



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 362**

51 Int. Cl.:

C07D 235/26 (2006.01) **C07D 401/06** (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) **C07D 413/12** (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) **C07D 405/06** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) **A61K 31/4168** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06710527 .0**

96 Fecha de presentación : **02.03.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1861377**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.12.2007**

54 Título: **Derivados de bencimidazolona como ligandos del receptor CB2.**

30 Prioridad: **15.03.2005 US 662183 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.04.2011

73 Titular/es: **Pfizer, Inc.**
235 East 42nd Street
New York, New York 10017, US

72 Inventor/es: **Ando, Kazuo;**
Kawai, Makoto;
Masuda, Tsutomu y
Omura, Hirofumi

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Antecedentes de la Invención

La presente invención se refiere a derivados de bencimidazolona. Estos compuestos tienen actividad de unión selectiva al receptor canabinoide (CB) 2. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica, procedimiento de tratamiento y uso, que comprende los derivados anteriores para el tratamiento de afecciones patológicas mediadas por la actividad de unión al receptor CB2.

En general, se encuentra utilidad a los ligandos del receptor CB2 para el tratamiento de una diversidad de enfermedades, incluyendo dolor inflamatorio, dolor nociceptivo, dolor neuropático, fibromialgia, dolor crónico de la parte inferior de la espalda, dolor visceral, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, dermatitis, rinitis alérgica estacional, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), estreñimiento, diarrea, trastorno gastrointestinal funcional, síndrome de intestino irritable, linfoma cutáneo de células T, esclerosis múltiple, artrosis, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, diabetes, glaucoma, osteoporosis, glomerulonefritis, isquemia renal, nefritis, hepatitis, ictus cerebral, vasculitis, infarto de miocardio, isquemia cerebral, obstrucción reversible de las vías respiratorias, síndrome de enfermedad respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis y alveolitis fribosante criptogénica (véase J Pharmacol Exp Ther. Feb 2004; 308(2): 446-53; Proc Natl Acad Sci USA. 2 Sep 2003; 100(18): 10529-33; Br J Pharmacol. Ag 2004; 142(8): 1247-54). Sin embargo, no se conocía como ligando de CB2 ningún compuesto que tuviera una cadena principal de bencimidazolona.

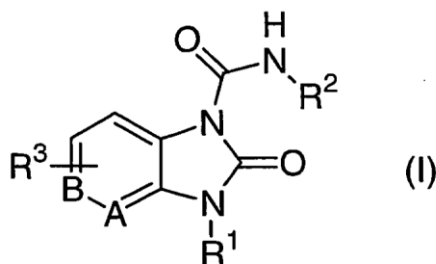
Existe la necesidad de proporcionar nuevos ligandos de CB2 que sean buenos candidatos a fármacos. En particular, los compuestos preferidos deberían unirse fuertemente al receptor CB2, mostrando al mismo tiempo escasa afinidad por otros receptores. Deberían absorberse bien desde el tracto gastrointestinal, ser metabólicamente estables y poseer unas propiedades farmacocinéticas favorables. Cuando se dirigen contra receptores en el sistema nervioso central, deberían atravesar libremente la barrera hematoencefálica, y cuando se dirigen selectivamente contra receptores en el sistema nervioso periférico no deberían atravesar la barrera hematoencefálica. No deberían ser tóxicos. Además, el candidato a fármaco ideal existirá en una forma física que sea estable, no higroscópica y fácil de formular.

Sumario de la Invención

En la presente invención, se ha descubierto ahora que la nueva clase de compuestos de bencimidazolona muestran actividad de unión al receptor CB2 y propiedades favorables como candidatos a fármacos, y por lo tanto son útiles para el tratamiento de afecciones patológicas mediadas por la actividad de unión a CB2, tales como dolor inflamatorio, dolor

nociceptivo, dolor neuropático, fibromialgia, dolor crónico de la parte inferior de la espalda,
 dolor visceral, isquemia cerebral aguda, dolor, dolor crónico, dolor agudo, neuralgia
 postherpética, neuropatías, neuralgia, neuropatía diabética, neuropatía relacionada con el VIH,
 lesión nerviosa, dolor artrítico reumatoide, dolor artrósico, dolor de espalda, dolor por cáncer,
 dolor dental, fibromialgia, neuritis, ciática, inflamación, enfermedad neurodegenerativa, tos,
 broncoconstricción, síndrome de colon irritable (SCI), enfermedad inflamatoria del intestino
 (EII), colitis, isquemia cerebrovascular, vómito tal como vómito inducido por la quimioterapia del
 cáncer, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, dermatitis, rinitis
 alérgica estacional, ERGE, estreñimiento, diarrea, trastornos gastrointestinales funcionales,
 linfoma cutáneo de células T, esclerosis múltiple, artrosis, psoriasis, lupus eritematoso
 sistémico, diabetes, glaucoma, osteoporosis, glomerulonefritis, isquemia renal, nefritis,
 hepatitis, ictus cerebral, vasculitis, infarto de miocardio, isquemia cerebral, obstrucción
 reversible de las vías respiratorias, síndrome de enfermedad respiratoria del adulto, EPOC,
 bronquitis y alveolitis fribosante criptogénica (en lo sucesivo denominadas "enfermedades de
 CB2").

La presente invención proporciona un compuesto de la siguiente fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

B es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

R^1 es un grupo alquilo C_1-C_4 sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados
 independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C_1-C_4 ; un grupo
 hidroxilo; un grupo alcoxi C_1-C_4 ; un grupo mercapto; un grupo alquiltio C_1-C_4 ; un grupo
 alquilsulfinilo C_1-C_4 ; un grupo alquilsulfonilo C_1-C_4 ; un grupo amino; un grupo alquil C_1 -
 C_4 -amino; un grupo di(alquil C_1-C_4)amino; un grupo (alquil C_1-C_4)(alquilsulfonil C_1 -
 C_4)amino; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes
 seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 y
 un grupo alquilo C_1-C_4 ; un grupo heterociclilo; y un grupo heterociclilo sustituido con 1 a
 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo
 alcoxi C_1-C_4 y un grupo alquilo C_1-C_4 ;

R^2 es un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalquilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo C_1-C_4 , un grupo alcoxi C_1-C_4 , un grupo ariloxi C_6-C_{10} , un grupo mercapto, un grupo alquiltio C_1-C_4 , un grupo ariltio C_6-C_{10} , un grupo carboxi, un grupo alcoxi C_1-C_4 -carbonilo, un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo alquenilo C_2-C_4 y un grupo alquinilo C_2-C_4 ; un grupo arilo C_6-C_{10} ; un grupo arilo C_6-C_{10} sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo alquilo C_1-C_4 ; un grupo alquilo C_1-C_{10} ; o un grupo alquilo C_1-C_{10} sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometilo, un grupo alquenilo C_2-C_4 , un grupo alquinilo C_2-C_4 , un grupo alcoxi C_1-C_4 , un grupo ariloxi C_6-C_{10} , un grupo mercapto, un grupo alquiltio C_1-C_4 , un grupo alquilsulfinilo C_1-C_4 , un grupo alquilsulfonilo C_1-C_4 , un grupo alquilsulfonilamino C_1-C_4 , un grupo ariltio C_6-C_{10} , un grupo carboxi, un grupo alquil C_1-C_4 -carbonilo, un grupo trifluorometil-carbonilo, un grupo alcoxi C_1-C_4 -carbonilo, un grupo aminocarbonilo, un grupo alquil C_1-C_4 -aminocarbonilo, un grupo hidroxialquil C_1-C_4 -aminocarbonilo, un grupo di(alquil C_1-C_4)amino-carbonilo, un grupo (hidroxialquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-carbonilo, un grupo heterocicil-carbonilo, un grupo cicloalquilo y un grupo arilo C_6-C_{10} ; y R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_1-C_4 , grupo haloalquilo C_1-C_4 o un grupo alcoxi C_1-C_4 .

Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno como se describe en el presente documento, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección mediada por la actividad de unión al receptor CB2.

Preferentemente, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno como se describe en el presente documento, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades seleccionadas de enfermedades de CB2.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno como se describe en el presente documento, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable para dicho compuesto.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno como se describe en el presente documento, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable para dicho compuesto y otro agente farmacológicamente activo.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de una afección mediada por la actividad del receptor CB2, en un sujeto mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno como se describe en el presente documento.

Los ejemplos de afecciones mediadas por la actividad del receptor CB2 incluyen, pero sin limitación, enfermedades de CB2.

Los compuestos de la presente invención pueden mostrar menos toxicidad, buena absorción, distribución, buena solubilidad, menos afinidad de unión a proteínas distintas del receptor CB2, menos interacciones fármaco-fármaco y buena estabilidad metabólica.

Descripción Detallada de la Invención

En los compuestos de la presente invención:

Cuando R^1 , R^3 , uno o más sustituyentes de R^1 o uno o más sustituyentes de R^2 es el grupo alquilo C_1-C_4 , este grupo alquilo C_1-C_4 puede ser un grupo de cadena lineal o ramificada, y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. De éstos, se prefieren metilo o etilo; se prefiere más etilo para R^1 ; se prefiere más metilo para R^3 y los sustituyentes. Cuando R^2 es el grupo alquilo C_1-C_{10} , este grupo alquilo C_1-C_{10} puede ser un grupo de cadena lineal o ramificada, y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 2-metilpentilo, 1-propilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1,3-dimetilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, heptilo, 2-metilhexilo, 1-propilbutilo, 1-isopropil-2-metilpropilo, octilo, 2-metilheptilo, 1-butilbutilo, 1,1,3,3-tetrametilbutilo, nonilo, 2-metiloctilo, 1-butilpentilo, decilo, 2-metildecilo y 1-pentilpentilo. De éstos, se prefiere alquilo C_2-C_6 ; se prefieren más isobutilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo y 1,2,2-trimetilpropilo.

Cuando R^3 , uno o más sustituyentes de R^1 o uno o más sustituyentes de R^2 es el grupo alcoxi C_1-C_4 , este grupo alcoxi C_1-C_4 representa el átomo de oxígeno sustituido con dicho grupo alquilo C_1-C_4 , y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, un metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, sec-butiloxi y terc-butiloxi. De éstos, se prefiere metoxi.

Cuando uno o más sustituyentes de R^1 o uno o más sustituyentes de R^2 es el grupo alquiltio C_1-C_4 , este grupo alquiltio C_1-C_4 representa el átomo de azufre sustituido con dicho grupo alquilo C_1-C_4 , y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, un metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio y terc-butiltio. De éstos, se prefiere metiltio.

Cuando uno o más sustituyentes de R^1 o uno o más sustituyentes de R^2 es el grupo alquilsulfinilo C_1-C_4 , este grupo alquilsulfinilo C_1-C_4 representa el grupo sulfinilo sustituido con

dicho grupo alquilo C_1-C_4 , y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, un metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, isopropilsulfinilo, butilsulfinilo, isobutilsulfinilo, sec-butilsulfinilo y terc-butilsulfinilo. De éstos, se prefiere metilsulfinilo.

5 Cuando uno o más sustituyentes de R^1 o uno o más sustituyentes de R^2 es el grupo alquilsulfonilo C_1-C_4 , este grupo alquilsulfonilo C_1-C_4 representa el grupo sulfonilo sustituido con dicho grupo alquilo C_1-C_4 , y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, un metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo y terc-butilsulfonilo. De éstos, se prefiere metilsulfonilo.

10 Cuando uno o más sustituyentes de R^2 es el grupo alquilsulfonilamino C_1-C_4 , este grupo alquilsulfonilamino C_1-C_4 representa el grupo amino sustituido con dicho grupo alquilsulfonilo C_1-C_4 , y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, un metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, propilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, butilsulfonilamino, isobutilsulfonilamino, sec-butilsulfonilamino y terc-butilsulfonilamino. De éstos, se prefiere metilsulfonilamino. Cuando uno o más sustituyentes de R^1 es el grupo alquil C_1-C_4 -amino, este grupo alquil C_1-C_4 -amino
15 representa el grupo amino sustituido con dicho grupo alquilo C_1-C_4 , y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, sec-butilamino y terc-butilamino. De éstos, se prefiere alquil C_1-C_2 -amino; se prefiere más metilamino.

20 Cuando uno o más sustituyentes de R^1 es el grupo di(alquil C_1-C_4)amino, este grupo di(alquil C_1-C_4)amino representa el grupo amino disustituido con dicho grupo alquilo C_1-C_4 , y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, dimetilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, diisobutilamino y *N,N*-di(1-metilpropil)amino. De éstos, se prefiere un di(alquil C_1-C_3)amino; se prefieren más dimetilamino y dietilamino.

25 Cuando uno o más sustituyentes de R^1 es el grupo (alquil C_1-C_4)(alquilsulfonil C_1-C_4)amino, este grupo (alquil C_1-C_4)(alquilsulfonil C_1-C_4)amino representa el grupo amino sustituido con dicho grupo alquilo C_1-C_4 y dicho grupo alquilsulfonilo C_1-C_4 , y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metil(metilsulfonil)amino, metil(etilsulfonil)amino, etil(metilsulfonil)amino y propil(metilsulfonil)amino. De éstos, se prefiere (alquilsulfonil C_1-C_2)(alquil C_1-C_2)alquilamino; se prefiere más metil(metilsulfonil)amino.

30 Cuando uno o más sustituyentes de R^2 es el grupo hidroxialquilo C_1-C_4 , este grupo hidroxialquilo C_1-C_4 representa dicho grupo alquilo C_1-C_4 sustituido con hidroxilo, y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxisopropilo e hidroxibutilo. De éstos, se prefiere un hidroxialquilo C_1-C_2 ; se prefiere más hidroximetilo.

35 Cuando uno o más sustituyentes de R^2 es el grupo alquil C_1-C_4 -grupo carbonilo, este

grupo alquil C₁-C₄-carbonilo representa el grupo carbonilo sustituido con dicho grupo alquilo C₁-C₄, y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, sec-butilcarbonilo y terc-butilcarbonilo. De éstos, se prefiere acetilo.

5 Cuando uno o más sustituyentes de R² es el grupo alcoxi C₁-C₄-carbonilo, este grupo alcoxi C₁-C₄-carbonilo representa el grupo carbonilo sustituido con dicho grupo alcoxi C₁-C₄, y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, un metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propiloxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, butiloxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo, sec-butiloxicarbonilo y terc-butiloxicarbonilo. De éstos, se prefiere metoxicarbonilo.

10 Cuando uno o más sustituyentes de R² es el grupo hidroxialquil C₁-C₄-aminocarbonilo, este grupo hidroxialquil C₁-C₄-aminocarbonilo representa el grupo aminocarbonilo sustituido con dicho grupo hidroxialquilo C₁-C₄, y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, un hidroximetilaminocarbonilo, 2-hidroxietilaminocarbonilo, 3-hidroxipropilaminocarbonilo, 4-hidroxibutilaminocarbonilo y 3-hidroxiisobutilaminocarbonilo. De éstos, se prefiere un
15 hidroxialquil C₁-C₂-aminocarbonilo; se prefiere más 2-hidroxietilaminocarbonilo.

Cuando uno o más sustituyentes de R² es el grupo alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, este grupo alquil C₁-C₄-aminocarbonilo representa el grupo aminocarbonilo sustituido con dicho grupo alquilo C₁-C₄, y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, butilaminocarbonilo,
20 isobutilaminocarbonilo, sec-butilaminocarbonilo y terc-butilaminocarbonilo. De éstos, se prefiere un alquil C₁-C₂-aminocarbonilo; se prefiere más metilaminocarbonilo.

Cuando uno o más sustituyentes de R² es el grupo di(alquil C₁-C₄)amino-carbonilo, este grupo di(alquil C₁-C₄)amino-carbonilo representa el grupo carbonilo sustituido con dicho grupo di(alquil C₁-C₄)amino, y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, un dimetilaminocarbonilo, *N*-
25 metil-*N*-etilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, dipropilaminocarbonilo, diisopropilaminocarbonilo, dibutilaminocarbonilo, diisobutilaminocarbonilo y *N,N*-di(1-metilpropil)aminocarbonilo. De éstos, se prefiere un di(alquil C₁-C₃)amino-carbonilo; se prefieren más dimetilaminocarbonilo y dietilaminocarbonilo.

Cuando uno o más sustituyentes de R² es el grupo (hidroxialquil C₁-C₄)(alquil C₁-
30 C₄)amino-carbonilo, este grupo (hidroxialquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-carbonilo representa el grupo aminocarbonilo sustituido con dicho grupo hidroxialquilo C₁-C₄ y dicho grupo alquilo C₁-C₄, y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, un *N*-hidroximetil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-metil-*N*-(2-hidroxietil)aminocarbonilo, *N*-metil-*N*-(3-hidroxipropil)aminocarbonilo, *N*-metil-*N*-(2-metil-2-hidroxietil)aminocarbonilo, y *N*-metil-*N*-(4-hidroxibutil)aminocarbonilo. De éstos, se
35 prefieren *N*-hidroximetil-*N*-metilaminocarbonilo y *N*-metil-*N*-(2-hidroxietil)aminocarbonilo.

Cuando R^2 o uno o más sustituyentes de R^2 es el grupo arilo C_6-C_{10} , este grupo arilo C_6-C_{10} puede ser fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo. De éstos, se prefiere 1-naftilo.

Cuando uno o más sustituyentes de R^2 es el grupo alqueno C_2-C_4 , este grupo alqueno C_2-C_4 puede ser un grupo de cadena lineal o ramificada, y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, un vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-1-propenilo y 3-butenilo. De éstos, se prefiere alqueno C_2-C_3 ; se prefiere más vinilo.

Cuando uno o más sustituyentes de R^2 es el grupo alquino C_2-C_4 , este grupo alquino C_2-C_4 puede ser un grupo de cadena lineal o ramificada, y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butenilo y 3-butenilo. De éstos, se prefiere alquino C_2-C_3 ; se prefiere más etinilo. Cuando uno o más sustituyentes de R^2 es el grupo arilo C_6-C_{10} , éste representa el átomo de oxígeno sustituido con dicho grupo arilo C_6-C_{10} , y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, fenoxi, 1-naftiloxi o 2-naftiloxi. De éstos, se prefiere fenoxi.

Cuando uno o más sustituyentes de R^2 es el grupo ariltio C_6-C_{10} , éste representa el átomo de azufre sustituido con dicho grupo arilo C_6-C_{10} , y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, feniltio, 1-naftiltio o 2-naftiltio. De éstos, se prefiere feniltio.

Cuando R^2 , uno o más sustituyentes de R^1 o uno o más sustituyentes de R^2 es el grupo cicloalquilo, éste puede ser un grupo cicloalquilo que tiene de tres a 8 átomos de carbono, y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Estos grupos pueden estar condensados con dicho grupo arilo o el grupo alquilo para formar el anillo bicíclico o tricíclico, y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, 2,3-dihidro-1*H*-indenilo, adamantilo, 2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il], 6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-ilo y bicyclo[2.2.1]hept-2-ilo. De éstos, se prefiere cicloalquilo C_3-C_5 ; se prefiere más ciclopropilo.

Cuando R^3 es el átomo de halógeno, puede ser un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. De éstos, se prefiere un átomo de flúor.

Cuando uno o más sustituyentes de R^1 es el grupo heterociclilo, éste puede ser un anillo de 3, 4, 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, oxiranilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 1-imidazolidinilo, 2-tetrahidrofuranilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 1-piperazinilo, 4-tetrahidropiranilo, 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 2-tienilo, 2-furilo, 2-tiazolilo, 2-oxazolilo, 5-tetrazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirazilo, 2-pirimidinilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo y 1,3,4-oxadiazol-2-ilo. Estos grupos pueden estar condensados con dicho grupo arilo o cada uno de los otros para formar el anillo bicíclico, y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, cromanilo e isocromanilo. De éstos, se prefiere un grupo heterociclilo monocíclico saturado para el sustituyente de R^1 ; se prefieren más 4-morfolinilo y 4-tiomorfolinilo para el sustituyente

de R¹.

Cuando uno o más sustituyentes de R² es el grupo heterociclil-carbonilo, éste representa el grupo carbonilo sustituido con dicho grupo heterociclilo, y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidinilcarbonilo, 4-tetrahidropiranilcarbonilo, 4-morfolinilcarbonilo y 4-tiomorfolinilcarbonilo. De éstos, se prefiere heterociclil de 5 a 6 miembros que contiene N-carbonilo; se prefieren más 1-pirrolidinilcarbonilo y 4-morfolinilcarbonilo.

Cuando R³ es el grupo haloalquilo C₁-C₄, éste representa dicho grupo alquilo C₁-C₄ sustituido con 1 a 8 átomos de halógeno, y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-clorometilo, 1,1-difluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo y 4,4,-trifluorobutilo. De éstos, se prefiere fluoroalquilo C₁-C₂; se prefieren más trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

Los términos "tratar" y "tratamiento", como se usan en el presente documento, se refieren a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico, incluyendo invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección a la que se aplica tal término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección.

