columna de 19 x 50 mm, MeCN al 35-65 % en Agua) para proporcionar ((S)-3-(2-(1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propil acetato (4 mg, 8 % en forma de un sólido incoloro; Tr 1,96 min (método 1), m/z 509 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO) δ: 7,69 - 7,58 (2H, m), 7,57 (1H, dd, J = 1,6, 0,7 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,21 (1H, dt, J = 10,2, 8,8 Hz), 7,12 (1H, dddd, J = 9,0, 3,9, 2,6, 1,5 Hz), 5,91 (1H, dd, J = 8,4, 3,7 Hz), 4,57 - 4,42 (2H, m), 4,20 - 4,06 (2H, m), 2,98 (1H, ddd, J = 16,8, 9,5, 7,6 Hz), 2,89 - 2,78 (1H, m), 2,78 - 2,67 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,37 - 2,27 (1H, m), 2,25 (3H, s), 2,22 - 2,12 (2H, m), 1,90 (3H, s).

**Ejemplo 137:** (S)-5-(1-(3-aminociclobutil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona

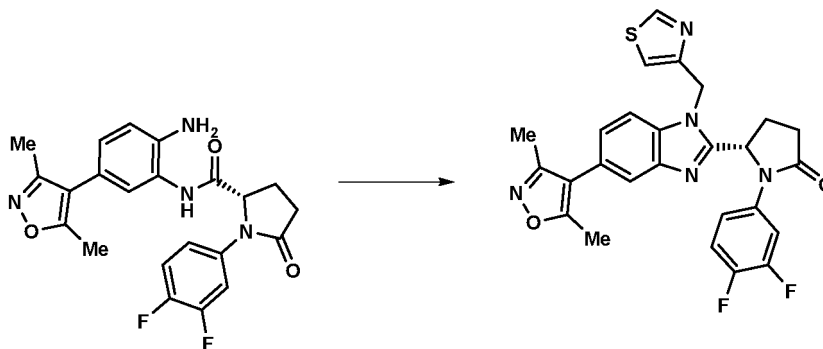
**(S)-5-(1-(3-aminociclobutil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona**



A una mezcla de (S)-N-(2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (50 mg, 0,117 mmol) y DCM (1 ml, 15,54 mmol) se le añadieron (3-oxociclobutil)carbamato de *tert*-butilo (21,72 mg, 0,117 mmol) y ácido acético (0,5 ml, 8,73 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y después se añadió piridina borano (0,025 ml, 0,235 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron unas gotas de HCl concentrado y se agitó a TA durante 5 min. Después, se añadió ácido acético (1 ml, 17,47 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 12 g, MeOH al 0-5 %/DCM) para proporcionar (S)-5-(1-(3-aminociclobutil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona (29 mg, 50 %) en forma de un sólido de color castaño; Tr 1,22 min (método 1), m/z 478 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-

DMSO)  $\delta$ : dos diaestereoisómeros en una proporción 3:1, 8,04 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, principal), 7,89 - 7,76 (m, 2H, mezcla), 7,59-7,63 (m, 2H, mezcla), 7,42-7,34 (m, 2H, mezcla), 7,26 - 7,12 (m, 3H, mezcla), 5,99 - 5,91 (m, 2H, mezcla), 4,82 - 4,69 (m, 1H, principal), 4,55 - 4,43 (m, 1H, secundario), 3,31 - 3,19 (m, 1H, mezcla), 2,89 - 2,76 (m, 2H, mezcla), 2,77 - 2,60 (m, 3H, mezcla), 2,59 - 2,52 (m, 1H, mezcla), 2,37 (s, 3H, mezcla), 2,33 - 2,24 (m, 1H, mezcla), 2,20 (s, 3H, mezcla), 2,11 - 2,01 (m, 1H, mezcla).

**Ejemplo 138:** : (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(tiazol-4-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona



10

A una solución de (S)-N-(2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (75 mg, 0,176 mmol) en DCM (1,5 ml, 23,31 mmol) se le añadieron tiazol-4-carbaldehído (0,032 ml, 0,229 mmol) y ácido acético (0,75 ml, 13,10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se añadió piridina borano (0,037 ml, 0,352 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

15

Se añadieron unas gotas de HCl concentrado y la agitación se continuó a TA durante 5 min. Después, se añadió ácido acético (0,75 ml, 13,10 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 12 g, MeOH al 0-5 %/DCM) para proporcionar

20

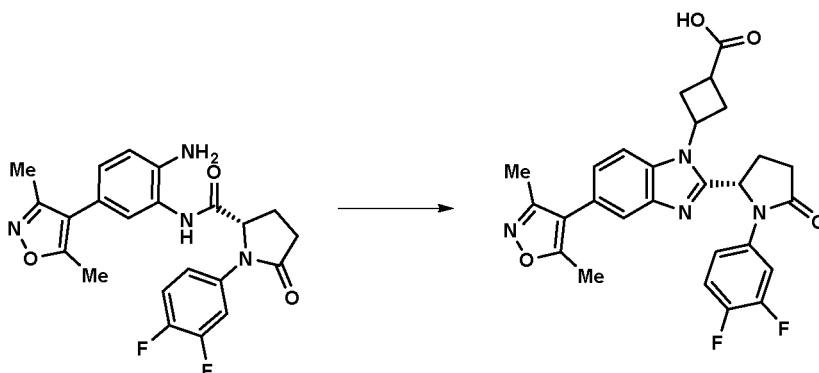
(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(tiazol-4-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (65 mg, 72 %) en forma de un sólido de color castaño; Tr 2,01 min (método 1),  $m/z$  506 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 9,14 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,99 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,88 (ddd,  $J = 13,6, 7,4, 2,6$  Hz, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 1H), 7,34 (dt,  $J = 10,5, 9,2$  Hz, 1H), 7,20 (dd,  $J = 8,4; 1,6$  Hz, 1H), 6,18 - 6,10 (m, 1H), 5,80 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H), 5,71 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H), 2,80 - 2,57 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,15 - 2,09 (m, 1H).

25

**Ejemplo 139:** (S)-5-(1-(3-aminociclobutil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona

30

(S)-5-(1-(3-aminociclobutil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona



35

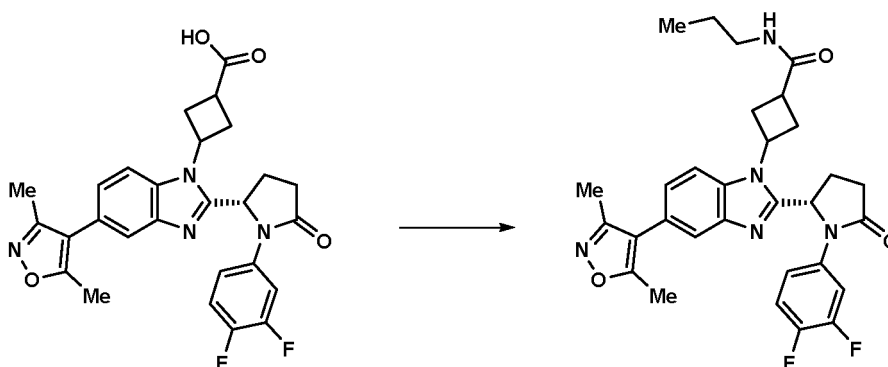
A una mezcla de (S)-N-(2-amino-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (0,094 ml, 0,176 mmol) y DCM (1,5 ml, 23,31 mmol) se le añadieron ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (26,1 mg, 0,229 mmol) y ácido acético (0,75 ml, 13,10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se añadió piridina borano (0,037 ml, 0,352 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron unas gotas de HCl concentrado y la agitación se continuó a TA durante 5 min. Después, se añadió ácido acético (0,75 ml, 13,10 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 12 g, MeOH al 0-5 %/DCM) para proporcionar ácido (S)-3-(2-(1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-

40

1-*il*)ciclobutanocarboxílico (40 mg, 43 %) en forma de un sólido de color castaño; Tr 1,91 min (método 1), *m/z* 507 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d6-DMSO) δ: 8,45 (d, J = 8,5 Hz, 0,5H), 8,12 (t, J = 5,7 Hz, 0,5H), 7,96 (t, J = 5,7 Hz, 0,5H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,87 - 7,74 (m, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 1H), 7,30 - 7,11 (m, 1H), 6,05 (d, J = 7,8 Hz, 0,5H), 5,97 (d, J = 7,0 Hz, 0,5H), 5,44 - 5,32 (m, 0,5H), 5,30 - 5,20 (m, 0,5H), 3,16 - 3,07 (m, 5H), 3,06 - 2,91 (m, 1H), 2,77 - 2,58 (m, 4H), 2,38 (2 x s, 3H), 2,22 (2 x s, 3H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,53 - 1,39 (m, 2H), 0,93 - 0,84 (m, 3H).

**Ejemplo 140:** (*S*)-3-(2-(1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-*N*-propilciclobutanocarboxamida

**(*S*)-5-(1-(3-aminociclobutil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona**

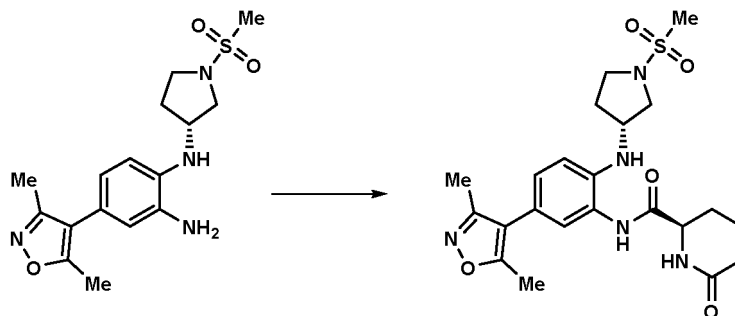


Se añadió TEA (24,77 µl, 0,178 mmol) a una solución de *N*-propilamina (5,42 µl, 0,065 mmol), ácido (*S*)-3-(2-(1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)ciclobutanocarboxílico (30 mg, 0,059 mmol) y HATU (24,77 mg, 0,065 mmol) en DCM (3,81 µl, 0,059 mmol) y después se agitó a ta durante 24 h. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y después se extrajo con DCM (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml), después se pasó a través de un cartucho de separación de fases y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (24 g de sílice, metanol al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar una mezcla 40:60 de (*S*)-3-(2-(1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-*N*-propilciclobutanocarboxamida (15 mg, 46 %) en forma de un sólido incoloro; Tr 2,00 min (método 1), *m/z* 548 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d6-DMSO) δ: 8,45 (d, J = 8,5 Hz, 0,5H), 8,12 (t, J = 5,7 Hz, 0,5H), 7,96 (t, J = 5,7 Hz, 0,5H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 0,5H), 7,87 - 7,74 (m, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 1H), 7,30 - 7,11 (m, 1H), 6,05 (d, J = 7,8 Hz, 0,5H), 5,97 (d, J = 7,0 Hz, 0,5H), 5,44 - 5,32 (m, 0,5H), 5,30 - 5,20 (m, 0,5H), 3,16 - 3,07 (m, 5H), 3,06 - 2,91 (m, 1H), 2,77 - 2,58 (m, 4H), 2,38 (2 x s, 3H), 2,22 (2 x s, 3H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,53 - 1,39 (m, 2H), 0,93 - 0,84 (m, 3H).

**Ruta general D: Enfoque no convergente hacia análogos de valerolactama**

**Ejemplo 146:** (*R*)-1-(3,4-diclorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona

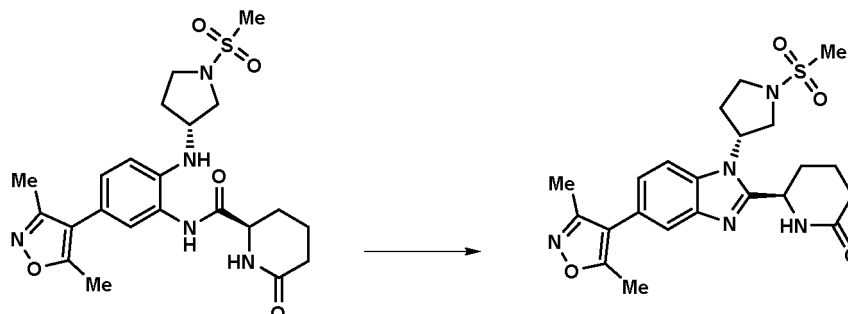
**(*R*)-*N*-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)amino)fenil)-6-oxopiperidin-2-carboxamida**



Se añadió DIPEA (0,623 ml, 3,57 mmol) a una solución de (*R*)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-*N*<sup>1</sup>-(1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)benzeno-1,2-diamina (0,5 g, 1,427 mmol), HATU (0,705 g, 1,855 mmol) y ácido (*R*)-6-oxopiperidin-2-carboxílico (0,225 g, 1,569 mmol) en DMF (5 ml, 1,427 mmol) y se agitó durante 20 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (20 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (10 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. La goma de color pardo residual se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 40 g, MeOH al 0-10 % en (DCM al 50 %/EtOAc)) para dar (*R*)-*N*-(5-(3,5-dimetilisoxazol-

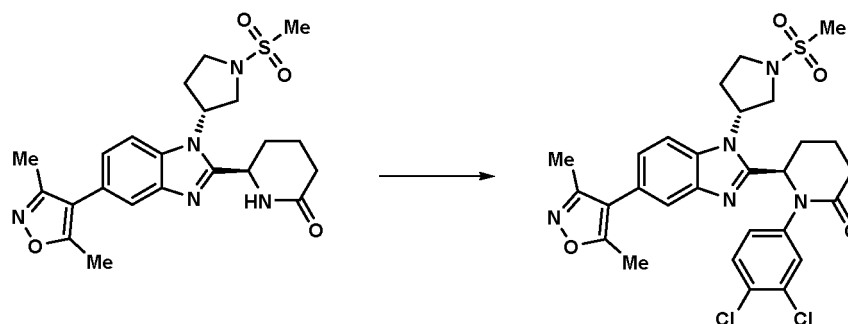
4-il)-2-(((*R*)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)amino)fenil)-6-oxopiperidin-2-carboxamida (0,63 g, 93 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 1,52 min (método 1), m/z 476 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

5 **(*R*)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona**



10 Se disolvió (*R*)-*N*-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((*R*)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)amino)fenil)-6-oxopiperidin-2-carboxamida (0,61 g, 1,283 mmol) en TFA (20 ml, 1,283 mmol) y se agitó a 70 °C durante 3 días. La mezcla se evaporó al vacío y la goma de color pardo residual se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de 40 g, MeOH al 0-20 % en (DCM al 50 %/EtOAc)) para dar (*R*)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (0,53 g, 90 %) en forma de una espuma incolora; Tr 2,00 min (método 1), m/z 602 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

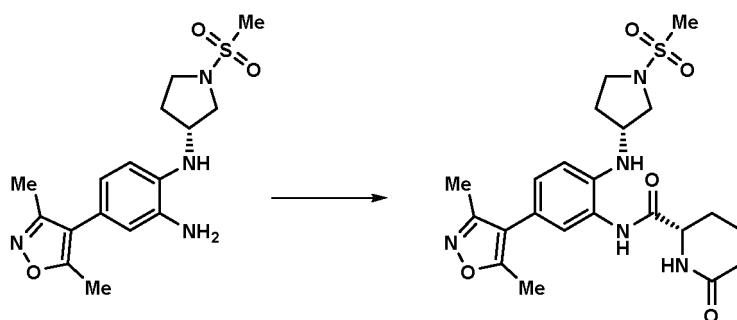
15 **(*R*)-1-(3,4-diclorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona**



20 Se añadió DBU (0,036 ml, 0,240 mmol) a una solución de (*R*)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (50 mg, 0,109 mmol) en dicloroetano (1 ml, 0,109 mmol) y se agitó durante 10 min. Se añadió CuTMEDA (18,78 mg, 0,040 mmol), se agitó durante 10 min, se añadió ácido (3,4-diclorofenil)borónico (20,85 mg, 0,109 mmol) y la reacción se agitó durante 20 h. La reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (5 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. La goma residual se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de 24 g, MeOH al 0-20 % en (EtOAc al 50 %/DCM)) para dar (*R*)-1-(3,4-diclorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (6 mg, 8 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 2,00 min (método 1), m/z 602 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,7; 2,4 Hz, 1H), 5,82 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 5,38 (p, J = 8,6 Hz, 1H), 3,70 (ddd, J = 9,7, 6,9, 4,4 Hz, 1H), 3,56 - 3,30 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,65 - 2,52 (m, 2H), 2,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 - 2,06 (m, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,80 (s, 1H).

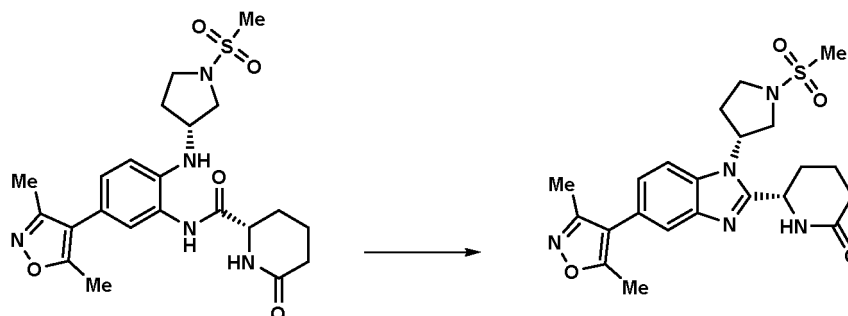
35 **(*S*)-1-(3,4-diclorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona**

**(*S*)-*N*-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((*R*)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)amino)fenil)-6-oxopiperidin-2-carboxamida**



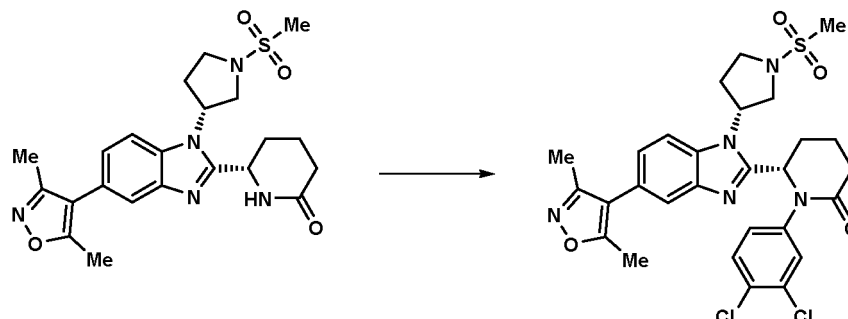
5 Se añadió DIPEA (0,623 ml, 3,57 mmol) a una solución de (*R*)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-*N*<sup>1</sup>-(1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)benzeno-1,2-diamina (0,5 g, 1,427 mmol), HATU (0,705 g, 1,855 mmol) y ácido (*S*)-6-oxopiperidin-2-carboxílico (0,225 g, 1,569 mmol) en DMF (5 ml, 1,427 mmol) y se agitó durante 20 h. La DMF se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (20 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (10 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. La goma de color pardo residual se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de 40 g, MeOH al 0-10 % en (DCM al 50 %/EtOAc)) para dar (*S*)-*N*-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)amino)fenil)-6-oxopiperidin-2-carboxamida (0,62 g, 90 %) en forma de una espuma de color blanco; Tr 1,54 min (método 1), m/z 476 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(*S*)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona**



15 Se disolvió (*S*)-*N*-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)amino)fenil)-6-oxopiperidin-2-carboxamida (0,6 g, 1,262 mmol) en TFA (20 ml, 1,262 mmol) y se agitó a 70 °C durante 3 días. La mezcla se evaporó al vacío y la goma de color pardo residual se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de 40 g, MeOH al 0-20 % en (DCM al 50 %/EtOAc)) para dar (*S*)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (0,53 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 1,52 min (método 2), m/z 458 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(*S*)-1-(3,4-diclorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona**



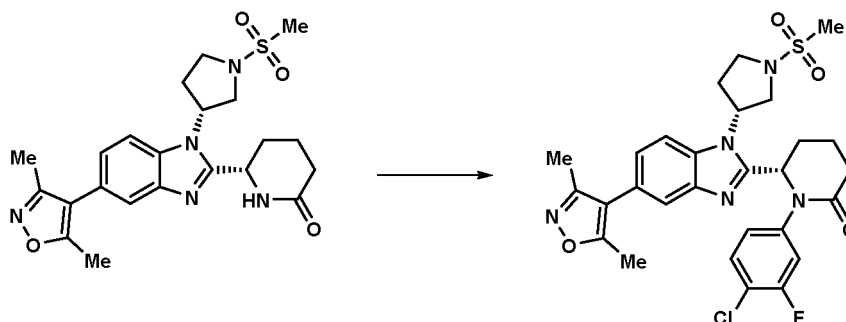
25 Se añadió DBU (0,036 ml, 0,240 mmol) a una solución de (*S*)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (50 mg, 0,109 mmol) en DCM (2 ml, 0,109 mmol) y se agitó durante 10 min. Se añadió CuTMEDA (10,15 mg, 0,022 mmol), se sonicó y se agitó durante 10 min. se añadió ácido (3,4-diclorofenil)borónico (41,7 mg, 0,219 mmol) y la reacción se agitó durante 48 h. La reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (5 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. La goma residual se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 24 g, MeOH al 0-20 % en (EtOAc al 50 %/DCM)) para dar (*S*)-1-(3,4-diclorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (18 mg, rendimiento del 27 % en forma de un

sólido de color blanquecino; Tr 2,00 min (método 1), m/z 602 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 5,83 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 5,45 - 5,32 (m, 1H), 3,79 (dd, J = 10,6; 8,9 Hz, 1H), 3,70 - 3,57 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,67 - 2,52 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,46 - 2,27 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,20 - 2,03 (m, 2H), 1,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 1,79 (d, J = 9,5 Hz, 1H).

5

**Ejemplo 148:** (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona

10 **(S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona**

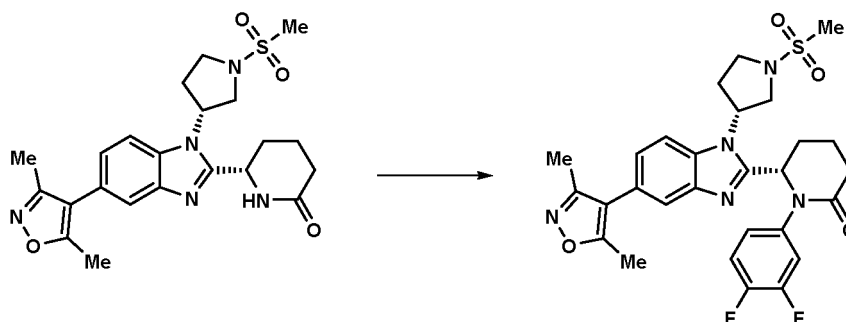


15 Se añadió DBU (0,054 ml, 0,361 mmol) a una solución de (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (75 mg, 0,164 mmol) en DCM (2 ml, 0,164 mmol) y se agitó durante 10 min. Se añadió CuTMEDA (15,23 mg, 0,033 mmol), se sonicó y se agitó durante a 10 min. Se añadió ácido (4-cloro-3-fluorofenil)borónico (57,2 mg, 0,328 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 18 h. Se añadieron DBU (20 μl), CuTMEDA (10 mg) y ácido borónico (20 mg) y la reacción se agitó a ta durante 7 h más. La mezcla se concentró a presión reducida y después el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 24 g, MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (40 mg, 41 %) en forma de un sólido de color rosa claro; Tr 1,95 min (método 1), m/z 586 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,75 - 7,72 (1H, m), 7,70 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,50 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 10,9, 2,3 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,11 (1H, ddd, J = 8,6, 2,3, 1,0 Hz), 5,81 (1H, t, J = 4,6 Hz), 5,45 - 5,30 (1H, m), 3,79 (1H, dd, J = 10,6, 8,9 Hz), 3,68 - 3,57 (2H, m), 3,32 - 3,25 (1H, m), 3,07 (3H, s), 2,65 - 2,51 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,39 - 2,26 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,19 - 2,09 (2H, m), 1,98 - 1,85 (1H, m), 1,83 - 1,72 (1H, m); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 8,96 min, >99 % de @ 254 nm.

30

**Ejemplo 149:** (S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona

35 **(S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona**



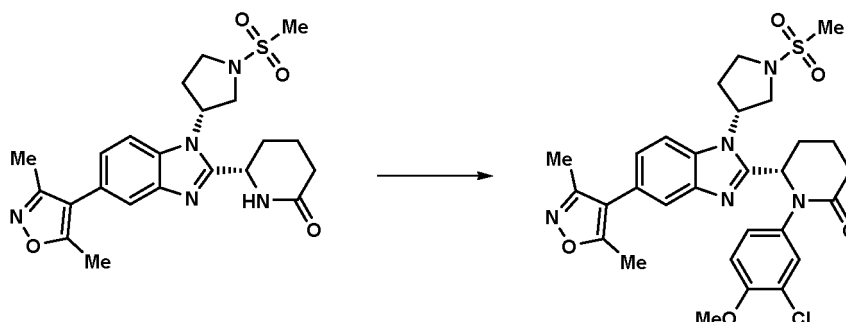
40 Se añadió DBU (0,054 ml, 0,361 mmol) a una solución de (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (75 mg, 0,164 mmol) en DCM (2 ml, 0,164 mmol) y se agitó durante 10 min. Se añadió CuTMEDA (15,23 mg, 0,033 mmol), se sonicó y se agitó durante 10 min. se añadió ácido (3,4-difluorofenil)borónico (51,8 mg, 0,328 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida y después el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 24 g, MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar (S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (39 mg, 40 %) en forma de un sólido de color

45

castaño; Tr 1,86 min (método 1), m/z 570 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,75 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,42 - 7,29 (2H, m), 7,25 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,11 - 7,02 (1H, m), 5,76 (1H, t, J = 4,7 Hz), 5,40 - 5,29 (1H, m), 3,81 - 3,73 (1H, m), 3,65 - 3,57 (2H, m), 3,31 - 3,25 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,63 - 2,52 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,38 - 2,35 (1H, m), 2,35 - 2,26 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,16 - 2,08 (2H, m), 2,02 - 1,87 (1H, m), 1,84 - 1,72 (1H, m); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 7,86 min, >99 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 150:** (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona

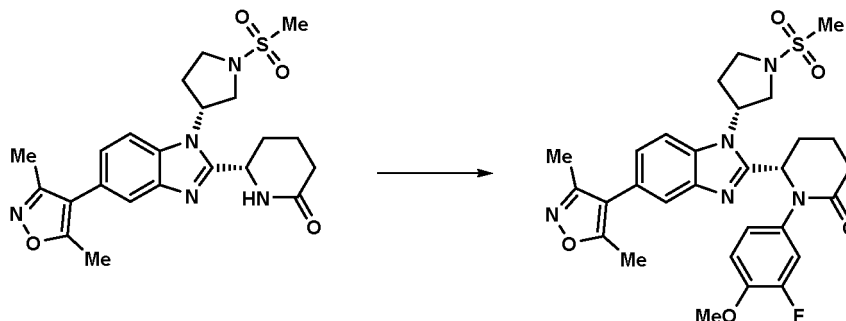
**(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona**



Se añadió DBU (0,054 ml, 0,361 mmol) a una solución de (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (75 mg, 0,164 mmol) en DCM (2 ml, 0,164 mmol) y se agitó durante 10 min. Se añadió CuTMEDA (15,23 mg, 0,033 mmol), se sonicó y se agitó durante 10 min. Se añadió ácido (3-cloro-4-metoxifenil)borónico (61,1 mg, 0,328 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida y después el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 24 g, MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (23 mg, 22 %) en forma de un sólido de color rosa; Tr 1,83 min (método 1), m/z 598 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,75 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,9 Hz), 5,73 (1H, t, J = 4,8 Hz), 5,42 - 5,31 (1H, m), 3,81 - 3,72 (4H, m), 3,66 - 3,54 (2H, m), 3,31 - 3,22 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,61 - 2,52 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,39 - 2,29 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,17 - 2,08 (2H, m), 2,06 - 1,89 (3H, m), 1,84 - 1,72 (1H, m); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 11,53 min, >99 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 151:** (S)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona

**(S)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona**



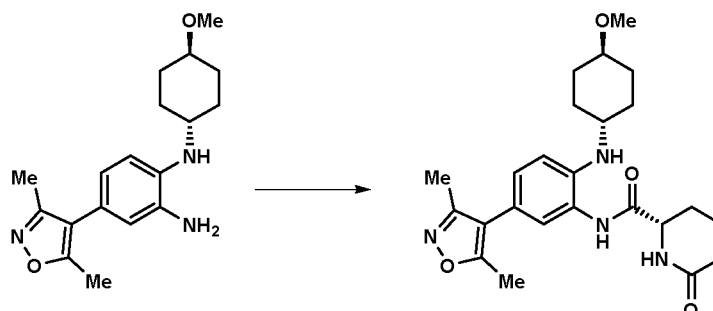
Se añadió DBU (0,054 ml, 0,361 mmol) a una solución de (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (75 mg, 0,164 mmol) en DCM (2 ml, 0,164 mmol) y se agitó durante 10 min. Se añadió CuTMEDA (15,23 mg, 0,033 mmol), se sonicó y se agitó durante a 10 min. Se añadió ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (55,7 mg, 0,328 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida y después el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 24 g, MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar (S)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (26 mg, 27 %) en forma de un sólido de color castaño; Tr 1,77 min (método 1), m/z 582 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,75 (1H,



d, J = 1,7 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 12,7, 2,4 Hz), 7,08 - 7,00 (1H, m), 6,99 - 6,91 (1H, m), 5,70 (1H, d, J = 5,0 Hz), 5,42 - 5,30 (1H, m), 3,80 - 3,70 (4H, m), 3,66 - 3,53 (2H, m), 3,30 - 3,24 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,63 - 2,53 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,39 - 2,32 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,16 - 2,08 (1H, m), 2,01 (3H, s), 1,84 - 1,70 (1H, m); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5  $\mu$ m, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): 156251D, TR = 11,82 min, >99 % de @ 254 nm.

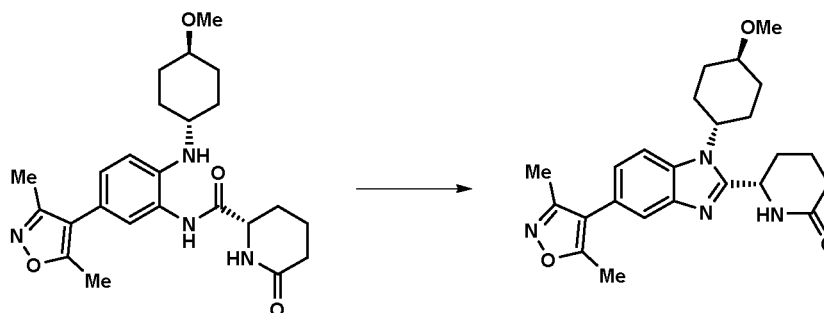
**Ejemplo 152:** (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-ona

10 **(S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)amino)fenil)-6-oxopiperidin-2-carboxamida**



15 Se añadió HATU (1061 mg, 2,79 mmol) a una solución de ácido (S)-6-oxopiperidin-2-carboxílico (399 mg, 2,79 mmol), el **Intermedio C8** (800 mg, 2,54 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,532 ml, 3,04 mmol) en DMF (6 ml, 77 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 M (10 ml), NaHCO<sub>3</sub> sat. (10 ml) y salmuera saturada (3 x 10 ml), después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 40 g, MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar (S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)amino)fenil)-6-oxopiperidin-2-carboxamida (693 mg, 53 %) en forma de un sólido de color rosa; Tr 1,64 min (método 1), m/z 441 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

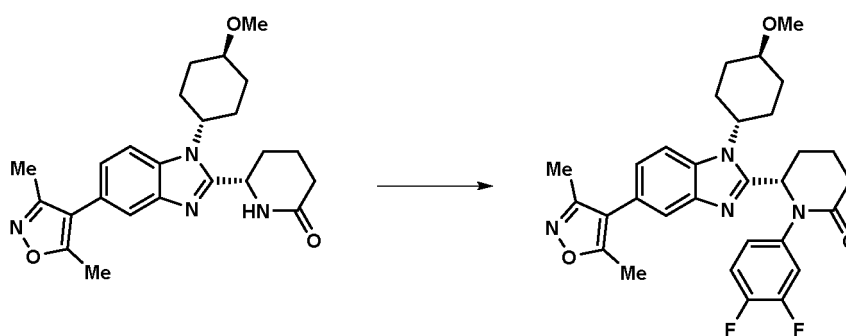
20 **(S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona**



25 Se calentó (S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)amino)fenil)-6-oxo piperidin-2-carboxamida (200 mg, 0,454 mmol) a 80 °C en ácido acético (1040  $\mu$ l, 18,16 mmol) durante 24 h. El producto en bruto se cargó sobre una columna de SCX (2 g) en MeOH. La columna se lavó con MeOH y después el producto se eluyó con amoníaco 7 M en MeOH. La mezcla resultante se evaporó al vacío para proporcionar (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (120 mg, 62 %) en forma de un sólido de color rosa; Tr 1,71 min (método 1), m/z 423 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

30 **(S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-ona**

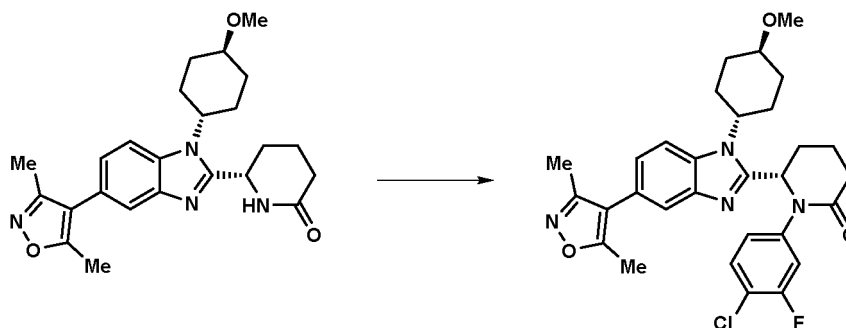
35



Se añadió DBU (0,080 ml, 0,531 mmol) a una solución de (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*R*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (120 mg, 0,241 mmol) en DCM (2 ml, 0,241 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. Se añadió CuTMEDA (22,42 mg, 0,048 mmol), se sonicó y se agitó a TA durante 10 min más. Después, se añadió ácido (3,4-difluorofenil)borónico (76 mg, 0,483 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida y después el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 24 g, MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*R*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-ona (37 mg, 28 %) en forma de un sólido de color rosa claro; los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral (Método general E); Tr 2,07 min; *m/z* 535 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,78 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,42 - 7,28 (2H, m), 7,14 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,08 - 7,01 (1H, m), 5,77 (1H, t, J = 4,6 Hz), 4,45 - 4,29 (1H, m), 3,45 - 3,34 (1H, m), 3,28 (3H, s), 2,63 - 2,52 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,37 - 2,28 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,21 - 2,11 (2H, m), 2,07 (3H, s), 1,87 - 1,71 (2H, m), 1,46 - 1,29 (2H, m), 1,29 - 1,17 (1H, m).

**Ejemplo 153:** (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*R*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona

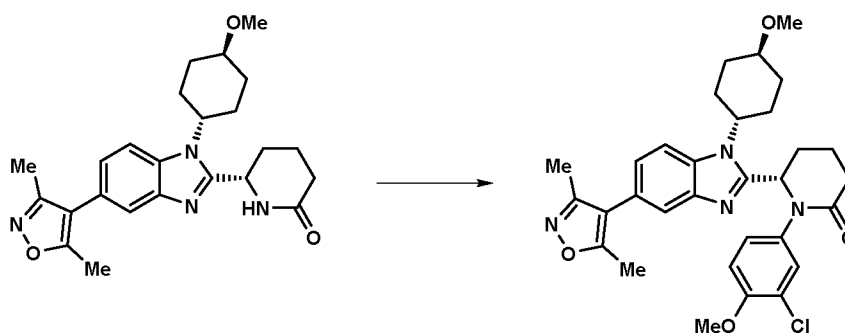
**(S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*R*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona**



Se añadió DBU (0,039 ml, 0,260 mmol) a una solución de (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*R*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (50 mg, 0,118 mmol) en DCM (0,2 ml, 0,118 mmol) y MeCN (2 ml, 38,3 mmol) y se agitó durante 10 min. Se añadió CuTMEDA (10,99 mg, 0,024 mmol), se sonicó y se agitó durante 10 min. se añadió ácido (4-cloro-3-fluorofenil)borónico (41,3 mg, 0,237 mmol) y la reacción se agitó a 35 °C durante 24 h. La mezcla se concentró a presión reducida y después el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 24 g, MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*R*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (23 mg, 34 %) en forma de un sólido de color rosa claro; Tr 2,17 min; *m/z* 551 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 10,9; 2,3 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 7,09 (ddd, J = 8,7, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 5,85 - 5,79 (m, 1H), 4,45 - 4,33 (m, 1H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,65 - 2,54 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,39 - 2,27 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 2,10 - 1,91 (m, 3H), 1,88 - 1,73 (m, 2H), 1,46 - 1,32 (m, 2H), 1,32 - 1,22 (m, 1H). HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 5,69 min, >99 % de @ 254 nm.

**Ejemplo 154:** (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*R*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona

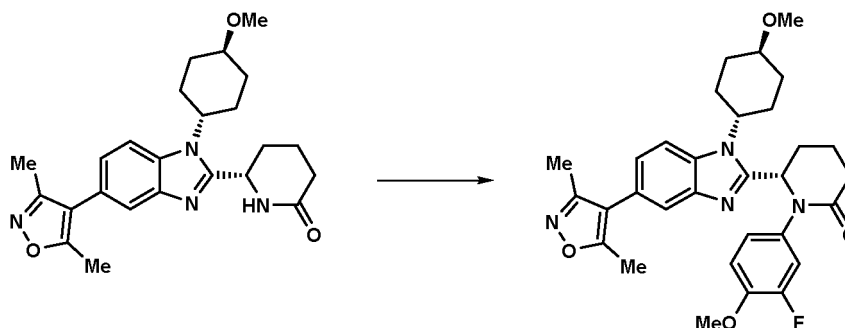
**(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*R*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona**



Se añadió DBU (0,039 ml, 0,260 mmol) a una solución de (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (50 mg, 0,118 mmol) en DCM (0,2 ml, 0,118 mmol) y MeCN (2 ml, 38,3 mmol) y se agitó durante 10 min. Se añadió CuTMEDA (10,99 mg, 0,024 mmol), se sonicó y se agitó durante 10 min. se añadió ácido (3-cloro-4-metoxifenil)borónico (44,1 mg, 0,237 mmol) y la reacción se agitó a 35 °C durante 24 h. La mezcla se concentró a presión reducida y después el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 24 g, MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (20 mg, 29 %) en forma de un sólido de color rosa; Tr 2,02 min; m/z 563 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,8; 2,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,79 - 5,70 (m, 1H), 4,45 - 4,31 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,45 - 3,35 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,64 - 2,53 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,38 - 2,27 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,18 - 1,97 (m, 6H), 1,87 - 1,74 (m, 2H), 1,49 - 1,28 (m, 2H), 1,18 - 1,09 (m, 1H); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 7,00 min, >99 % de @ 254 nm,

**Ejemplo 155:** (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona

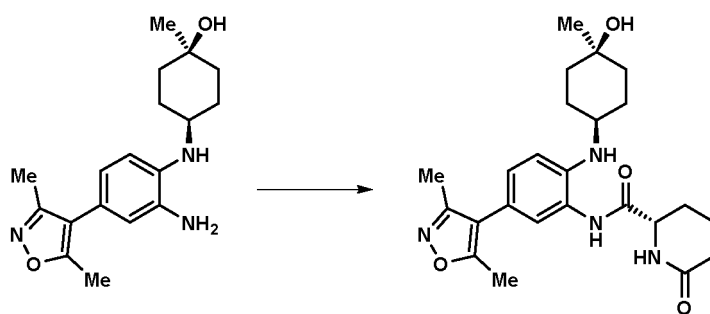
20 **(S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona**



25 Se añadió DBU (0,039 ml, 0,260 mmol) a una solución de (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (50 mg, 0,118 mmol) en DCM (0,2 ml, 0,118 mmol) y MeCN (2 ml, 38,3 mmol) y se agitó durante 10 min. Se añadió CuTMEDA (10,99 mg, 0,024 mmol), se sonicó y se agitó durante 10 min. se añadió ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (40,2 mg, 0,237 mmol) y la reacción se agitó a 35 °C durante 24 h. La mezcla se concentró a presión reducida y después el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 24 g, MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona (25 mg, 37 %) en forma de un sólido de color castaño; Tr 1,94 min; m/z 547 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,16 - 7,07 (2H, m), 7,07 - 6,98 (1H, m), 6,98 - 6,92 (1H, m), 5,75 - 5,68 (1H, m), 4,42 - 4,28 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,46 - 3,36 (1H, m), 3,28 (3H, s), 2,64 - 2,52 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,37 - 2,27 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,20 - 1,95 (5H, m), 1,77 (2H, d, J = 11,6 Hz), 1,49 - 1,26 (2H, m), 1,20 - 1,07 (1H, m); HPLC quiral (Diacel Chiralpak IA, 5 μm, 4,6 x 250 mm, método de 30 min, 1,0 ml/min, EtOH al 30 % isocrático en isohexano (TFA al 0,2 %): TR = 7,58 min, >99 % de @ 254 nm.

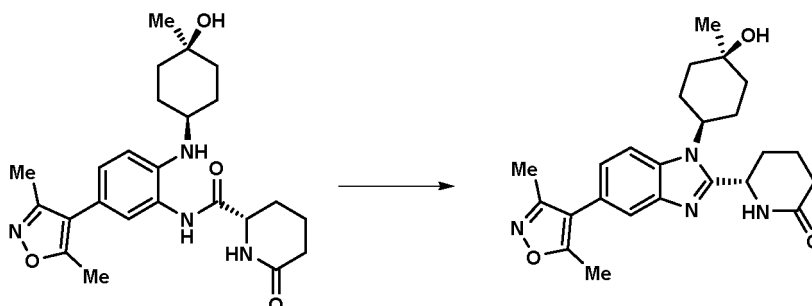
40 **Ejemplo 156:** (S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona

**(S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)fenil)-6-oxopiperidin-2-carboxamida**



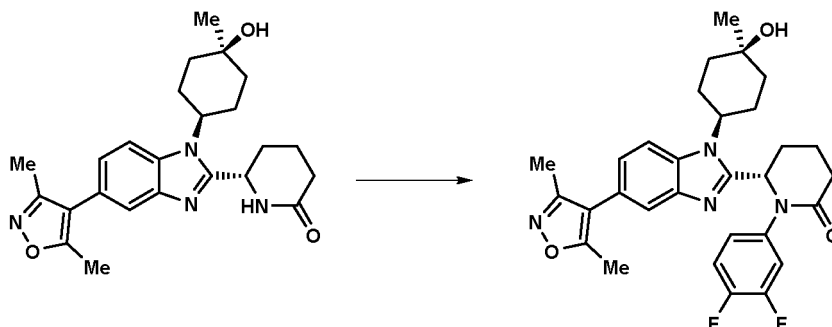
Se añadió HATU (900 mg, 2,367 mmol) a una solución agitada de TEA (0,35 ml, 2,51 mmol), ácido (S)-6-oxopiperidin-2-carboxílico (350 mg, 2,445 mmol) y el **Intermedio C24** (710 mg, 2,206 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con salmuera (100 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 40 g, THF al 50-100 %/DCM) y después se trituró en éter dietílico para proporcionar (S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((1S,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)fenil)-6-oxopiperidin-2-carboxamida (822 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 1,62 min; m/z 441 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1S,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona**



Se calentó (S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((1S,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)fenil)-6-oxopiperidin-2-carboxamida (800 mg, 1,780 mmol) a 80 °C en ácido acético (20 ml) durante 4 h. El ácido acético se retiró a presión reducida y después el residuo se disolvió en DCM:MeOH:dietilamina (25 ml, 8:1:1) y se concentró sobre gel de sílice suelto. El silicato se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 40 g, DCM al 15-75 %/THF) y después se trituró en éter dietílico para proporcionar (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1S,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (480 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 1,26 min; m/z 423 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO) δ: 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 5,12 - 5,00 (m, 1H), 4,50 - 4,36 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 2,71 - 2,54 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,31 - 2,24 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,17 - 2,03 (m, 1H), 1,92 - 1,49 (m, 9H), 1,21 (s, 3H).