Los compuestos preferidos de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, cada uno como se describe en el presente documento, en la que:

(A) A es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; B es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; R¹ es un grupo alquilo C₁-C₄ sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₄; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi C₁-C₄; un grupo amino; un grupo alquil C₁-C₄-amino; un grupo di(alquil C₁-C₄)amino; un grupo (alquil C₁-C₄)(alquilsulfonil C₁-C₄)amino; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₄ y un grupo alquilo C₁-C₄; un grupo heterociclilo; y un grupo heterociclilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₄ y un grupo alquilo C₁-C₄; R² es un grupo cicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo C₁-C₄, un grupo carboxi y un grupo alcoxi C₁-C₄-carbonilo; o un grupo alquilo C₁-C₁₀ sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometilo; un grupo alquenilo C₂-C₄, un grupo alquinilo C₂-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄, un grupo ariloxi C₆-C₁₀, un grupo mercapto, un grupo alquiltio C₁-C₄, un grupo alquilsulfonilo C₁-C₄, un grupo alquilsulfonilo C₁-C₄, un grupo alquilsulfonil C₁-C₄-amino, un grupo ariltio C₆-

C₁₀, un grupo carboxi, un grupo alquil C₁-C₄-carbonilo, un grupo trifluorometil-carbonilo, un grupo alcoxi C₁-C₄-carbonilo, un grupo aminocarbonilo, un grupo alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, un grupo hidroxialquil C₁-C₄-aminocarbonilo, un grupo di(alquil C₁-C₄)amino-carbonilo, un grupo (hidroxialquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-carbonilo, un grupo heterociclicil-carbonilo, un grupo cicloalquilo y un grupo arilo C₆-C₁₀; y R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄;

(B) A es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; B es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; R¹ es un grupo alquilo C₁-C₂ sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₄; un grupo hidroxil; un grupo alcoxi C₁-C₂; un grupo amino; un grupo alquil C₁-C₄-amino; un grupo di(alquil C₁-C₄)amino; un grupo (alquil C₁-C₄)(alquilsulfonil C₁-C₄)amino; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxil, un grupo alcoxi C₁-C₄ y un grupo alquilo C₁-C₄; un grupo heterociclico; y un grupo heterociclico sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxil, un grupo alcoxi C₁-C₄ y un grupo alquilo C₁-C₄; R² es un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo hidroxil, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilsulfonilo C₁-C₄, un grupo alquilsulfonilamino C₁-C₄, un grupo alquil C₁-C₄-carbonilo, un grupo trifluorometil-carbonilo, un grupo alcoxi C₁-C₄-carbonilo, un grupo aminocarbonilo, un grupo alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, un grupo hidroxialquil C₁-C₄-amino-carbonilo, un grupo di(alquil C₁-C₄)amino-carbonilo, un grupo (hidroxialquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-carbonilo y un grupo heterociclicil-carbonilo - y R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo alquilo C₁-C₂;

(C) A es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; B es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; R¹ es un grupo etilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo metilo; un grupo metoxil; un grupo amino; un grupo metilamino; un grupo dimetilamino; metil(metilsulfonil)amino; grupo 4-morfonilo; y grupo 4-tiomorfonilo; R² es un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo hidroxil, un grupo trifluorometilo, un grupo mercapto, un grupo carboxil, un grupo alcoxi C₁-C₄-carbonilo, un grupo aminocarbonilo, un grupo alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, un grupo hidroxialquil C₁-C₄-aminocarbonilo, un grupo di(alquil C₁-C₄)amino-carbonilo, un grupo (hidroxialquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-

carbonilo y un grupo heterociclil-carbonilo; y R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo alquilo C_1-C_2 ;

(D) A es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; B es un átomo de carbono; R^1 es un grupo etilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo metilo; un grupo metoxi; un grupo amino; un grupo metilamino; un grupo dimetilamino; metil(metilsulfonil)amino; grupo 4-morfonilo; y grupo 4-tiomorfonilo; R^2 es un grupo cicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxil, un grupo carboxi y un grupo alcoxi C_1-C_4 -carbonilo; o un grupo alquilo C_1-C_{10} sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo ciano, un grupo hidroxil, un grupo alqueno C_2-C_4 , un grupo alquino C_2-C_4 , un grupo alcoxi C_1-C_4 , un grupo arilo C_6-C_{10} , un grupo mercapto, un grupo alquiltio C_1-C_4 , un grupo alquilsulfonilo C_1-C_4 , un grupo alquilsulfonilo C_1-C_4 , un grupo ariltio C_6-C_{10} , un grupo carboxi, un grupo alcoxi C_1-C_4 -carbonilo, un grupo aminocarbonilo, un grupo alquil C_1-C_4 -aminocarbonilo, un grupo hidroxialquil C_1-C_4 -aminocarbonilo, un grupo di(alquil C_1-C_4)amino-carbonilo, un grupo (hidroxialquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-carbonilo, un grupo heterociclil-carbonilo, un grupo cicloalquilo y un grupo arilo C_6-C_{10} ; y R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_4 o un grupo alcoxi C_1-C_4 ;

(E) A es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; B es un átomo de carbono; R^1 es un grupo etilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo metilo; un grupo metoxi; un grupo amino; un grupo metilamino; un grupo dimetilamino; metil(metilsulfonil)amino; grupo 4-morfonilo; y grupo 4-tiomorfonilo; R^2 es un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo hidroxil, un grupo alquilsulfonilo C_1-C_4 , un grupo alcoxi C_1-C_4 -carbonilo, un grupo aminocarbonilo, un grupo alquil C_1-C_4 -aminocarbonilo, un grupo hidroxialquil C_1-C_4 -aminocarbonilo, un grupo di(alquil C_1-C_4)amino-carbonilo, un grupo (hidroxialquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4)amino-carbonilo y un grupo heterociclil-carbonilo; y R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo alquilo C_1-C_2 ;

(F) A es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; B es un átomo de carbono; R^1 es un grupo etilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo metilo; un grupo metoxi; un grupo amino; un grupo metilamino; un grupo dimetilamino; metil(metilsulfonil)amino; grupo 4-morfonilo; y grupo 4-tiomorfonilo; R^2 es un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con 1 a 2 sustituyentes

seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo aminocarbonilo, un grupo alquilo C₁-C₂-aminocarbonilo y un grupo di(alquilo C₁-C₂)amino-carbonilo; y R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo alquilo C₁-C₂.

5 La clase de compuestos preferidos de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, cada uno como se describe en el presente documento, en los que:

(a) A es un átomo de carbono;

(b) A es un átomo de nitrógeno;

10 (c) B es un átomo de carbono;

(d) B es un átomo de nitrógeno;

(e) R¹ es un grupo alquilo C₁-C₄ sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₄; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi C₁-C₄; un grupo amino; un grupo alquilo C₁-C₄-amino; un grupo di(alquilo C₁-C₄)amino; un grupo (alquilo C₁-C₄)(alquilsulfonilo C₁-C₄)amino; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₄ y un grupo alquilo C₁-C₄; un grupo heterociclilo; y un grupo heterociclilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₄ y un grupo alquilo C₁-C₄;

(f) R¹ es un grupo alquilo C₁-C₂ sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₄; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi C₁-C₂; un grupo amino; un grupo alquilo C₁-C₄-amino; un grupo di(alquilo C₁-C₄)amino; un grupo (alquilo C₁-C₄)(alquilsulfonilo C₁-C₄)amino; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₄ y un grupo alquilo C₁-C₄; un grupo heterociclilo; y un grupo heterociclilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₄ y un grupo alquilo C₁-C₄;

(g) R¹ es un grupo etilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo metilo; un grupo metoxi; un grupo amino; un grupo metilamino; un grupo dimetilamino; metil(metilsulfonilo)amino; grupo 4-morfonilo; y grupo 4-tiomorfonilo;

(h) R² es un grupo cicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo C₁-C₄, un grupo carboxi

y un grupo alcoxi C₁-C₄-carbonilo; o un grupo alquilo C₁-C₁₀ sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometilo, un grupo alqueno C₂-C₄, un grupo alquino C₂-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄, un grupo arilo C₆-C₁₀, un grupo mercapto, un grupo alquiltio C₁-C₄, un grupo alquilsulfinilo C₁-C₄, un grupo alquilsulfonilo C₁-C₄, un grupo alquilsulfonilamino C₁-C₄, un grupo ariltio C₆-C₁₀, un grupo carboxi, un grupo alcoxi C₁-C₄-carbonilo, un grupo aminocarbonilo, un grupo alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, un grupo hidroxialquil C₁-C₄-aminocarbonilo, un grupo di(alquil C₁-C₄)amino-carbonilo, un grupo (hidroxialquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo, un grupo cicloalquilo y un grupo arilo C₆-C₁₀;

(i) R² es un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alquilsulfonilo C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄-carbonilo, un grupo aminocarbonilo, un grupo alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, un grupo hidroxialquil C₁-C₄-aminocarbonilo, un grupo di(alquil C₁-C₄)amino-carbonilo, un grupo (hidroxialquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-carbonilo y un grupo heterociclicarbonilo;

(j) R² es un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo aminocarbonilo, un grupo alquil C₁-C₂-aminocarbonilo y un grupo di(C₁-C₂ alquil)amino-carbonilo;

(k) R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄;

(l) R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo alquilo C₁-C₂.

De estas clases de compuestos, también se prefiere cualquier combinación entre (a) a

(i).

Una realización de la invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en (los compuestos que no están dentro del alcance de las reivindicaciones son compuestos de referencia):

N-[(1*S*,2*S*)-1-(Aminocarbonil)-2-metilbutil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida;

N-{(1*S*,2*S*)-1-[(Dimetilamino)carbonil]-2-metilbutil}-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida;

N-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)2,2-dimetilpropil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida;

N-{(1*S*)-2,2-Dimetil-1-[(metilamino)carbonil]propil}-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-

- 1*H*-bencimidazol-1-carboxamida;
N-{(1*S*)-1-[(Dimetilamino)carbonil]-2,2-dimetilpropil}-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida;
N-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-2-oxo-3-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil]-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida;
5 *N*-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(ciclopropilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida;
N-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida;
10 *N*-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-[(1-metilpiperidin-2-il)metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida;
N-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-4-metil-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida;
N-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-carboxamida;
15 *N*-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-[2-(dimetilamino)etil]-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H* bencimidazol-1-carboxamida;
N-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2-metilpropil]-3-[2-(dimetilamino)etil]-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida;
20 *N*-((1*S*)-1-[(2-*H*idroxietil)amino]carbonil)-2,2-dimetilpropil)-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida;
N-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4, 5-*b*]piridin-1-carboxamida;
N-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2-metilpropil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida;
25 *N*-[(1*S*,2*S*)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida;
N-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida;
30 *N*-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida;
N-{1-[(dimetilamino)carbonil]-1,3-dimetilbutil}-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida;
35 *N*-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-4-cloro-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida;

N-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-[(4-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida;

N-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-[2-(4-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida;

5 *N*-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-[2-(metilsulfonil)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida;

N-[(1*S*)-1-ciano-2,2-dimetilpropil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida;

10 *N*-[(1*S*)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida;

N-[(1*S*)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-1-carboxamida;

N-[(1*S*)-1-(aminocarbonil)-2-metilpropil]-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-1-carboxamida;

15 *N*-[(1*S*)-2,2-dimetil-1-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)propil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H* bencimidazol-1-carboxamida;

N-[(1*S*)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(2-metoxi-2-metilpropil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida;

20 *N*-[(1*S*)-2,2-dimetil-1-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)propil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida;

N-[(1*S*)-2,2-dimetil-1-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)propil]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida; y

N-[(1*S*)-2,2-dimetil-1-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)propil]-3-[2-(metilsulfonil)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida.

25 Otra realización de la invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en: formiato de 4-[3-({[2,2-dimetil-1-(2-metil-2*H* tetrazol-5-il)propil]amino}carbonil)-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il]-2-metilbutan-2-aminio y formiato de 1-[3-({[2,2-dimetil-1-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)propil]amino}carbonil)-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-aminio.

30 Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácidos y de bases (incluyendo disales) de los mismos.

Se forman sales de adición de ácidos adecuadas a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzoato, clorhidrato/cloruro,

bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

5 Se forman sales de bases adecuadas a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

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

10 Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede prepararse fácilmente mezclando juntas soluciones del compuesto de fórmula (I) y el ácido o base deseada, según sea apropiado. La sal puede precipitar de la solución y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

15 Los compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatada y solvatada. El término 'solvato' se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y una o más moléculas disolventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando dicho solvato es agua.

20 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen hidratos y solvatos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido con isótopos, por ejemplo D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

Dentro del alcance de la invención se incluyen complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-huésped en los que, al contrario de lo que sucede con los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contiene dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de dichos complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 por Haleblan (August 1975).

25 En lo sucesivo, todas las referencias a un compuesto de fórmula (I) incluyen referencias a sales y complejos de los mismos y a solvatos y complejos de sales de los mismos.

La expresión "compuesto de la invención" o "compuestos de la invención" se refiere a, a menos que se indique otra cosa, un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en el presente documento, a polimorfos, profármacos e isómeros de los mismos

(incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) como se define en lo sucesivo en el presente documento y compuestos marcados con isótopos de fórmula (I).

También están dentro del alcance de la invención los denominados 'profármacos' de los compuestos de fórmula (I). Por lo tanto, algunos derivados de compuestos de fórmula (I) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran en o sobre el cuerpo, pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan 'profármacos'. Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la invención pueden producirse, por ejemplo, reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (I) con ciertos restos conocidos por los expertos en la materia como 'pro-restos' como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" por H Bundgaard (Elsevier, 1985). Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen:

- (i) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, reemplazo del hidrógeno por alcanoiloximetilo (C_1-C_6);
- (ii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo carboxi, un éster del mismo, por ejemplo, reemplazo del OH del carboxi por alquilo C_1-C_8 ; y
- (ii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria ($-NH_2$ o $-NHR$ donde $R \neq H$), una amida del mismo, por ejemplo, reemplazo de uno o los dos hidrógenos por alcanóilo (C_1-C_{10}).

Otros ejemplos de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos pueden encontrarse en las referencias mencionadas anteriormente.

Finalmente, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden actuar por sí solos como profármacos de otros compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático, puede ocurrir isomería tautomérica ('tautomería'). Se deduce que un solo compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería.

Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I), incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos.

También se incluyen sales de adición de ácidos o de bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC).

Como alternativa, el racemato (o precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en caso de que el compuesto de fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o los dos diastereoisómeros convertirse en el enantiómero o enantiómeros puros por medios bien conocidos por una persona experta.

Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina asimétrica como fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene isopropanol del 0 al 50%, típicamente del 2 al 20%, y del 0 al 5% de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1%. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia - véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" por E L Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).

La presente invención incluye todos los compuestos marcados con isótopos farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) en la que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente de forma natural.

Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , y azufre, tales como ^{35}S .

Algunos compuestos marcados con isótopos de fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son

particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y sencillos medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semi-vida in vivo o menos requisitos de dosificación, y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , de ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato.

Los compuestos marcados con isótopos de fórmula (I) pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntas usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Todos los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse por los procedimientos descritos en los procedimientos generales que se presentan a continuación o por los procedimientos específicos descritos en la sección Ejemplos y en la sección Preparaciones, o por modificaciones rutinarias de los mismos. La presente invención también incluye uno cualquiera o más de estos procedimientos para preparar los compuestos de fórmula (I), además de cualquier nuevo intermedio usado en ellos.

Síntesis General

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por una diversidad de procedimientos bien conocidos para la preparación de compuestos de este tipo, por ejemplo como se muestra en los siguientes Procedimientos A a D.

El siguiente Procedimiento A ilustra la preparación de compuestos de fórmula (I). Los Procedimientos B a D ilustran la preparación de diversos intermedios.

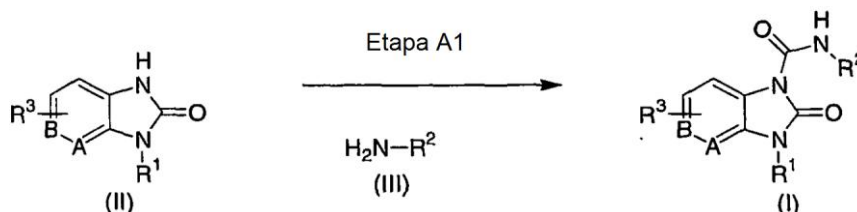
A menos que se indique otra cosa, R^1 , R^2 , R^3 , A y B en los siguientes Procedimientos son como se han definido anteriormente. El término "grupo protector", como se usa en lo sucesivo en el presente documento, se refiere a un grupo protector de hidroxilo, carboxi o amino que se selecciona entre los grupos protectores de hidroxilo, carboxi o amino típicos descritos en Protective Groups in Organic Synthesis editado por T. W. Green y col. (John Wiley y Sons, 1999). Todos los materiales de partida de las siguientes síntesis generales pueden estar disponibles en el mercado u obtenerse por procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia, tales como Meth-Cohn, O.; Smith, D. I. J.C.S., Perkin Trans. 1, 1982, 261; Vernin, G.; Domlog, H.; Siv, C.; Metzger, J. J. Heterocyclic Chem. 1981, 18, 85; Emily, M. S. y col. Tetrahedron 2001, 57, 5303-5320; Kubo, K. y col. J. Med. Chem. 1993, 36, 1772-1784;

Israel, M.; Jones, L. C. J. Heterocyclic Chem. 1971, 8, 797; Sebok, P.; Levai, A.; Timar, T. Heterocyclic Commun. 1998, 4, 547-552,); y cuyas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia.

Procedimiento A

5 Éste ilustra la preparación de compuestos de fórmula (I).

Esquema de Reacción A



Etapa A1

En esta etapa, el compuesto deseado de fórmula (I) de la presente invención se prepara por carbonilación del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III). El compuesto de fórmula (II) está disponible en el mercado o puede prepararse de acuerdo con los Procedimientos B y C que se exponen a continuación. El compuesto de fórmula (III) está disponible en el mercado.

La reacción se realiza normal y preferentemente en presencia de un disolvente. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver a los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación: hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y nitrobenceno; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; y amidas, tales como *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida. De estos disolventes, se prefiere diclorometano.

Igualmente, no hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza de los agentes de carbonilación usados, y cualquier agente de carbonilación usado habitualmente en reacciones de este tipo puede usarse igualmente aquí. Los ejemplos de dichos agentes de carbonilación incluyen, pero sin limitación: un derivado de imidazol tal como *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI); un cloroformiato tal como cloroformiato de triclorometilo y cloroformiato de 4-nitrofenilo; urea; y trifosgeno. De éstos, se prefiere cloroformiato de 4-nitrofenilo.

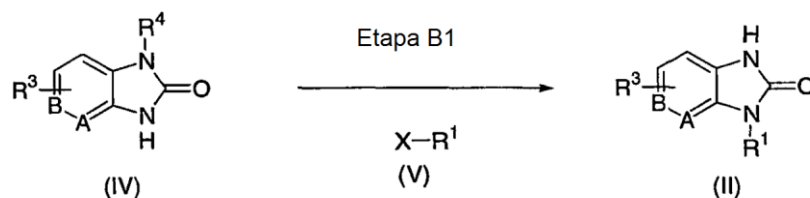
La reacción puede producirse en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la reacción. La temperatura preferida de la reacción

dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente, y los materiales de partida. Sin embargo, en general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en particular la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, con la condición de que la reacción se realice en las condiciones preferidas indicadas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 24 horas.

Procedimiento B

Éste ilustra la preparación de compuestos de fórmula (II).

Esquema de Reacción B



En el Esquema de Reacción B, R⁴ es un grupo protector de amida; X es un grupo saliente.

El término "grupo protector de amida", como se usa en el presente documento, significa un grupo protector capaz de escindirse por medios químicos, tales como hidrogenólisis, hidrólisis, electrolisis o fotólisis, y dichos grupos protectores de amida se describen en Protective Groups in Organic Synthesis editado por T. W. Greene y col. (John Wiley y Sons, 1999). Los grupos protectores de amida típicos incluyen, pero sin limitación, alilo, isopropenilo, t-butilo, metoximetilo, benciloxi y t-butildimetilsililo. De estos grupos, se prefiere isopropenilo.

La expresión "grupo saliente", como se usa en el presente documento, significa un grupo que puede sustituirse por grupos nucleófilos, tales como un grupo hidroxilo, aminas o carbaniones, y los ejemplos de dichos grupos salientes incluyen átomos de halógeno, un grupo alquilsulfonilo y un grupo fenilsulfonilo. De éstos, se prefieren un átomo de bromo, un átomo de cloro y un grupo metilsulfonilo.

Etapa B1

En esta etapa, el compuesto de fórmula (II) se prepara por sustitución nucleófila (B1-a) con el compuesto de fórmula (V) seguido de desprotección (B1-b). El compuesto de fórmula (IV) está disponible en el mercado o puede prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en Israel, M.; Jones, L. C. J. Heterocyclic Chem. 1971, 8, 797. El compuesto de fórmula (V) está disponible en el mercado.

(B1-a) sustitución nucleófila

La reacción se realiza normal y preferentemente en presencia de un disolvente. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver a los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; amidas, tales como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica; nitrilos, tales como acetonitrilo y benzonitrilo; y sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido y sulfolano. De estos disolventes, se prefiere *N,N*-dimetilformamida.

La reacción se realiza en presencia de una base. Igualmente, no hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza de las bases usadas, y cualquier base usada habitualmente en reacciones de este tipo puede usarse igualmente aquí. Los ejemplos de dichas bases incluyen: hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de litio, hidruro sódico e hidruro potásico; y amidas de metales alcalinos, tales como amida de litio, amida sódica, amida potásica, diisopropilamida de litio, diisopropilamida potásica, diisopropilamida sódica, bis(trimetilsilil)amida de litio y bis(trimetilsilil)amida potásica. De éstos, se prefiere hidruro sódico.

La reacción puede producirse en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la reacción. La temperatura preferida de la reacción dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente, y los materiales de partida. Sin embargo, en general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 50°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en particular la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, con la condición de que la reacción se realice en las condiciones preferidas indicadas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas.

(B1-b) desprotección

El procedimiento de desprotección se describe con detalle por T. W. Greene y col. [Protective Groups in Organic Synthesis, 494-653, (1999)], cuyas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia. Lo siguiente ejemplifica un procedimiento típico que implica el grupo protector es isopropenilo.

La reacción se realiza normal y preferentemente en presencia de un disolvente. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda

disolver a los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación: éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; agua; y alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol. De estos disolventes, se prefieren agua o alcoholes.

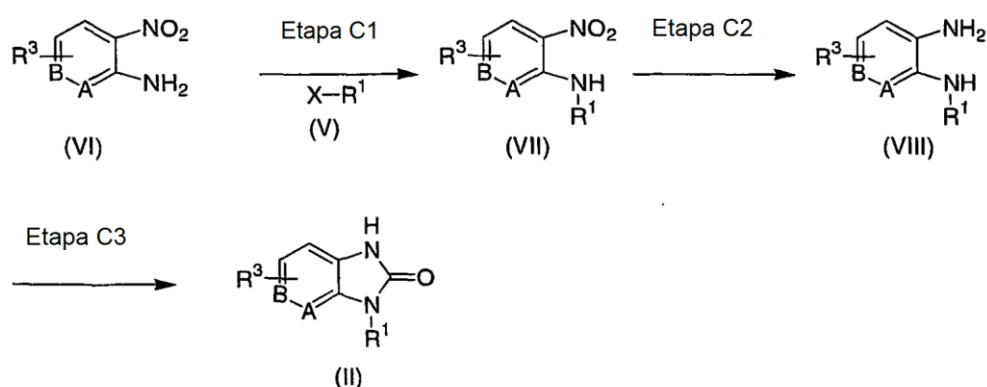
5 La reacción se realiza en presencia de una cantidad en exceso de un ácido. Igualmente, no hay ninguna restricción sobre la naturaleza de los ácidos usados, y cualquier ácido usado habitualmente en reacciones de este tipo puede usarse igualmente aquí. Los ejemplos de dichos ácidos incluyen, pero sin limitación: ácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido trifluoroacético. De éstos, se prefiere ácido clorhídrico.

10 La reacción puede producirse en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la reacción. La temperatura preferida de la reacción dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente, y los materiales de partida. Sin embargo, en general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 120°C. El tiempo requerido para la reacción
15 también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en particular la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, con la condición de que la reacción se realice en las condiciones preferidas indicadas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 12 horas.

20 **Procedimiento C**

Éste ilustra la preparación de compuestos de fórmula (II).

Esquema de Reacción C



En el Esquema de Reacción C, X es como se ha definido anteriormente.

Etapa C1

25 En esta etapa, el compuesto de fórmula (VII) se prepara por sustitución nucleófila del compuesto de fórmula (VI) con el compuesto de fórmula (V). El compuesto de fórmula (VI) está

disponible en el mercado o puede prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en Kubo, K. y col. J. Med. Chem. 1993, 36, 1772-1784. El compuesto de fórmula (V) está disponible en el mercado. La reacción puede realizarse en las mismas condiciones que se han descrito en la Etapa B1-a del Procedimiento B.

5 Etapa C2

En esta etapa, el compuesto de fórmula (VIII) se prepara por la reducción del grupo nitro.

La reacción se realiza normal y preferentemente en presencia de un disolvente. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver a los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol; y ésteres, tales como acetato de etilo. De estos disolventes, se prefiere tetrahidrofurano.

La reacción se realiza en presencia de un agente reductor. Igualmente, no hay ninguna restricción sobre la naturaleza de los agentes reductores usados, y cualquier agente reductor usado habitualmente en reacciones de este tipo puede usarse igualmente aquí. Los ejemplos de dichos agentes reductores incluyen: compuestos de hidruro tales como hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico e hidruro de diisobutilaluminio; combinaciones de gas hidrógeno y un catalizador tal como paladio-carbono, platino y níquel Raney; y una combinación de metales, tales como cinc y hierro, y ácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido acético y complejo de ácido acético-cloruro de amonio. De éstos, se prefiere hidruro de litio y aluminio.

La reacción puede producirse en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la reacción. La temperatura preferida de la reacción dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente, y los materiales de partida. Sin embargo, en general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 120°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en particular la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, con la condición de que la reacción se realice en las condiciones preferidas indicadas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 24 horas.

Etapa C3

En esta etapa, el compuesto de fórmula (II) se prepara por la formación de la urea

cíclica del compuesto de fórmula (VIII).