**(S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1S,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona**

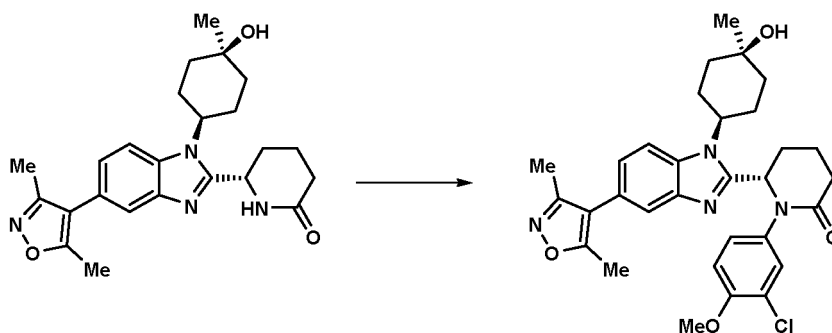


CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol), (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1S,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (70 mg, 0,166 mmol), ácido (3,4-difluorofenil)borónico (30 mg, 0,190 mmol) y DBU (27 µl, 0,179 mmol) se calentaron a 70 °C en acetonitrilo (2 ml) durante 18 h. La mezcla se concentró sobre gel de sílice suelto. El silicato se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, THF al 0-50 %/DCM) y después se purificó adicionalmente sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 1-4 %/DCM) para proporcionar

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*s*,4*R*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (35 mg, 37 %) en forma de un sólido de color blanquecino; los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quirral (Método general A); Tr 1,82 min; m/z 535 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 7,08 - 6,99 (m, 1H), 5,75 - 5,70 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,41 - 4,28 (m, 1H), 2,64 - 2,52 (m, 2H), 2,48 - 2,31 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,10 - 1,90 (m, 2H), 1,84 - 1,43 (m, 6H), 1,18 (s, 3H), 1,07 - 0,91 (m, 1H).

**Ejemplo 157:** (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*s*,4*R*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona

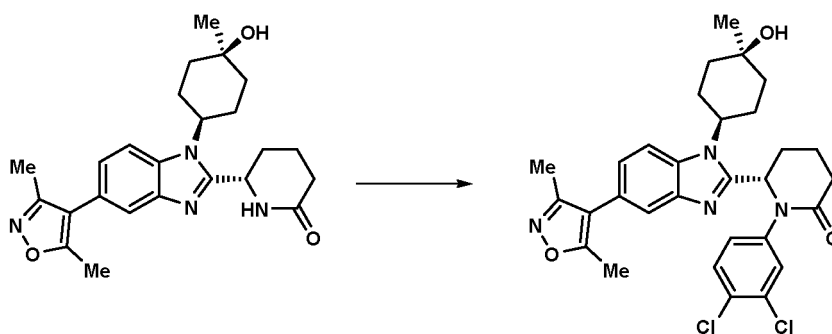
(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*s*,4*R*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona



CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol), (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*s*,4*R*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (70 mg, 0,166 mmol), ácido (3-cloro-4-metoxifenil)borónico (35 mg, 0,188 mmol) y DBU (27 µl, 0,179 mmol) se calentaron a 70 °C en acetonitrilo (2 ml) durante 18 h. La mezcla se concentró sobre gel de sílice suelto. El silicato se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, THF al 0-50 %/DCM) y después se purificó adicionalmente sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 1-4 %/DCM) para proporcionar (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*s*,4*R*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (25 mg, 0,042 mmol, rendimiento del 25,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 1,79 min; m/z 563 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,8; 2,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,74 - 5,65 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,40 - 4,27 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,62 - 2,52 (m, 2H), 2,48 - 2,29 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,11 - 1,93 (m, 2H), 1,84 - 1,72 (m, 1H), 1,72 - 1,64 (m, 1H), 1,63 - 1,44 (m, 4H), 1,18 (s, 3H), 0,97 - 0,84 (m, 1H).

**Ejemplo 158:** (S)-1-(3,4-diclorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*s*,4*R*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona

(S)-1-(3,4-diclorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*s*,4*R*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona



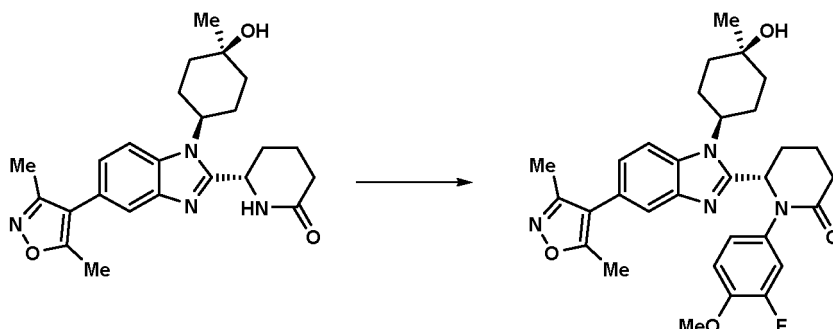
CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol), (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*s*,4*R*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (70 mg, 0,166 mmol), ácido (3,4-diclorofenil)borónico (35 mg, 0,183 mmol) y DBU (27 µl, 0,179 mmol) se calentaron a 70 °C en acetonitrilo (2 ml) durante 18 h. La mezcla se concentró sobre gel de sílice suelto. El silicato se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, THF al 0-50 %/DCM) y después se purificó adicionalmente sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 1,5-4 %/DCM) para proporcionar (S)-1-(3,4-diclorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*s*,4*R*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (19 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 2,01 min; m/z 567 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,7; 2,4 Hz, 1H), 5,81 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,42 - 4,31 (m, 1H), 2,66 - 2,53 (m, 3H), 2,49 - 2,42 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,39 - 2,32 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,10 - 1,89 (m, 2H), 1,84 - 1,74 (m, 1H), 1,74 - 1,66 (m, 1H), 1,66 -

1,46 (m, 4H), 1,19 (s, 3H), 1,07 - 0,95 (m, 1H).

**Ejemplo 159:** (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona

5

**(S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona**



10

CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol), (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (70 mg, 0,166 mmol), ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (32 mg, 0,188 mmol) y DBU (27  $\mu$ l, 0,179 mmol) se calentaron a 70 °C en acetonitrilo (2 ml) durante 18 h. La mezcla se concentró sobre gel de sílice suelto. El silicato se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, THF al 0-50 %/DCM) y después se purificó adicionalmente sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 1,5-4 %/DCM) para proporcionar (S)-6-(5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona (18 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 1,72 min; m/z 547 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO)  $\delta$ : 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 12,8; 2,4 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 9,2 Hz, 1H), 6,95 (ddd, J = 8,8, 2,4, 1,2 Hz, 1H), 5,69 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,40 - 4,27 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,62 - 2,53 (m, 2H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,41 - 2,28 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,10 - 1,96 (m, 2H), 1,84 - 1,42 (m, 6H), 1,18 (s, 3H), 1,00 - 0,79 (m, 1H).

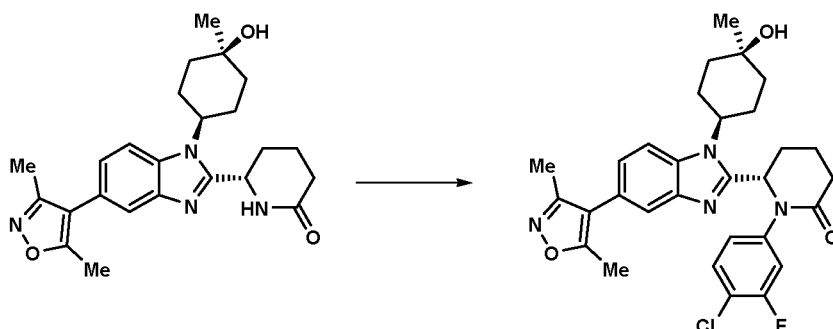
15

20

**Ejemplo 160:** (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona

25

**(S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona**



30

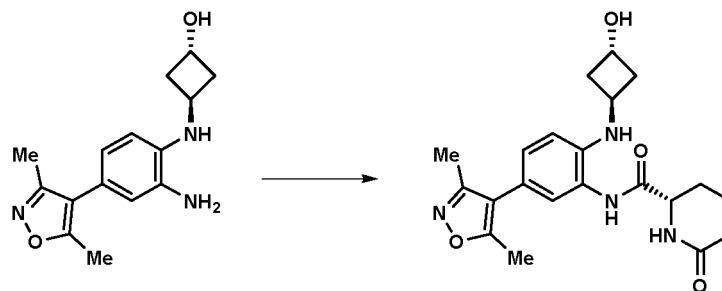
CuTMEDA (10 mg, 0,022 mmol), (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (70 mg, 0,166 mmol), ácido (4-cloro-3-fluorofenil)borónico (32 mg, 0,184 mmol) y DBU (27  $\mu$ l, 0,179 mmol) se calentaron a 70 °C en acetonitrilo (2 ml) durante 18 h. La mezcla se concentró sobre gel de sílice suelto. El silicato se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, THF al 0-50 %/DCM) y después se purificó adicionalmente sobre el Companion (columna de 4 g, MeOH al 1,5-4 %/DCM) para proporcionar ((S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (20 mg, 21 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 1,93 min; m/z 551 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO)  $\delta$ : 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 8,6 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 10,9; 2,3 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,5; 1,6 Hz, 1H), 7,08 (ddd, J = 8,7, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 5,79 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,37 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 3H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,40 - 2,32 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,10 - 1,89 (m, 2H), 1,84 - 1,44 (m, 6H), 1,19 (s, 3H), 1,08 - 0,98 (m, 1H).

35

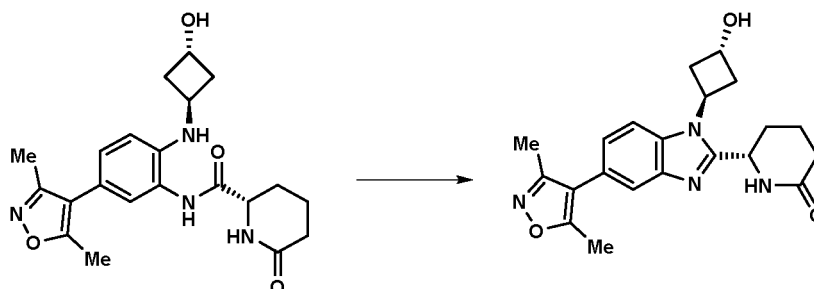
40

**Ejemplo 161:** (S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,3S)-3-hidroxiciclo butil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona

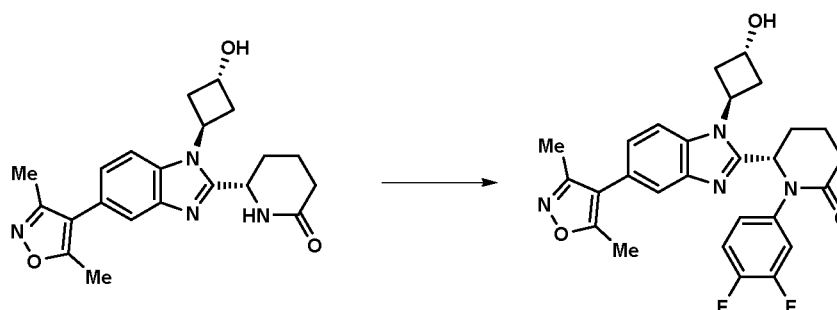
45

**(S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((1*r*,3*S*)-3-hidroxiciclobutil)amino)fenil)-6-oxopiperidin-2-carboxamida**

- 5 Se añadió TEA (3,06 ml, 21,95 mmol) a una solución de (1*r*,3*r*)-((2-amino-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)amino)ciclobutanol (2 g, 7,32 mmol), ácido (S)-6-oxopiperidin-2-carboxílico (1,152 g, 8,05 mmol) y HATU (3,06 g, 8,05 mmol) en DMF (20 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró en el evaporador rotatorio para retirar la mayor parte de la DMF. El residuo suelto se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). La fase orgánica se recogió mediante un cartucho de separación de fases y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite viscoso de color naranja. El material en bruto se purificó por cromatografía (80 g de sílice, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente). Las fracciones del producto se concentraron al vacío para proporcionar (S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((1*r*,3*S*)-3-hidroxiciclobutil)amino)fenil)-6-oxopiperidin-2-carboxamida (587 mg, 20 %) en forma de un sólido/espuma pegajosa de color pardo/amarillo; Tr 1,38 min; m/z 399 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(((1*r*,3*S*)-3-hidroxiciclobutil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona**

- 20 Se disolvió (S)-N-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(((1*r*,3*S*)-3-hidroxiciclobutil)amino)fenil)-6-oxopiperidin-2-carboxamida (585 mg, 1,468 mmol) en ácido acético (2 ml) y se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (12 g de sílice, metanol al 0-10 % en DCM, elución en gradiente). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar la (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(((1*r*,3*S*)-3-hidroxiciclobutil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona en bruto (950 mg) en forma de un sólido de color pardo claro; Tr 1,18 min; m/z 381 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

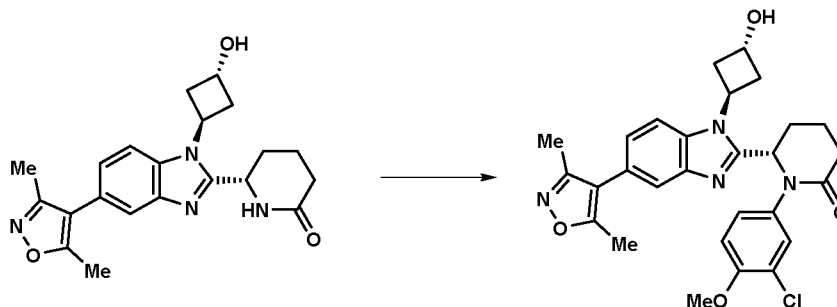
**(S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(((1*r*,3*S*)-3-hidroxiciclobutil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona**

- 30 Se añadió DBU (83 µl, 0,552 mmol) a una solución de (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(((1*r*,3*S*)-3-hidroxiciclobutil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (200 mg, 0,526 mmol), CuTMEDA (36,6 mg, 0,079 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)borónico (91 mg, 0,578 mmol) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 40 °C, y después se concentró a presión reducida. Se añadieron DCM y sílice y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto (adsorbido en sílice) se purificó por cromatografía (12 g de sílice, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(((1*r*,3*S*)-3-hidroxiciclobutil)-1*H*-

benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (97 mg, 36 %) en forma de un vidrio de color amarillo claro que se raya para dar un sólido cristalino; Tr 1,70 min; m/z 493 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO) δ: 7,81 - 7,69 (m, 2H), 7,40 (ddd, J = 12,0, 7,4, 2,5 Hz, 1H), 7,33 (dt, J = 10,7, 9,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,68 (dd, J = 5,4; 4,0 Hz, 1H), 5,37 - 5,24 (m, 2H), 4,54 (s, 1H), 2,98 (dt, J = 12,8, 7,8 Hz, 1H), 2,86 (dt, J = 15,0, 7,7 Hz, 1H), 2,60 - 2,46 (m, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,91 - 1,71 (m, 2H).

**Ejemplo 162:** (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,3*S*)-3-hidroxiciclobutil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona

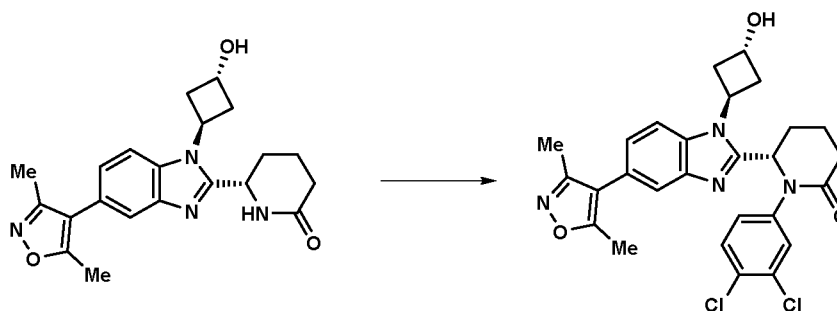
10 **(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,3*S*)-3-hidroxiciclobutil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona**



15 Se añadió DBU (83 µl, 0,552 mmol) a una solución de (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,3*S*)-3-hidroxiciclobutil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (200 mg, 0,526 mmol), CuTMEDA (36,6 mg, 0,079 mmol) y ácido (3-cloro-4-metoxifenil)borónico (108 mg, 0,578 mmol) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 40 °C, y después se concentró a presión reducida. Se añadieron DCM y sílice y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto (adsorbido en sílice) se purificó por cromatografía (12 g de sílice, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) y se sonicó con éter (retirando el disolvente al vacío) para proporcionar (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,3*S*)-3-hidroxiciclobutil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (52 mg, 17 %) en forma de un sólido de color amarillo claro; Tr 1,69 min; m/z 521 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO) δ: 7,80 - 7,69 (m, 2H), 7,38 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,64 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 5,36 - 5,27 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,98 (dt, J = 12,7, 7,7 Hz, 1H), 2,84 (dt, J = 14,9, 7,7 Hz, 1H), 2,60 - 2,35 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,88 (s, 1H), 1,77 (s, 1H),

**Ejemplo 163:** (S)-1-(3,4-diclorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,3*S*)-3-hidroxiciclobutil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona

30 **(S)-1-(3,4-diclorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,3*S*)-3-hidroxiciclobutil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona**

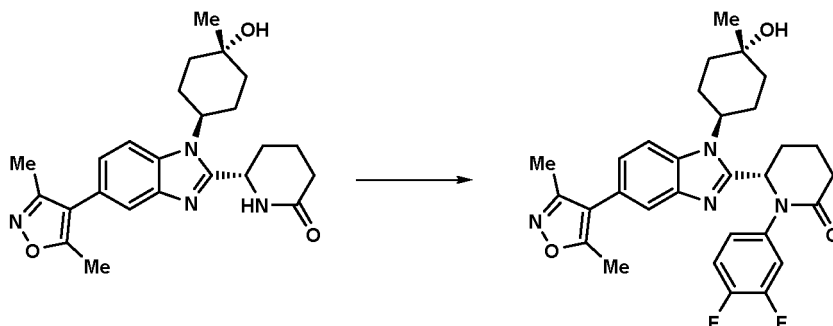


35 Se añadió DBU (83 µl, 0,552 mmol) a una solución de (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,3*S*)-3-hidroxiciclobutil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (200 mg, 0,526 mmol), CuTMEDA (36,6 mg, 0,079 mmol) y ácido (3,4-diclorofenil)borónico (110 mg, 0,578 mmol) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 40 °C, y después se concentró a presión reducida. Se añadieron DCM y sílice y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto (adsorbido en sílice) se purificó por cromatografía (12 g de sílice, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) y se sonicó con éter (retirando el disolvente al vacío) para proporcionar (S)-1-(3,4-diclorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,3*S*)-3-hidroxiciclobutil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (71 mg, 25 %) en forma de un sólido de color amarillo claro; Tr 1,90 min; m/z 525 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO) δ: 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,22 (ddd, J = 21,6, 8,6, 2,0 Hz, 2H), 5,74 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 5,32 (c, J = 8,7 Hz, 2H), 4,55 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 2,99 (dt, J = 12,6, 7,7 Hz, 1H), 2,87 (dt, J = 12,5, 7,6 Hz, 1H), 2,63 - 2,45 (m, 2H), 2,44 - 2,35 (m, 5H), 2,27 - 2,21 (m, 5H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,85 - 1,75 (m, 1H).



**Ejemplo 164:** (S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona

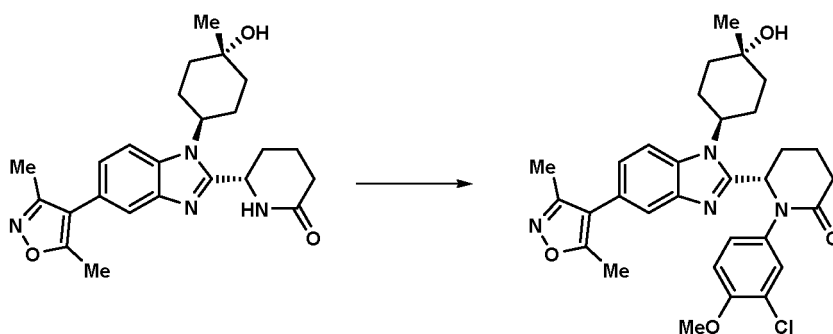
5 (S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona



10 Se añadió CuTMEDA (13,79 mg, 0,030 mmol) a una solución de (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(trans-(1*r*,4*S*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (96,5 mg, 0,228 mmol), ácido (3,4-difluorofenil)borónico (54,1 mg, 0,343 mmol) y DBU (0,038 ml, 0,251 mmol) en acetonitrilo (3,0 ml, 57,4 mmol) y se calentaron a 70 °C durante 6 h. Se añadió ácido (3,4-difluorofenil)borónico (20 mg) y la agitación se continuó a la misma temperatura durante 16 h más. La mezcla se concentró sobre gel de sílice suelto. El silicato se purificó por  
15 cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, 1-3 %; isocrático al 3 % y después MeOH al 10 %/DCM) para proporcionar (S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (56 mg, 44 %) en forma de un sólido de color pardo-amarillo; Tr 1,84 min; m/z 535 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (ddd, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 1H), 5,80 - 5,76 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,41 - 4,28 (m, 1H), 2,64 - 2,52 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,39 - 2,30 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,21 - 2,07 (m, 2H), 2,06 - 1,92 (m, 2H), 1,83 - 1,72 (m, 2H),  
20 1,70 - 1,56 (m, 4H), 1,32 (s, 3H), 1,15 (dd, J = 12,8, 8,8 Hz, 1H).