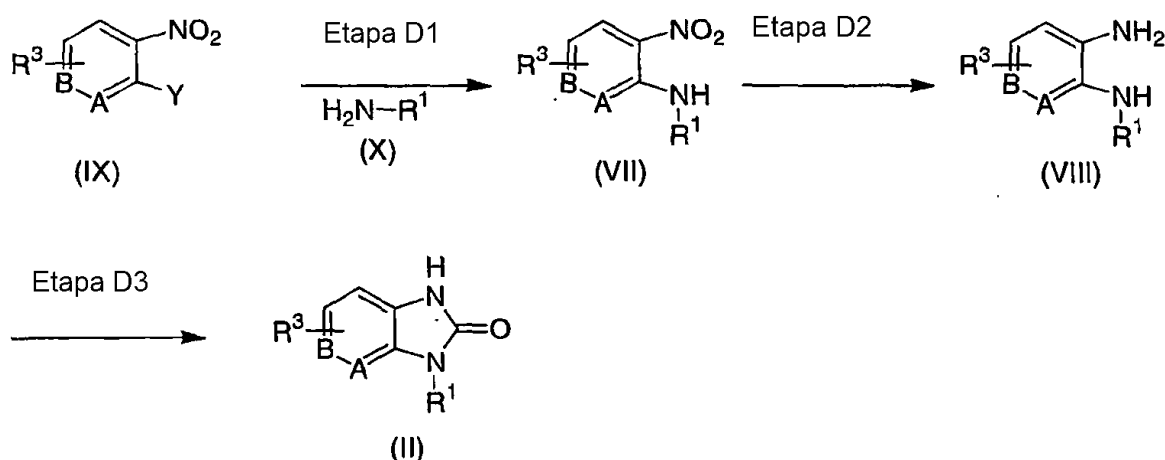
La reacción se realiza normal y preferentemente en presencia de un disolvente. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver a los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación: hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y nitrobenzono; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; y amidas, tales como *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida. De estos disolventes, se prefiere tetrahidrofurano.

Igualmente, no hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza de los agentes de carbonilación usados, y cualquier agente de carbonilación usado habitualmente en reacciones de este tipo puede usarse igualmente aquí. Los ejemplos de dichos agentes de carbonilación incluyen, pero sin limitación: un derivado de imidazol tal como *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI); un cloroformiato tal como cloroformiato de triclorometilo y cloroformiato de 4-nitrofenilo; urea; y trifosgeno. De éstos, se prefiere CDI o urea.

La reacción puede producirse en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la reacción. La temperatura preferida de la reacción dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente, y los materiales de partida. Sin embargo, en general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en particular la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, con la condición de que la reacción se realice en las condiciones preferidas indicadas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 12 horas.

Procedimiento D

Éste ilustra la preparación de compuestos de fórmula (II).

Esquema de Reacción D

En el Esquema de Reacción C, Y es un átomo de cloro o flúor.

Etapa D1

En esta etapa, el compuesto de fórmula (VII) se prepara por sustitución nucleófila del compuesto de fórmula (IX) con el compuesto de fórmula (X). El compuesto de fórmula (IX) está disponible en el mercado o puede prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en Orjales, A. y col. J. Med. Chem. 1999, 42, 2870-2880. El compuesto de fórmula (X) está disponible en el mercado.

La reacción se realiza normal y preferentemente en presencia de un disolvente. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver a los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación: hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y nitrobenzono; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol; y amidas, tales como *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida. De estos disolventes, se prefiere tetrahidrofurano.

La reacción se realiza en presencia de una base. Igualmente, no hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza de las bases usadas, y cualquier base usada habitualmente en reacciones de este tipo puede usarse igualmente aquí. Los ejemplos de dichas bases incluyen: alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico y *t*-butoxido potásico; carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de litio, carbonato sódico y carbonato potásico; aminas, tales como *N*-metil-morfolina, trietilamina, tripropilamina,

tributilamina, diisopropiletilamina, dicitlohexilamina, *N*-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina, 2,6-di(*t*-butil)-4-metilpiridina, quinolina, *N,N*-dimetilanilina, *N,N*-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); y carbonatos
 5 ácidos de metales alcalinos, tales como carbonato ácido de litio, carbonato ácido sódico y carbonato ácido potásico. De éstos, se prefiere carbonato potásico.

La reacción puede producirse en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la reacción. La temperatura preferida de la reacción dependerá de factores tales como la naturaleza del disolvente, y los materiales de partida. Sin
 10 embargo, en general, es conveniente realizar la reacción a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 120°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en particular la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, con la condición de que la reacción se realice en las condiciones preferidas
 15 indicadas anteriormente, normalmente será suficiente un periodo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 36 horas.

En esta reacción, pueden emplearse microondas para acelerar la reacción. En caso de que se empleen microondas, la temperatura de reacción puede ser de aproximadamente 50°C a aproximadamente 220°C y normalmente será suficiente un tiempo de reacción de
 20 aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 6 horas.

Etapas D2 y D3

Las reacciones puede realizarse en las mismas condiciones que se han descrito en la Etapa C2 y C3.

Los compuestos de fórmula (I), y los procedimientos de preparación de intermedios
 25 mencionados anteriormente pueden aislarse y se purificó por procedimientos convencionales, tales como destilación, recristalización o purificación cromatográfica.

Los compuestos de la invención deseados para uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de lechos sólidos, polvos o películas por procedimientos tales como precipitación, cristalización,
 30 liofilización, secado por pulverización o secado evaporativo. Para este propósito, puede usarse secado por microondas o radiofrecuencia.

Pueden administrarse solos o junto con uno o más compuestos distintos de la invención o junto con uno o más fármacos distintos (o en forma de cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán en forma de una composición farmacéutica o formulación junto
 35 con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "vehículo" o

"excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto o compuestos de la invención. La elección del vehículo o excipiente dependerá en gran medida de factores tales como la vía de administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

5 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la liberación de compuestos de la presente invención y procedimientos para su preparación serán muy evidentes para los expertos en la materia. Dichas composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19^a Edición (Mack Publishing Company, 1995).

10 ADMINISTRACIÓN ORAL

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar deglución, de modo que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse la administración bucal o sublingual, por la que el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

15 Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas que contiene particulados, líquidos o polvos, grageas (incluyendo rellenas de líquido), masticables, multi- y nanoparticulados, geles, soluciones sólidas, liposomas, películas (incluyendo mucoadhesivas), óvulos, pulverizaciones y formulaciones líquidas.

20 Las formulaciones líquidas incluyen, por ejemplo, suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. También pueden prepararse formulaciones líquidas por reconstitución de un
25 sólido, por ejemplo, de una oblea.

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

30 Para formas de dosificación de comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede componer de aproximadamente el 1% en peso a aproximadamente el 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente de aproximadamente el 5% en peso a aproximadamente el 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica,
35 croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metil celulosa, celulosa microcristalina,

hidroxipropil celulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. En general, el disgregante comprenderá de aproximadamente el 1% en peso a aproximadamente el 25% en peso, preferiblemente de aproximadamente el 5% en peso a aproximadamente el 20% en peso de la forma de dosificación.

5 Se usan generalmente aglutinantes para conferir cualidades cohesivas a una formulación de comprimidos. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secada por
10 pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80, y emolientes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender de
15 aproximadamente el 0,2% en peso a aproximadamente el 5% en peso del comprimido, y los emolientes pueden comprender de aproximadamente el 0,2% en peso a aproximadamente el 1% en peso del comprimido.

Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato sódico, y mezclas de
20 estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes comprenden generalmente de aproximadamente el 0,25% en peso a aproximadamente el 10% en peso, preferentemente de aproximadamente el 0,5% en peso a aproximadamente el 3% en peso del comprimido.

Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes saporíferos, conservantes y agentes enmascaradores del sabor.

25 Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente el 80% de fármaco, de aproximadamente el 10% en peso a aproximadamente el 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente el 0% en peso a aproximadamente el 85% en peso de diluyente, de aproximadamente el 2% en peso a aproximadamente el 10% en peso de disgregante, y de aproximadamente el 0,25% en peso a aproximadamente el 10% en peso de lubricante.

30 Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante rodillo para formar comprimidos. Las mezclas o porciones de mezclas de comprimidos pueden, como alternativa, granularse en húmedo, en seco o en estado fundido, coagularse en estado fundido o extruirse antes de la preparación de comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar revestida o no revestida; puede estar incluso encapsulada.

35 La formulación de comprimidos se analiza en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets,

Vol. 1", por H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y, 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Se describen formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención en la Patente de Estados Unidos Nº 6.106.864. Se encontrarán detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y revestidas en Verma y col., Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). El uso de goma masticable para conseguir una liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

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

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferentemente a un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 9) pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más convenientemente como una solución no acuosa estéril o como una forma seca a usar junto con un vehículo adecuado tal como agua apirógena estéril.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede lograrse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia.

La solubilidad de compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes que aumentan la solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden formularse como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para su administración como un depósito de liberación prolongada implantado que proporciona la liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen endoprótesis revestidas de fármaco y microesferas de PGLA.

ADMINISTRACIÓN TÓPICA

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica en la piel o mucosa, es decir, dérmicamente o transdérmicamente. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos de uso externo, vendajes, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración —véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 por Finnin y Morgan (Octubre 1999).

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

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

ADMINISTRACIÓN POR INHALACIÓN/INTRANASAL

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (en solitario, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa o como una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o como una pulverización en aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que use la electrohidrodinámica para producir una neblina fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosana o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto o compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o prolongar la liberación del principio activo, un propulsor o propulsores como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

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

presión o secado por pulverización

Pueden formularse cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o HPMC), blísteres y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como *L*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma del monohidrato, preferentemente esta última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación de solución adecuada para su uso en un atomizador usando la electrohidrodinámica para producir una neblina fina puede contener de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 20 mg del compuesto de la invención por accionamiento y el volumen por accionamiento puede variar de aproximadamente 1 µl a aproximadamente 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Pueden añadirse aromas adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, a las formulaciones de la invención destinadas a administración por inhalación/intranasal. Las formulaciones para administración por inhalación/intranasal pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, ácido poli(DL-láctico-coglicólico) (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

En el caso de aerosoles e inhaladores de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que administra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen típicamente para administrar una dosis medida o "descarga" que contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 µg del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria global estará típicamente en el intervalo de aproximadamente 50 µg a aproximadamente 20 mg, que pueden administrarse en una sola dosis o, más habitualmente, como dosis divididas durante todo el día.

ADMINISTRACIÓN RECTAL/INTRA VAGINAL

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, óvulo vaginal o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden usarse diversas alternativas según sea apropiado.

Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

ADMINISTRACIÓN OCULAR/ÓTICA

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo o el oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para su administración ocular y ótica incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradable (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y particulados o sistemas vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metilcelulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelana, puede incorporarse junto con un conservante tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis.

Las formulaciones para administración ocular/ótica pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida o programada.

OTRAS TECNOLOGÍAS

Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma, o polímeros que contienen polietilenglicol, para mejorar su solubilidad, índice de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

Se encuentra que los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son útiles en general para la mayor parte de formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse complejos tanto de inclusión como que no sean de inclusión. Como alternativa a la formación directa de complejos con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como un aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente o solubilizante. Las usadas más comúnmente para estos fines son alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, pudiendo encontrarse ejemplos de las mismas en los documentos WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

KIT DE PARTES

Puesto que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el fin de tratar una enfermedad o afección particular, dentro del alcance de la presente invención se incluye que dos o más composiciones farmacéuticas, conteniendo al menos una de las mismas un compuesto de acuerdo con la invención, pueden combinarse adecuadamente en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones.

Por lo tanto, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, conteniendo al menos una de las mismas un compuesto de fórmula (I) de acuerdo

con la invención, y medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, frasco dividido o paquete de papel de aluminio dividido. Un ejemplo de dicho kit es el envase tipo blíster común usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, orales y parenterales, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos dosificación o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para contribuir a la conformidad, el kit comprende típicamente instrucciones para su administración, y puede proporcionarse con un denominado recordatorio.

DOSIFICACIÓN

Para su administración a seres humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 100 mg, dependiendo, por supuesto, del modo de administración, se prefiere en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg y es más preferida en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 20 mg. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir solamente aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 mg. La dosis diaria total puede administrarse en dosis individuales o divididas.

Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 65 kg a aproximadamente 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente dosis para sujetos cuyo peso esté fuera de este intervalo, tales como lactantes y personas de mayores.

COMBINACIÓN

Como se ha analizado anteriormente, un compuesto de la invención presenta actividad de unión al receptor CB2. Un ligando de CB2 de la presente invención puede combinarse provechosamente con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más compuestos farmacológicamente activos distintos, particularmente en el tratamiento del cáncer, enfermedades inflamatorias, enfermedades inmunomoduladoras y trastornos gastrointestinales. Por ejemplo, un ligando de CB2, particularmente un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente, puede administrarse simultáneamente, de forma secuencial o por separado, en combinación con uno o más agentes seleccionados de:

(i) antagonistas de 5-HT₃, por ejemplo, dolasetrón, palonosetrón, alosetrón, azasetrón y ramosetrón, mitrazapina, granisetrón, tropisetrón, E-3620, ondansetrón e indisetrón;

(ii) agonistas de 5-HT₄, por ejemplo, tegaserod, mosaprida, cinitaprida y oxtriprano;

- (iii) analgésicos opioides, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfanol, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina Modulon[®] (malato de trimebutina), Imodium[®] (loperamida) y pentazocina;
- (iv) antidepresivos tricíclicos, por ejemplo, imipramina, amitriptilina, clomipramina, amoxapina y lofepramina;
- (v) análogos de la somatostatina, por ejemplo, octreotida, AN-238 y PTR-3173;
- (vi) anticolinérgicos, por ejemplo, diciclomina e hiosciamina, bromuro de ipratropio, ipratropio, bromuro de tiotropio;
- (vii) laxantes, por ejemplo, Trifyba[®], Fybogel[®], Konsyl[®], Isogel[®], Regulan[®], Celevac[®] y Normacol[®];
- (viii) productos de fibra, por ejemplo, Metamucil[®];
- (ix) antiespasmódicos, por ejemplo: mebeverina;
- (x) antagonistas de la dopamina, por ejemplo, metoclopramida, domperidona y levosulpirida;
- (xi) colinérgicos, por ejemplo, neostigmina, pilocarpina, carbacol;
- (xii) bloqueantes de los canales de calcio, por ejemplo, aranidipina, lacidipina, falodipina, azelnidipina, clinidipina, lomerizina, diltiazem, galopamilo, efonidipina, nisoldipina, amlodipina, lercanidipina, bevantolol, nicardipina, isradipina, benidipina, verapamilo, nitrendipina, barnidipina, propafenona, manidipina, bepridilo, nifedipina, nilvadipina, nimodipina y fasudilo;
- (xiii) activador de los canales de Cl: por ejemplo, lubiprostona;
- (xiv) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, por ejemplo, sertralina, escitalopram, fluoxetina, nefazodona, fluvoxamina, citalopram, milnaciprán, paroxetina, venlafaxina, tramadol, sibutramina, duloxetina, desvenlafaxina y depoxetina;
- (xv) agonistas de GABA, por ejemplo, gabapentina, topiramato, cinolazepam, clonazepam, progabida, brotizolam, zopiclona, pregabalina y eszopiclona;
- (xvi) antagonistas de la taquiquinina (NK), particularmente antagonistas de NK-3, NK-2 y NK-1, por ejemplo: nepadutant, saredutant, talnetant, ($\alpha R, 9R$)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]naftiridin-6-13-diona (TAK-637), 5-[[$(2R, 3S)$]-2-[[$(1R)$]-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), lanepitant, dapitant y 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenil-piperidina ($2S, 3S$).

- (xvii) agonistas α_2 , por ejemplo, clonidina, medetomidina, lofexidina, moxonidina, tizanidina, guanfacina, guanabenz, talipexol y dexmedetomidina;
- (xviii) agonistas de benzodiazepina, por ejemplo, diazepam, zaleplón, zolpidem, haloxazolam, clonazepam, prazepam, quazepam, flutazolam, triazolam, lormetazepam, midazolam, tofisopam, clobazam, flunitrazepam y flutoprazepam;
- (xix) análogos de prostaglandina, por ejemplo, prostaglandina, misoprostol, treprostinil, esoprostenol, latanoprost, iloprost, beraprost, enprostilo, ibudilast y ozagrel;
- (xx) agonistas de histamina H_3 , por ejemplo, *R*-alfa-metilhistamina y BP-294;
- (xxi) agentes antigástricos, por ejemplo, vacuna antigastrina, itriglumida y Z-360;
- (xxii) fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), por ejemplo, metotrexato, leflunomida, penicilamina, aurotiopropanol sulfonato, sulfasalazina, mesalamina, olsalazina, balsalazida, Hylan G-F 20, glucosamina, sulfato de condroitina, hidroxiclороquina y diacereína.
- (xxiii) moduladores del Factor de Necrosis Tumoral-Alfa (TNF- α), por ejemplo, etanercept, infliximab, adalimumab, CDP-870, pegsunercept, ISIS-104838, RDP-58 y talidomida;
- (xxiv) terapias basadas en interleucina, por ejemplo, anaquinra, atlizumab, RGN-303, denileuquindiftitox, ilodecaquina, oprelvequina y mepolizumab;
- (xxv) fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), por ejemplo, piroxicam, naproxeno, indometacina, ibuprofeno, diclofenaco, ketorolaco, flurbiprofeno, aspirina, diflusinal, etodolaco, fenbufén, fenoprofeno, flufenisal, ketoprofeno, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, nabumetona, oxaprozina, fenilbutazona, sulindaco, tolmetina y zomepiraco;
- (xxvi) inhibidores selectivos de COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, etoricoxib, lumiracoxib y LAS-34475;
- (xxvii) Analgésicos de Acción Central, por ejemplo, tramadol y oximorfona ER;
- (xxviii) inmunosupresores, por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, azatioprina y micofenolato mofetilo;
- (xxix) tratamientos de la Esclerosis Múltiple (EM), por ejemplo, interferón β -1b, interferón β -1a, acetato de glatirámico, mitoxantrona, ciclofosfamida, MBP-8298, AG-284, tiplimotida, BX-471, E-2007, factor de crecimiento glial recombinante 2 y natalizumab;
- (xxx) anticuerpos monoclonales, por ejemplo, natalizumab, daclizumab, alemtuzumab, omalizumab, TNX-100 y SGN-40;
- (xxxi) secretagogos de insulina, por ejemplo, gliburida, glipizida, repaglinida y glimiperida;
- (xxxii) biguanidas, por ejemplo, metformina;
- (xxxiii) inhibidores de la alfa-glucosidasa, por ejemplo, acarbosa, voglibosa y miglitol;

- (xxxiv) agonistas de PPAR γ , por ejemplo, pioglitazona y rosiglitazona;
- (xxxv) antibióticos, por ejemplo, sulfacetamida, eritromicina, gentamicina, tobramicina, ciprofloxacina y ofloxacina;
- (xxxvi) inhibidores de moléculas de adhesión celular, por ejemplo, alicaforseno, MLN-02, alefacept, efalizumab, R-411 y IVL-745;
- (xxxvii) fármacos antialérgicos, por ejemplo, levocabastina, olopatadina, cromolín, lodoxamida, feniramina, ketotifeno, mizolastina y epinastine;
- (xxxviii) antivirales oftalmológicos, por ejemplo, arabinósido de adenina e idoxuridina;
- (xxxix) tratamientos del glaucoma, por ejemplo, timolol, metipranolol, carteolol, betaxolol, levobunolol, brimonidine, iopidina, dorzolamida, epinefrina y dipivefrina;
- (xl) agentes antitumorales alquilantes, por ejemplo, busulfán, carboplatino, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, mecloretamina, melfalán, procarbazona, tiotepa y mostaza de uracilo;
- (xli) nitrosoureas, por ejemplo, carmustina, lumustina y estreptozocina;
- (xlii) antimetabolitos, por ejemplo, 5-fluorouracilo, 6-mercaptopurina, capecitabina, arabinósido de citosina, floxuridina, fludarabina, gemcitabina, metotrexato, tioguanina y azatioprina;
- (xliii) bióticos antitumorales, por ejemplo, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, idarubicina, mitomicina c y mitoxantrona;
- (xliv) agentes antimicrotúbulos, por ejemplo, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, paclitaxel y docetaxel;
- (xlv) derivados de vitaminas, por ejemplo, calcipotriol y tacalcitol;
- (xlvi) antagonistas de leucotrienos, por ejemplo montelukast, zafirlukast y pranlukast;
- (xlvii) agonistas de p2, por ejemplo, albuterol, levalbuterol, salmeterol, formoterol y arformoterol;
- (xlviii) corticosteroides, por ejemplo, prednisona, ciclesonida, budesonida, fluticasona, metilprednisolona, hidrocortisona y BP-1011;
- (xlix) metilxantinas, por ejemplo, teofilina, aminofilina y doxofilina; y
- (l) tratamientos del asma y/o de la EPOC, por ejemplo, roflumilast, tiotropio, israpafant, *N*-acetilcisteína y α 1-antitripsina;
- (ii) un agonista (por ejemplo, resinferatoxina) o antagonista (por ejemplo, capsazepina) del receptor vaniloide;
- (iii) un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3*S*,5*R*)-3-aminometil-5-metil-heptanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-

metil-octanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina, ácido [(1R, 5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,3,4]-oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanoico y ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanoico; y

(liii) un antagonista de prostaglandina E₂ subtipo 4 (EP4) tal como N-[[[2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil]amino)-carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoico.

Procedimiento para evaluar actividades biológicas:

La afinidad de unión al receptor CB2 y otras actividades biológicas de los compuestos de la presente invención se determinan mediante los procedimientos siguientes.

Unión a CB2 de Rata

Se pusieron esplenocitos de rata en tampón de preparación de tejidos [Tris-HCl 5 mM (pH 7,4 a 25°C) y EDTA 2 mM] y se homogeneizaron usando un sonicador portátil Polytron PT1200CL ajustado a 25.000 rpm durante 30 segundos en hielo, después se mantuvieron en hielo durante 15 min. Los homogeneizados se centrifugaron a 1.000 x g a 4°C durante 10 min. El sobrenadante se recuperó y se centrifugó a 40.000 x g a 4°C durante 10 min. Los sedimentos se resuspendieron después en Tris-HCl 50 mM (pH 7,4 a 25°C). Esta suspensión se centrifugó una vez más de la misma forma. El sedimento final se resuspendió en tampón TME (Tris-HCl 25 mM (pH 7,4), MgCl₂ 5 mM, EDTA 1 mM, BSA al 0,5%), se dividió en alícuotas y se almacenó a -80°C hasta ensayarse. Se usó una alícuota para la determinación de la concentración de proteína usando el kit de ensayo de proteína BCA™ (PIERCE) y la medición se realizó en un contador multimarca Wallac 1420 ARVOSx con BSA como patrón.

Para los experimentos de unión, se incubaron 20 µl de compuestos de ensayo con 20 µl de [³H]CP55.940 (Perkin Elmer, 1 nM final) y 160 µl de homogeneizado de membrana (1 µg de proteína/tubo) durante 60 minutos a 37°C. Se determinó la unión inespecífica mediante CP55.940 1 µM (TOCRIS Cookson Inc) a la concentración final. Todas las incubaciones se recogieron por filtración al vacío a través de filtros de fibra GF/B preempapados en BSA al 5% en tampón TME usando un recolector de células Uni-Filter (Packard). Los filtros se aclararon con tampón de lavado (Tris-HCl 25 mM (pH 7,4), MgCl₂ 5 mM, EDTA 1 mM) y después se secaron a 50°C durante 30 min. Se midió la radiactividad por recuento de la escintilación usando un contador de escintilación de microplacas Top-Count (Packard). También se

determinaron las afinidades de unión a CB1 de rata mediante un procedimiento similar al anterior usando cerebros completos de rata.