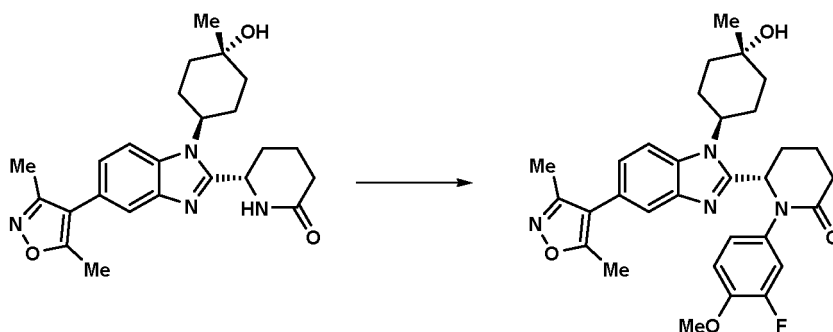
**Ejemplo 165:** (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona

25 (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona



30 Se añadió CuTMEDA (13,79 mg, 0,030 mmol) a una solución de ácido (3-cloro-4-metoxifenil)borónico (63,9 mg, 0,343 mmol), (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(trans-(1*r*,4*S*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (96,5 mg, 0,228 mmol) y DBU (0,038 ml, 0,251 mmol) en acetonitrilo (3,0 ml, 57,4 mmol), se calentaron a 70 °C durante 6 h, después se añadió más cantidad de ácido (3-cloro-4-metoxifenil)borónico (20 mg) y la agitación se continuó durante 22 h. Se añadió CuTMEDA (14 mg) y la reacción se calentó durante 3 h más. La mezcla se concentró sobre gel de sílice suelto. El silicato se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, 1-3 %; isocrático y después MeOH al 10 %/DCM) para proporcionar (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetil  
35 isoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (52,7 mg, 39 %) en forma de un sólido de color pardo-amarillo; Tr 1,81 min; m/z 564 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,71 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,8; 2,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,74 (t, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,40 - 4,29 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,61 - 2,52 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,38 - 2,30 (m, 1H), 2,26 - 2,13 (m+s, 1H), 2,11 - 1,96 (m, 3H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,74 - 1,64 (m, 4H), 1,63 - 1,54 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,09 - 1,01 (m, 1H).

45 **Ejemplo 166:** (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona

**(S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona**

5

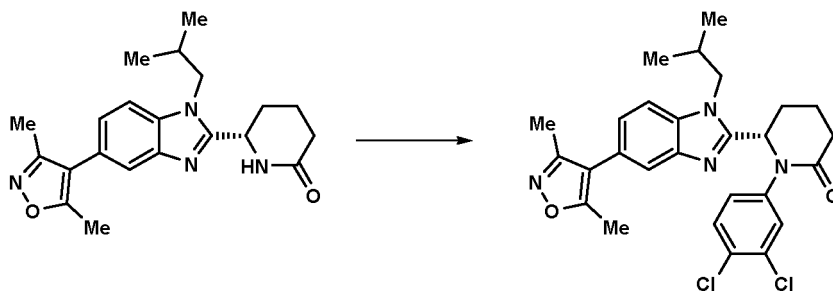
Se añadió CuTMEDA (13,79 mg, 0,030 mmol) a una solución de ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (58,2 mg, 0,343 mmol), ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (58,2 mg, 0,343 mmol) y DCM (0,30 ml, 4,66 mmol) en acetonitrilo (3,0 ml, 57,4 mmol) y se calentaron a 70 °C durante 6 h. Se añadió ácido 3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (20 mg) después de 6 h de calentamiento, después la mezcla se agitó durante 22 h a la misma temperatura antes de que se añadiera más cantidad de CuTMEDA (14 mg) y la reacción se calentó durante 3 h más. La mezcla se concentró sobre gel de sílice suelto. El silicato se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, MeOH al 1-3 %/DCM después isocrático y hasta MeOH al 10 %) para proporcionar (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona (52 mg, 40 %) en forma de un sólido de color beige; los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quirál (Método general C); Tr 1,71 min; *m/z* 507 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,71 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 12,7; 2,4 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,96 (ddd, *J* = 2,4, 1,1 Hz, 1H), 5,72 (t, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,39 - 4,27 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,57 - 2,52 (m, 1H), 2,47 - 2,29 (m+s, 5H), 2,28 - 2,16 (m+s, 4H), 2,14 - 1,96 (m, 3H), 1,84 - 1,67 (m, 4H), 1,62 - 1,56 (m, 2H), 1,34-1,29 (s, 3H), 1,02 (m, 1H).

10

15

20

**Ejemplo 167:** (S)-1-(3,4-diclorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-isobutil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona

**(S)-1-(3,4-diclorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-isobutil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona**

25

Se añadió DBU (86 µl, 0,573 mmol) a una solución de (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-isobutil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (200 mg, 0,546 mmol), CuTMEDA (38,0 mg, 0,082 mmol) y ácido (3,4-diclorofenil)borónico (115 mg, 0,600 mmol) en acetonitrilo (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 40 °C y después se concentró a presión reducida. Se añadieron DCM y sílice y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto (adsorbido en sílice) se purificó por cromatografía (12 g de sílice, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se sonicó con éter y el sólido se recogió por filtración para dar (S)-1-(3,4-diclorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-isobutil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (49 mg, 17 %) en forma de un sólido de color beige claro; Tr 2,37 min; *m/z* 511 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,71 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 12,7; 2,4 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,96 (ddd, *J* = 2,4, 1,1 Hz, 1H), 5,72 (t, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,39 - 4,27 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,57 - 2,52 (m, 1H), 2,47 - 2,29 (m+s, 5H), 2,28 - 2,16 (m+s, 4H), 2,14 - 1,96 (m, 3H), 1,84 - 1,67 (m, 4H), 1,62 - 1,56 (m, 2H), 1,34-1,29 (s, 3H), 1,02 (m, 1H).

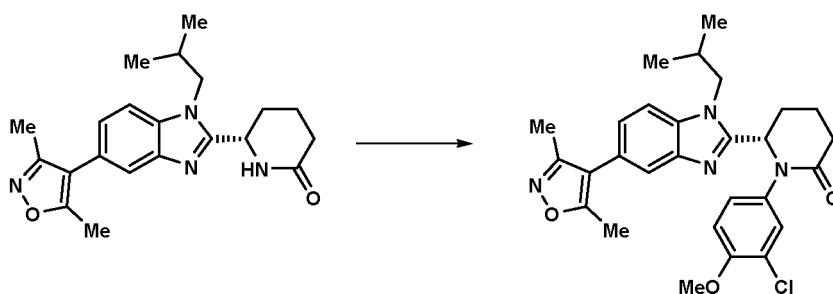
30

35

40

**Ejemplo 168:** (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-isobutil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona

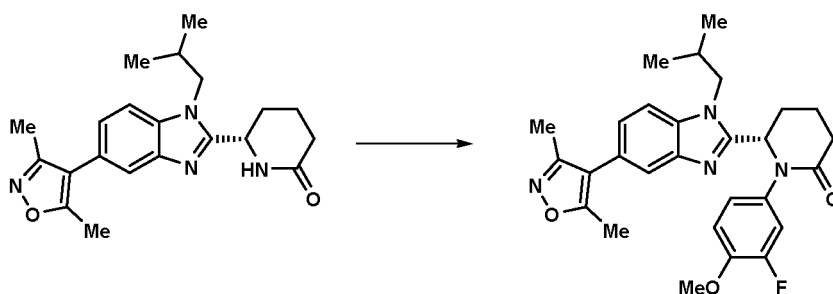
**(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-isobutil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona**



Se añadió DBU (86  $\mu$ l, 0,573 mmol) a una solución de (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (200 mg, 0,546 mmol), CuTMEDA (38,0 mg, 0,082 mmol) y ácido (3-cloro-4-metoxifenil)borónico (112 mg, 0,600 mmol) en acetonitrilo (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 40 °C y después se concentró a presión reducida. Se añadieron DCM y sílice y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se pre-adsorbido en sílice y se purificó por cromatografía (12 g de sílice, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) y finalmente se sonicó con éter dietílico (retirando el disolvente al vacío) para proporcionar (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (55 mg, 19 %) en forma de un sólido de color rosa claro/púrpura; Tr 2,14 min; m/z 507 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : Tr 2,14 min; m/z 547 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,73 (dd, J = 1,6; 0,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,4; 0,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4; 1,6 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,8; 2,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,51 (dd, J = 5,6; 3,1 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 14,6; 6,8 Hz, 1H), 3,89 - 3,73 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,17 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,10 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,95 - 1,79 (m, 1H), 1,77 - 1,70 (m, 1H), 1,62 (s, 1H), 0,75 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,48 (d, J = 6,6 Hz, 3H),

**Ejemplo 169:** (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona

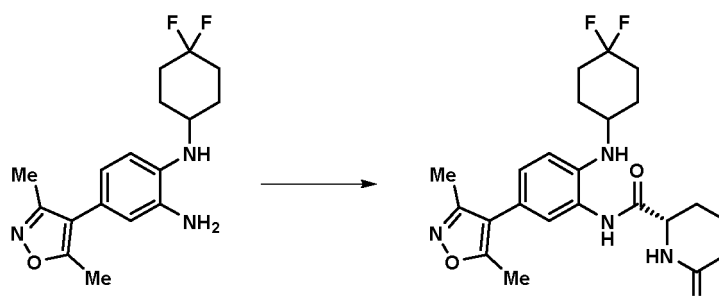
**(S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona**



Se añadió DBU (86  $\mu$ l, 0,573 mmol) a una solución de (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (200 mg, 0,546 mmol), CuTMEDA (38,0 mg, 0,082 mmol) y ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (102 mg, 0,600 mmol) en acetonitrilo (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 40 °C y después se concentró a presión reducida. Se añadieron DCM y sílice y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto (adsorbido en sílice) se purificó por cromatografía (12 g de sílice, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) y se sonicó con éter (retirando el disolvente al vacío) para proporcionar (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona (27 mg, 10 %) en forma de un sólido de color rosa claro/púrpura; los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral (Método general F); Tr 2,06 min; m/z 491 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ :  $\delta$  7,73 (dd, J = 1,6, 0,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,4; 0,6 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,3; 1,6 Hz, 1H), 7,11 - 6,90 (m, 3H), 5,49 (dd, J = 5,5; 3,1 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 14,5; 6,7 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 14,5; 8,7 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,56 (dd, J = 13,4; 5,2 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,15 - 1,97 (m, 2H), 1,95 - 1,79 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 0,76 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,48 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

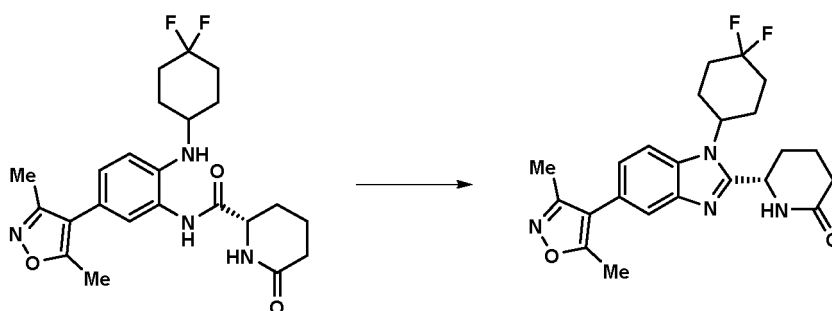
**Ejemplo 170:** (S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona

**(S)-N(2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-6-oxopiperidin-2-carboxamida**



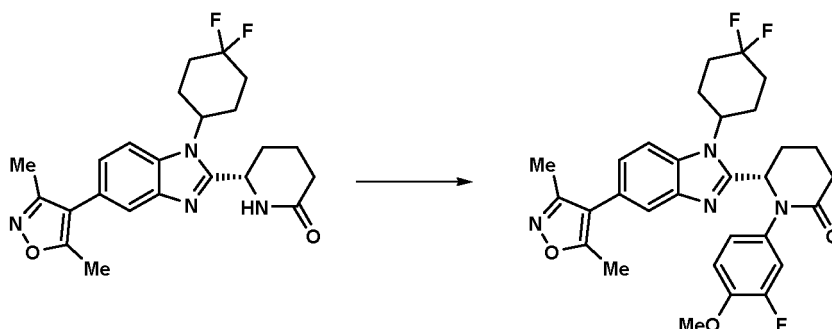
5 Se añadió HATU (1,4 g, 3,68 mmol) a una solución agitada de TEA (0,6 ml, 4,30 mmol), ácido (S)-6-oxopiperidin-2-carboxílico (500 mg, 3,49 mmol) y el **Intermedio C12** (1,0 g, 3,11 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 40 g, THF al 0-25 %/DCM) y se trituró en éter dietílico para proporcionar (S)-*N*-(2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-6-oxopiperidin-2-carboxamida (1,5 g, 97 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 1,94 min; m/z 447 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

10 **(S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona**



15 Se calentó (S)-*N*-(2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-6-oxopiperidina -2-carboxamida (1,5 g, 3,02 mmol) a 80 °C en ácido acético (25 ml) durante 18 h. Los disolventes se retiraron a presión reducida y después el residuo se disolvió en DCM:MeOH:DEA (20:2,5:2,5, 25 ml) y se concentró sobre gel de sílice suelto. El silicato se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 40 g, THF al 15-75 %/DCM) y después se trituró en éter dietílico para proporcionar (S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (878 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 1,78 min; m/z 429 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

20 **(S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona**

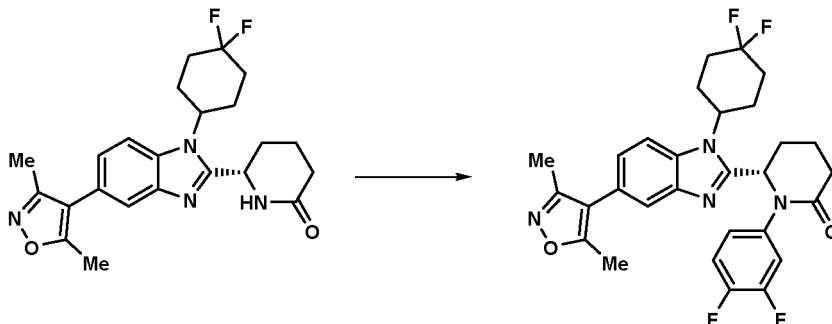


25 Se añadió CuTMEDA (55 mg, 0,118 mmol) a una suspensión de (S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (100 mg, 0,233 mmol) en piridina (5 ml) y después se agitó a 40 °C durante 15 minutos. Se añadió ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (100 mg, 0,588 mmol) y después la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y después se lavó con agua (3 x 25 ml) y salmuera saturada (25 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, THF al 0-25 %) y después se trituró en éter dietílico para proporcionar (S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona (106 mg, 81 %) en forma de un sólido de color blanco; los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral (Método general B); Tr 2,18 min; m/z 597 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 12,7; 2,4 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 9,2 Hz, 1H), 6,95 (ddd, J = 8,8, 2,4, 1,2 Hz, 1H), 5,76 - 5,60 (m, 1H), 4,74 - 4,56 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,63 -

2,52 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,39 - 2,26 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,24 - 1,85 (m, 8H), 1,83 - 1,73 (m, 1H), 1,30 - 1,18 (m, 1H).

**Ejemplo 171:** (S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-ona

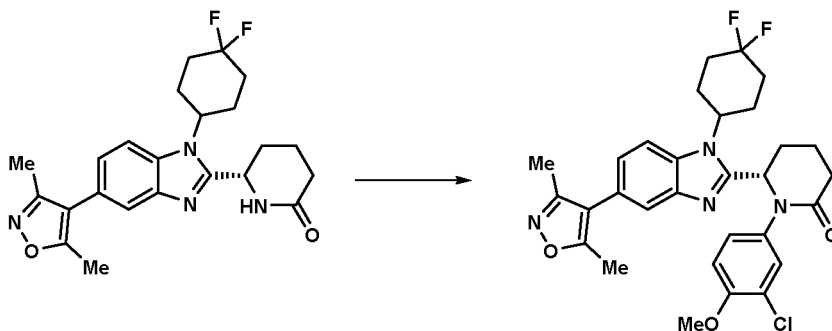
**(S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-ona**



Se añadió CuTMEDA (28 mg, 0,060 mmol) a una solución agitada de (S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (50 mg, 0,116 mmol) y DBU (35  $\mu$ l, 0,232 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y después la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió ácido (3,4-difluorofenil)borónico (35 mg, 0,222 mmol) y después la mezcla se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla se concentró sobre sílice suelta a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, THF al 5-25 %/DCM) para proporcionar (S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-ona (35 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 2,27 min; m/z 541 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,43 - 7,29 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 7,11 - 6,97 (m, 0H), 5,79 - 5,67 (m, 1H), 4,75 - 4,56 (m, 1H), 2,67 - 2,52 (m, 2H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,40 - 2,26 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,23 - 2,03 (m, 5H), 2,03 - 1,90 (m, 2H), 1,85 - 1,73 (m, 1H), 1,44 - 1,30 (m, 1H),

**Ejemplo 172:** (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona

**(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona**



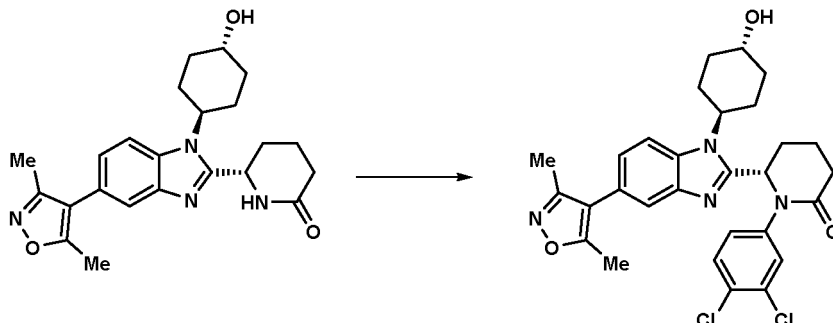
Se añadió CuTMEDA (50 mg, 0,108 mmol) a una suspensión de (S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (75 mg, 0,175 mmol) en piridina (5 ml) y después se agitó a 40 °C durante 15 minutos. Se añadió ácido (3-cloro-4-metoxifenil)borónico (100 mg, 0,536 mmol) y después la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y después se lavó con agua (3 x 25 ml) y salmuera saturada (25 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre el Companion (columna de 12 g, THF al 0-25 %) y después se trituró en éter dietílico para proporcionar (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (35 mg, 0,060 mmol, rendimiento del 34,4 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 2,26 min; m/z 569 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,8; 2,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,74 - 5,67 (m, 1H), 4,74 - 4,58 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,65 - 2,53 (m, 2H), 2,45 - 2,25 (m, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,23 - 1,98 (m, 6H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,85 - 1,74 (m, 1H), 1,30 - 1,13 (m, 1H).

**Ejemplo 173:** (S)-1-(3,4-diclorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1*H*-

benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona

**(S)-1-(3,4-diclorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona**

5



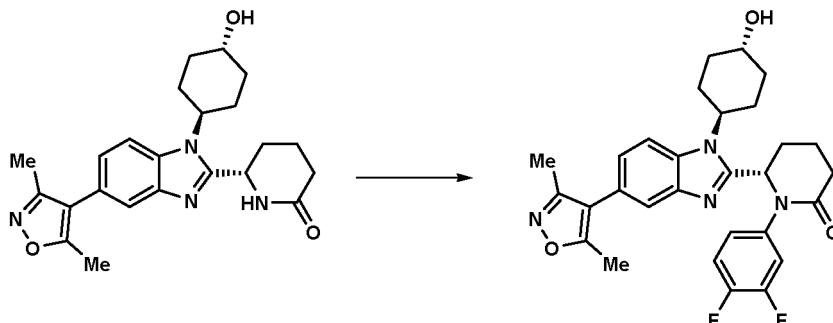
A un vial de centelleo que contenía (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (157 mg, 0,384 mmol) en piridina (3 ml) se le añadió CuTMEDA (89 mg, 0,192 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 15 minutos, después se añadió ácido (3,4-diclorofenil)borónico (183 mg, 0,961 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 80 °C durante 48 h. Tr 1,86 min; m/z 521 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,27 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 7,04 (ddd, J = 9,1, 4,0, 1,9 Hz, 1H), 5,80 - 5,73 (m, 1H), 4,71 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 3,74 - 3,53 (m, 1H), 2,63 - 2,50 (m, 2H), 2,40 (m, 5H), 2,23 (m, 6H), 2,03 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 2,01 - 1,91 (m, 2H), 1,86 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,81 - 1,65 (m, 1H), 1,35 (m, 4H).

15

**Ejemplo 174:** (S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona

**(S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona**

20



A un vial de centelleo que contenía (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (157 mg, 0,384 mmol) en piridina (3 ml) se le añadió CuTMEDA (89 mg, 0,192 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 15 minutos, después se añadió ácido (3,4-difluorofenil)borónico (152 mg, 0,961 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 80 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con porciones adicionales de agua (2 x 10 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía (4 g de sílice, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (54 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanquecino; los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral (Método general D); Tr 1,86 min; m/z 521 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,27 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 7,04 (ddd, J = 9,1, 4,0, 1,9 Hz, 1H), 5,80 - 5,73 (m, 1H), 4,71 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 3,74 - 3,53 (m, 1H), 2,63 - 2,50 (m, 2H), 2,40 (m, 5H), 2,23 (m, 6H), 2,03 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 2,01 - 1,91 (m, 2H), 1,86 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,81 - 1,65 (m, 1H), 1,35 (m, 4H).