Todos los compuestos de los Ejemplos mostraban afinidad selectiva de receptor CB2.

Unión a CB2 Humano

Se establecieron células de ovario de hámster chino transfectadas con CB2 humano K1 (CHO-K1) y se cultivaron hasta una confluencia del 60-80%. Las concentrados de células recogidos se lavaron con PBS frío, se suspendieron en Tris-HCl 50 mM (pH 7,4 a 25°C) que contenía un cóctel de inhibidor de proteasas y se homogeneizaron usando un sonicador portátil Polytron PT 1200 ajustado a 25.000 rpm durante 30 segundos en hielo. Los homogeneizados se centrifugaron a 1.000 x g a 4°C durante 10 minutos. El sobrenadante se recogió y se centrifugó a 40.000 x g a 4°C durante 10 min. La sedimentos se resuspendieron después en Tris-HCl 50 mM (pH 7,4 a 25°C). Esta suspensión se centrifugó una vez más de la misma forma. El sedimento final se resuspendió en tampón TME (Tris-HCl 25 mM (pH 7,4), MgCl₂ 5 mM, EDTA 1 mM, BSA al 0,5%), se dividió en alícuotas y se almacenó a -80°C hasta ensayarse. Se usó una alícuota para la determinación de la concentración de proteína usando el kit de ensayo de proteína BCA™ (PIERCE) y la medición se realizó en un contador multimarcador Wallac 1420 ARVOsx con BSA como patrón.

Para los experimentos de unión, se incubaron 20 µl de compuestos de ensayo con 20 µl de [³H]CP55.940 (Perkin Elmer, 1 nM final) y 160 µl de homogeneizado de membrana (1 µg de proteína/tubo) durante 60 minutos a 37°C.

Se determinó la unión inespecífica mediante CP55.940 1 µM (TOCRIS Cookson Inc) a la concentración final. Todas las incubaciones se recogieron mediante filtración al vacío a través de filtros de fibra GF/B preempapados en BSA al 5% en tampón TME usando un recolector de células Uni-Filter (Packard). Los filtros se aclararon con tampón de lavado (Tris-HCl 25 mM (pH 7,4), MgCl₂ 5 mM, EDTA 1 mM) y después se secaron a 50°C durante 30 min. La radiactividad se midió por recuento de la escintilación usando un contador de escintilación de microplacas Top-Count (Packard). También se determinaron las afinidades de unión a CB1 humano mediante un procedimiento similar al anterior usando células de ovario de hámster chino transfectadas con CB1 humano K1 (CHO-K1), [³H]SR141716A (Amersham Bioscience) y AM251 (TOCRIS Cookson Inc).

Todos los compuestos de los Ejemplos mostraban una afinidad selectiva de receptor CB2.

Cambio de AMPc inducido por agonista en células CHO-K1 transfectadas con CB2 humano

Se establecieron células de ovario de hámster chino transfectadas con CB2 humano K1

(CHO-K1) y se cultivaron hasta una confluencia al 60-80 %. El medio se cambió a medio F-12 que contenía FBS dializado al 10% y las células se incubaron durante una noche. El día del ensayo, las células se recogieron con PBS/EDTA 1 mM, se centrifugaron y se lavaron con PBS. Los sedimentos celulares se resuspendieron en el tampón de incubación (medio F-12, HEPES 20 mM, IBMX 1 mM, Ro-20-1724 0,1 mM) a la concentración de 1×10^5 células/ml y se preincubaron durante 15 min a temperatura ambiente. Las muestras de agonista se diluyeron a partir de una solución madre 10 mM en DMSO y se dispensaron en placas de 96 pocillos de la mitad del área (12,5 μ l/pocillo) con tampón de ensayo (F-12, HEPES 20 mM). La reacción se inició por adición de las células (25 μ l/pocillo) al pocillo que contiene forskolina (12,5 μ l/pocillo, 5 μ M final) y compuestos diluidos. Después de la incubación durante 30 minutos a 37°C, se añadió AMPc-XL665 conjugado y después el anti-conjugado de AMPc-criptasa al lisado (25 μ l/pocillo de cada). Después de una incubación adicional durante 60 minutos a temperatura ambiente, se realizaron mediciones en el contador multimarcaador Wallac 1420 ARVOsx (Excitación 320 nm, Emisión 665 nm/620 nm, tiempo de retraso 50 μ s, tiempo de ventana 400 μ s). Se realizó un análisis de datos basándose en la proporción de la intensidad de fluorescencia de cada pocillo a 620 nm y 665 nm. La ecuación de "dosis-respuesta sigmoidea" se usó para la determinación de los valores de CE_{50} y $Emáx$.

Unión de dofetilida humana

Se prepararon células HEK293S transfectadas con HERG humano y se cultivaron en el laboratorio. Las células recogidas se suspendieron en Tris-HCl 50 mM (pH 7,4 a 4°C) y se homogeneizaron usando un sonicador portátil Polytron PT 1200 ajustado a potencia máxima durante 20 s en hielo. Los homogeneizados se centrifugaron a 48.000 x g a 4°C durante 20 min. Después, los sedimentos se resuspendieron, se homogeneizaron y se centrifugaron una vez más de la misma forma. Los sedimentos finales se resuspendieron en un volumen apropiado de Tris-HCl 50 mM, KCl 10 mM, $MgCl_2$ 1 mM (pH 7,4 a 4°C), se homogeneizaron, se dividieron en alícuotas y se almacenaron a -80°C hasta el uso. Se usó una alícuota de fracciones de membrana para la determinación de la concentración de proteína usando un kit de ensayo de proteína BCA (PIERCE) y un lector de placas ARVOsx (Wallac).

Se realizaron ensayos de unión en un volumen total de 200 μ l en placas de 96 pocillos. Se incubaron veinte μ l de compuestos de ensayo con 20 μ l de [3H]-dofetilida (Amersham, 5 nM final) y 160 μ l de homogeneizado de membrana (25 μ g de proteína) durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se determinó la unión inespecífica mediante dofetilida 10 μ M a la concentración final. Se finalizó la incubación por filtración al vacío rápida sobre un filtro GF/B Betaplate preempapado al 0,5% usando un recolector de células Skatron con Tris-HCl 50 mM, KCl 10 mM, $MgCl_2$ 1 mM, pH 7,4 a 4°C. Los filtros se secaron, se pusieron en bolsas de

muestra y se llenaron con Betaplate Scint. La radiactividad unida al filtro se contó con un contador Wallac Betaplate.

Permeabilidad de Caco-2

Se midió la permeabilidad de Caco-2 de acuerdo con el procedimiento descrito en Shiyin Yee, Pharmaceutical Research, 763 (1997).

Se cultivaron células Caco-2 en soportes de filtro (sistema de separador multipocillo Falcon HTS) durante 14 días. Se retiró el medio de cultivo de los compartimentos tanto apical como basolateral y las monocapas se preincubaron con 0,3 ml de tampón apical precalentado y 1,0 ml de tampón basolateral durante 0,5 horas a 37°C en un baño de agua con agitación a 50 ciclos/min. El tampón apical consistía en solución salina equilibrada de Hank, D-glucosa monohidrato 25 mM, tampón biológico MES 20 mM, CaCl₂ 1,25 mM y MgCl₂ 0,5 mM (pH 6,5). El tampón basolateral consistía en solución salina equilibrada de Hank, D-glucosa monohidrato 25 mM, tampón biológico HEPES 20 mM, CaCl₂ 1,25 mM y MgCl₂ 0,5 mM (pH 7,4). Al final de la preincubación, los medios se retiraron y se añadió solución de compuesto de ensayo (10 µM) en tampón al compartimento apical. Los separadores se movieron a los pocillos que contenían tampón basolateral fresco a 1 h. La concentración de fármaco en el tampón se midió mediante análisis de CL/EM.

Se calculó la velocidad de flujo (F, masa/tiempo) a partir de la pendiente de la aparición acumulada de sustrato en el lado receptor y el coeficiente de permeabilidad aparente (P_{ap}) se calculó a partir de la ecuación siguiente.

$$P_{ap} \text{ (cm/s)} = (F * VD) / (SA * MD)$$

en la que SA es el área de superficie para transporte (0,3 cm²), VD es el volumen donador (0,3 ml), MD es la cantidad total de fármaco en el lado donador a t = 0. Todos los datos representan la media de 2 separadores. Se determinó la integridad de la monocapa mediante transporte con amarillo de Lucifer.

Semivida en microsomas hepáticos humanos (HLM)

Se incubaron compuestos de ensayo (1 µM) con MgCl₂ 3,3 mM y HLM 0,78 mg/ml (HL101) en tampón fosfato potásico 100 mM (pH 7,4) a 37°C en la placa de 96 pocillos profundos. La mezcla de reacción se dividió en dos grupos, un grupo sin P450 y un grupo con P450. Se añadió NADPH solamente a la mezcla de reacción del grupo con P450. Se recogió una alícuota de muestras del grupo con P450 a los puntos temporales de 0, 10, 30 y 60 minutos, donde el punto temporal de 0 min indicaba el momento en el que se añadió el NADPH a la mezcla de reacción del grupo con P450. Se recogió una alícuota de muestras del grupo sin P450 a los puntos temporales de -10 y 65 min. Se extrajeron las alícuotas recogidas con solución de acetonitrilo que contenía un patrón interno. La proteína precipitada se precipitó en

una centrífuga (2000 rpm, 15 min). La concentración de compuesto en el sobrenadante se midió mediante un sistema de CL/EM/EM.

El valor de la semivida se obtuvo por representación del logaritmo natural de la relación del área de picos de compuestos/patrón interno frente al tiempo. La pendiente de la línea de mejor ajuste a través de los puntos da el índice de metabolismo (k). Este se convirtió en un valor de semivida usando las ecuaciones siguientes:

$$\text{Semivida} = \ln 2 / k$$

Alodinia colónica crónica inducida por TNBS en la rata

Se usaron ratas IGS (Sprague-Dawley) macho, 240-270 g (7 semanas, Charles River, Japón). Se controlaron las condiciones ambientales en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h con encendido de luces a las 07:00 y una temperatura ambiente de 23 +/- 2°C. Las ratas se alojaron en estas condiciones durante 4 días antes de la cirugía. En cada grupo se usó un grupo de 6-8 ratas. Se dejó a las ratas en ayunas durante 24 horas antes del uso. Después del pesado y de la administración del anestésico (ketamina/xilazina), el animal se puso en posición de decúbito dorsal. Se afeitó el abdomen y se desinfectó con solución de povidona yodada al 10% (isodina). Se realizó una laparotomía media de 2 cm de longitud realizando la incisión a 3 cm del esternón. Después se encontró el ciego, se agarró con los dedos, se retiró de la cavidad abdominal y se puso sobre una compresa que se había humedecido previamente con solución salina isotónica. Se inyectó TNBS (Fluka; 50 mg/kg; 1,5 ml/kg en EtOH al 30%) en el colon proximal (a 1 cm del ciego). A los animales del grupo de tratamiento simulado se les sometió a la misma cirugía pero no se inyectó TNBS. Después de la inyección, los intestinos se pusieron de nuevo en la cavidad abdominal. Después se suturó la pared muscular con seda usando dos puntos cruzados. La piel también se suturó. Después de 7 días desde la cirugía, se insertó el globo (5 cm de longitud) a través del ano y se mantuvo en posición (la punta del globo a 5 cm del ano) pegando el catéter con cinta adhesiva a la base de la cola. Los animales se pusieron individualmente sin elementos de contención en jaulas para la sesión de distensión. El globo se infló progresivamente por etapas de 5 mm Hg, de 0 a 70 mm Hg, durando cada etapa de inflado 30 s. Cada ciclo de distensión colónica se controló mediante un barostato convencional (G&J Electronic Inc. CANADÁ). El umbral de dolor corresponde a la presión que producía la primera contracción abdominal. La contracción abdominal corresponde a ondas de contracción de la musculatura oblicua con giro hacia dentro del miembro posterior, o con una posición encorvada, o aplastamiento del abdomen inferior contra el suelo (Wesselmann U y col., (1998) Neurosci Lett 246: 73-76). Para determinar el umbral colónico basal, se realizaron dos ciclos de distensión en el mismo animal con un intervalo de >10 min antes de la administración de compuesto. Se realizó la 1ª distensión para aclimatar a la rata a la distensión colónica. El nivel

basal se determinó mediante la segunda distensión. El efecto de un compuesto de ensayo sobre el umbral colónico se investigó a X min postdosificación. Si es necesario, puede estudiarse el transcurso de tiempo del efecto de un compuesto de ensayo a tiempos diferentes.

La distribución de los grupos de tratamiento es la siguiente:

5

	Inyección de TNBS	Tratamiento
Grupo de control con tratamiento simulado	No	Vehículo
Grupo de control con TNBS	Sí	Vehículo
Grupo Tratado	Sí	Compuesto de ensayo

Los datos se expresan como umbral medio (mmHg) necesario para inducir contracciones abdominales en cada grupo (las barras verticales representan el 1º y 3º cuartil). Los datos se analizan usando un ensayo Kruskal-Wallis mediante prueba U de Mann-Whitney.

10 **Ejemplos**

La invención se ilustra en los siguientes ejemplos no limitantes en los que, a menos que se indique otra cosa: todas las operaciones se realizaron a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de 18-25°C; la evaporación del disolvente se realizó usando un evaporador rotatorio a presión reducida con una temperatura del baño de hasta 60°C; las reacciones se supervisaron por cromatografía de capa fina (TLC) y los tiempos de reacción se dan únicamente como ilustración; los puntos de fusión (p.f.) dados están sin corregir (puede producirse polimorfismo a distintos puntos de fusión); la estructura la pureza de los compuestos aislados se aseguraron al menos por una de las siguientes técnicas: TLC (placas de TLC F₂₅₄ pre-recubiertas de gel de sílice 60 de Merck o placas de TLC F_{254s} pre-recubiertas de gel NH₂ de Merck (un gel de sílice recubierto con amina)), espectrometría de masas, espectros de resonancia magnética nuclear (RMN), espectros de absorción de infrarrojos (IR) o microanálisis. Los rendimientos se dan únicamente con fines ilustrativos. El tratamiento con una columna de intercambio catiónico se realizó usando un cartucho SCX (Varian BondElute), que estaba pre-acondicionado con metanol. La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó usando gel de sílice 60 de Merck (63-200 µm), gel de sílice 300HG (de Wako 40-60 µm), gel de NH de Fuji Silysia (un gel de sílice recubierto con amina) (30-50 µm), Biotage KP-SIL (32-63 µm) o Biotage AMI-NOSILICA (un gel de sílice recubierto con amina) (40-75 µm). La TLC preparativa se realizó usando placas de TLC F₂₅₄ pre-recubiertas de gel de sílice 60 de Merck (0,5 ó 1,0 mm de grosor). Los datos espectrales de masas de baja resolución (IE) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Integrity (Waters). Los datos espectrales de masas de baja resolución (IEN) se obtuvieron en ZMD™ o ZQ™ (Waters) y un espectrómetro de masas.

Los datos de RMN se determinaron a 270 MHz (espectrómetro JEOL JNM-LA 270), 300 MHz (espectrómetro JEOL JNM-LA300) o 600 MHz (espectrómetro Bruker AVANCE 600) usando cloroformo deuterado (99,8% de D) o dimetilsulfóxido (99,9% de D) como disolvente a menos que se indique otra cosa, con respecto a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en partes por millón (ppm); las abreviaturas convencionales usadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, quint. = quintuplete, m = multiplete, s a = singlete ancho, etc. Los espectros de IR se midieron por un espectrofotómetro de infrarrojos de transformada de Fourier (Shimazu FTIR-8300). Los símbolos químicos tienen sus significados habituales; p.e. (punto de ebullición). p.f. (punto de fusión), ta (temperatura ambiente), l (litro(s)), ml (mililitro(s)), g (gramo(s)), mg (miligramo(s)), mol (moles), mmol (milimoles), equiv. (equivalente(s)), cuant. (rendimiento cuantitativo). En los ejemplos pueden usarse las siguientes abreviaturas: CDI (*N,N'*-carbonildiimidazol), DMF (*N,N*-dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), EDAPC (clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), EtOH (etanol), HOBt (1-Hidroxi-1*H*-benzotriazol), MeOH (metanol) y THF (tetrahidrofurano). Tr significa tiempo de retención medido por CL/EM (Waters 2790) en las siguientes condiciones;

Columna: Xterra, C18, 5 μ m, 4,6 x 50 mm (40°C)

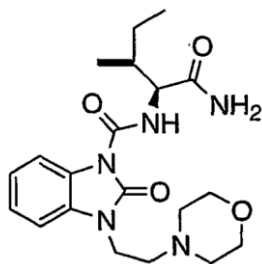
flujo: 2,0 ml/min

Gradiente: Agua/MeOH/HCO₂H ac. al 1% = de 90/5/5 a 0/95/5

Tiempo de realización total: 2,5 minutos.

EJEMPLO 1

Clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-1-(aminocarbonil)-2-metilbutil]-3-(2-morfolin-4-iletíl)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida



ETAPA 1. *N*-(2-Morfolin-4-iletíl)-2-nitroanilina.

A una mezcla de 1-fluoro-2-nitrobenceno (6 g, 43,0 mmol) y carbonato potásico (12 g, 86 mmol) en THF (80 ml) se le añadió 4-(2-aminoetil)morfolina (6,8 ml, 52,0 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 25 h a ta. Después, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (2/1) para dar 10,4 g (97%) del compuesto del título.

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ 8,50 (s a, 1H), 8,18 (dd, $J = 8,6, 1,49$ Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 6,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,67-6,62 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 4H), 3,40-3,34 (m, 2H), 2,73 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,55-2,52 (m, 4H).

EM (IEN) m/z 252 ($M + H$) $^+$.

5 ETAPA 2. *N*-(2-Morfolin-4-iletil)benceno-1,2-diamina

A una solución de *N*-(2-morfolin-4-iletil)-2-nitroanilina (10 g, 42 mmol) en THF (100 ml) se le añadió Pd al 10%/C (1 g). El matraz se evacuó, se lavó abundantemente con gas H_2 y este procedimiento se repitió tres veces. El matraz se cargó con gas H_2 (4 atm) y se agitó durante 4 h a ta. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se concentró al vacío, dando el compuesto del título (en bruto; 9,0 g)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,82-6,64 (m, 4H), 3,71 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,40 (s a, 2H), 3,19-3,15 (m, 2H), 2,69-2,65 (m, 2H), 2,48 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H).

EM (IEN) m/z 222 ($M + H$) $^+$.

10 ETAPA 3. 1-(2-Morfolin-4-iletil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

15 A una solución de *N*-(2-morfolin-4-iletil)benceno-1,2-diamina en THF (100 ml) se le añadió CDI (10 g, 62 mmol) y la mezcla se agitó a ta. Después de 23 h, la mezcla se evaporó al vacío y al residuo se le añadió agua (100 ml) a 0°C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (30/1) para dar 8,5 g (83%) del compuesto del título.

20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10,4 (s, 1H), 7,13-7,01 (m, 4H), 4,03 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,70 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 2,72 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,57 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H).

EM (IEN) m/z 248 ($M + H$) $^+$, 246 ($M - H$) $^-$.

25 IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 2851, 1697, 1491, 1402, 1117 cm^{-1} .

p.f. 131,0°C.

25 ETAPA 4. Clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-1-(aminocarbonil)-2-metilbutil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

30 A una solución de 1-(2-morfolin-4-iletil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (530 mg, 2,1 mmol) en diclorometano (8 ml) se le añadieron trietilamina (1,0 ml, 7,0 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (470 mg, 2,3 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 3 h a ta. Después, a esta mezcla se le añadió una mezcla de clorhidrato de L-isoleucinamida (430 mg, 2,6 mmol) y trietilamina (0,6 ml, 4,3 mmol) en diclorometano (4 ml) a 0°C y se agitó a ta. Después de 22 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml x 3) y salmuera (20

ml) y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (1/4) para dar 600 mg (70%) de la forma libre del compuesto del título. El compuesto obtenido se disolvió en acetato de etilo (1 ml) y a esta solución se le añadió HCl 4 N en acetato de etilo (0,4 ml), formando un sólido de color blanco que se filtró y se secó al vacío, dando el compuesto del título (600 mg).

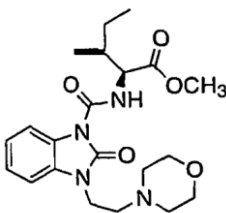
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10,91 (s a, 1H), 9,00 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,31-7,18 (m, 3H), 4,38-4,30 (m, 3H), 4,04-3,99 (m, 2H), 3,78-3,70 (m, 2H), 3,65-3,57 (m, 2H), 3,53-3,45 (m, 2H), 3,21-3,17 (m, 2H), 1,89-1,83 (m, 1H), 1,56-1,45 (m, 1H), 1,17-1,03 (m, 1H), 0,94 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

EM (IEN) m/z 404 ($M + H$) $^+$.

Anál. calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$ (+ 0,8 H_2O , 1,0 HCl): C, 52,87; H, 7,01; N, 15,41; O, 16,90; Cl, 7,80. Encontrado: C, 53,00; H, 7,23; N, 15,01.

EJEMPLO 2

***N*-{[3-(2-Morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il]carbonil}-L-isoleucinato de metilo**



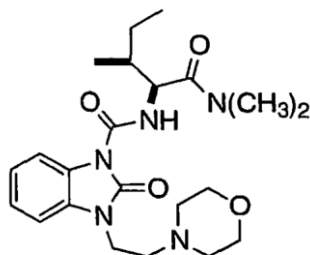
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del ejemplo 1 a partir de clorhidrato de L-isoleucinato de metilo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,29 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,20-8,17 (m, 1H), 7,24-7,13 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 4,62 (dd, $J = 8,1, 4,8$ Hz, 1H), 4,02 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,69-3,66 (m, 4H), 2,70 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,54 (s a, 4H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,61-1,48 (m, 1H), 1,35-1,24 (m, 1H), 1,03 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,97 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

EM (IEN) m/z 419 ($M + H$) $^+$.

EJEMPLO 3

***N*-{[(1*S*,2*S*)-1-[(Dimetilamino)carbonil]-2-metilbutil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



ETAPA 1. Clorhidrato de N-[[3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il]carbonyl]-L-isoleucina

Una suspensión de N-[[3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il]carbonyl]-L-isoleucinato de metilo (Ejemplo 2) en HCl 4 N (4 ml) y ácido acético (4 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. Después, se enfrió a ta y se evaporó a sequedad. La recristalización en acetato de etilo y hexano seguida de filtración dio 510 mg (81%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,35 (s a, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,43-4,39 (m, 3H), 4,07-3,95 (m, 2H), 3,30-3,05 (m, 10H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,53-1,44 (m, 1H), 1,28-1,15 (m, 1H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

EM (IEN) *m/z* 405 (M + H)⁺.

IR (KBr) ν_{máx} 1732, 1639, 1387, 1184 cm⁻¹

[α]_D²⁷ +24,0° (c 0,275, metanol).

ETAPA 2. N-[(1S,2S)-1-[(Dimetilamino)carbonyl]-2-metilbutil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida

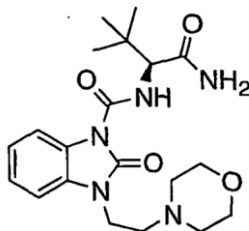
A una solución de clorhidrato de N-[[3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il]carbonyl]-L-isoleucina (Etapa 1, 62 mg, 0,14 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió CDI (27 mg, 0,17 mol) a ta. Después de 2 h, a la mezcla se le añadió dimetilamina ac. (40%, 20 μl) y se agitó durante 14 h más. Después, a la mezcla se le añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa eluyendo con diclorometano/metanol (10/1) para dar 33 mg (54%) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,83 (dd, *J* = 8,4, 6,3 Hz, 1H), 4,02 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,49 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,12 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,63-2,58 (m, 2H), 2,46-2,43 (m, 4H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,57-1,48 (m, 1H), 1,17-1,07 (m, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,87 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

EM (IEN) m/z 432 ($M + H$)⁺.

EJEMPLO 4

***N*-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)2,2-dimetilpropil]-3-(2-morfolin-4-iletíl)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



5

ETAPA 1. [(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]carbamato de bencilo.

A una solución de *N*-[(benciloxi)carbonil]-*terc*-leucina (preparada de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía; Emily, M. S. y col. Tetrahedron 2001, 57, 5303-5320,; 3,7 g, 14 mmol) en DMF (80 ml) se le añadieron cloruro de amonio (900 mg, 17 mmol), trietilamina (5,9 ml, 42 mmol), HOBt (2,8 g, 18 mmol) y EDAPC (3,1 g, 18 mmol) y se agitó a ta. Después de 17 h, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml x 3) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (2/1-1/1) para dar 3,0 g (82%) del compuesto del título.

EM (IEN) m/z 265 ($M + H$)⁺.

ETAPA 2. *terc*-Leucinamida.

A una solución de [(1*S*)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]carbamato de bencilo (Etapa 1, 3,7 g, 14 mmol) en THF (40 ml) se le añadió Pd al 10%/C (710 mg). El matraz se evacuó y se lavó abundantemente con gas H₂ y este procedimiento se repitió tres veces. El matraz se cargó con gas H₂ (4 atm) y se agitó durante 3 h a ta. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (en bruto; 1,8 g)

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,59 (s a, 1H), 5,92 (s a, 1H), 3,12 (s, 1H), 1,02 (s, 1H).

EM (IEN) m/z 131 ($M + H$)⁺.

ETAPA 3. Clorhidrato de *N*-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(2-morfolin-4-iletíl)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de *L-terc*-leucinamida.

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3 , el valor de la forma libre del compuesto del título) δ 9,45 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,19-8,16 (m, 1H), 7,25-7,14 (m, 2H), 7,05 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,83 (s a, 1H), 5,53 (s a, 1H), 4,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,02 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,68 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 2,73-2,68 (m, 2H), 2,60-2,49 (m, 4H), 1,15 (s, 9H).

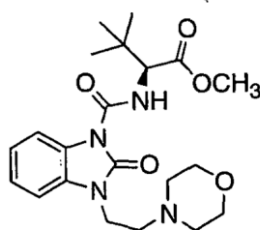
5 EM (IEN) m/z 404 ($M + H$) $^+$.

Anál. calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$ (+ 1,0 H_2O , 1,0 HCl): C, 52,45; H, 7,043; N, 15,29; O, 17,47; Cl, 7,74. Encontrado: C, 52,41; H, 7,21; N, 14,98.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +29,5^\circ$ (c 0,325, metanol).

EJEMPLO 5

10 **3-Metil-*N*-{[3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il]carbonil}-L-valinato de metilo**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de L-terc-leucinato de metilo. El compuesto obtenido se purificó adicionalmente por recristalización en hexano/acetato de etilo.

15 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,20-8,17 (m, 1H), 7,25-7,08 (m, 3H), 4,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,10-3,99 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,73-3,65 (m, 4H), 2,77-2,66 (m, 2H), 2,62-2,52 (m, 4H), 1,09 (s, 9H).

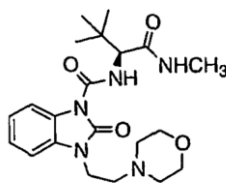
EM (IEN) m/z 419 ($M + H$) $^+$.

20 Anál. calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$ (+ 0,5 H_2O): C, 59,00; H, 7,31; N, 13,11; O, 20,58. Encontrado: C, 59,24; H, 7,23; N, 13,15.

IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 1728, 1553, 1398, 1159 cm^{-1} .

EJEMPLO 6

25 ***N*-{[(1*S*)-2,2-Dimetil-1-[(metilamino)carbonil]propil-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el

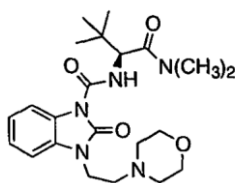
Ejemplo 3 a partir de 3-metil-*N*-{[3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il]carbonil}-L-valinato de metilo (Ejemplo 5) y metilamina acuosa (40%).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ 9,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,18-8,15 (m, 1H), 7,25-7,07 (m, 3H), 5,85-5,75 (s a, 1H), 4,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,10-3,95 (m, 2H), 3,75-3,62 (m, 4H), 2,84 (d, *J* = 4,59 Hz, 3H), 2,78-2,45 (m, 6H), 1,12 (s, 9H).

EM (IEN) *m/z* 418 (M + H)⁺.

EJEMPLO 7

***N*-{[(1*S*)-1-[(Dimetilamino)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



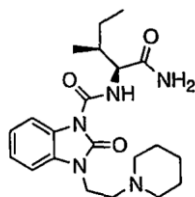
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 a partir de 3-metil-*N*-{[3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il]carbonil}-L-valinato de metilo (Ejemplo 5).

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ 9,48 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,18-8,15 (m, 1H), 7,23-7,12 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,93 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,05-3,99 (m, 2H), 3,69-3,66 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,74-2,66 (m, 2H), 2,58-2,48 (m, 4H), 1,11 (s, 9H).

EM (IEN) *m/z* 432 (M + H)⁺.

EJEMPLO 8

Clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-1-(aminocarbonil)-2-metilbutil]-2-oxo-3-(2-piperidin-1-iletil)-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida



ETAPA 1. 1-(2-Piperidin-1-iletil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1 a partir de 1-(2-aminoetil)piperidina.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,82-10,72 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 4H), 4,06-4,01 (m, 2H), 2,71-2,65 (m, 2H), 2,55-2,50 (m, 4H), 1,62-1,58 (m, 4H), 1,45-1,43 (m, 2H).

EM (IEN) *m/z* 246 (M + H)⁺.

ETAPA 2. Clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-1-(Aminocarbonil)-2-metilbutil]-2-oxo-3-(2-piperidin-1-iletil)-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 1-(2-Piperidin-1-iletil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (Etapa 1).

5 RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ 12,47 (s a, 1H), 9,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,24-7,11 (m, 2H), 6,48 (s a, 1H), 5,69 (s a, 1H), 4,55-4,53 (m, 2H), 4,42 (dd, *J* = 8,1; 5,4 Hz, 1H), 3,80-3,50 (m, 2H), 3,40-3,10 (m, 2H), 2,86-2,65 (m, 2H), 2,26-1,48 (m, 7H), 1,34-1,17 (m, 2H), 1,05 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,97 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

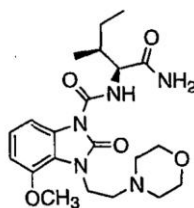
EM (IEN) *m/z* 402,4 (*M* + *H*)⁺.

10 Anál. calc. para C₂₁H₃₁N₅O₃ (+0,5 H₂O, 1 HCl, 0,2 C₄H₈O₂): C, 56,36; H, 7,51; N, 15,07; O, 13,43, Cl, 7,63. Encontrado: C, 56,28; H, 7,72; N, 14,96.

p.f. 217,1°C

EJEMPLO 9

15 **Clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-1-(aminocarbonil)-2-metilbutil]-4-metoxi-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



ETAPA 1. 2-Bromo-*N*-(2-metoxi-6-nitrofenil)acetamida.

A un matraz se le añadieron hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 610 mg, 15 mmol) y hexano (2 ml) a 0°C. El líquido sobrenadante se decantó y el residuo se secó a presión reducida. A esto se le añadieron THF (20 ml) y una solución de 2-metoxi-6-nitroanilina (2 g, 12 mmol, Kubo, K. y col. J. Med. Chem. 1993, 36, 1772-1784) en THF (20 ml) a 0°C y se agitó a ta durante 2 h. A esta mezcla se le añadió bromuro de bromoacetilo (1,2 ml, 14 mmol) a 0°C y se agitó a ta durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (2/1-1/1) para dar 2,9 g (85%) del compuesto del título.

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (s a, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,4, 8,2 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

30 ETAPA 2. *N*-(2-Metoxi-6-nitrofenil)-2-morfolin-4-ilacetamida.

A una solución de 2-bromo-*N*-(2-metoxi-6-nitrofenil)acetamida (Etapa 1, 8,8 g, 30 mmol)

en THF (240 ml) se le añadió morfolina (11 ml, 122 mmol) a 0°C y se calentó a ta. Después de 2,5 h, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (2/1) para dar 6,7 g (75%) del compuesto del título.

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ 9,51 (s a, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,4, 8,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,4, 8,1 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,84-3,81 (m, 4H), 3,18 (s, 2H), 2,68-2,65 (m, 4H).

EM (IEN) *m/z* 296 (*M* + *H*)⁺, 294 (*M*-*H*)⁻.

ETAPA 3. 3-Metoxi-*N*²-(2-morfolin-4-iletil)benceno-1,2-diamina.

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (5,2 g, 136 mmol) en THF (35 ml) se le añadió una solución de *N*-(2-metoxi-6-nitrofenil)-2-morfolin-4-ilacetamida (Etapa 2, 6,7 g, 23 mmol) en THF (40 ml) a 0°C y se agitó a reflujo durante 2 h. Después, a esta mezcla se le añadió agua (5,2 ml) seguido de la adición de hidróxido sódico al 15% (5,2 ml) y agua (15,6 ml) a 0°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se agitó durante 3 h a ta. La mezcla resultante se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (30/1) para dar 2,5 g (44%) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,82 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,39-6,31 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,77-3,69 (m, 4H), 3,02-2,98 (m, 2H), 2,53-2,50 (m, 6H).

EM (IEN) *m/z* 252 (*M* + *H*)⁺.

ETAPA 4. 7-Metoxi-1-(2-morfolin-4-iletil)-1,3-dihidro-2-*H*-bencimidazol-2-ona.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de 3-Metoxi-*N*²-(2-morfolin-4-iletil)benceno-1,2-diamina (Etapa 3).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,98 (s a, 1H), 6,98 (dd, *J* = 8,3, 7,9 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 7,9, 0,7 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,71-3,68 (m, 4H), 2,71 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,58-2,55 (m, 4H).

EM (IEN) *m/z* 278 (*M* + *H*)⁺.

ETAPA 5. Clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-1-(aminocarbonil)-2-metilbutil]-4-metoxi-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 7-Metoxi-1-(2-morfolin-4-iletil)-1,3-dihidro-2-*H*-bencimidazol-2-ona (Etapa 4) y L-isoileucinamida.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 12,70 (s a, 1H), 9,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H),

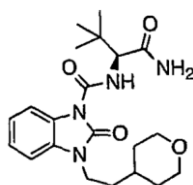
7,19 (s a, 1H), 7,09 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,69 (s a, 1H), 4,69-4,55 (m, 2H), 4,44 (dd, $J = 8,4, 4,5$ Hz, 4H), 4,37-4,03 (m, 5H), 3,94 (s, 3H), 3,60-3,40 (m, 2H), 3,30-3,15 (m, 1H), 3,10-2,40 (m, 2H), 2,27-2,16 (m, 1H), 1,67-1,54 (m, 1H), 1,36-1,16 (m, 1H), 1,06 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,97 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

5 EM (IEN) m/z 434 ($M + H$)⁺.

Anál. calc. para $C_{21}H_{31}N_5O_5$ (+ 0,5 H_2O , 1 HCl, 0,1 $C_4H_8O_2$): C, 52,69; H, 6,98; N, 14,36; O, 18,70, Cl, 7,27. Encontrado: C, 52,33; H, 7,20; N, 14,01.

EJEMPLO 10

10 ***N*-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-2-oxo-3-[2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)etil]-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



ETAPA 1. 1-[2-(Tetrahydro-2*H*-piran)-4-iletíl]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1 a partir de 2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)etanamina.

15 EM (IEN) m/z 247 ($M + H$)⁺, 245 ($M - H$)⁻.

ETAPA 2. *N*-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-2-oxo-3-[2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)etil]-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 1-(2-(Tetrahydro-2*H*-piran-4-iletíl)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (Etapa 1).

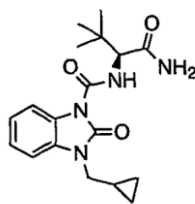
20 RMN ¹H (270 MHz, $CDCl_3$) δ 9,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 7,56$ Hz, 1H), 7,25-7,14 (m, 2H), 7,00 (dd, $J = 8,1, 1,6$ Hz, 1H), 5,99 (s a, 1H), 5,23 (s a, 1H), 4,24 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,00-3,88 (m, 4H), 3,38 (t, $J = 11,6$ Hz, 2H), 1,77-1,69 (m, 4H), 1,64-1,53 (m, 1H), 1,45-1,30 (m, 2H), 1,15 (s, 9H).

25 EM (IEN) m/z 403 ($M + H$)⁺.

Anál. calc. para $C_{21}H_{30}N_4O_4$ (+0,1 H_2O): C, 62,39; H, 7,53; N, 13,86; O, 16,23. Encontrado: C, 62,21; H, 7,59; N, 13,70.

EJEMPLO 11

30 ***N*-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(ciclopropilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



ETAPA 1. 1-(ciclopropilmetil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1 a partir de 1-ciclopropilmetanamina.

- 5 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,15-7,03 (m, 4H), 3,79 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,30-1,21 (m, 1H), 0,59-0,50 (m, 2H), 0,48-0,39 (m, 2H).

EM (IEN) m/z 189 ($M + H$) $^+$.

ETAPA 2. N-[(1S)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(ciclopropilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 1-(ciclopropilmetil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (Etapa 1).

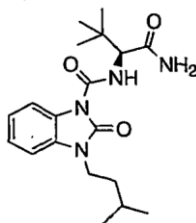
RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ 9,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 7,25-7,13 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 1H), 5,96 (s a, 1H), 5,65 (s a, 1H), 4,23 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,79 (d, $J = 7,02$ Hz, 2H), 1,33-1,2,1 (m, 1H), 1,15 (s, 9H), 0,62-0,55 (m, 2H), 0,50-0,42 (m, 2H).

- 15 EM (IEN) m/z 345 ($M + H$) $^+$.

Anál. calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ (+0,1 H_2O): C, 62,45; H, 7,05; N, 16,18; O, 14,33. Encontrado: C, 62,26; H, 7,06; N, 16,08.

EJEMPLO 12

- 20 **N-[(1S)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida**



ETAPA 1. 1-(3-metilbutil)1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la bibliografía (Meth-Cohn, O.; Smith, D. I. J.C.S. Perkin Trans. 1, 1982, 261-270,; Vernin G.. y col. J. Heterocyclic Chem. 1981, 18, 85-89) a partir de 1-bromo-3-metilbutano.

- 25 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,86 (a, 1H), 7,14-6,98 (m, 4H), 3,94-3,88 (m, 2H), 1,72-1,62 (m,

3H), 1,00 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H).

ETAPA 2. *N*-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

A una solución de 1-(3-metilbutil)1,2-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (Etapa 1, 140 mg, 0,69 mmol) en diclorometano (2,5 ml) se le añadieron trietilamina (0,32 ml, 2,3 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (150 mg, 0,76 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 4 h a ta. Después, a esta mezcla se le añadió una solución de L-terc-leucinamida (etapas 1 y 2 del ejemplo 4, 99 mg, 0,76 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0°C y se agitó a ta. Después de 22 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml x 3) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (3/1-1/1) para dar 240 mg (96%) del compuesto del título. El producto obtenido se purificó adicionalmente por recristalización en hexano/acetato de etilo, dando 220 mg del compuesto del título.

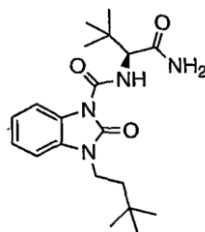
RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ 9,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 7,56$ Hz, 1H), 7,25-7,12 (m, 2H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,01 (s a, 1H), 5,72 (s a, 1H), 4,24 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,99-3,81 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 3H), 1,15 (s, 9H), 1,00 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H).

EM (IEN) m/z 361 ($M + H$) $^+$.

Anál. calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$: C, 63,31; H, 7,83; N, 15,54; O, 13,32. Encontrado: C, 62,94; H, 7,86; N, 15,62.

EJEMPLO 13

***N*-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



ETAPA 1. 1-(3,3-dimetilbutil)1,2-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la bibliografía (Meth-Cohn, O.; Smith, D. I. J.C.S. Perkin Trans. 1, 1982, 261-270.; Vernin G. y col. J. Heterocyclic Chem. 1981, 18, 85-89) a partir de 1-bromo-3,3-dimetilbutano.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,7-9,5 (a, 1H), 7,14-6,96 (m, 4H), 3,94-3,88 (m, 2H), 1,71-1,63

(m, 2H), 1,04 (s, 9H).

ETAPA 2. *N*-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(3,3-dimetilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 12 a partir de 1-(3-metilbutil)1,2-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (Etapa 1).

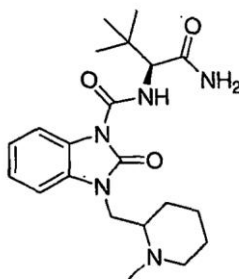
RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ 9,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,27-7,12 (m, 2H), 6,99 (dd, *J* = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 6,01 (s a, 1H), 5,74 (s a, 1H), 4,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,99-3,81 (m, 2H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,15 (s, 9H), 1,04 (s, 9H).

EM (IEN) *m/z* 375 (M + H)⁺.

Anál. calc. para C₂₀H₃₀N₄O₃ (+0,1 H₂O): C, 63,84; H, 8,09; N, 14,89; O, 13,18. Encontrado: C, 63,47; H, 8,10; N, 14,89.

EJEMPLO 14

Clorhidrato de *N*-[(1*S*)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-[(1-metilpiperidin-2-il)metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida



ETAPA 1. 1-[(1-metilpiperidin-2-il)metil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1 a partir de 1-(1-metilpiperidin-2-il)metanamina.

EM (IEN) *m/z* 246 (M + H)⁺.

ETAPA 2. Clorhidrato de *N*-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-[(1-metilpiperidin-2-il)metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 1-[(1-metilpiperidin-2-il)metil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona.

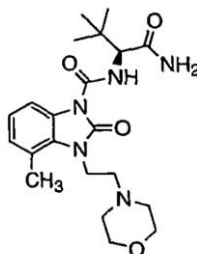
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,26-9,21 (m, 2H), 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,41-7,14 (m, 6H), 6,13-5,95 (m, 2H), 5,61-5,56 (m, 2H), 4,71-4,52 (m, 4H), 4,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,30-3,28 (m, 4H), 2,96 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,18-1,80 (m, 14H), 1,14 (s, 18H).

EM (IEN) *m/z* 402 (M + H)⁺.

Anál. calc. para C₂₁H₃₁N₅O₃(+ 0,8 H₂O, 1,5 HCl): C, 53,60; H, 7,30; N, 14,88; O, 12,92; Cl, 11,30. Encontrado: C, 53,99; H, 7,61; N, 14,86.

EJEMPLO 15

***N*-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-4-metil-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



5 **ETAPA 1. 2-Metil-*N*-(2-morfolin-4-iletil)-6-nitroanilina.**

Una solución de 2-cloro-3-nitrotolueno (180 mg, 1,0 mmol), 4-(2-aminoetil)morfolina (0,54 ml, 4,1 mmol) y trietilamina (0,43 ml, 3,1 mmol) se calentó a 180°C con microondas durante 20 min. La mezcla resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (8/1-3/1) para dar 160 mg (59%) del compuesto del título.

EM (IEN) m/z 266 ($M + H$)⁺.

ETAPA 2. 7-Metil-1-(2-morfolin-4-iletil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en las Etapas 2 a 3 del Ejemplo 1 a partir de 2-Metil-*N*-(2-morfolin-4-iletil)-6-nitroanilina (Etapa 1).

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (s a, 1H), 6,98-6,91 (m, 2H), 6,85-6,82 (m, 1H), 4,24-4,19 (m, 2H), 3,72-3,69 (m, 4H), 2,70-2,65 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,58-2,55 (m, 4H).

EM (IEN) m/z 262 ($M + H$)⁺.

ETAPA 3. *N*-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-4-metil-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del ejemplo 1 a partir de 7-metil-1-(2-morfolin-4-iletil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (Etapa 2).

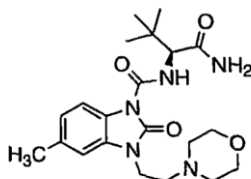
25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,58 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,91 (s a, 1H), 5,60 (s a, 1H), 4,29-4,78 (m, 3H), 3,73-3,65 (m, 4H), 2,75-2,64 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,63-2,45 (m, 4H), 1,15 (s, 9H).

EM (IEN) m/z 418 ($M + H$)⁺.

Anál. calc. para C₂₁H₃₁N₅O₄ (+ 0,5 H₂O, 0,1 C₄H₈O₂): C, 59,04; H, 7,59; N, 16,09; O, 17,27. Encontrado: C, 58,99; H, 7,35; N, 15,88.

EJEMPLO 16

30 **Clorhidrato de *N*-[(1*S*)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-**

oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida**ETAPA 1. 6-metil-1-(2-morfolin-4-iletil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en las

5 Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1 a partir de 3-fluoro-4-nitrotolueno.

EM (IEN) m/z 262 ($M + H$)⁺, 260 ($M - H$)⁻.

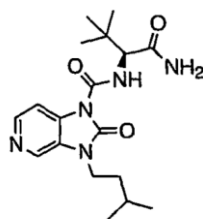
ETAPA 2. Clorhidrato de N-[(1S)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa
10 4 del Ejemplo 1 a partir de 6-metil-1-(2-morfolin-4-iletil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (Etapa 1).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,47 (s a, 1H), 9,09 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,00 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,43-4,32 (m, 2H), 4,25 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,07-3,95 (m, 2H), 3,88-3,72 (m, 2H), 3,68-3,52 (m, 2H), 3,51-3,42 (m, 2H),
15 3,27-3,10 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,00 (s, 9H).

EM (IEN) m/z 418 ($M + H$)⁺.

Anál. calc. para C₂₁H₃₁N₅O₄ (+ 1,0 H₂O, 1,0 HCl): C, 53,44; H, 7,26; N, 14,84; O, 16,95; Cl, 7,51. Encontrado: C, 53,77; H, 7,32; N, 14,64,

EJEMPLO 17**N-[(1S)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-carboxamida****ETAPA 1. 3-(3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la
25 bibliografía (Meth-Cohn, O.; Smith, D. I. J.C.S. Perkin Trans. 1, 1982, 261-270.; Vernin G. y col. J. Heterocyclic Chem. 1981, 18, 85-89) a partir de 1-bromo-3-metilbutano y 1-isopropenil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (Israel, M.; Jones, L. C. J. Heterocyclic Chem. 1971, 8,

797,

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10,15 (a, 1H), 8,33 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,09 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,95 (t, J = 7,3, Hz, 2H), 1,76-1,63 (m, 3H), 1,02 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

ETAPA 2. *N*-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-carboxamida

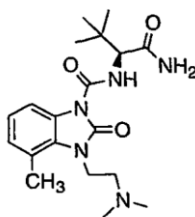
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 3-(3-metilbutil)-1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ona.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,80 (s a, 1H), 5,59 (s a, 1H), 4,20 (d, J = 8,1, Hz, 1H), 4,00-3,90 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 3H), 1,15 (s, 9H), 1,02 (d, J = 5,7 Hz, 6H).

EM (IEN) m/z 362 ($M + H$) $^+$ Anál. calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$ (+ 0,5 H_2O): C, 58,36; H, 7,62; N, 18,91; O, 15,12. Encontrado: C, 58,60; H, 7,45; N, 18,94.