25

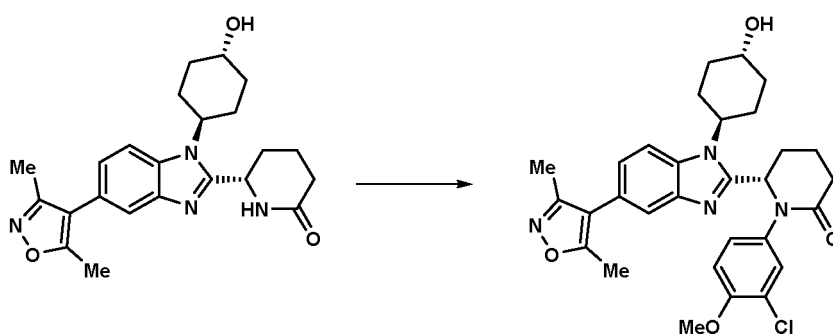
30

35

**Ejemplo 175:** (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona

40

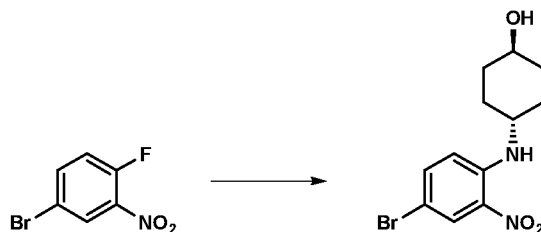
**(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona**



A un vial de centelleo que contenía (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (157 mg, 0,384 mmol) en piridina (3 ml) se le añadió CuTMEDA (89 mg, 0,192 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 15 minutos, después se añadió ácido (3,4-diclorofenil)borónico (183 mg, 0,961 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 80 °C durante 48 h.

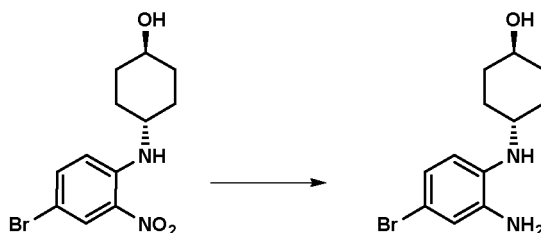
**Ejemplo 176:** (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(1-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-5-(5-(hidroximetil)-3-metilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

**Trans-(1r,4r)-4-((4-bromo-2-nitrofenil)amino)ciclohexanol**



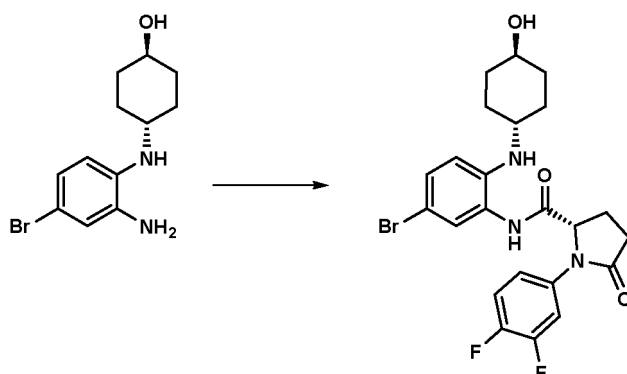
Se calentaron a reflujo 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (2,85 ml, 23,14 mmol), *trans*-(1r,4r)-4-aminociclohexanol (4,00 g, 34,7 mmol) y TEA (6,45 ml, 46,3 mmol) en THF (83 ml, 1018 mmol) durante 48 h. La reacción se enfrió a TA, después los disolventes se evaporaron al vacío, el residuo de color naranja se repartió entre EtOAc (100 ml) y DCM (100 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (100 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con más cantidad de DCM (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La solución se concentró sobre gel de sílice suelto. El silicato se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 80 g, EtOAc al 0-100 %/isohexano para proporcionar *trans*-(1r,4r)-4-((4-bromo-2-nitrofenil)amino)ciclohexanol (5,79, 78 %) que se aisló en forma de un sólido de color naranja; Tr 2,22 min; m/z 316 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**Trans-(1r,4r)-4-((2-amino-4-bromofenil)amino)ciclohexanol**



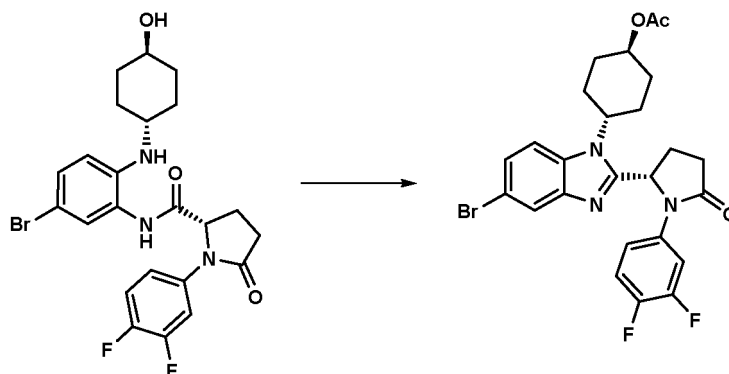
Se disolvieron *trans*-(1r,4r)-4-((4-bromo-2-nitrofenil)amino)ciclohexanol (5,79 g, 18,37 mmol) e hidróxido de amonio (11,45 ml, 294 mmol) en THF (175 ml, 2131 mmol) y AGUA (174 ml, 9682 mmol), se añadió DITIONATO SÓDICO (37,9 g, 184 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío para dar *trans*-(1r,4r)-4-((2-amino-4-bromofenil)amino)ciclohexanol (3,87 g, 72 %) en forma de un sólido de color rosa; Tr 1,16 min; m/z 285 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(S)-N-(5-bromo-2-((trans-(1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)amino)fenil)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida**



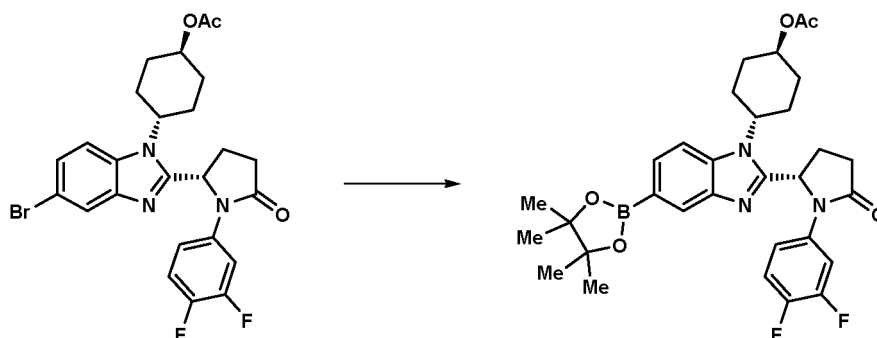
5 Se añadió DIPEA (1,646 ml, 9,42 mmol) a una solución de *trans*-(1*r*,4*r*)-4-((2-amino-4-bromofenil)amino)ciclohexanol (1,8 g, 6,31 mmol), ácido (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (1,0 g, 4,15 mmol) y HATU (1,863 g, 4,90 mmol) en DMF (12,55 ml, 162 mmol). La solución de color pardo se agitó a TA durante 15 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y después las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml) y con salmuera (100 ml) y se concentró al vacío para dar un aceite en bruto de color oscuro (3,3 g), que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre el Companion (columna de 40 g, MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar (S)-N-(5-bromo-2-((*trans*-(1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)amino)fenil)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (1,36 g, 68 %) en forma de una espuma de color gris-púrpura; Tr 1,98 min; m/z 508 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

10 **acetato de *trans*-(1*r*,4*r*)-4-(5-bromo-2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)ciclohexilo**



15 Se disolvió (S)-N-(5-bromo-2-((*trans*-(1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)amino)fenil)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamida (1,36 g, 2,68 mmol) en ácido acético (10,72 ml, 187 mmol) y se agitó a 70 °C durante 72 h. La reacción se enfrió a TA y se concentró al vacío. El aceite en bruto de color pardo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre el Companion (4 g, DCM/MeOH: 100/0 a 90/10). Las fracciones pertinentes se concentraron y el residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre un separador de capas de fases y se concentró al vacío para dar (S)-5-(5-bromo-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona (365 mg, 26 %) que se aisló en forma de un sólido de color beige; Tr 2,36 min; m/z 534 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

25 **acetato de *trans*-(1*r*,4*r*)-4-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)ciclohexilo 1555-88**

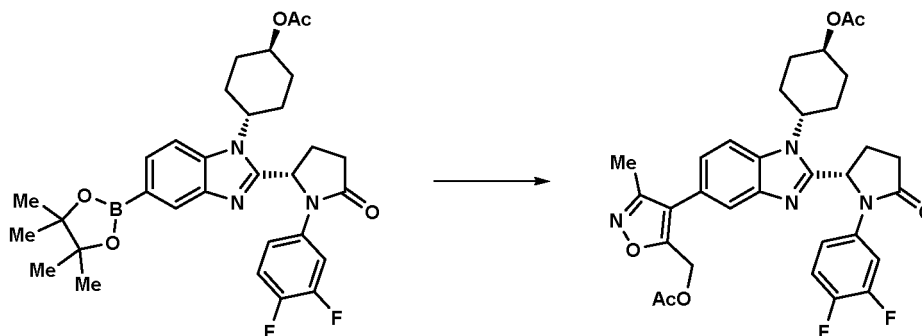


30



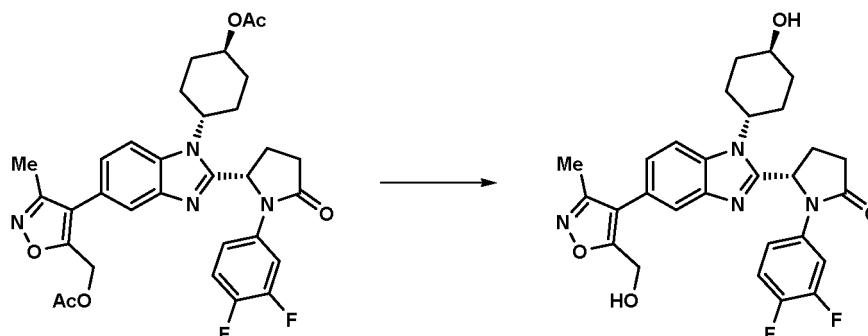
A una solución de acetato de *trans*-(1*r*,4*r*)-4-(5-bromo-2-((*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)ciclohexilo (0,345 g, 0,648 mmol) y *bis*-(pinacolato)diboro (0,247 g, 0,972 mmol) en 1,4-dioxano (5,40 ml, 0,648 mmol) se le añadieron dicarbonato potásico (0,204 g, 2,074 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,045 g, 0,062 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno, se calentó a 85 °C durante 2 h y después se enfrió a TA y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 12 g, AcOEt al 0-100 %/DCM) para proporcionar acetato de *trans*-(1*r*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)ciclohexilo (0,244 g, 60 %) en forma de un sólido de color pardo; Tr 2,45 min; m/z 580 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

10 acetato de (4-(1-(*trans*-(1*r*,4*S*)-4-acetoxiciclohexil)-2-((*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-3-metilisoxazol-5-il)metilo



15 Una mezcla de agua (0,293 ml, 16,26 mmol) y acetato de *trans*-(1*r*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)ciclohexilo (0,244 g, 0,421 mmol) y acetato de (4-bromo-3-metilisoxazol-5-il)metilo (0,068 g, 0,292 mmol) en PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,021 g, 0,029 mmol) y CARBONATO POTÁSICO (0,121 g, 0,877 mmol) se purgó con N<sub>2</sub> durante 10 mn. Después, se añadió 1,4-DIOXANO (1,626 ml, 19,01 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 4,5 h. La reacción se enfrió a TA y se concentró al vacío. La capa orgánica se evaporó al vacío y después se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g, DCM/MeOH: 100/0 a 90/10) y después por cromatografía ultrarrápida en columna (12 g, DCM/MeOH: 100/0 a 90/10) para proporcionar acetato de (4-(1-(*trans*-(1*r*,4*r*)-4-acetoxiciclohexil)-2-((*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-3-metilisoxazol-5-il)metilo (100 mg, 39 %) que se aisló en forma de un sólido de color pardo; Tr 2,17 min; m/z 607 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

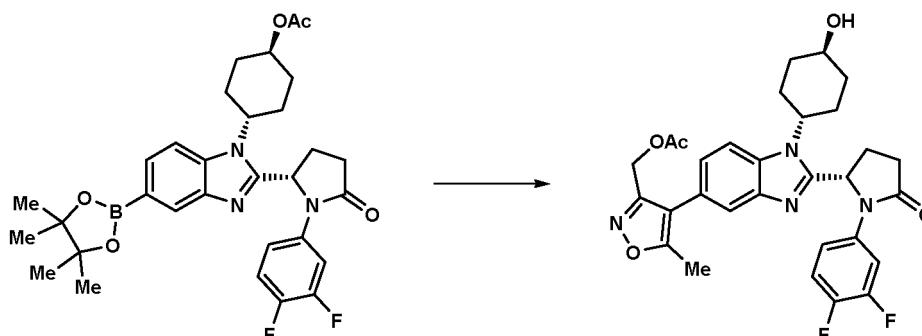
25 (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-5-(5-(hidroximetil)-3-metilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona



30 Se diluyó acetato de (4-(1-(*trans*-(1*r*,4*S*)-4-acetoxiciclohexil)-2-((*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-3-metilisoxazol-5-il)metilo (107 mg, 0,123 mmol) en MeOH (4,995 ml, 123 mmol). Se añadió carbonato potásico (171 mg, 1,235 mmol) y la suspensión se agitó a TA durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y después el sólido se disolvió en DCM (5 ml), se sonicó y se cargó en seco sobre gel de sílice. El compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH: 100/0 a 90/10) para dar (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-5-(5-(hidroximetil)-3-metilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (30 mg, 46 %) que se aisló en forma de un sólido de color blanco; Tr 1,55 min; m/z 523 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,88 - 7,78 (m, 2H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,38 (dt, J = 10,7, 9,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 7,20 - 7,10 (m, 1H), 6,11 (dd, J = 8,2; 2,0 Hz, 1H), 5,42 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,56 - 4,39 (m+d, 3H), 3,78 - 3,66 (m, 1H), 2,82 - 2,53 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,39 - 2,22 (m, 2H), 2,14 - 2,04 (m, 1H), 2,04 - 1,92 (m, 2H), 1,88 - 1,76 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 1,59 - 1,36 (m, 2H).

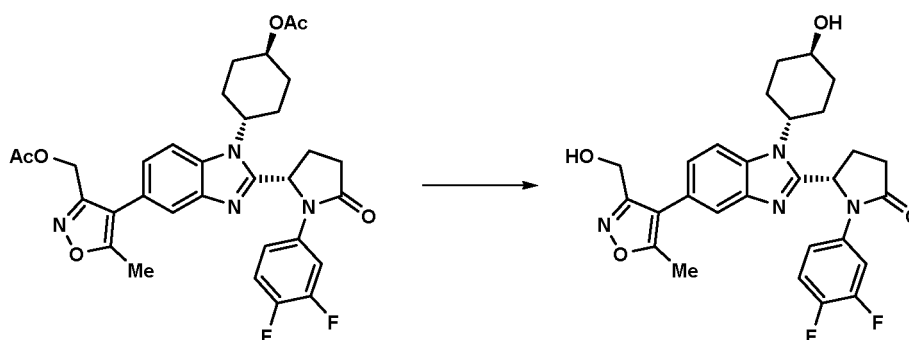
**Ejemplo 177:** (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-5-(3-(hidroximetil)-5-metilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

acetato de (4-(1-((1*r*,4*S*)-4-Acetoxiciclohexil)-2-((*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-5-metilisoxazol-3-il)metilo



5

(*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-5-(3-(hidroximetil)-5-metilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona



10

Se diluyó acetato de (4-(1-((1*r*,4*S*)-4-acetoxiciclohexil)-2-((*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-5-metilisoxazol-3-il)metilo (36,9 mg, 0,054 mmol) en MeOH (2166  $\mu$ l, 53,5 mmol). Se añadió carbonato potásico (22,19 mg, 0,161 mmol) y la suspensión se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y después el sólido se disolvió en DCM (5 ml), se sonicó y se cargó en seco sobre gel de sílice. El compuesto se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH: 100/0 a 90/10) para proporcionar (*S*)-1-(3,4-Difluorofenil)-5-(1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-5-(3-(hidroximetil)-5-metilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (8 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 1,61 min; m/z 523 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,88 - 7,77 (m, 2H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,38 (c, J = 10,6; 9,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 7,20 - 7,10 (m, 1H), 6,11 (dd, J = 8,2; 2,0 Hz, 1H), 5,42 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,54 - 4,40 (m+d, 3H), 3,77 - 3,67 (m, 1H), 2,81 - 2,67 (m, 1H), 2,67 - 2,53 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,38 - 2,26 (m, 2H), 2,11 - 2,03 (m, 1H), 2,03 - 1,91 (m, 3H), 1,85 - 1,77 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 1,59 - 1,39 (m, 2H).

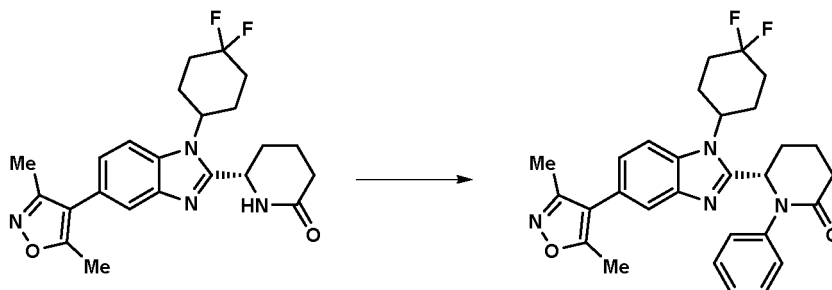
15

20

**Ejemplo 178:** (*S*)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-fenilpiperidin-2-ona

25

(*S*)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-fenilpiperidin-2-ona



30

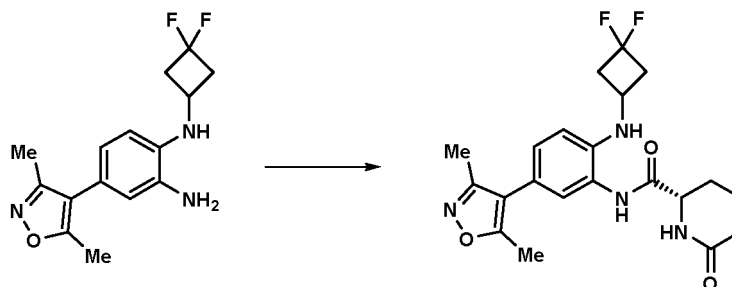
Se añadió CuTMEDA (60 mg, 0,129 mmol) a una suspensión agitada de (*S*)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (70 mg, 0,163 mmol) en piridina (3 ml) a 40 °C y después se agitó durante 15 minutos. Se añadió ácido fenilborónico (100 mg, 0,820 mmol) y después la mezcla se agitó a 40 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml) y después se lavó con agua (2 x 15 ml) seguido de salmuera saturada (15 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía

35

ultrarrápida sobre el Companion (columna de 4 g, THF al 0-50 %/DCM). El producto se trituró en éter dietílico para proporcionar ((S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilpiperidin-2-ona (64 mg, 74 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 2,12 min; m/z 505 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,73 (dd, J = 1,7; 0,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,31 - 7,09 (m, 6H), 5,76 - 5,64 (m, 1H), 4,62 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,67 - 2,52 (m, 2H), 2,45 - 2,31 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,23 - 1,79 (m, 9H), 1,10 - 1,01 (m, 1H).

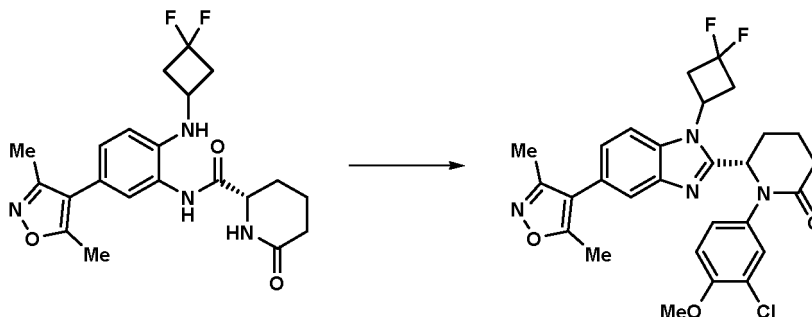
**Ejemplo 179:** (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(1-(3,3-difluorociclobutil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona

10 **(S)-N-(2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-6-oxopiperidin-2-carboxamida**



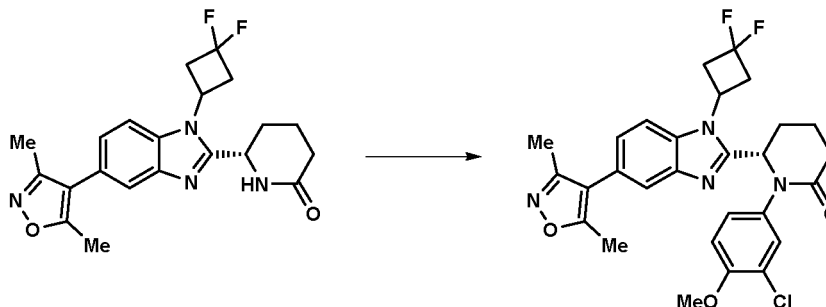
15 Se añadió TEA (1,58 ml, 11,35 mmol) a una solución de N<sup>1</sup>-(3,3-difluorociclobutil)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzeno-1,2-diamina (1,11 g, 3,78 mmol), ácido (S)-6-oxopiperidin-2-carboxílico (0,596 g, 4,16 mmol) y HATU (1,583 g, 4,16 mmol) en DMF (10 ml) y después se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y después se extrajo con DCM (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (30 ml) y después se pasó a través de un cartucho PhaseSep y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar (S)-N-(2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-6-oxopiperidin-2-carboxamida (751 mg, 46 %) en forma de un aceite viscoso de color rojo-pardo; Tr 1,78 min; m/z 419 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

20 **(S)-6-(1-(3,3-difluorociclobutil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona**



25 Una solución de (S)-N-(2-((3,3-difluorociclobutil)amino)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil)-6-oxopiperidin-2-carboxamida (1,58 g, 3,78 mmol) en ácido acético (5 ml) se calentó a 80 °C durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío, y el producto en bruto se recogió en la cantidad mínima de DCM y se purificó por cromatografía (40 g de sílice, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar (S)-6-(1-(3,3-difluorociclobutil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (497 mg, 32 %) en forma de un sólido de color beige; Tr 1,70 min; m/z 401 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

30 **(S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilpiperidin-2-ona**

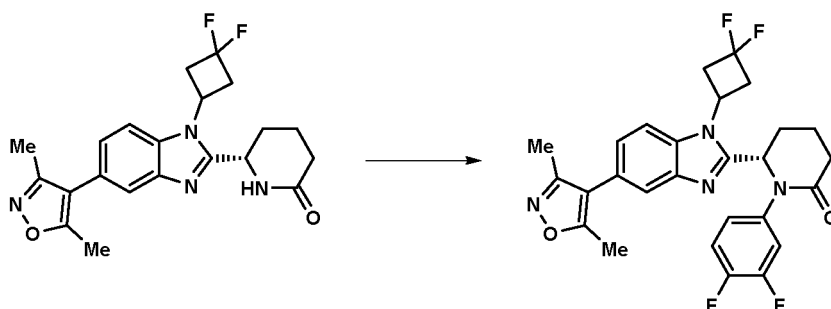


35 A un vial de centelleo que contenía (S)-6-(1-(3,3-difluorociclobutil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-

il)piperidin-2-ona (100 mg, 0,250 mmol) en piridina (3 ml) se le añadió CuTMEDA (58,0 mg, 0,125 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 15 minutos, después se añadió ácido (3-cloro-4-metoxifenil)borónico (116 mg, 0,624 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 40 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con una porción adicional de agua (2 x 10 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía (4 g de sílice, MeOH al 0-4 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(1-(3,3-difluorociclobutil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (74 mg, 55 %) en forma de un sólido de color beige; Tr 2,17 min; m/z 541 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,77 (dd, J = 1,7; 0,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,5; 0,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,8; 2,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,69 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 5,14 (dc, J = 8,8, 3,7 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,57 - 3,33 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,60 - 2,53 (m, 2H), 2,50 - 2,31 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,77 (s, 1H).