EJEMPLO 18

***N*-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-[2-(dimetilamino)etil]-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



ETAPA 1. 1-[2-(dimetilamino)etil]-7-metil-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1 a partir de *N*, *N*-dimetiletilendiamina y 2-cloro-3-nitrotolueno.

EM (IEN) m/z 220 ($M + H$) $^+$.

ETAPA 2. *N*-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil-3-[2-(dimetilamino)etil]-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

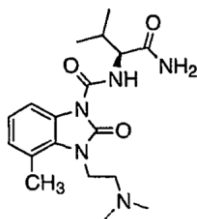
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 7-metil-1-[2-(dimetilamino)etil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (Etapa 1) y *L*-*terc*-leucinamida.

RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ 9,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,93 (s a, 1H), 5,62 (s a, 1H), 4,27-4,17 (m, 3H), 2,68-2,58 (m, 5H), 2,35 (s, 6H), 1,15 (s, 9H).

EM (IEN) m/z 376 ($M + H$) $^+$ Anál. calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$: C, 60,78; H, 7,79; N, 18,65; O, 12,78. Encontrado: C, 60,67; H, 7,89; N, 18,48.

EJEMPLO 19

***N*-[**(1S)**-1-(Aminocarbonil)-2-metilpropil]-3-[2-(dimetilamino)etil]-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



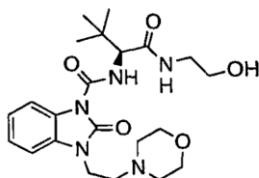
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 7-metil-1-[2-(dimetilamino)etil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (Etapa 1 del Ejemplo 18) y clorhidrato de L-valinamida.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,39 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,12 (s a, 1H), 5,50 (s a, 1H), 4,36 (dd, *J* = 8,1, 5,1 Hz, 1H), 4,28-4,11 (m, 2H), 2,65-2,56 (m, 5H), 2,49-2,37 (m, 1H), 2,34 (s, 6H), 1,08 (d, *J* = 3,0 Hz, 3H), 1,06 (d, *J* = 3,0 Hz, 3H).

EM (IEN) *m/z* 362 (M + H)⁺ Anál. calc. para C₁₈H₂₇N₅O₃ (+0,7 H₂O): C, 57,80; H, 7,65; N, 18,72; O, 15,83. Encontrado: C, 57,96; H, 7,71; N, 18,35.

EJEMPLO 20

Clorhidrato de *N*-[(1S)**-1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil]-2,2-dimetilpropil]-3-(2-morfolin-4-iletel)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de etanolamina.

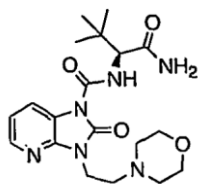
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,05 (s a, 1H), 9,14 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,30-7,17 (m, 2H), 4,42-4,37 (m, 2H), 4,32 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,94-3,65 (m, 6H), 3,25-3,06 (m, 4H), 0,98 (s, 9H).

EM (IEN) *m/z* 448 (M + H)⁺

Anál. calc. para C₂₂H₃₃N₅O₅ (+1,0 H₂O, 1,0 HCl): C, 52,64; H, 7,23; N, 13,95; O, 19,12; Cl, 7,06. Encontrado: C, 52,40; H, 7,48; N, 13,81.

EJEMPLO 21

Clorhidrato de *N*-[(1S)**-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(2-morfolin-4-iletel)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-1-carboxamida**



ETAPA 1. 3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1 a partir de 2-cloro-3-nitropiridina.

- 5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,98 (s a, 1H), 8,07-8,03 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 2H), 3,67-3,64 (m, 4H), 2,83-2,79 (m, 2H), 2,60-2,57 (m, 4H).

EM (IEN) m/z 249 (M + H)⁺, 247 (M - H)⁻.

ETAPA 2. Clorhidrato de N-[(1S)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-carboxamida

- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina (Etapa 1) y L-terc-leucinamida.

- RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,40 (s a, 1H), 10,9 (s a, 1H), 8,93 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,22-8,14 (m, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 4,35 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H),
15 4,05-3,90 (m, 2H), 3,88-3,50 (m, 5H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,25-3,08 (m, 2H), 1,00 (s, 9H).

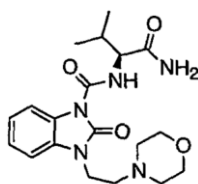
EM (IEN) m/z 405 (M + H)⁺

Anál. calc. para C₁₉H₂₈N₆O₄ (+1,0 H₂O, 1,0 HCl): C, 49,72; H, 6,81; N, 18,31; O, 17,43; Cl, 7,72.

Encontrado: C, 50,05; H, 7,01; N, 18,04.

EJEMPLO 22

- 20 **Clorhidrato de N-[(1S)-1-(Aminocarbonil)-2-metilpropil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de clorhidrato de L-valinamida.

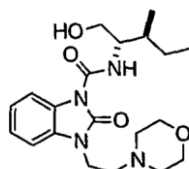
- 25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ 11,21 (s a, 1H), 9,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,67 (s a, 1H), 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,29-7,16 (m, 3H), 4,45-4,35 (m, 2H), 4,30 (dd, J = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 4,05-3,90 (m, 2H), 3,85-3,66 (m, 2H), 3,65-3,51 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,25-3,05 (m, 2H), 2,19-2,08 (m, 1H), 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

EM (IEN) m/z 390 ($M + H$)⁺.

Anál. calc. para $C_{19}H_{27}N_5O_4$ (+ 0,5 H_2O , 1 HCl , 0,2 $C_4H_8O_2$): C, 52,55; H, 6,82; N, 15,48; O, 17,32, Cl, 7,83. Encontrado: C, 52,58; H, 6,81; N, 15,15.

EJEMPLO 23

- 5 ***N*-[(1*S*,2*S*)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**

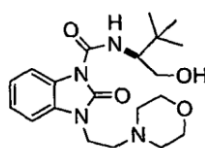


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de *N*-[(1*S*,2*S*)-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]amina.

- 10 EM (IEN) m/z 391 ($M + H$)⁺. Tr = 1,09 min

EJEMPLO 24

- N*-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



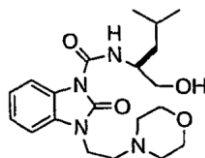
- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de *N*-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]amina.

EM (IEN) m/z 391 ($M + H$)⁺.

Tr = 1,67 min

EJEMPLO 25

- 20 ***N*-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



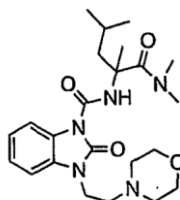
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de *N*-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amina.

- 25 EM (IEN) m/z 391 ($M + H$)⁺.

Tr = 1,76 min

EJEMPLO 26

***N*-{1-[(dimetilamino)carbonil]-1,3-dimetilbutil}-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



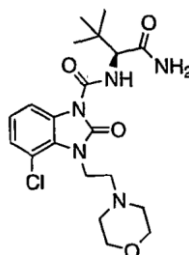
5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de *N*-{1-[(dimetilamino)carbonil]-1,3-dimetilbutil}amina.

EM (IEN) m/z 446 ($M + H$)⁺. Tr = 1,74 min

EJEMPLO 27

10 ***N*-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-4-cloro-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



ETAPA 1. 7-Cloro-1-(2-morfolin-4-iletil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1 a partir de 1,2-dicloro-3-nitrobenzeno.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,2 (s, 1H), 7,05-6,87 (m, 3H), 4,23-4,10 (m, 2H), 3,59-3,48 (m, 4H), 2,62-2,37 (m, 6H).

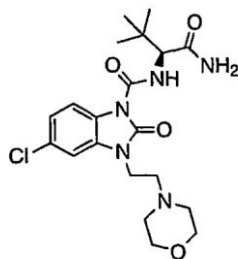
ETAPA 2. *N*-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-4-cloro-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 7-Cloro-1-(2-morfolin-4-iletil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (Etapa 1).

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,20-7,03 (m, 2H), 5,89 (s a, 1H), 5,71 (s a, 1H), 4,44-4,34 (m, 2H), 4,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,70-3,60 (m, 4H), 2,83-2,44 (m, 6H), 1,14 (s, 9H).

EJEMPLO 28

***N*-[*(1S)*-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-5-cloro-3-(2-morfolin-4-iletíl)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



5 **ETAPA 1. 6-Cloro-1-(2-morfolin-4-iletíl)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona.**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1 a partir de 4-cloro-2-fluoronitrobenzono.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,1 (s, 1H), 7,12-6,93 (m, 3H), 4,06-3,89 (m, 2H), 3,79-3,60 (m, 4H), 2,79-2,47 (m, 6H).

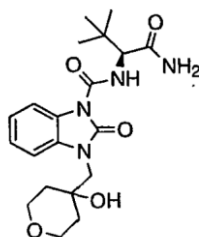
10 **ETAPA 2. *N*-[*(1S)*-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-5-cloro-3-(2-morfolin-4-iletíl)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 6-Cloro-1-(2-morfolin-4-iletíl)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (Etapa 1).

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,04 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,74-7,65 (m, 2H), 7,29-7,19 (m, 2H), 4,42-4,31 (m, 2H), 4,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,08-3,94 (m, 2H), 3,82-3,07 (m, 8H), 0,99 (s, 9H).

EJEMPLO 29

***N*-[*(1S)*-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-[(4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



20 **ETAPA 1. 1-[(4-Hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1 a partir de 4-[(2-Nitrofenil)amino]metil}tetrahidro-2*H*-piran-4-ol (documento WO 2004029026).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,9 (s a, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,01-6,94 (m, 3H), 4,76 (s, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,66-3,51 (m, 4H), 1,69-1,35 (m, 4H).

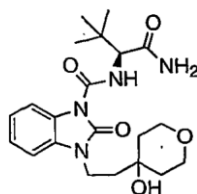
ETAPA 2. *N*-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-[(4-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 1-[(4-Hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (Etapa 1).

10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 1H), 7,26-7,07 (m, 3H), 4,78 (s, 1H), 4,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,91-3,47 (m, 6H), 1,74-1,36 (m, 4H), 0,99 (s, 9H).

EJEMPLO 30

***N*-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-[2-(4-hidroxitetrahydro-2*H*-piran-4-il)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



15 ETAPA 1. 1,6-Dioxaespiro[2.5]octano-2-carbonitrilo

A una mezcla de tetrahydro-4*H*-piran-4-ona (5,0 g, 50 mmol) y cloroacetonitrilo (3,8 g, 50 mmol) se le añadió gota a gota una solución de *tert*-butóxido potásico en *tert*-butanol (1,0 M, 50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se inactivó con agua (100 ml). Todo el conjunto se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título. (5,65 g)

20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,94-3,79 (m, 4H), 3,35 (s, 1H); 2,17-2,03 (m, 1H), 1,97-1,76 (m, 2H), 1,65-1,53 (m, 1H).

ETAPA 2. Clorhidrato de 4-(2-aminoetil)tetrahydro-2*H*-piran-4-ol

25 Una mezcla de 1,6-dioxaespiro[2.5]octano-2-carbonitrilo (3,0 g, 22 mmol) y Pd al 5% sobre C (0,3 g) en metanol (40 ml) se agitó durante 2 h. en una atmósfera de hidrógeno (3 kg/cm 2). Después de la filtración a través de una capa de celite, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió con THF (50 ml). La solución se añadió gota a gota a una mezcla de hidruro de litio y aluminio (1,6 g, 43 mmol) y THF (100 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a la temperatura de reflujo. Después de enfriar a 0°C, se añadieron $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (16 g) y KF (2,5 g) y la mezcla se agitó durante una noche. Después de la filtración, el filtrado se concentró

30

al vacío. El residuo se acidificó con HCl 4 N en acetato de etilo y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en etanol-éter. El precipitado se filtró para dar el compuesto del título. (2,1 g)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,19-7,78 (m, 4H), 3,81-3,35 (m, 4H), 2,98-2,77 (m, 2H), 1,81-1,34 (m, 6H).

ETAPA 3. 1-[2-(4-Hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1 a partir de clorhidrato de 4-(2-aminoetil)tetrahydro-2H-piran-4-ol (Etapa 2).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,8 (s a, 1H), 7,14-6,91 (m, 4H), 4,57 (s, 1H), 3,95-3,81 (m, 2H), 3,70-3,44 (m, 4H), 1,75-1,42 (m, 6H).

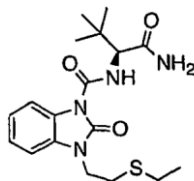
ETAPA 4. N-[(1S)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-[2-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 1-[2-(4-Hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (Etapa 3).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,23 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,72-7,64 (m, 1H), 7,35-7,12 (m, 4H), 4,61 (s, 1H), 4,26 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,08-3,91 (m, 2H), 3,75-3,47 (m, 4H), 1,87-1,44 (m, 4H), 1,00 (s, 9H).

EJEMPLO 31

N-[(1S)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-[2-(etiltio)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida



ETAPA 1. 1-[2-(Etiltio)etil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1 a partir de clorhidrato de 2-(etiltio)etanamina.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,97 (s a, 1H), 7,17-6,96 (m, 4H), 4,14-4,02 (m, 2H), 2,95-2,84 (m, 2H), 1,69-1,35 (m, 4H), 2,63 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,28 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H)

ETAPA 2. N-[(1S)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-[2-(etiltio)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida

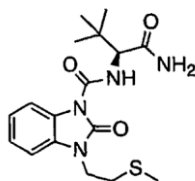
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa

4 del Ejemplo 1 a partir de 1-[2-(Etiltio)etil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (Etapa 1).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,73-7,65 (m, 1H), 7,42-7,11 (m, 4H), 4,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,15-4,04 (m, 2H), 2,95-2,83 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 2H), 1,21-1,13 (m, 3H), 0,99 (s, 9H).

5 EJEMPLO 32

***N*-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-[2-(metiltio)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



ETAPA 1. 1-[2-(Metiltio)etil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en las Etapas 1 a 3 del Ejemplo 1 a partir de 2-(metiltio)etanamina.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,36 (s a, 1H), 7,17-6,99 (m, 4H), 4,18-4,04 (m, 2H), 2,94-2,81 (m, 2H), 2,20 (s, 3H).

ETAPA 2. *N*-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-[2-(metiltio)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

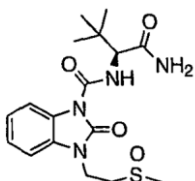
15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 1-[2-(Metiltio)etil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (Etapa 1).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,19 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,72-7,64 (m, 1H), 7,42-7,12 (m, 4H), 4,27 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,17-4,06 (m, 2H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,00 (s, 9H).

20

EJEMPLO 33

***N*-[(1*S*)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-[2-(metilsulfinil)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



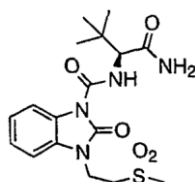
25 Una mezcla de *N*-[(1*S*)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-[2-(metiltio)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida (Ejemplo 32, 150 mg), ácido *m*-cloroperbenzoico (70%, 170 mg) y NaHCO₃ (150 mg) en diclorometano (5 ml) se agitó durante una noche y se inactivó

con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ac. sat. (25 ml) Todo el conjunto se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa, produciendo el compuesto del título. (180 mg)

- 5 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,39-9,29 (m, 1H), 8,12 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,31-7,11 (m, 3H), 6,46-6,36 (m, 1H), 6,19-6,07 (m, 1H), 4,43-4,32 (m, 2H), 4,28 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,33-2,99 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,13 (s, 9H).

EJEMPLO 34

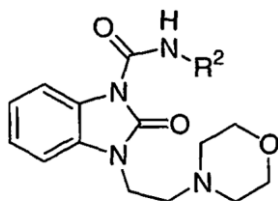
- 10 ***N*-[(1*S*)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-[2-(metilsulfonil)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**

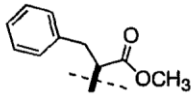
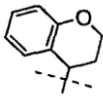


- 15 Una mezcla de *N*-[(1*S*)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-[2-(metilsulfonil)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida (Ejemplo 33, 150 mg), ácido *m*-cloroperbenzoico (70%, 170 mg) y NaHCO_3 (150 mg) en diclorometano (5 ml) se agitó durante una noche y se inactivó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ac. sat. (25 ml) Todo el conjunto se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para producir el compuesto del título. (100 mg)

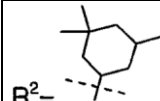
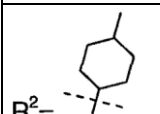
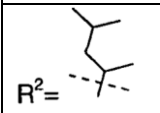
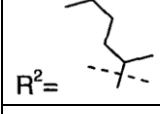
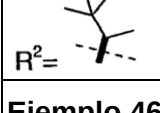
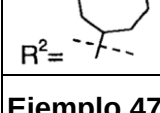
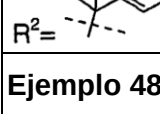
- 20 RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,14 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,43-7,15 (m, 4H), 4,40-4,24 (m, 3H), 3,72-3,53 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,00 (s, 9H).

Los siguientes **Ejemplos 35 a 90** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1.

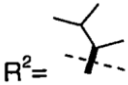
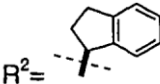
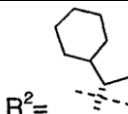
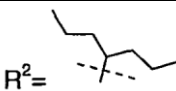
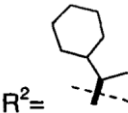
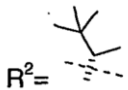
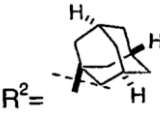
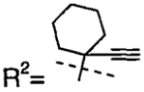


Ejemplo 35	<i>N</i>-{[3-(2-Morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-il]carbonil}-L-fenilalaninato de metilo
$R^2 =$ 	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,25 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,17-8,14 (m, 1H), 7,33-7,12 (m, 7H), 7,03-7,00 (m, 1H), 4,89 (dt, $J = 7,5, 5,7$ Hz, 1H), 4,04-3,94 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,66 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,28 (dd, $J = 13,8, 5,4$ Hz, 1H), 3,15 (dd, $J = 13,8, 7,5$ Hz, 1H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,57-2,47 (m, 4H). EM (IEN) m/z 453 ($M + H$)$^+$.
Ejemplo 36 referencia	Clorhidrato de <i>N</i>-(3,4-dihidro-2<i>H</i>-cromen-4-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
$R^2 =$ 	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 13,81 (s a, 1H), 8,87 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,34-7,18 (m, 4H), 6,95-6,85 (m, 2H), 5,26-5,20 (m, 1H), 4,65-4,50 (m, 2H), 4,37-3,92 (m, 6H), 3,57-3,40 (m, 2H), 3,35-3,22 (m, 2H), 3,10-2,85 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,23-2,14 (m, 1H). EM (IEN) m/z 423 ($M + H$)$^+$. Anál. calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ (+ 0,6 H_2O, 1 HCl): C, 58,81; H, 6,05; N, 11,93; O, 15,67, Cl, 7,75. Encontrado: C, 59,13; H, 6,23; N, 11,53. IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 1728, 1537, 1489, 1385 cm^{-1}.
Ejemplo 37	<i>N</i>-ciclohexil-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
$R^2 =$ 	EM (IEN) m/z 373 ($M + H$)$^+$. Tr = 1,96 min
	<i>N</i>-(2-metilciclohexil)-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
$R^2 =$ 	EM (IEN) m/z 387 ($M + H$)$^+$. Tr = 1,24 min
Ejemplo 39	<i>N</i>-(2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-1-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
$R^2 =$ 	EM (IEN) m/z 407 ($M + H$)$^+$. Tr = 1,22 min
Ejemplo 40	<i>N</i>-(2,3-dimetilciclohexil)-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
$R^2 =$ 	EM (IEN) m/z 401 ($M + H$)$^+$. Tr = 1,32 min

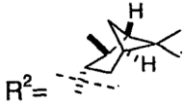
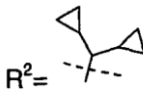
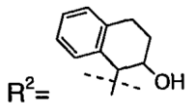
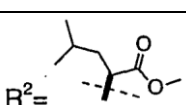
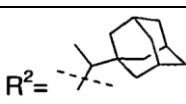
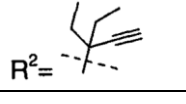
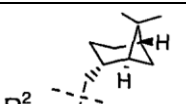
(cont.)

Ejemplo 41	3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-<i>N</i>-(3,3,5-trimetilciclohexil)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
 R ² =	EM (IEN) m/z 415 (M + H) ⁺ . Tr = 1,37 min
Ejemplo 42	<i>N</i>-(4-metilciclohexil)-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
 R ² =	EM (IEN) m/z 387 (M + H) ⁺ . Tr = 1,26 min
Ejemplo 43	<i>N</i>-(1,3-dimetilbutil)-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
 R ² =	EM (IEN) m/z 375 (M + H) ⁺ . Tr = 1,24 min
Ejemplo 44	<i>N</i>-(1-metilpentil)-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
 R ² =	EM (IEN) m/z 375 (M + H) ⁺ . Tr = 1,24 min
Ejemplo 45	3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1,2,2-trimetilpropil]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
 R ² =	EM (IEN) m/z 375 (M + H) ⁺ . Tr = 1,21 min
Ejemplo 46	<i>N</i>-ciclooctil-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
 R ² =	EM (IEN) m/z 401 (M + H) ⁺ . Tr = 1,31 min
Ejemplo 47	<i>N</i>-(1-metil-1-feniletil)-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
 R ² =	EM (IEN) m/z 409 (M + H) ⁺ . Tr = 1,21 min
Ejemplo 48	<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1,2-dimetilpropil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida

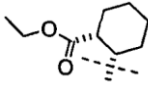
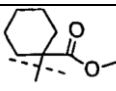
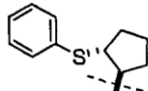
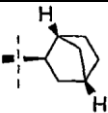
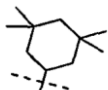
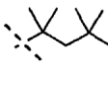
(cont.)

	EM (IEN) m/z 361 (M + H) ⁺ . Tr = 1,17 min
Ejemplo 49	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-1-il]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	EM (IEN) m/z 407 (M + H) ⁺ . Tr = 1,22 min
Ejemplo 50	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-ciclohexiletil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	EM (IEN) m/z 401 (M + H) ⁺ . Tr = 1,32 min
Ejemplo 51	3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-<i>N</i>-(1-propilbutil)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	EM (IEN) m/z 389 (M + H) ⁺ . Tr = 1,29 min
Ejemplo 52	<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-ciclohexiletil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	EM (IEN) m/z 401 (M + H) ⁺ . Tr = 1,32 min
Ejemplo 53	3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1,2,2-trimetilpropil]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	EM (IEN) m/z 375 (M + H) ⁺ . Tr = 1,21 min
Ejemplo 54	<i>N</i>-[(3<i>S</i>,5<i>S</i>,7<i>S</i>)-1-adamantil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	EM (IEN) m/z 425 (M + H) ⁺ . Tr = 1,22 min
Ejemplo 55	<i>N</i>-(1-etinilciclohexil)-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	EM (IEN) m/z 397 (M + H) ⁺ . Tr = 1,20 min

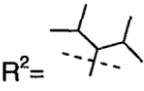
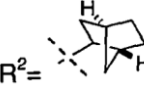
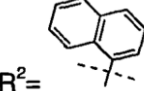
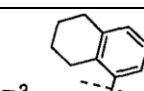
(cont.)