**Ejemplo 180:** (S)-6-(1-(3,3-difluorociclobutil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-ona

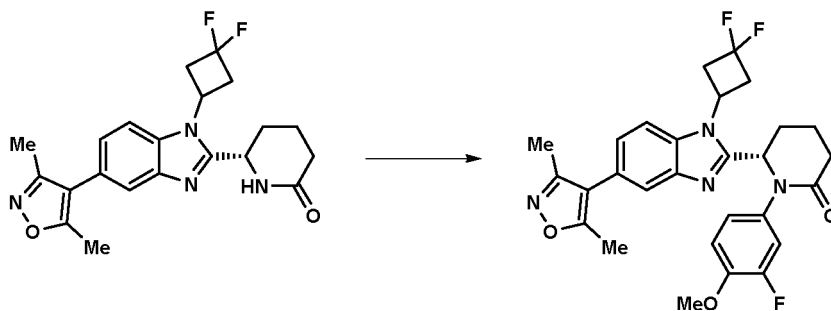
**(S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilpiperidin-2-ona**



A un vial de centelleo que contenía (S)-6-(1-(3,3-difluorociclobutil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (100 mg, 0,250 mmol) en piridina (3 ml) se le añadió CuTMEDA (58,0 mg, 0,125 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 15 minutos, después se añadió ácido (3,4-difluorofenil)borónico (99 mg, 0,624 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 40 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con una porción adicional de agua (2 x 10 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (4 g de sílice, MeOH al 0-4 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-6-(1-(3,3-difluorociclobutil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-ona (78 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanquecino; Tr 2,18 min; m/z 513 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 - 7,24 (m, 3H), 7,14 - 7,05 (m, 1H), 5,78 - 5,69 (m, 1H), 5,14 (td, J = 8,5, 3,7 Hz, 1H), 3,58 - 3,33 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,61 - 2,46 (m, 2H), 2,40 (m, 5H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,77 (m, 1H).

**Ejemplo 181:** (S)-6-(1-(3,3-difluorociclobutil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona

**(S)-6-(1-(3,3-difluorociclobutil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona**

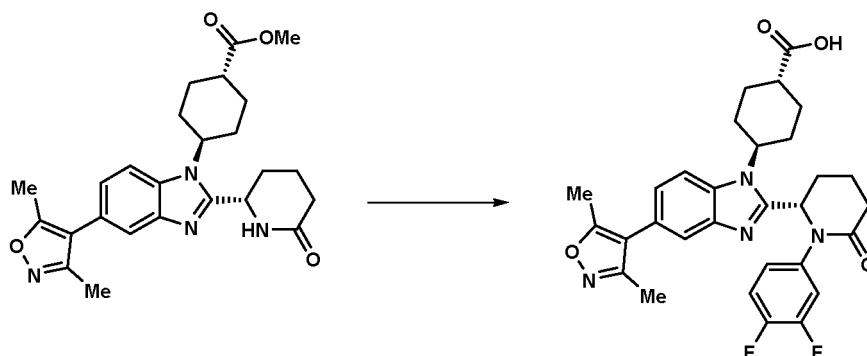


A un vial de centelleo que contenía (S)-6-(1-(3,3-difluorociclobutil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (100 mg, 0,250 mmol) en piridina (3 ml) se le añadió CuTMEDA (58,0 mg, 0,125 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 15 minutos, después se añadió ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (106 mg, 0,624 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 40 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con una porción adicional de agua (2 x 10 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía (4 g de sílice,

MeOH al 0-4 % en DCM, elución en gradiente) para proporcionar (S)-6-(1-(3,3-difluorociclobutil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona (85 mg, 64 %) en forma de un sólido de color beige; Tr 2,09 min; m/z 525 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d6-DMSO) δ: 7,77 (dd, J = 1,7; 0,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 12,7; 2,3 Hz, 1H), 7,08 - 6,95 (m, 2H), 5,68 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 5,14 (td, J = 8,4, 3,7 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,47 (dt, J = 16,8, 8,5 Hz, 1H), 3,36 - 3,26 (m, 2H), 3,09 - 2,97 (m, 1H), 2,59 - 2,41 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,76 (m, 1H).

**Ejemplo 182:** 4-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-oxopiperidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)ciclohexanocarboxilato de (1S,4r)-metilo

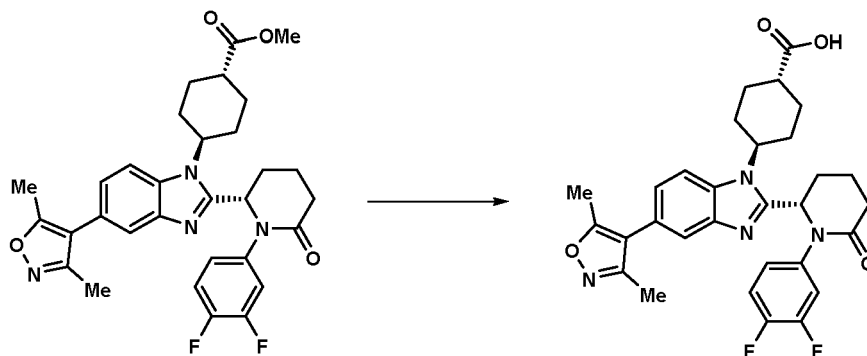
**4-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-oxopiperidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)ciclohexanocarboxilato de (1S,4r)-metilo**



Se añadió CuTMEDA (0,722 g, 1,554 mmol) a una solución agitada de 4-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-((S)-6-oxopiperidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)ciclohexanocarboxilato de (1S,4r)-metilo (1,4 g, 3,11 mmol) en piridina (37,4 ml, 463 mmol) y después la mezcla se agitó durante 15 min a 40 °C. Se añadió ácido (3,4-difluorofenil)borónico (1,300 g, 8,23 mmol) y después la mezcla se calentó a 40 °C durante 2,5 h y después se agitó a TA durante una noche. La mezcla se evaporó al vacío para dar un residuo de color verde que se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se filtró a través de una capa de Celite para retirar las sales de cobre. La fase orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera saturada (100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre el Companion (columna de 24 g, DCM/MeOH: 100/0 a 90/10) y después se purificó de nuevo por cromatografía ultrarrápida (12 g, DCM/AcOEt: 100/0 a 0/100) para proporcionar (1S,4r)-metil 4-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-oxopiperidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)ciclohexanocarboxilato (1,0 g, 55 %) que se aisló en forma de una espuma de color rosáceo; Tr 2,15 min; m/z 563 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d6-DMSO) δ: 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,28 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 7,09 - 7,00 (m, 1H), 5,78 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 4,44 - 4,32 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,71 - 2,59 (m, 1H), 2,59 - 2,43 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,39 - 2,25 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 2H), 1,99 - 1,91 (m, 2H), 1,87 - 1,72 (m, 2H), 1,71 - 1,56 (m, 2H), 1,28 - 1,18 (m, 1H).

**Ejemplo 183:** ácido (1S,4r)-4-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-oxopiperidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)ciclohexanocarboxílico

ácido (1S,4r)-4-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-oxopiperidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)ciclohexanocarboxílico

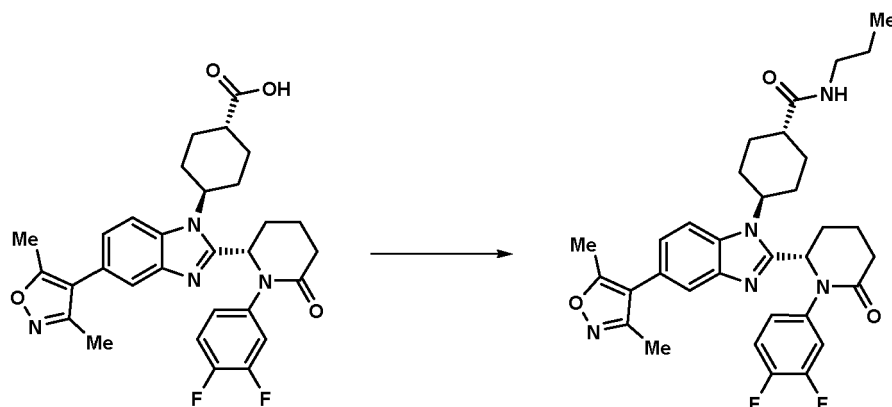


Una solución de LiOH (0,054 g, 2,240 mmol) en agua (15,85 ml, 880 mmol) se añadió a una solución de 4-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-oxopiperidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)ciclohexanocarboxilato de (1S,4r)-metilo (0,900 g, 1,600 mmol) en THF (15,86 ml, 194 mmol). La solución se agitó a 50 °C durante 2 horas. A TA, se añadió HCl acuoso 1 M (3 ml) (pH = 2). El sólido de color blanco resultante se filtró, se lavó con agua (3 x 10

ml) y se lavó con éter dietílico (3 x 5 ml). El sólido se secó al vacío a 40 °C durante 15 horas para proporcionar ácido (1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-6-oxopiperidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)ciclohexanocarboxílico (698 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 1,86 min; m/z 549 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO) δ: 12,17 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,28 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 - 7,00 (m, 0H), 5,80 (t, 1H), 4,44 - 4,30 (m, 1H), 2,64 - 2,45 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,39 - 2,25 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 2,08 - 2,00 (m, 2H), 2,00 - 1,92 (m, 2H), 1,87 - 1,73 (m, 2H), 1,68 - 1,53 (m, 2H), 1,28 - 1,18 (m, 1H).

**Ejemplo 184:** (1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-6-oxopiperidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-*N*-propilciclohexanocarboxamida

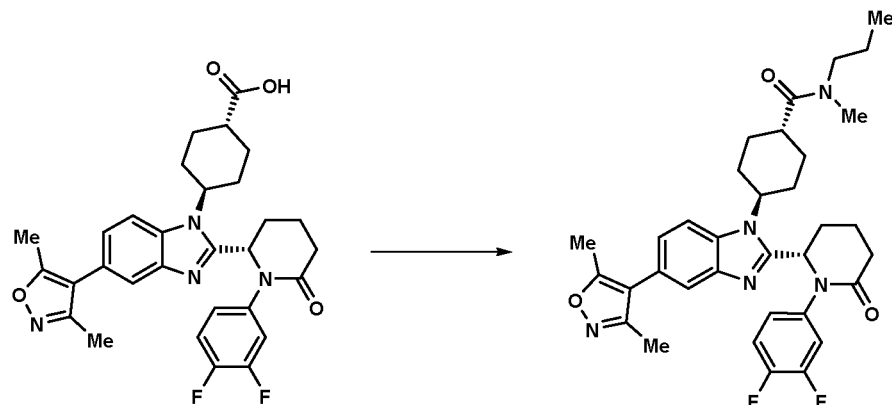
**(1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-6-oxopiperidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-*N*-propilciclohexanocarboxamida**



Se añadió DIPEA (0,040 ml, 0,228 mmol) a una solución de propan-1-amina (8,23 µl, 0,100 mmol), ácido (1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-6-oxopiperidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)ciclohexanocarboxílico (50 mg, 0,091 mmol) y HATU (45,0 mg, 0,118 mmol) en DMF (0,303 ml, 3,91 mmol). La solución de color pardo se agitó a TA durante 15 h, y después la mezcla de reacción se diluyó en AcOEt (30 ml) y se lavó con agua (3 x 20 ml) y con salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío para dar una espuma de color beige en forma como material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre el Companion (4 g, DCM/AcOEt: 100/0 a 0/100) para dar (1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-6-oxopiperidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-*N*-propilciclohexanocarboxamida (36 mg, rendimiento del 66 %) que se aisló en forma de un sólido de color blanco; Tr 1,99 min; m/z 590 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO) δ: 7,77 - 7,69 (m, 3H), 7,43 - 7,28 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 8,5; 1,6 Hz, 1H), 7,09 - 7,01 (m, 1H), 5,79 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,46 - 4,31 (m, 1H), 3,02 (c, J = 6,5 Hz, 2H), 2,63 - 2,52 (m, 2H), 2,43 - 2,39 (m, 3H), 2,39 - 2,26 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,22 - 1,94 (m, 4H), 1,93 - 1,74 (m, 4H), 1,74 - 1,59 (m, 2H), 1,41 (h, J = 7,3 Hz, 2H), 1,29 - 1,20 (m, 1H), 0,84 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

**Ejemplo 185:** (1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-6-oxopiperidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-*N*-metil-*N*-propilciclohexanocarboxamida

**(1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-6-oxopiperidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)-*N*-metil-*N*-propilciclohexanocarboxamida**

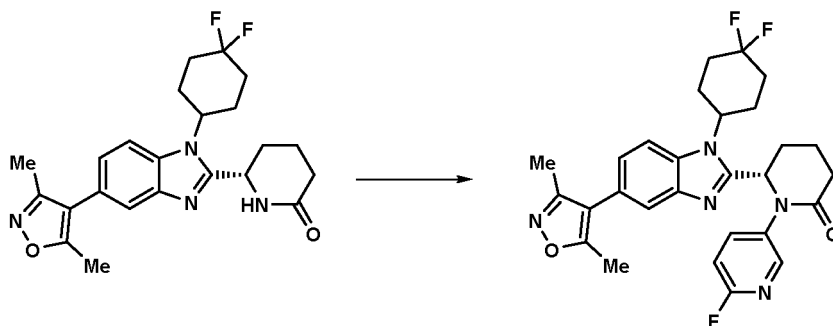


Se añadió DIPEA (0,040 ml, 0,228 mmol) a una solución de *N*-metilpropan-1-amina (10,27 µl, 0,100 mmol), ácido

(1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-6-oxopiperidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)ciclohexanocarboxílico (50 mg, 0,091 mmol) y HATU (45,0 mg, 0,118 mmol) en DMF (0,303 ml, 3,91 mmol). La solución amarilla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó en AcOEt (30 ml) y se lavó con agua (3 x 20 ml) y con salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío para dar una espuma de color beige como material en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre el Companion (4 g, DCM/AcOEt: 100/0 a 0/100) para dar ((1*S*,4*r*)-4-(2-((*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-6-oxopiperidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)-*N*-metil-*N*-propilciclohexanocarboxamida (35,1 mg, 62 %) en forma de un vidrio de color amarillo; Tr 2,12 min; m/z 604 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,97 - 7,86 (m, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,27 (m, 2H), 7,15 (ddd, J = 8,5, 4,9, 1,7 Hz, 1H), 7,10 - 7,00 (m, 1H), 5,88 - 5,78 (m, 1H), 4,47 - 4,31 (m, 1H), 3,37 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,30 - 3,21 (m, 1H), 3,06 (s, 1,6H), 2,96 - 2,89 (m, 1H), 2,80 (s, 11,4H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,44 - 2,29 (m+d, 6H), 2,29 - 2,13 (m+d, 4H), 2,09 - 1,91 (m, 2H), 1,86 - 1,61 (m, 6H), 1,61 - 1,52 (m, 1H), 1,46 (h, J = 7,3 Hz, 1H), 1,22 - 1,13 (m, 1H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 1.4H), 0,81 (t, J = 7,4 Hz, 1,6H).

**Ejemplo 186:** (*S*)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(6-fluoropiridin-3-il)piperidin-2-ona

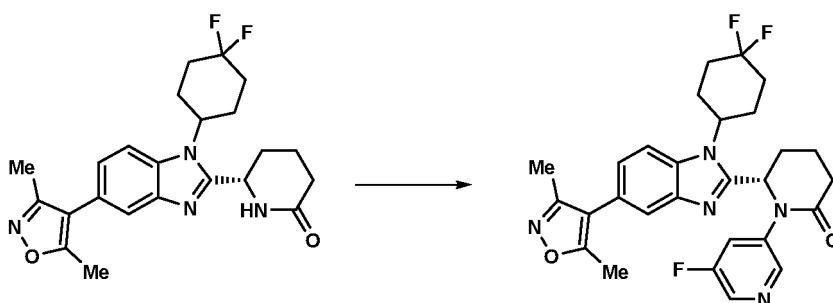
**(*S*)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(6-fluoropiridin-3-il)piperidin-2-ona**



Se añadió CuTMEDA (60 mg, 0,129 mmol) a una suspensión agitada de (*S*)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (70 mg, 0,163 mmol) en piridina (3 ml) a 40 °C y después se agitó durante 15 minutos. Se añadió ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (100 mg, 0,710 mmol) y después la mezcla se agitó a 40 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml) y después se lavó con agua (2 x 15 ml) seguido de salmuera saturada (15 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, THF al 0-50 %/DCM). El producto se trituró en éter dietílico para proporcionar (*S*)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(6-fluoropiridin-3-il)piperidin-2-ona (11 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 2,10 min; m/z 524 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,16 - 8,04 (m, 1H), 7,85 (ddd, J = 8,7, 7,3, 2,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,4; 1,7 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,7; 3,0 Hz, 1H), 5,77 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,60 (dt, J = 9,2, 5,3 Hz, 2H), 2,50 - 2,42 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,40 - 2,25 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (dd, J = 34,4; 15,8 Hz, 5H), 1,96 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,87 - 1,77 (m, 1H), 1,44 - 1,36 (m, 1H).

**Ejemplo 187:** (*S*)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-fluoropiridin-3-il)piperidin-2-ona

**(*S*)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-fluoropiridin-3-il)piperidin-2-ona**



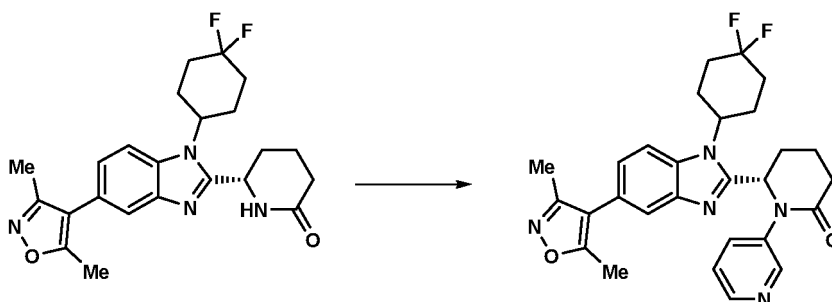
Se añadió CuTMEDA (60 mg, 0,129 mmol) a una suspensión agitada de (*S*)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (70 mg, 0,163 mmol) en piridina (3 ml) a 40 °C y después se agitó durante 15 minutos. Se añadió ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico (100 mg, 0,710 mmol) y después la mezcla se agitó a 40 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml) y después se lavó con agua (2 x

15 ml) seguido de salmuera saturada (15 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, THF al 0-50 %/DCM). El producto se trituró en éter dietílico para proporcionar (S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-fluoro piridin-3-il)piperidin-2-ona (5 mg, 6 %) en forma de un sólido de color blanco; ; Tr 2,06 min; m/z 524 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d6-DMSO) δ: 8,38 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,34 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,75 - 7,72 (m, 1H), 7,69 (ddd, J = 10,3, 2,7, 1,9 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 5,85 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 4,73 - 4,55 (m, 1H), 2,66 - 2,53 (m, 2H), 2,47 - 2,26 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,13 (t, J = 23,0 Hz, 5H), 1,98 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,82 (s, 1H), 1,42 (d, J = 12,5 Hz, 1H).

10 **Ejemplo 188:** (S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(piridin-3-il)piperidin-2-ona

**(S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(piridin-3-il)piperidin-2-ona**

15



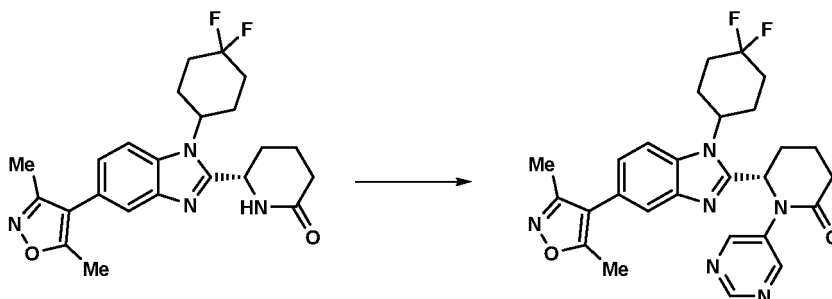
20 Se añadió CuTMEDA (60 mg, 0,129 mmol) a una suspensión agitada de (S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (100 mg, 0,233 mmol) en piridina (3 ml) a 40 °C y después se agitó durante 15 minutos. Se añadió ácido piridin-3-ilborónico (100 mg, 0,814 mmol) y después la mezcla se agitó a 40 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml) y después se lavó con agua (2 x 15 ml) seguido de salmuera saturada (15 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida, después se purificó por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, THF al 0-50 %/DCM) y después se purificó por HPLC preparativa (Waters, Ácido (ácido fórmico al 0,1 %), Ácido, Waters X-Select Prep-C18, 5 µm, columna de 19 x 50 mm, MeCN al 25-70 % en Agua) para dar (S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(piridin-3-il)piperidin-2-ona (26 mg, 21 %) en forma de un sólido de color blanco; Tr 1,87 min; m/z 506 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d6-DMSO) δ: 8,43 (dd, J = 2,5; 0,7 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 4,7; 1,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (ddd, J = 8,2, 2,5, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,33 (ddd, J = 8,1, 4,7, 0,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 5,79 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 4,72 - 4,56 (m, 1H), 2,66 - 2,52 (m, 2H), 2,49 - 2,42 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,40 - 2,25 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,22 - 1,90 (m, 7H), 1,83 (s, 1H), 1,33 - 1,17 (m, 1H).

25

30

**Ejemplo 195:** (S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(pirimidin-5-il)piperidin-2-ona

35 **(S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(pirimidin-5-il)piperidin-2-ona**



40 Se añadió CuTMEDA (27,1 mg, 0,058 mmol) a una solución agitada de (S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona (50 mg, 0,117 mmol) en PIRIDINA (2 ml, 24,73 mmol) y después la mezcla se agitó durante 15 min a 40 °C. Se añadió ácido pirimidin-5-ilborónico (38,3 mg, 0,309 mmol) y después la mezcla se calentó a 40 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y después se lavó con agua (3 x 25 ml) y salmuera saturada (25 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y después el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 24 g, MeOH al 0-10 %/DCM) para proporcionar ((S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(pirimidin-5-il)piperidin-2-ona (8 mg, 13 %) en forma de un sólido incoloro; Tr 1,96 min; m/z 507 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d6-DMSO) δ: 8,94 (s, 1H),

45

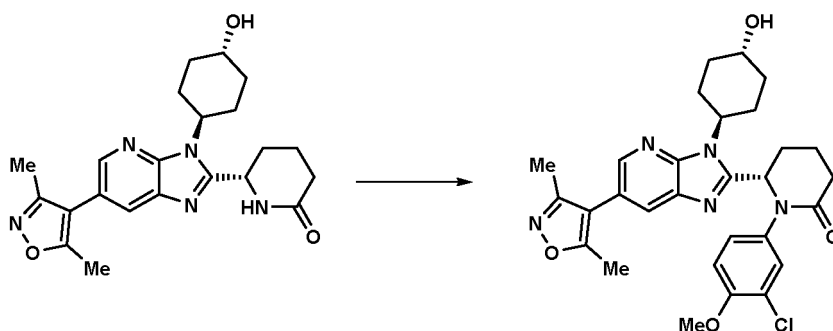


8,74 (s, 2H), 7,77 - 7,67 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,5; 1,7 Hz, 1H), 5,89 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,77 - 4,54 (m, 1H), 2,66 - 2,58 (m, 2H), 2,48 - 2,44 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,37 - 2,26 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,21 - 2,05 (m, 4H), 2,05 - 1,80 (m, 3H), 1,56 - 1,43 (m, 1H).

5 **Ruta general E: Enfoque no convergente para análogos de azabenzimidazol Ejemplo 189** (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)piperidin-2-ona

(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)piperidin-2-ona

10

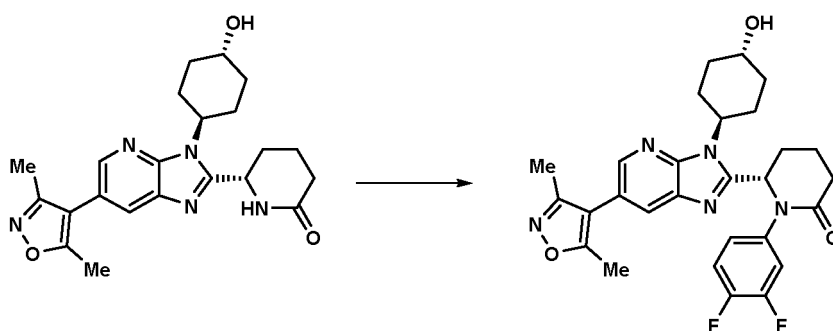


A un vial de centelleo que contenía (S)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)piperidin-2-ona (100 mg, 0,244 mmol) en piridina (3 ml) se le añadió CuTMEDA (56,7 mg, 0,122 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 15 minutos, después se añadió ácido (3-cloro-4-metoxifenil)borónico (114 mg, 0,611 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 40 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con una porción adicional de agua (2 x 10 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía (4 g de sílice, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con éter para proporcionar (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)piperidin-2-ona (66 mg, 49 %) en forma de un sólido de color beige; Tr 1,76 min; m/z 550 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 20 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,8; 2,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,79 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,52 (m, 1H), 2,69 - 2,46 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,95 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,83 (m, 3H), 1,72 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,39 (m, 2H), 1,16 - 1,06 (m, 1H).

30 **Ejemplo 190:** (S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)piperidin-2-ona

(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)piperidin-2-ona

30



35

A un vial de centelleo que contenía (S)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)piperidin-2-ona (100 mg, 0,244 mmol) en piridina (3 ml) se le añadió CuTMEDA (56,7 mg, 0,122 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 15 minutos, después se añadió ácido (3,4-difluorofenil)borónico (96 mg, 0,611 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 40 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con una porción adicional de agua (2 x 10 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía (4 g de sílice, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con éter para proporcionar (S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)piperidin-2-ona (61 mg, 47 %) en forma de un sólido de color crema; Tr 1,77 min; m/z 522 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J =

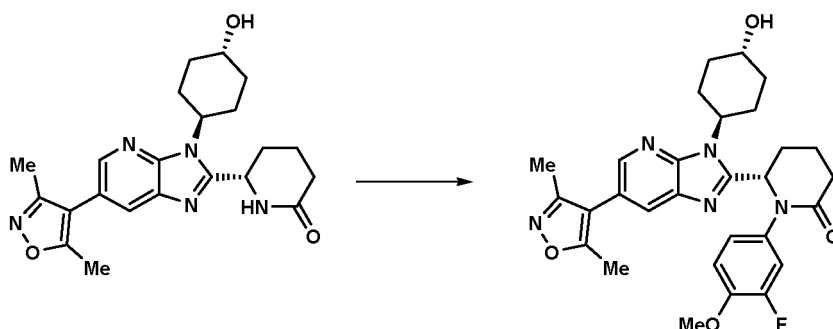
45

2,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,29 (m, 2H), 7,10 - 7,01 (m, 1H), 5,82 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,67 - 2,48 (m, 2H), 2,48 - 2,36 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,96 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,87 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,76 (t, J = 15,8 Hz, 3H), 1,38 (m, 3H), 1,20 (d, J = 12,5 Hz, 1H).

5 **Ejemplo 191:** (S)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona

**(S)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona**

10

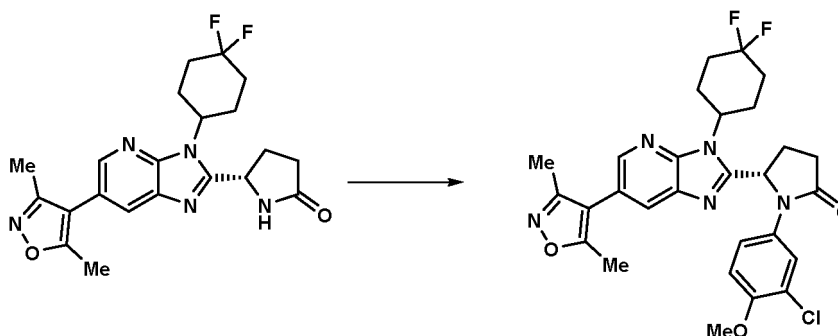


A un vial de centelleo que contenía (S)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)piperidin-2-ona (100 mg, 0,244 mmol) en piridina (3 ml) se le añadió CuTMEDA (56,7 mg, 0,122 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 15 minutos, después se añadió ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (104 mg, 0,611 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 40 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con una porción adicional de agua (2 x 10 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía (4 g de sílice, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con éter para proporcionar (S)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil) piperidin-2-ona (59 mg, 45 %) en forma de un sólido de color beige; Tr 1,70 min; m/z 534 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 12,7, 2,4 Hz, 1H), 7,09 - 6,93 (m, 2H), 5,77 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,52 (m, 1H), 2,67 - 2,37 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,96 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,90 - 1,78 (m, 2H), 1,74 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,38 (t, J = 13,6 Hz, 2H), 1,11 (m, 2H).

25

**Ejemplo 192:** (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(3-(4,4-difluorociclohexil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)pirrolidin-2-ona

30 **(S)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona**



A un vial de centelleo que contenía (S)-5-(3-(4,4-difluorociclohexil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)pirrolidin-2-ona (100 mg, 0,241 mmol) en piridina (3 ml) se le añadió CuTMEDA (55,9 mg, 0,120 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 15 minutos, después se añadió ácido (3-cloro-4-metoxifenil)borónico (112 mg, 0,602 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 40 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con una porción adicional de agua (2 x 10 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía (4 g de sílice, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con éter para proporcionar (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(3-(4,4-difluorociclohexil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)pirrolidin-2-ona (33 mg, 24 %) en forma de un sólido de color pardo; Tr 2,35 min; m/z 556 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 1H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H),

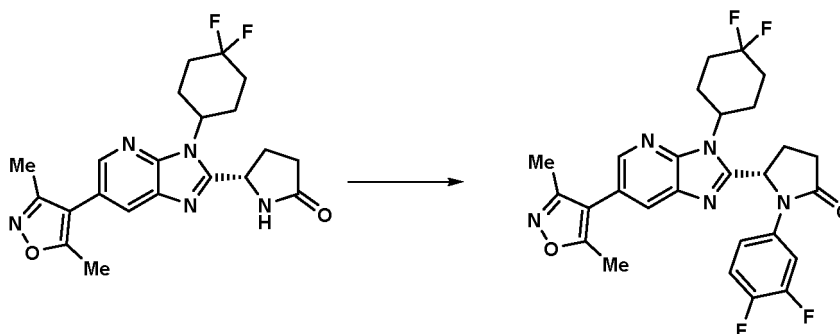
40

8,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 9,0; 2,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,09 (dd, J = 8,3; 2,2 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,93 (dt, J = 23,5, 11,8 Hz, 2H), 2,83 - 2,50 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,23 - 2,08 (m, 8H), 1,95 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 12,4 Hz, 1H).

5 **Ejemplo 193:** (S)-5-(3-(4,4-difluorociclohexil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona

(S)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona

10



15

A un vial de centelleo que contenía (S)-5-(3-(4,4-difluorociclohexil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirrolidin-2-ona (100 mg, 0,241 mmol) en piridina (3 ml) se le añadió CuTMEDA (55,9 mg, 0,120 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 15 minutos, después se añadió ácido (3,4-difluorofenil)borónico (95 mg, 0,602 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 40 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con una porción adicional de agua (2 x 10 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía (4 g de sílice, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con éter para proporcionar (S)-5-(3-(4,4-difluorociclohexil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona (70 mg, 55 %) en forma de un sólido de color rosa claro; Tr 2,39 min; m/z 528 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (ddd, J = 13,2, 7,4, 2,7 Hz, 1H), 7,39 (dt, J = 10,6, 9,2 Hz, 1H), 7,19 (dddd, J = 9,0, 3,9, 2,6, 1,5 Hz, 1H), 6,16 - 6,08 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,04 - 2,88 (m, 2H), 2,78 - 2,63 (m, 2H), 2,61 - 2,50 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,21 - 2,03 (m, 5H), 1,98 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,89 (d, J = 12,4 Hz, 1H).

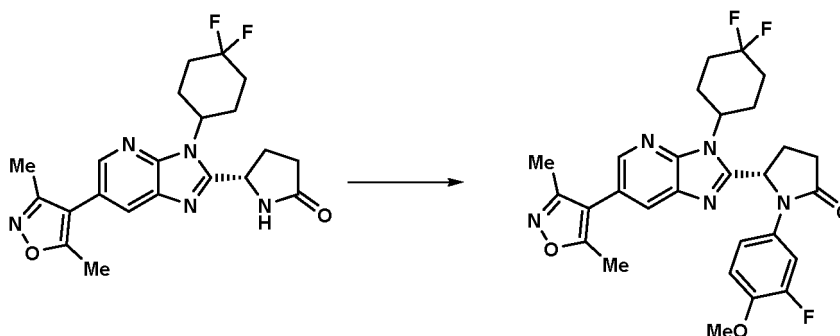
20

25

**Ejemplo 194:** (S)-5-(3-(4,4-difluorociclohexil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona

30

(S)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona



35

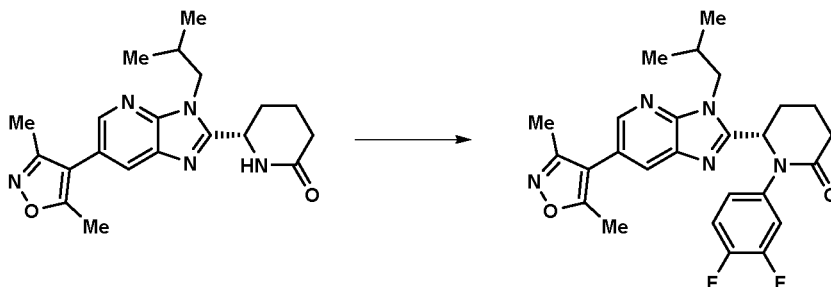
A un vial de centelleo que contenía (S)-5-(3-(4,4-difluorociclohexil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirrolidin-2-ona (100 mg, 0,241 mmol) en piridina (3 ml) se le añadió CuTMEDA (55,9 mg, 0,120 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 15 minutos, después se añadió ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (102 mg, 0,602 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 40 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con una porción adicional de agua (2 x 10 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía (4 g de sílice, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con éter para proporcionar (S)-5-(3-(4,4-difluorociclohexil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona (38 mg, 29 %) en forma de un sólido de color pardo; Tr 2,28 min; m/z 540 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,69 -

40

7,60 (m, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 6,10 - 6,02 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,02 - 2,84 (m, 2H), 2,82 - 2,51 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,22 - 2,08 (m, 5H), 1,96 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 12,5 Hz, 1H).

**Ejemplo 196:** (S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piperidin-2-ona

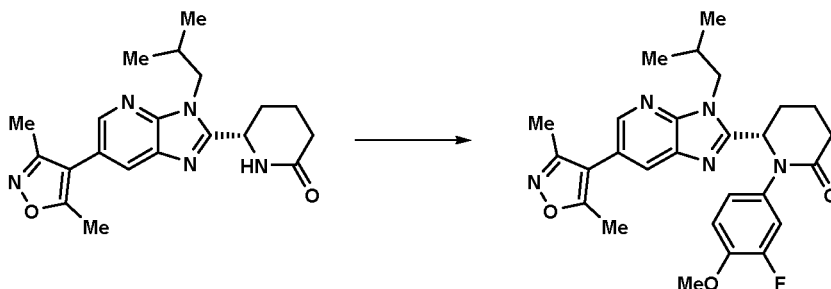
(S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-isobutil-3H-imidazo [4,5-b]piridin-2-il)piperidin-2-ona



Se añadió CuTMEDA (0,063 g, 0,136 mmol) a una solución agitada de (S)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piperidin-2-ona (0,1 g, 0,272 mmol) en PIRIDINA (3,28 ml, 40,6 mmol) y después la mezcla se agitó durante 15 min a 40 °C. Se añadió ácido (3,4-difluorofenil)borónico (0,107 g, 0,680 mmol) y después la mezcla se calentó a 40 °C durante 15 h. La reacción se enfrió a TA. La reacción se enfrió a t.a. La mezcla se evaporó al vacío para dar un residuo de color verde que se diluyó con DCM (10 ml) y después se lavó con agua (3 x 10 ml) y salmuera saturada (10 ml). La fase orgánica se filtró a través de un separador de capas de fases y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (4 g de sílice, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para dar (S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piperidin-2-ona (45 mg, 33 %) que se aisló en forma de un sólido de color pardo-rosa; Tr 2,17 min; m/z 480 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO) δ: 8,31 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 2H), 7,13 - 7,04 (m, 1H), 5,64 (dd, J = 5,7; 2,9 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 14,1; 6,7 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 14,1; 8,8 Hz, 1H), 2,64 - 2,51 (m, 2H), 2,46 - 2,35 (m+s, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,12 - 2,00 (m, 3H), 1,80 - 1,70 (m, 1H), 0,75 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,50 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 197:** (S)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona

(S)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona

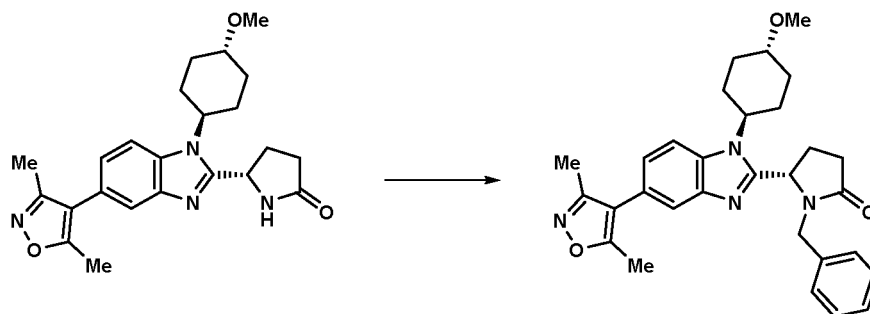


Se añadió CuTMEDA (0,063 g, 0,136 mmol) a una solución agitada de (S)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)piperidin-2-ona (0,1 g, 0,272 mmol) en PIRIDINA (3,28 ml, 40,6 mmol) y después la mezcla se agitó durante 15 min a 40 °C. Se añadió ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (0,116 g, 0,680 mmol) y después la mezcla se calentó a 40 °C durante 15 h. La reacción se enfrió a TA. La reacción se enfrió a t.a. La mezcla se evaporó al vacío para dar un residuo de color verde que se diluyó con DCM (10 ml) y después se lavó con agua (3 x 10 ml) y salmuera saturada (10 ml). La fase orgánica se filtró a través de un separador de capas de fases y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía (4 g de sílice, MeOH al 0-10 % en DCM, elución en gradiente) para dar (S)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona (48 mg, 35 %) que se aisló en forma de un vidrio de color pardo; Tr 2,02 min; m/z 492 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d6-DMSO) δ: 8,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 12,6; 2,3 Hz, 1H), 7,05 - 6,95 (m, 2H), 5,58 (dd, J = 5,6; 2,8 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 14,1; 6,7 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 14,1; 8,7 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,56 - 2,51 (m, 2H), 2,46 - 2,34 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,10 - 2,00 (m, 3H), 1,79 - 1,70 (m, 1H), 0,73 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,50 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

**Ruta general F: Enfoque convergente para análogos de N-alkil lactama**

**Ejemplo 198:** (S)-1-bencil-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

5 **(S)-1-bencil-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona**



10 Una solución de (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (50 mg, 0,121 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se trató con 1,0 M NaHMDS en tetrahidrofurano (125  $\mu$ l, 0,125 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió una solución de bromuro de bencilo (21 mg, 0,123 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y después la mezcla se agitaron a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua (6 ml) y después se extrajo con diclorometano (2 x 6 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (6 ml) y después se concentraron a presión reducida. Los productos en bruto se purificaron por cromatografía sobre el Companion (columna de 4 g, THF al 0-50 %/DCM) y después se tritaron en éter dietílico:isohexano (1:1, 8 ml) para proporcionar (S)-1-bencil-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona (42 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco; . Tr 1,97 min; m/z 499 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 1,7; 0,6 Hz, 1H), 7,38 - 7,24 (m, 3H), 7,21 - 7,13 (m, 3H), 5,10 (dd, J = 7,9; 3,0 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 3,37 - 3,30 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 2,50 - 2,42 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,31 - 2,12 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,10 - 2,01 (m, 2H), 2,01 - 1,91 (m, 1H), 1,84 - 1,75 (m, 1H), 1,74 - 1,64 (m, 1H), 1,39 - 1,13 (m, 2H).

25 **Ejemplo 199:** Ensayos biológicos

#### **Análisis de resonancia de plasmón superficial (BIAcore) de la unión a EP300, CBP y BRD4 BD1**

30 Los datos de BIAcore para el compuesto que se une a EP300 y BRD4 se adquirieron usando un instrumento T200 BIAcore a 4 °C. Las proteínas Bromodominio EP300 con etiqueta His (1046-1163), Bromodominio CBP con etiqueta His (1081-1197) y Bromodominio 1 BRD4 (49-170) se capturaron sobre un chip NTA a través de un método combinado de captura y acoplamiento amina. Los grupos NTA se quelaron primero con cloruro de níquel 30 mM y después se activaron con N-etil-N'-(dietilaminopropil)-carbodiimida (EDC) 0,2 M y N-hidroxisuccinimida (NHS) 0,05  $\mu$ M.

35 Las proteínas del bromodominio diluidas a 9,6 M en PBS Tween-20 al 0,05 % se inyectaron a 101/min y se unieron covalentemente. Las inyecciones de etanolamina se realizaron para proteger los restos sin reaccionar en la superficie y retirar la proteína sin acoplar. Una inmovilización típica dio como resultado ~2-4 kRU de proteína inmovilizada sobre la superficie.