Ejemplo 56	3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-<i>N</i>-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>,3<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	EM (IEN) m/z 427 (M + H) ⁺ . Tr = 1,38 min
Ejemplo 57	<i>N</i>-(dicyclopropilmetil)-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	EM (IEN) m/z 385 (M + H) ⁺ . Tr = 1,20 min
Ejemplo 58	<i>N</i>-(2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	EM (IEN) m/z 437 (M + H) ⁺ . Tr = 1,13 min
Ejemplo 59	<i>N</i>-{[3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-il]carbonil}-<i>L</i>-leucinato de metilo
	EM (IEN) m/z 419 (M + H) ⁺ . Tr = 1,18 min
Ejemplo 60	<i>N</i>-[1-(1-adamantil)etil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	EM (IEN) m/z 453 (M + H) ⁺ . Tr = 1,44 min
Ejemplo 61	<i>N</i>-(1,1-dietilprop-2-in-1-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	EM (IEN) m/z 385 (M + H) ⁺ . Tr = 1,21 min
Ejemplo 62	<i>N</i>-{[(1<i>S</i>,2<i>R</i>,5<i>S</i>)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-il]metil}-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	EM (IEN) m/z 427 (M + H) ⁺ . Tr = 1,38 min
Ejemplo 63	3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-<i>N</i>-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida

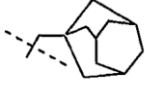
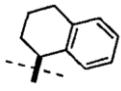
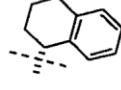
(cont.)

	EM (IEN) m/z 421 (M + H) ⁺ . Tr = 2,16 min
Ejemplo 64	(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-([3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-il]carbonil)amino)ciclohexanocarboxilato de etilo
	EM (IEN) m/z 445 (M + H) ⁺ . Tr = 1,98 min
Ejemplo 65	1-([3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-il]carbonil)amino)ciclohexanocarboxilato de metilo
	EM (IEN) m/z 431 (M + H) ⁺ . Tr = 1,88 min
Ejemplo 66	3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-<i>N</i>-[(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-(feniltio)ciclopentil]-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	EM (IEN) m/z 467 (M + H) ⁺ . Tr = 2,25 min
Ejemplo 67	<i>N</i>-(1-etil-1-metilpropil)-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	EM (IEN) m/z 375 (M + H) ⁺ . Tr = 1,36 min
Ejemplo 68	<i>N</i>-[(1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>S</i>)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	EM (IEN) m/z 385 (M + H) ⁺ . Tr = 2,02 min
Ejemplo 69	3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-<i>N</i>-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	EM (IEN) m/z 429 (M + H) ⁺ . Tr = 2,48 min
Ejemplo 70	3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-<i>N</i>-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	EM (IEN) m/z 303 (M + H) ⁺ . Tr = 2,35 min

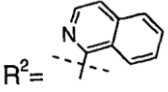
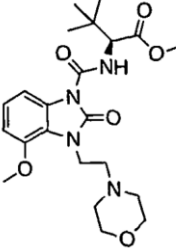
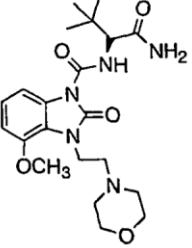
(cont.)

Ejemplo 71	<i>N</i>-(1-isopropil-2-metilpropil)-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	EM (IEN) m/z 389 (M + H) ⁺ . Tr = 1,36 min
Ejemplo 72	<i>N</i>-[(1<i>S</i>,4<i>R</i>)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	EM (IEN) m/z 385 (M + H) ⁺ . Tr = 2,00 min
Ejemplo 73	3-(2-morfolin-4-iletil)-<i>N</i>-1-naftil-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 11,50 (s a, 1H), 8,37-8,34 (m, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,63-7,51 (m, 3H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,13-7,10 (m, 1H), 4,12 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 3,72-3,68 (m, 4H), 2,77 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 2,57-2,60 (m, 4H). EM (IEN) m/z 417,2 (M + H) ⁺ . Anál. calc. para C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₃ : C, 69,21; H, 5,81; N, 13,45; O, 11,52. Encontrado: C, 69,35; H, 5,84; N, 13,49. IR (KBr) ν _{máx} 2849, 1730, 1690, 1564, 1489, 1385 cm ⁻¹ . p.f. 137,3, 128,3°C.
Ejemplo 74	3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-<i>N</i>-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 10,69 (s a, 1H), 8,34-8,31 (m, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,27-7,15 (m, 3H), 7,09-7,06 (m, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 4,06 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 3,69-3,66 (m, 4H), 2,83-2,70 (m, 6H), 2,57-2,54 (m, 4H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 2H). EM (IEN) m/z 421,2 (M + H) ⁺ . Anál. calc. para C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₃ : C, 68,55; H, 6,71; N, 13,32; O, 11,41. Encontrado: C, 68,34; H, 6,73; N, 13,12. IR (KBr) ν _{máx} 2945, 1732, 1609, 1568, 1387, 1302, 1159, 1117 cm ⁻¹ . p.f. 141,5°C.
Ejemplo 75	<i>N</i>-(1-adamantilmetil)-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida

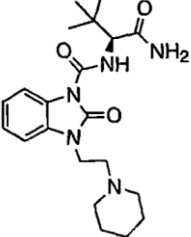
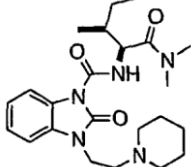
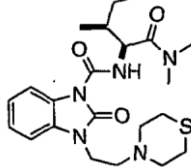
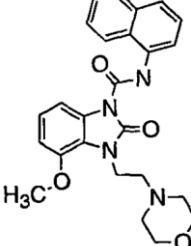
(cont.)

 R²=	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,86-8,82 (m, 1H), 8,26-8,23 (m, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 4,02 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,69-3,66 (m, 4H), 3,13 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,55-2,52 (m, 4H), 2,00 (s a, 3H), 1,75-1,63 (m, 6H), 1,59-1,58 (m, 6H). EM (IEN) m/z 439,3 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₂₅H₃₄N₄O₃: C, 68,47; H, 7,81; N, 12,78; O, 10,94. Encontrado: C, 68,66; H, 7,82; N, 12,69. IR (KBr) ν_{máx} 2907, 1730, 1558, 1393 cm⁻¹. p.f. 142,0°C.
Ejemplo 76	clorhidrato de 3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-N-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida
 R²=	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 13,86 (s a, 1H), 8,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,32-7,11 (m, 4H), 5,29-5,23 (m, 1H), 4,61-4,57 (m, 2H), 4,28-4,20 (m, 2H), 3,99 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,49-3,45 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 2H), 2,93-2,75 (m, 4H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,03-1,87 (m, 3H). EM (IEN) m/z 421,3 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₂₄H₂₈N₄O₃ (+ 0,4 H₂O, 1,0 HCl): C, 62,10; H, 6,47; N, 12,07; O, 11,72, Cl, 7,64. Encontrado: C, 62,42; H, 6,56; N, 11,75.
Ejemplo 77	Clorhidrato de 3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-N-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida
 R²=	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 13,90 (s a, 1H), 8,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,32-7,11 (m, 4H), 5,29-5,23 (m, 1H), 4,62-4,57 (m, 2H), 4,29-4,21 (m, 2H), 4,01-3,98 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 2H), 2,93-2,75 (m, 4H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,03-1,87 (m, 3H). EM (IEN) m/z 421,3 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₂₄H₂₈N₄O₃ (+ 0,2 H₂O, 1,0 HCl): C, 62,59; H, 6,43; N, 12,16; O, 11,12, Cl, 7,70. Encontrado: C, 62,36; H, 6,59; N, 11,80.
Ejemplo 78 referencia	N-isoquinolin-1-il-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida

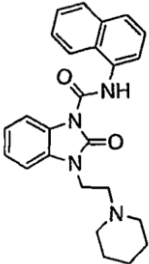
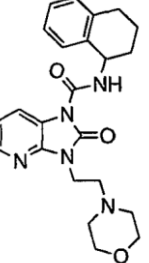
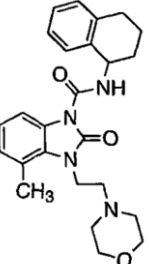
(cont.)

 $R^2 =$	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 11,97 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,44-8,39 (m, 1H), 8,23 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,76-7,65 (m, 2H), 7,53 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,31-7,21 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 1H), 4,12 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,71-3,68 (m, 4H), 2,77 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,60-2,57 (m, 4H). EM (IEN) m/z 418,3 ($M + H$)$^+$. Anál. calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$: C, 66,17; H, 5,55; N, 16,78; O, 11,50. Encontrado: C, 66,13; H, 5,56; N; 16,62, IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 2827, 1753, 1634, 1547, 1377 cm^{-1}. p.f. 139,0°C.
Ejemplo 79	<i>N</i>-[[4-Metoxi-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-il]carbonil]-3-metil-L-valinato de metilo
	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 8,1, 0,6$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,31-4,17 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,67 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 2,75-2,64 (m, 2H), 2,59-2,50 (m, 4H), 1,09 (s, 9H), EM (IEN) m/z 449 ($M + H$)$^+$. Anál. calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6$: C, 58,91; H, 7,19; N, 12,49; O, 21,40. Encontrado: C, 58,78; H, 7,12; N; 12,35.
Ejemplo 80	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-(Aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-4-metoxi-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,58 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,4, 0,9$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,96 (s a, 1H), 5,66 (s a, 1H), 4,32-4,15 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,67 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 2,76-2,62 (m, 2H), 2,60-2,49 (m, 4H), 1,14 (s, 9H). EM (IEN) m/z 434,4 ($M + H$)$^+$. Anál. calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_5$ (+ 1 H_2O): C, 57,94; H, 7,22; N, 16,09; O, 18,74. Encontrado: C, 57,77; H, 7,19; N; 15,72. p.f. 210,9°C
Ejemplo 81	Clorhidrato de <i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-2-oxo-3-(2-piperidin-1-iletil)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida

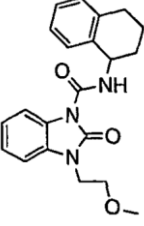
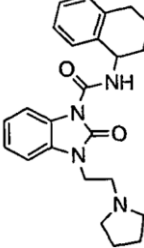
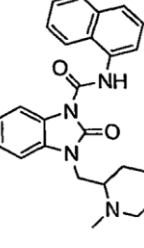
(cont.)

	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,51 (s a, 1H), 9,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31-7,16 (m, 3H), 4,35-4,45 (m, 2H), 4,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,70-3,51 (m, 2H), 3,43-3,31 (m, 2H), 3,05-2,87 (m, 2H), 1,88-1,65 (m, 5H), 1,47-1,30 (m, 1H), 1,00 (s, 9H). EM (IEN) m/z 402,3 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₂₁H₃₁N₅O₃ (+ 1,0 H₂O, 1,0 HCl): C, 55,32; H, 7,52; N, 15,36; O, 14,04; Cl, 7,78. Encontrado: C, 55,70; H, 7,69; N, 15,30.
Ejemplo 82	<i>N</i>-{[(1S,2S)-1-[(dimetilamino)carbonil]-2-metilbutil]-2-oxo-3-(2-piperidin-1-iletíl)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida
	EM (IEN) m/z 430 (M + H)⁺. Tr = 1,07 min
Ejemplo 83	<i>N</i>-{[(1S,2S)-1-[(dimetilamino)carbonil]-2-metilbutil]-2-oxo-3-(2-tiomorfolin-4-iletíl)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida
	EM (IEN) m/z 448 (M + H)⁺. Tr = 1,06 min
Ejemplo 84	4-metoxi-3-(2-morfolin-4-iletíl)-<i>N</i>-1-naftil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,64 (s a, 1H), 8,25 (dd, J = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,25, 0,9 Hz, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63-7,50 (m, 3H), 7,16 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,83-6,81 (m, 1H), 4,34 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,71-3,68 (m, 4H), 2,75 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,60-2,57 (m, 4H). EM (IEN) m/z 447,2 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₂₅H₂₆N₄O₄: C, 67,25; H, 5,87; N, 12,55; O, 14,33. Encontrado: C, 67,30; H, 6,01; N, 12,48. IR (KBr) ν_{máx} 2959, 1734, 1690, 1572, 1387, 1234 cm⁻¹. p.f. 170,9°C.
Ejemplo 85	<i>N</i>-1-naftil-2-oxo-3-(2-piperidin-1-iletíl)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida

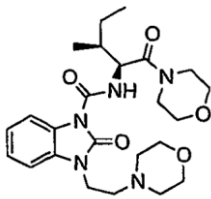
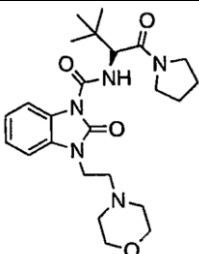
(cont.)

	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 11,53 (s a, 1H), 8,36-8,33 (m, 1H), 8,26 (dd, J = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,63-7,51 (m, 3H), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,16-7,13 (m, 1H), 4,16-4,07 (m, 2H), 2,77-2,67 (m, 2H), 2,58-2,46 (m, 4H), 1,65-1,52 (m, 4H), 1,50-1,39 (m, 2H). EM (IEN) m/z 415,3 ($M + H$)$^+$. Anál. calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 72,44; H, 6,32; N, 13,52; O, 7,72. Encontrado: C, 72,51; H, 6,41; N, 13,26. IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 2941, 1734, 1572, 1379, 1261, 1163 cm^{-1}. p.f. 145,7°C.
Ejemplo 86	Clorhidrato de 3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-carboxamida
	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 13,59 (s a, 1H), 8,57-8,52 (m, 2H), 8,13 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,29-7,12 (m, 3H), 5,27-5,20 (m, 1H), 4,63 (s a, 2H), 4,32-4,22 (m, 2H), 3,98-3,93 (m, 2H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,53 (s a, 2H), 2,94-2,75 (m, 4H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,01-1,89 (m, 3H). EM (IEN) m/z 422,2 ($M + H$)$^+$. Anál. calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ (+2,0 HCl): C, 55,87; H, 5,91; N, 14,17; O, 9,71; Cl, 14,34. Encontrado: C, 55,87; H, 5,99; N, 14,23. IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 1736, 1535, 1394 cm^{-1}.
Ejemplo 87	Clorhidrato de 4-metil-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 14,98 (s a, 1H), 8,94-8,92 (m, 1H), 8,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 2H), 7,01 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,29-5,23 (m, 1H), 4,80-4,68 (m, 2H), 4,34-4,26 (m, 2H), 4,01-3,97 (m, 2H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,30-3,15 (m, 2H), 3,05-2,90 (m, 2H), 2,88-2,81 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,19-2,13 (m, 1H), 2,02-1,89 (m, 4H). EM (IEN) m/z 435,1 ($M + H$)$^+$. Anál. calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$ (+1,0 HCl): C, 63,75; H, 6,63; N, 11,90; O, 10,19; Cl, 7,53. Encontrado: C, 63,42; H, 6,64; N, 11,79. IR (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 1724, 1537, 1452 cm^{-1}.
Ejemplo 88	3-(2-metoxietil)-2-oxo-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida

(cont.)

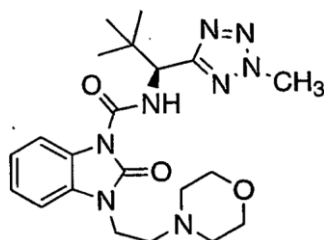
	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,07 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,29-8,26 (m, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,28-7,10 (m, 6H), 5,30-5,24 (m, 1H), 4,03 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,66 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,93-2,74 (m, 2H), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,05-1,87 (m, 3H). EM (IEN) m/z 366,1 ($M + H$)$^+$. Anál. calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 69,02; H, 6,34; N, 11,50; O, 13,13. Encontrado: C, 69,08; H, 6,52; N, 11,51. IR (KBr)$\nu_{\text{máx}}$ 1726, 1520, 1383, 1171 cm^{-1}. p.f. 115,6°C.
Ejemplo 89	Clorhidrato de 2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-iletil)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 13,19 (s a, 1H), 8,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,27 (dd, $J = 7,8, 0,9$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,32-7,11 (m, 4H), 5,29-5,23 (m, 1H), 4,55-4,51 (m, 2H), 3,78 (s a, 2H), 3,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,91-2,77 (m, 4H), 2,21-2,13 (m, 4H), 2,03-1,71 (m, 4H). EM (IEN) m/z 405,2 ($M + H$)$^+$. Anál. calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ (+1,0 HCl, 0,3 H_2O): C, 64,58; H, 6,68; N, 12,55; O, 8,24; Cl, 7,94. Encontrado: C, 64,67; H, 7,08; N, 12,56. IR (KBr)$\nu_{\text{máx}}$ 1728,1533,1489,1383 cm^{-1}. p.f. 165,6°C.
Ejemplo 90	Clorhidrato de 3-[(1-Metilpiperidin-2-il)metil]-N-1-naftil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 12,98 (s a, 1H), 11,24 (s, 1H), 8,33 (dd, $J = 7,8, 0,9$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 7,8, 0,9$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,63-7,52 (m, 4H), 7,37-7,24 (m, 2H), 4,72 (dd $J = 14,7, 5,1$ Hz, 1H), 4,60-4,52 (m, 1H), 3,57-3,45 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,90-2,81 (m, 1H), 2,33-2,21 (m, 2H), 2,01-1,86 (m, 3H), 1,51-1,43 (m, 1H). EM (IEN) m/z 415,1 ($M + H$)$^+$. Anál. calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$ (+0,7 H_2O, 1,0 HCl, 0,2 $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$) C, 64,40; H, 6,28; N, 11,64; O, 10,31; Cl, 7,37. Encontrado: C, 64,56; H, 6,06; N, 11,32. IR (KBr)$\nu_{\text{máx}}$ 1740, 1570, 1383 cm^{-1}.

Los siguientes **Ejemplos 91 a 92** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3.

Ejemplo 91	Clorhidrato de <i>N</i>-[(1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-Metil-1-(morfolin-4-ilcarbonil)butil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ 9,23 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,60-7,48 (m, 1H), 7,31-7,17 (m, 2H), 4,87 (dd, <i>J</i> = 8,37, 6,21 Hz, 1H), 4,75-4,45 (m, 2H), 4,35-3,95 (m, 4H), 3,80-3,25 (m, 12H), 3,07-2,87 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,70-1,55 (m, 1H), 1,28-1,17 (m, 1H), 1,04 (d, <i>J</i> = 6,75 Hz, 3H), 0,94 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H). EM (IEN) <i>m/z</i> 474 (<i>M</i> + <i>H</i>)⁺. Anál. calc. para C₂₄H₃₅N₅O₅ (+ 1 H₂O, 1HCl): C, 54,59; H, 7,25; N, 13,26; O, 18,18, Cl, 6,71. Encontrado: C, 54,52; H, 7,16; N, 12,86.
Ejemplo 92	Clorhidrato de <i>N</i>-[(1<i>S</i>)-2,2-Dimetil-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)propil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,46 (s a, 1H), 9,18 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,34-7,17 (m, 2H), 4,60 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 4,40 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 4,06-3,98 (m, 2H), 3,84-3,72 (m, 2H), 3,70-3,28 (m, 12H), 3,26-3,15 (m, 2H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,02 (s, 9H). EM (IEN) <i>m/z</i> 458 (<i>M</i> + <i>H</i>)⁺. Anál. calc. para C₂₄H₃₅N₅O₄ (+ 1 H₂O, 1 HCl): C, 56,30; H, 7,48; N, 13,68; O, 15,62, Cl, 6,92. Encontrado: C, 56,53; H, 7,60; N, 13,35.

EJEMPLO 93 referencia

***N*-[(1*S*)-2,2-dimetil-1-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)propil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



5

ETAPA 1. [(1*S*)-2,2-dimetil-1-(2*H*-tetrazol-5-il)propil]carbamato de bencilo.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la bibliografía (Demko. Z. P.; Sharp-less, K. B. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2525-2527) a partir de [(1*S*)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]carbamato de bencilo (Etapa 1 del Ejemplo 4).

10 EM (IEN) *m/z* 290 (*M* + *H*)⁺, 288 (*M* - *H*)⁻.

ETAPA 2. [(1*S*)-2,2-dimetil-1-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)propil]carbamato de bencilo y [(1*S*)-2,2-

dimetil-1-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)propil]carbamato de bencilo.

Una suspensión de [(1*S*)-2,2-dimetil-1-(2*H*-tetrazol-5-il)propil]carbamato de bencilo (280 mg, 0,96 mmol), carbonato potásico (660 mg, 4,8 mmol) y yoduro de metilo (0,24 ml, 3,8 mmol) en acetona (5 ml) se agitó a 0°C durante 10 min y se calentó a ta. Después de 4 h, la mezcla se
 5 filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (8/1-4/1-1/1) para dar 166 mg (57%) de [(1*S*)-2,2-dimetil-1-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)propil]carbamato de bencilo y 82 mg (28%) de [(1*S*)-2,2-dimetil-1-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)propil]carbamato de bencilo.

[(1*S*)-2,2-dimetil-1-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)propil]carbamato de bencilo.

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,28 (m, 5H), 5,59 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,12 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 5,00 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,32 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

EM (IEN) *m/z* 304 (*M* + *H*)⁺.

[(1*S*)-2,2-dimetil-1-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)propil]carbamato de bencilo.

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,28 (m, 5H), 5,55 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,10 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 5,02 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,84 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 1,05 (s, 9H).

EM (IEN) *m/z* 304 (*M* + *H*)⁺.

ETAPA 3. *N*-[(1*S*)-2,2-dimetil-1-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)propil]-3-(2-morfolin-4-iletíl)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa
 20 4 del ejemplo 1 a partir de (1*S*)-2,2-dimetil-1-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)propan-1-amina que se preparó a partir de [(1*S*)-2,2-dimetil-1-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)propil]carbamato de bencilo de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 4.

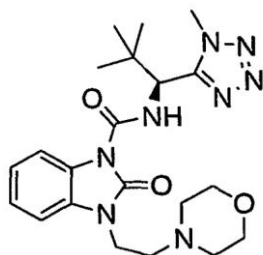
25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 13,9 (s a, 1H), 9,55-9,32 (m, 1H), 8,22-8,01 (m, 1H), 7,68-7,43 (m, 1H), 7,35-7,05 (m, 1H), 5,24-5,15 (m, 1H), 4,78-4,47 (m, 2H), 4,40-3,85 (m, 7H), 3,62-3,18 (m, 4H), 3,12-2,80 (m, 2H), 1,08 (s, 9H).

EM (IEN) *m/z* 443 (*M* + *H*)⁺.

Anál. calc. para C₂₁H₃₀N₈O₃ (+ 0,5 H₂O, 1,0 HCl, 0,5 C₄H₈O₂): C, 51,92; H, 6,82; N, 21,06; O, 13,53; Cl, 6,66. Encontrado: C, 51,73; H, 6,79; N, 21,20.

Ejemplo 94 referencia

30 ***N*-[(1*S*)-2,2-dimetil-1-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)propil]-3-(2-morfolin-4-iletíl)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



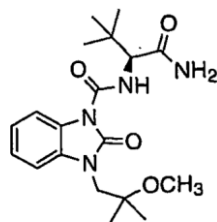
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 12 a partir de (1S)-2,2-dimetil-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)propan-1-amina que se preparó a partir de [(1S)-2,2-dimetil-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)propil]carbamato de bencilo de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 4.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,23-7,00 (m, 4H), 5,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,07-3,95 (m, 2H), 3,73-3,61 (m, 4H), 2,75-2,44 (m, 6H), 1,17 (s, 9H).

EM (IEN) m/z 443 (M + H)⁺.

10 EJEMPLO 95

N-[(1S)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(2-metil-2-metilpropil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida



ETAPA 1. 2-metoxi-2-metilpropan-1-amina.

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (2,1 g, 55 mmol) y éter dietílico (30 ml) a 0°C se le añadió una solución de 2-metoxi-2-metilpropanonitrilo (preparada a partir de 2,5 g (29 mmol) de 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía (patente de Estados Unidos 4864051)) en éter dietílico (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 7 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (2,1 ml), NaOH al 15% (2,1 ml) y agua (6,3 ml) a 0°C y se agitó a ta durante 14 h. La mezcla se filtró y se concentró al vacío, dando el material en bruto (1,5 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,20 (s, 3H), 2,65 (s, 2H), 1,14 (s, 9H).