40 Los compuestos de prueba se diluyeron en serie para generar soluciones 1, 10, 100, 1000 y 10000 nM en tampón de ejecución (PBS con Tween-20 al 0,005 %, DMSO al 0,1 %). Usando un caudal de 90  $\mu$ l/min a lo largo de todo, las ejecuciones consistieron en inyecciones del compuesto con concentración escalada, intercaladas con ejecuciones de tampón blanco que consiste en 5 inyecciones de repetición de tampón de ejecución.

45 Los sensogramas se analizaron con BIAevaluation (GE Healthcare) usando un modelo de interacción 1:1 para generar valores  $k_a$  y  $k_d$  para describir la cinética de la unión. Los valores  $K_D$  derivaron del cociente de  $k_d$  y  $k_a$ . Los compuestos se probaron dos veces contra las superficies del bromodominio EP300, CBP y/o BRD4 para obtener medias geométricas de los parámetros cinéticos y de afinidad. Todos los compuestos probados dieron valores  $K_D$  en el intervalo de 0,5 - 10.000 nM. Por ejemplo, contra EP300 y CBP, los compuestos 70 - 140 dieron valores de  $K_D$  en el intervalo de 1-200 nM.

#### **Ensayo de viabilidad celular**

55 La línea celular 22Rv1 se obtuvo de ATCC (RU) y se cultivó de acuerdo con las recomendaciones del proveedor. La actividad inhibitoria del crecimiento celular de los compuestos representativos se determinó usando el kit CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay (Promega, EE.UU.).

Las células 22Rv1 se mantuvieron en medio RPMI 1640 que contenía Suero bovino fetal al 10 %, Glutamina 2 mM, piruvato sódico 1 mM y 100 unidades de Penicilina-100 µg de Estreptomina. Las células se incubaron a 37 °C en una atmósfera humidificada con un 95 % de O<sub>2</sub> y un 5 % de CO<sub>2</sub>. Se sembraron 2000 células por pocillo en placas de fondo transparente de 96 pocillos negros (VWR, RU) recubiertas con Poli-D-Lisina (PDL) en 50 µl de medio de crecimiento. Después de 48 horas, el medio se retiró y se reemplazó con medio de crecimiento que contiene compuestos de prueba diluidos. Las diluciones de compuesto se realizaron en concentraciones madre de DMSO a intervalos semilogarítmicos a una concentración máxima de 10 mM, para un total de 7 diluciones. Una alícuota de 1 µl de cada punto de dilución se añadió a 99 µl de medio de crecimiento y se añadieron 50 µl a cada pocillo que contiene células, proporcionando compuesto 100 µM al punto de concentración máxima (DMSO al 1 %). Las células tratadas con DMSO al 1 % sirvieron como un control alto.

Las células se incubaron durante unas 72 horas adicionales a 37 °C y la viabilidad celular se determinó usando el CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Brevemente, un volumen de reactivo CellTiter-Glo(R) igual al volumen de medio de crecimiento se añadió a cada pocillo. Las placas se agitaron durante aproximadamente 2 minutos y se incubaron a temperatura ambiente (22 °C) durante 10 minutos. La señal luminiscente se midió usando un lector de placas Envision con un tiempo de integración de 1 segundo por pocillo.

Todos los datos se normalizaron a la media de 6 controles altos. La concentración inhibidora semimáxima (CI50) se calculó a partir de un ajuste de curva logística de 4 parámetros de los datos usando el programa Dotmatics (RU). Todos los compuestos probados dieron valores de CI50 en el intervalo de 100 nM - 100 µM, típicamente de 100 nM - 30 µM.

Es probable que los ensayos basados en células muestren algo de variabilidad debido a la complejidad del sistema y se entiende que los resultados de estos ensayos pueden variar ya que las condiciones de ensayo se varían. Algún nivel de inhibición del crecimiento celular es indicativo de que el compuesto tiene algo de actividad inhibitoria en células especificadas, mientras que la carencia de inhibición por debajo de la concentración más alta probada no necesariamente indica que el compuesto no tenga actividad inhibitoria sobre las células.

30

#### **Ejemplo 200:** Composición de comprimidos

Los comprimidos, que pesan cada uno 0,15 g y contienen 25 mg de un compuesto de la invención, se preparan como se indica a continuación:

35

#### *Composición para 10.000 comprimidos*

Compuesto de la invención (250 g)

Lactosa (800 g)

40

Almidón de maíz (415 g)

Polvo de talco (30 g)

Estearato de magnesio (5 g)

El compuesto de la invención, la lactosa y la mitad del almidón de maíz se mezclan. Después, la mezcla se fuerza a través de un tamiz con tamaño de malla de 0,5 mm. El almidón de maíz (10 g) se suspende en agua caliente (90 ml). La pasta resultante se usa para granular el polvo. El granulado se seca y se divide en pequeños fragmentos en un tamiz con tamaño de malla de 1,4 mm. Se añade la cantidad restante de almidón, talco y magnesio, se mezcla cuidadosamente y se procesa en los comprimidos.

50

#### **Ejemplo 201:** Formulación inyectable

Compuesto de la invención 200 mg

Solución de ácido clorhídrico 0,1 M o

Solución de hidróxido sódico 0,1 M c.s. a un pH de 4,0 a 7,0

Agua estéril c.s. hasta 10 ml

El compuesto de la invención se disuelve en la mayor parte del agua (35°-40 °C) y el pH se ajusta entre 4,0 y 7,0 con el ácido clorhídrico o el hidróxido sódico, según sea apropiado. Después, se completa el volumen del lote con agua y se filtra a través de un filtro microporoso estéril en un vial de vidrio ámbar estéril de 10 ml (tipo 1) y se cierra herméticamente con cierres y sellos estériles.

55

#### **Ejemplo 202:** Inyección intramuscular

Compuesto de la invención 200 mg

Alcohol bencílico 0,10 g

Glucofurool 75	1,45 g
Agua para inyección c.s. hasta	3,00 ml

El compuesto de la invención se disuelve en el glucofurool. Después, se añade el alcohol bencílico, se disuelve y se añade agua hasta 3 ml. Después, la mezcla se filtra a través de un filtro microporoso estéril y se cierra herméticamente en viales de vidrio estériles de 3 ml (tipo 1).

5

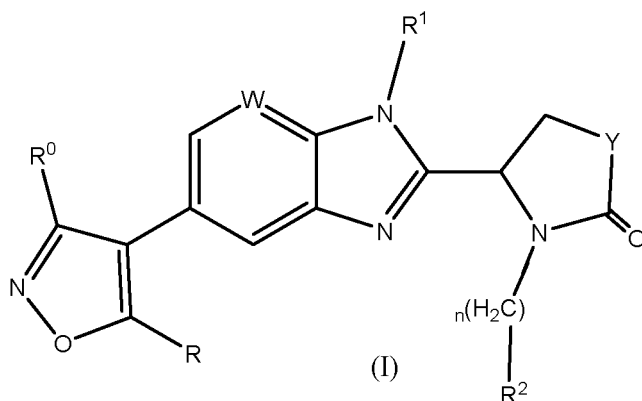
**Ejemplo 203:** Formulación de jarabe

Compuesto de la invención	250 mg
Solución de Sorbitol	1,50 g
Glicerol	2,00 g
Benzoato sódico	0,005 g
Aroma	0,0125 ml
Agua purificada c.s. hasta	5,00 ml

10 El compuesto de la invención se disuelve en una mezcla del glicerol y la mayor parte del agua purificada. Después, a la solución se le añade una solución acuosa del benzoato sódico, seguido de la adición de la solución de sorbitol y finalmente el aroma. El volumen se completa con agua purificada y se mezcla bien.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es un arilimidazolil isoxazol de fórmula (I):



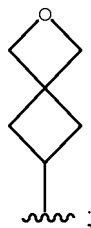
5

en donde:

10  $R^0$  y R, que son iguales o diferentes, son cada uno H o alquilo  $C_1-C_6$  que está sin sustituir o sustituido con OH, -OC(O)R' u OR' en donde R' es alquilo  $C_1-C_6$  sin sustituir;

W es N o CH;

15  $R^1$  es un grupo que está sin sustituir o sustituido y se selecciona entre heterociclilo de 4 a 6 miembros ligado a C; cicloalquilo  $C_3-C_6$ ; alquilo  $C_1-C_6$  que está sin sustituir o sustituido con arilo  $C_6-C_{10}$ , heteroarilo que contiene N de 5 a 12 miembros, cicloalquilo  $C_3-C_6$ , OH, -OC(O)R' u OR' en donde R' es como se ha definido anteriormente; y un grupo espiro de la siguiente fórmula:



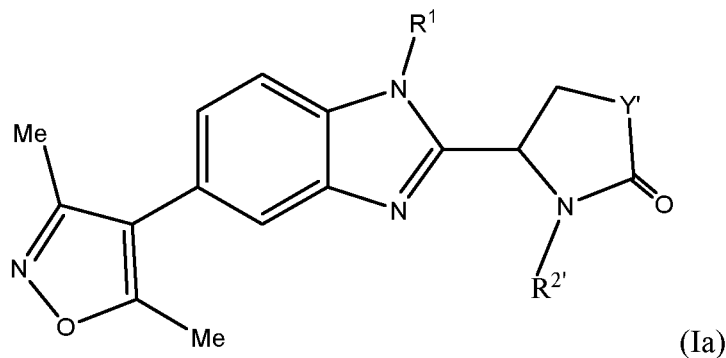
20 Y es  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$  o  $-CH_2CH_2CH_2-$ ;

n es 0 o 1;

$R^2$  es un grupo seleccionado entre arilo  $C_6-C_{10}$ , heteroarilo que contiene N de 5 a 12 miembros, cicloalquilo  $C_3-C_6$  y cicloalqueno  $C_5-C_6$ , en donde el grupo está sin sustituir o sustituido y en donde arilo  $C_6-C_{10}$  está opcionalmente condensado con un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el arilimidazolil isoxazol tiene la siguiente fórmula (Ia):



30

en donde

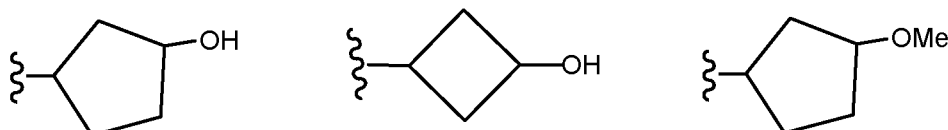
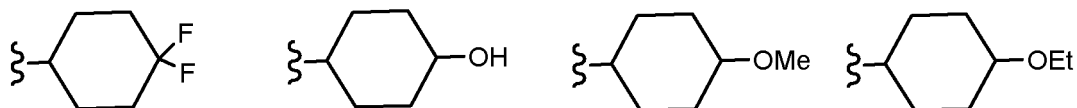
$R^1$  es como se ha definido en la reivindicación 1;



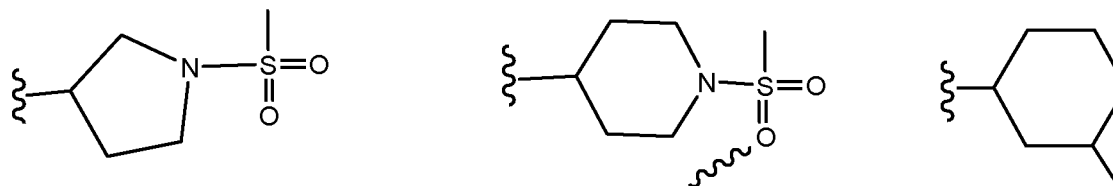
Y' es -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; y

R<sup>2</sup> es un grupo seleccionado entre arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente condensado con un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros y heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, estando el grupo sin sustituir o mono-, di- o tri-sustituido.

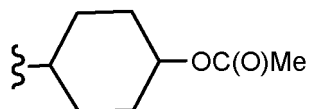
5 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en donde R<sup>1</sup> se selecciona entre las siguientes estructuras:



10



15



4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que es el enantiómero S (basándose en el átomo de C quiral del anillo de pirrolidin-2-ona o piperidin-2-ona).

20 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre:

- 25 5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidin-2-ona;  
 5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidin-2-ona;  
 5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidin-2-ona;  
 (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidin-2-ona;  
 (R)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidin-2-ona;  
 30 (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-ona;  
 (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;  
 (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;  
 35 (S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;  
 (S)-1-(3,5-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;  
 40 (S)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;

- (S)-1-(3-cloro-5-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;  
 (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona;  
 5 (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;  
 (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona;  
 10 (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-propoxifenil)pirrolidin-2-ona;  
 (S)-1-(4-clorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;  
 (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(piridin-3-il)pirrolidin-2-ona;  
 15 (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-ona;  
 (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(naftalen-1-il)pirrolidin-2-ona;  
 20 (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-ona;  
 (S)-1-(3,5-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;  
 (S)-1-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;  
 25 (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-5-metoxifenil)pirrolidin-2-ona;  
 (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-2-ona;  
 (S)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;  
 30 (S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;  
 (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(6-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-2-ona;  
 35 (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-2-ona;  
 (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2-ona;  
 40 (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2-ona;  
 (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-etoxi-5-fluorofenil)pirrolidin-2-ona;  
 (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(o-tolil)pirrolidin-2-ona;  
 45 (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-2-ona;  
 3-((S)-2-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oxopirrolidin-1-il)-5-fluorobenzonitrilo;  
 (S)-1-(ciclohex-1-en-1-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;  
 50 (S)-1-(4,5-difluoro-2-metilfenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;  
 (S)-1-(3,4-dicloro-2-metilfenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;  
 55 (R)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-ona;  
 (R)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;  
 (R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;  
 60 (R)-1-(3,5-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;  
 (R)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;  
 65 (R)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;

- (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 5 (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(3-cloro-5-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 10 (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 15 (S)-1-(3,5-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-2-ona;
- 20 (S)-1-(3,5-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-2-ona;
- 25 (S)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 30 (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona;
- 35 (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 40 (S)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(naftalen-1-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 45 (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((S)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((S)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-3-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 50 (*R*)-3-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((S)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 55 (S)-5-(1-((*R*)-1-(ciclopropilsulfonil)pirrolidin-3-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona;
- (S)-5-(1-((*R*)-1-acetilpirrolidin-3-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((*R*)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 60 (5*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (5*S*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 65 (5*S*)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;

- (S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 5 (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 10 (S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona;
- 15 (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-metoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 20 (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1R,4s)-4-etoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (5S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (5S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 25 (5S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (5S)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 30 (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 35 (S)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 40 (S)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1R,3R)-3-hidroxiciclopentil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 45 (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1R,3R)-3-hidroxiciclopentil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1R,3R)-3-hidroxiciclopentil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 50 acetato de (1R,3R)-3-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)ciclopentilo;
- acetato de (1R,3R)-3-(2-((S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)ciclopentilo;
- (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(trans-(1r,3r)-3-metoxiciclopentil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 55 (S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(trans-(1r,3r)-3-metoxiciclopentil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(trans-(1r,3r)-3-metoxiciclopentil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(trans-(1r,3r)-3-etoxiciclopentil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 60 (S)-5-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 65 (S)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;

- (5S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (5S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 5 (5S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona;
- 5-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidin-2-ona;
- (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 10 (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(3,4-diclorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 15 (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-oxaespiro[3,3]heptan-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 20 (S)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-oxaespiro[3,3]heptan-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,3S)-3-hidroxiciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 25 acetato de (1S,3r)-3-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)ciclobutilo;
- (S)-5-(1-bencil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(3-metoxipropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 30 (S)-5-(1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona;
- (S)-5-(1-bencil-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,3R)-3-(hidroximetil)ciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 35 (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,3S)-3-(hidroximetil)ciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (S)-S-(1-(ciclopropilmetil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona;
- 40 acetato de (S)-3-(2-(1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propilo;
- (S)-5-(1-(3-aminociclobutil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona;
- (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(tiazol-4-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 45 (S)-5-(1-(3-aminociclobutil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona;
- (S)-3-(2-(1-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-propilciclobutanocarboxamida;
- (S)-5-(1-((R)-3,3-difluorociclopentil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona;
- 50 (S)-5-(1-((R)-3,3-difluorociclopentil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona;
- (S)-5-(1-((R)-3,3-difluorociclopentil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona;
- (5S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-hidroxipropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- 55 (diastereoisómero 1)
- (5S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-hidroxipropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;
- (diastereoisómero 2)
- (R)-1-(3,4-diclorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona;
- 60 (S)-1-(3,4-diclorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona;
- (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona;
- (S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona;
- 65 (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-

benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona;  
 (S)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona;  
 (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-ona;  
 5 (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona;  
 (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona;  
 10 (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-metoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona;  
 (S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona;  
 (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona;  
 15 benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona;  
 (S)-1-(3,4-diclorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona;  
 (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona;  
 20 (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona;  
 (S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,3S)-3-hidroxiciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona;  
 (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,3S)-3-hidroxiciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona;  
 25 (S)-1-(3,4-diclorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,3S)-3-hidroxiciclobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona;  
 (S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona;  
 30 (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona;  
 (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona;  
 (S)-1-(3,4-diclorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona;  
 35 (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona;  
 (S)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-isobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona;  
 (S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona;  
 (S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-ona;  
 40 (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona;  
 (S)-1-(3,4-diclorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona;  
 45 (S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona;  
 (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona;  
 (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(1-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-5-(5-(hidroximetil)-3-metilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;  
 50 (S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(1-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-5-(3-(hidroximetil)-5-metilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona;  
 (S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilpiperidin-2-ona;  
 (S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(1-(3,3-difluorociclobutil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-2-ona;  
 55 (S)-6-(1-(3,3-difluorociclobutil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)piperidin-2-ona;  
 (S)-6-(1-(3,3-difluorociclobutil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona;  
 60 4-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-oxopiperidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)ciclohexanocarboxilato de (1S,4r)-metilo;  
 ácido (1S,4r)-4-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-oxopiperidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)ciclohexanocarboxílico;  
 (1S,4r)-4-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-oxopiperidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-propilciclohexanocarboxamida;  
 65 (1S,4r)-4-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-oxopiperidin-2-il)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-

metil-N-propilciclohexanocarboxamida;

(S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(6-fluoropiridin-3-il)piperidin-2-ona;

(S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-fluoropiridin-3-il)piperidin-2-ona;

(S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(piridin-3-il)piperidin-2-ona;

(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)piperidin-2-ona;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-3H-imidazo[4,5-6]piridin-2-il)piperidin-2-ona;

(S)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona;

(S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-5-(3-(4,4-difluorociclohexil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-6]piridin-2-il)pirrolidin-2-ona;

(S)-5-(3-(4,4-difluorociclohexil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-ona;

(S)-5-(3-(4,4-difluorociclohexil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona;

(S)-6-(1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(pirimidin-5-il)piperidin-2-ona;

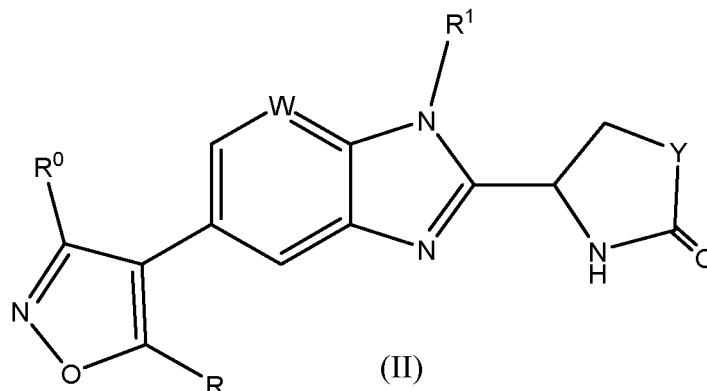
(S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)piperidin-2-ona; y

(S)-6-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-2-ona;

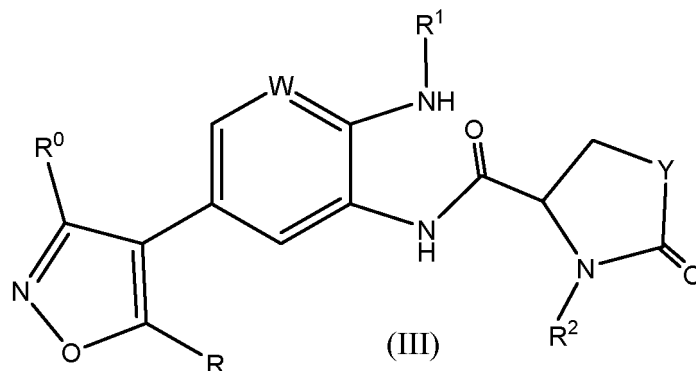
(S)-1-bencil-5-(5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoxiciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-ona

25 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. Un proceso para producir un compuesto como se ha definido en la reivindicación 1, comprendiendo el proceso tratar un compuesto de fórmula (II):



en donde cada uno de R, R<sup>0</sup>, R<sup>1</sup>, W e Y son como se han definido en la reivindicación 1, con un ácido borónico de fórmula R<sup>2</sup>-B(OH)<sub>2</sub> en donde R<sup>2</sup> es como se ha definido en la reivindicación 1, en presencia de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en etanol acuoso; o tratar un compuesto de fórmula (III):



en donde cada uno de R, R<sup>0</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, W e Y son como se han definido en la reivindicación 1, con ácido acético a 60 - 100 °C o HCl/1,4-dioxano al 20 - 90 %; o

40 tratar un compuesto de fórmula (II) como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula R<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>Br en la que R<sup>2</sup> es como se ha definido en la reivindicación 1.

7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende adicionalmente convertir el arilimidazolil isoxazol resultante de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 8. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
9. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento del cuerpo de un ser humano o animal mediante terapia.
- 10 10. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso como un modulador de la actividad de p300 y/o CBP.
- 15 11. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en el tratamiento de cáncer.
12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el cáncer es un cáncer que expresa AR, un tumor que alberga mutaciones de pérdida de función en CBP o p300 o un cáncer en el que hay activación de la función de CBP y/o p300.
- 20 13. Un producto que comprende
- (i) un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; y
- (ii) uno o más de otros agentes terapéuticos;
- 25 para la administración por separado, simultánea o secuencial en el tratamiento profiláctico o terapéutico del cáncer.