ETAPA 2. 1-(2-metoxi-2-metilpropil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1, 2 y 3 del Ejemplo 1 a partir de 2-metoxi-2-metilpropan-1-amina.

EM (IEN) m/z 221 ($M + H$)⁺, 219 ($M - H$)⁻.

ETAPA 3. *N*-[(1*S*)-1(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(2-metil-2-metilpropil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

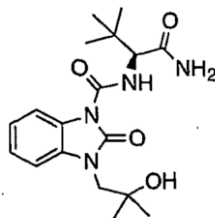
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 12 sin recristalización.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,49 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,16-8,11 (m, 1H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,22-7,10 (m, 2H), 5,97 (s a, 1H), 5,65 (s a, 1H), 4,24 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,85 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,15 (s, 9H).

EM (IEN) m/z 377 ($M + H$)⁺.

EJEMPLO 96

***N*-[(1*S*)-1(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



ETAPA 1. Clorhidrato de 1-amino-2-metilpropan-2-ol.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 95 a partir de 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, el valor de la forma libre del compuesto del título) δ 4,39-3,96 (s, 1H), 2,61 (s, 2H), 1,17 (s, 6H).

ETAPA 2. 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en las Etapa 1, 2 y 3 del Ejemplo 1 a partir de clorhidrato de 1-amino-2-metilpropan-2-ol.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,43 (s a, 1H), 7,13-7,04 (m, 4H), 3,92 (s, 2H), 3,63 (s, 1H), 1,33 (s 6H).

EM (IEN) m/z 207 ($M + H$)⁺, 205 ($M - H$)⁻.

ETAPA 3. *N*-[(1*S*)-1(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 12.

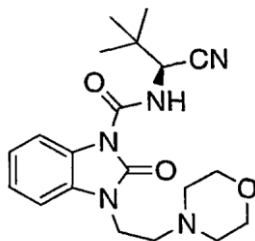
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,21-8,15 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 3H), 5,84 (s a, 1H), 5,54 (s a, 1H), 4,22 (d, $J = 8,1$ Hz; 1H), 2,13 (s, 2H), 2,36 (s, 1H), 1,35 (s, 6H), 1,15 (s, 9H).

EM (IEN) m/z 363 ($M + H$)⁺.

Anál. calc. para $C_{18}H_{26}N_4O_4$ (+ 0,1 H_2O): C, 59,36; H, 7,25; N, 15,38; O, 18,01. Encontrado: C, 59,45; H, 7,25; N; 15,00.

EJEMPLO 97

5 ***N*-[(1*S*)-1-ciano-2,2-dimetilpropil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



ETAPA 1. [(1*S*)-1-ciano-2,2-dimetilpropil]carbamato de bencilo.

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la bibliografía (Demko. Z. P.; Sharp-less, K. B. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2525-2527) a partir de [(1*S*)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]carbamato de bencilo (Etapa 1 del Ejemplo 4).

EM (IEN) m/z 247 ($M + H$)⁺.

ETAPA 2. *N*-[(1*S*)-1-ciano-2,2-dimetilpropil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 12 a partir de (2*S*)-2-amino-3,3-dimetilbutanonitrilo que se preparó a partir de bencilo [(1*S*)-1-ciano-2,2-dimetilpropil]carbamato de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 4.

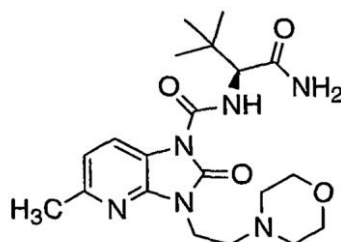
20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,45 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,20-8,16 (m, 1H), 7,28-7,18 (m, 2H), 7,09-7,03 (m 1 H), 4,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,04-3,98 (m, 2H), 3,70-3,62 (m, 4H), 2,77-2,63 (m, 2H), 2,60-2,48 (m, 4H), 1,18 (s, 9H).

EM (IEN) m/z 386 ($M + H$)⁺.

Anál. calc. para $C_{20}H_{27}N_5O_3$: C, 62,32; H, 7,06; N, 18,17; O, 12,45. Encontrado: C, 61,99; H, 7,01; N; 17,96.

25 **EJEMPLO 98**

***N*-[(1*S*)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-1-carboxamida**



ETAPA 1. 5-metil-3-(2-morfolin-4-iletil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona.

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-3-nitro-6-picolina de acuerdo con el procedimiento descrito en las Etapas 1, 2 y 3 del Ejemplo 1.

- 5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,94 (s a, 1H), 7,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,18-4,05 (m, 2H), 3,70-3,55 (m, 4H), 2,83-2,71 (m, 2H), 2,65-2,53 (m, 4H), 2,50 (s, 3H).

EM (IEN) m/z 263 (M + H)⁺, 261 (M - H)⁻.

ETAPA 2. N-[(1S)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-carboxamida (PF-03407918-011).

- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 5-metil-3-(2-morfolin-4-iletil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona y L-*terc*-leucinamida de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,29 (s a, 1H), 8,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,26 (s a, 1H), 7,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,38-4,22 (m, 3H), 4,06-3,59 (m, 8H), 3,25-3,08 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 0,99 (s, 9H).

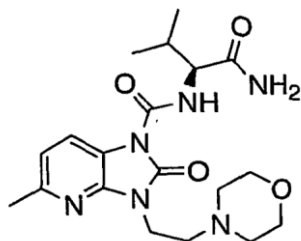
- 15

EM (IEN) m/z 419 (M + H)⁺.

Anál. calc. para C₂₀H₃₀N₆O₄ (0,6 H₂O 1,0 HCl, 0,1 C₄H₈O₂): C, 51,63; H, 7,01; N, 17,71; O, 16,18; Cl, 7,47. Encontrado: C, 51,88; H, 7,14; N, 17,48.

EJEMPLO 99

- 20 **N-[(1S)-1-(aminocarbonil)-2-metilpropil]-5-metil-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-carboxamida**



El compuesto del título se preparó a partir de 5-metil-3-(2-morfolin-4-iletil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona y clorhidrato de L-valinamida de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1.

- 25

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,22 (s a, 1H), 8,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,8 Hz,

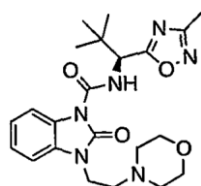
1H), 7,73 (s a, 1H), 7,28 (s a, 1H), 7,07 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,38-4,26 (m, 3H), 4,06-3,60 (m, 8H), 3,27-3,08 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,19-2,08 (m, 1H), 0,96 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,89 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

EM (IEN) m/z 405 ($M + H$)⁺.

- 5 Anál. calc. para $C_{19}H_{28}N_6O_4$ (0,5 H_2O , 1,0 HCl , 0,1 $C_4H_8O_2$): C, 50,79; H, 6,77; N, 18,32; O, 16,39; Cl, 7,73. Encontrado: C, 50,46; H, 6,90; N, 17,93.

EJEMPLO 100 referencia

***N*-[(1*S*)-2,2-dimetil-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-3-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



10 ETAPA 1. Mezcla *E,Z* de *N*-{(1*S*)-1-[(1-aminoetilideno)amino]oxi}carbonil]-2,2-dimetilpropil]-3-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

A una solución de *N*-{(3-[2-(4-morfolinil)etil]-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)carbonil}-*L*-terc-leucina (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 3 a partir de clorhidrato de *L*-terc-leucinato de metilo) (0,18 g, 0,45 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron una solución de *N*-hidroxietanimidamida (37 mg, 0,50 mmol, Hamze, A.; Hernandez, J.-F.; Fulcrand, P.; Martinez, J. J. Org. Chem. 2003, 68, 7316-7321) en DMF (1 ml), trietilamina (0,26 ml, 1,8 mmol), HOBt (83 mg, 0,54 mmol) y WSC (0,10 g, 0,54 mmol) a ta. Después de 9 h, a esta mezcla se le añadieron *N*-hidroxietanimidamida (20 mg, 0,26 mmol), trietilamina (0,10 ml, 0,70 mmol), HOBt (10 mg, 0,06 mmol) y WSC (20 mg, 0,10 mmol). Después de 13 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de bicarbonato sódico sat. ac. (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml x 2) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10/1) para dar 0,12 g (57%) del compuesto del título.

EM (IEN) m/z 461 ($M + H$)⁺.

ETAPA 2. *N*-[(1*S*)-2,2-dimetil-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-3-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

A una solución de *N*-{(1*S*)-1-[(1-aminoetilideno)amino]oxi}carbonil]-2,2-dimetilpropil]-3-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-2, 3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida (0,11 g, 0,24 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (4 mg, 0,02 mmol) y la mezcla

se calentó a reflujo durante 6 h. Después, la reacción se enfrió a ta, se interrumpió mediante la adición de agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa eluyendo con diclorometano/metanol (10/1) para dar 62 mg (58%) del compuesto del título. La recrystalización posterior en acetato de etilo y hexano seguida de filtración dio 48 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

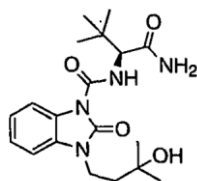
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,30-7,11 (m, 2H), 7,08-7,01 (m, 1 H), 5,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,09-4,00 (m, 2H), 3,72-3,63 (m, 4H), 2,75-2,67 (m, 2H), 2,61-2,48 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,12 (s, 9H).

EM (IEN) m/z 443 (M + H)⁺.

Anál. calc. para C₂₂H₃₀N₆O₄ (+0,2 H₂O): C, 59,23; H, 6,87; N, 18,84; O, 15,06. Encontrado: C, 59,14; H, 7,00; N, 18,50.

EJEMPLO 101

***N*-[(1*S*)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



ETAPA 1. 3-hidroxi-3-metilbutanonitrilo

A una solución de 1-cloro-2-metilpropan-2-ol (17 g, 0,16 mol) en etanol (320 ml) y agua (55 ml) se le añadió cianuro sódico (9,4 g, 0,19 mol) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 3 h, la mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío. Al residuo se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron, dando 14 g (90%) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,54 (s, 2H), 2,03 (s, 1H), 1,42 (s, 6H).

ETAPA 2. 4-amino-2-metil-2-butanol.

A una solución de 3-hidroxi-3-metilbutanonitrilo (16 g, 0,16 mol) en THF (350 ml) se le añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (12 g, 0,33 mol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 4 h a 50°C. Después de enfriar a 0°C, a la mezcla se le añadieron sulfato sódico decahidrato y fluoruro potásico. La mezcla se agitó durante 30 min a ta y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró al vacío, dando 14 g (84%) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,03 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,58 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,24 (s, 6H).

ETAPA 3. 2-metil-4-[(2-nitrofenil)amino]-2-butanol.

Una solución de 1-fluoro-2-nitrobenceno (1,9 ml, 18 mmol), 4-amino-2-metil-2-butanol (1,6 g, 15 mmol) y trietilamina (6,4 ml, 46 mmol) en THF (30 ml) se calentó a reflujo durante 8 h. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (5/1-2/1) para dar 2,8 g (82%) del compuesto del título.

EM (IEN) m/z 225 (M + H)⁺.

ETAPA 4. 4-[(2-aminofenil)amino]-2-metil-2-butanol.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 1 a partir de 2-metil-4-[(2-nitrofenil)amino]-2-butanol.

EM (IEN) m/z 195 (M + H)⁺.

ETAPA 5. 1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 1 a partir de 4-[(2-aminofenil)amino]-2-metil-2-butanol.

EM (IEN) m/z 221 (M + H)⁺.

ETAPA 6. N-[(1S)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida

A una solución de 1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (0,25 g, 1,1 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 ml) se le añadieron trietilamina (0,52 ml, 3,7 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,27 g, 1,4 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 4 h a ta. Después, a esta mezcla se le añadió una mezcla de L-terc-leucinamida (0,18 g, 1,4 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) a 0°C y se agitó a ta. Después de 14 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (50 ml), se filtró y se lavó con agua (30 ml) y diclorometano (30 ml). El sólido obtenido se suspendió en agua (50 ml) y se filtró. Este procedimiento se repitió dos veces seguido de recristalización en metanol. El sólido obtenido se suspendió de nuevo en agua (50 ml) y se filtró y este procedimiento se repitió dos veces. Después, el sólido se disolvió en metanol/diclorometano, se filtró y se concentró al vacío. Después, el sólido obtenido se recristalizó en acetona, dando 0,14 g (33%) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,25-7,12 (m, 4H), 4,50 (s, 1H), 4,33 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,96-3,93 (m, 2H), 1,77-1,71 (m, 2H), 1,17 (s, 6H), 0,98 (s, 9H).

EM (IEN) m/z 377 (M + H)⁺.

Anál. calc. para C₁₉H₂₈N₄O₄: C, 60,62; H, 7,50; N, 14,88; O, 17,00. Encontrado: C, 60,46; H,

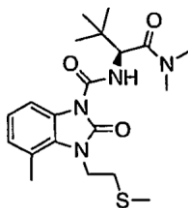
7,51; N, 14,59. p.f. 247,7°C

$[\alpha]_D^{23} +29,1$ (c 0,11, metanol).

>99% de ee

EJEMPLO 102

5 ***N*-{[(1*S*)-1-[(dimetilamino)carbonil]-2,2-dimetilpropil]-4-metil-3-[2-(metiltio)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



ETAPA 1. 2-metil-*N*-[2-(metiltio)etil]-6-nitroanilina.

Una mezcla de 2-cloro-3-nitrotolueno (1,3 g, 7,3 mmol), 2-(metiltio)etilamina (1,4 ml, 15 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (5,0 ml, 29 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (3,7 ml) se calentó a 220°C con microondas durante 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (0,10 l) y se lavó con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, dando un material en bruto. El otro lote de 1,3 g de 2-cloro-3-nitrotolueno se combinó con este material en material y los productos en bruto combinados se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (3/1) para dar 2,6 g (77%) del compuesto del título.

EM (IEN) m/z 227 ($M + H$)⁺.

ETAPA 2. 7-metil-1-[2-(metiltio)etil]-13-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona.

A una solución de 2-metil-*N*-[2-(metiltio)etil]-6-nitroanilina (2,6 g, 12 mmol) en etanol (6,0 ml) se le añadió una solución de cloruro de estaño (II) dihidrato (7,9 g, 35 mmol) en ácido clorhídrico conc. (8,0 ml) a 0°C y se calentó a ta. Después de 4 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de hidróxido sódico 6 N (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El material en bruto se disolvió en THF (50 ml), a esta solución se le añadió CDI (2,3 g, 14 mmol) y la mezcla se agitó a ta. Después de 12 h, a la mezcla se le añadió CDI (1,5 g, 6,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. Después, la mezcla se enfrió a ta y se evaporó a sequedad. A esto se le añadió agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El material obtenido se disolvió en metanol (30 ml) y a esta solución se le añadió hidróxido sódico 2 N (3 ml) y se agitó a ta durante 2 h. Después, la mezcla se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico sat. ac. (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100

ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20/1-10/1) para dar 1,8 g (69%) del compuesto del título.

5 EM (IEN) m/z 223 ($M + H$)⁺.

ETAPA 3. *N*-{(1*S*)-1-[(dimetilamino)carbonil]-2,2-dimetilpropil}-4-metil-3-[2-(metiltio)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

10 A una solución de 7-metil-1-[2-(metiltio)etil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (0,21 g, 0,93 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se le añadieron trietilamina (0,43 ml, 3,1 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,23 g, 1,1 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a ta durante 4 h. Después, a esta mezcla se le añadió una solución de *N,N*-dimetil-*terc*-leucinamida (aprox. 1,4 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en las etapas 1 y 2 del ejemplo 3 a partir de clorhidrato de dimetilamina) en 1,2-dicloroetano (3 ml) a 0°C y se agitó a ta. Después de 14 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con
15 diclorometano (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml x 4) y salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa eluyendo con diclorometano/metanol (10/1) para dar 0,31 g(83%) del compuesto del título.

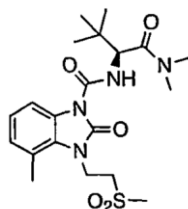
20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07-6,98 (m, 1H), 6,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,85-2,77 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,10 (s, 9H).

EM (IEN) m/z 407 ($M + H$)⁺.

Anál. calc. para C₂₀H₃₀N₄O₃S: C, 59,09; H, 7,44; N, 13,78; O, 1,1,81; S, 7,89. Encontrado: C, 58,97; H, 7,45; N, 13,67.

25 **EJEMPLO 103**

***N*-{(1*S*)-1-[(dimetilamino)carbonil]-2,2-dimetilpropil}-4-metil-3-[2-(metilsulfonil)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



30 A una solución de *N*-{(1*S*)-1-[(dimetilamino)carbonil]-2,2-dimetilpropil}-4-metil-3-[2-(metiltio)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida (EJEMPLO 102, 0,27 g, 0,67

mmol) en diclorometano (22 ml) se le añadieron *m*-CPBA (0,57 g, 2,3 mmol) y bicarbonato sódico (0,15 g, 1,7 mmol) a ta y se agitó durante 14 h. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de tiosulfato sódico ac. sat. (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa eluyendo con diclorometano/metanol (10/1) para dar 0,19 g (66%) del compuesto del título. Después, el sólido obtenido se recrystalizó en hexano/acetato de etilo, dando 164 mg del compuesto del título.

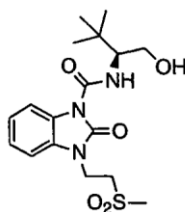
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,45 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,66-4,55 (m, 2H), 3,53-3,44 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,10 (s, 9H).

EM (IEN) *m/z* 439 (*M* + *H*)⁺.

Anál. calc. para C₂₀H₃₀N₄O₅S: C, 54,78; H, 6,90; N, 12,78; O, 18,24; S, 7,31. Encontrado: C, 54,42; H, 6,90; N, 12,50. p.f. 190,7°C.

EJEMPLO 104

***N*-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]-3-[2-(metilsulfonil)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



ETAPA 1. *N*-[2-(metiltio)etil]-2-nitroanilina.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 1 a partir de 2-(metiltio)etilamina.

EM (IEN) *m/z* 213 (*M* + *H*)⁺.

ETAPA 2. 1-[2-(metiltio)etil]-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del EJEMPLO 102.

EM (IEN) *m/z* 209 (*M* + *H*)⁺.

ETAPA 3. *N*-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]-3-[2-(metilsulfonil)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del EJEMPLO 102 y el EJEMPLO 103 partiendo de *L*-*terc*-leucinol.

RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ 8,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,24-8,21 (m, 1H), 7,30-7,14 (m, 3H),

4,41 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,04-3,86 (m, 2H), 3,73-3,61 (m, 1H), 3,49 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,27-2,18 (m, 1H), 1,05 (s, 9H).

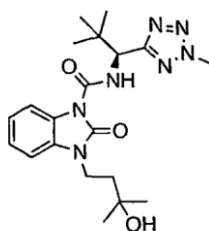
EM (IEN) m/z 384 ($M + H$)⁺.

Anál. calc. para $C_{17}H_{25}N_3O_5S$ (+0,2H₂O): C,52,75; H,6,61; N,10,86; O,21,49; S,8,28.

5 Encontrado: C,52,44; H,6,61; N,10,68.

EJEMPLO 105 referencia

***N*-[(1*S*)-2,2-dimetil-1-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)propil]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida**



10 ETAPA 1. [(1*S*)-2,2-dimetil-1-(2*H*-tetrazol-5-il)propil]carbamato de bencilo.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la bibliografía (Olah, G. A. y col. Synthesis 1980, 657-658; Demko, Z. P. y Sharpless, K. B. Org. Lett. 2002, 4, 2525-2527) partiendo de [(1*S*)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]carbamato de bencilo.

15 EM (IEN) m/z 290 ($M + H$)⁺.

ETAPA 2. [(1*S*)-2,2-dimetil-1-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)propil]carbamato de bencilo.

Una suspensión de [(1*S*)-2,2-dimetil-1-(2*H*-tetrazol-5-il)propil]carbamato de bencilo (0,41 g, 1,4 mmol), carbonato potásico (1,0 g, 7,0 mmol) y yoduro de metilo (0,35 ml, 5,6 mmol) en acetona (7 ml) se agitó a 0°C durante 10 min y se calentó a ta. Después de 5 h, la mezcla de
20 reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (8/1-4/1-1/1) para dar 0,29 g (68%) del compuesto del título.

EM (IEN) m/z 304 ($M + H$)⁺.

ETAPA 3. (1*S*)-2,2-dimetil-1-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-1-propanamina.

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 3 partiendo de [(1*S*)-2,2-dimetil-1-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)propil]carbamato de bencilo.

EM (IEN) m/z 170 ($M + H$)⁺.

30 ETAPA 4. *N*-[(1*S*)-2,2-dimetil-1-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)propil]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa

4 del EJEMPLO 101 partiendo de 1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona y (1*S*)-2,2-dimetil-1-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-1-propanamina.

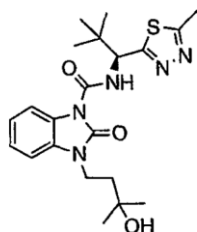
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,67 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J* = 7,2, 1,5 Hz, 1H), 7,23-7,12 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,30 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,34 (s, 3H), 4,11-4,06 (m, 2H), 1,95-1,90 (m, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,08 (s, 9H).

EM (IEN) *m/z* 416 (*M* + *H*)⁺.

Anál. calc. para C₂₀H₂₉N₇O₃ (+0,1 H₂O): C, 57,57; H, 7,05; N, 23,50; O, 11,89. Encontrado: C, 57,29; H, 7,13; N, 23,10.

EJEMPLO 106 referencia

10 *N*-[**(1*S*)-2,2-dimetil-1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)propil**]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-*a*-carboxamida



ETAPA 1. {(1*S*)-2,2-dimetil-1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)propil}carbamato de bencilo.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la bibliografía (Alker, D. y col. J. Med. Chem. 1989, 32, 2381-2388) partiendo de *N*-[**(benciloxi)carbonil**]-*terc*-leucina.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,28 (m, 5H), 5,79-5,75 (m, 1H), 5,14-4,99 (m, 3H), 2,78 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

EM (IEN) *m/z* 320 (*M* + *H*)⁺.

20 ETAPA 2. Clorhidrato de (1*S*)-2,2-dimetil-1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1-propanamina.

Una solución de {(1*S*)-2,2-dimetil-1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)propil}carbamato de bencilo (aprox. 0,6 mmol) en bromuro de hidrógeno anhidro en ácido acético (solución al 25%, 1 ml) se agitó a ta durante 4 h. Después, a esta mezcla se le añadió éter (50 ml) (se observó un precipitado). El fluido sobrenadante se decantó. El procedimiento de lavado con éter seguido de decantación se repitió dos veces y el sólido resultante se secó al vacío, dando el material en bruto del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,91-4,89 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,01 (s, 9H).

ETAPA 3. *N*-[**(1*S*)-2,2-dimetil-1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)propil**]-3-(hidroxi-3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-*a*-carboxamida

A una solución de 1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (0,12 g,

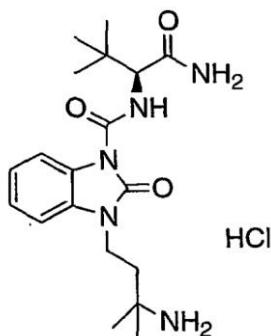
0,55 mmol) en 1,2-dicloroetano (18 ml) se le añadieron trietilamina (0,25 ml, 1,8 mmol) y cloroforniato de 4-nitrofenilo (0,13 g, 0,66 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a ta durante 4 h. Después, a esta mezcla se le añadió una suspensión de clorhidrato de (1S)-2,2-dimetil-1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1-propanamina y trietilamina (0,2 ml, 1,4 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) a 0°C y se agitó a ta. Después de 14 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml x 5) y salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa dos veces eluyendo con THF/hexano (1/1) y diclorometano/metanol (10/1) respectivamente para dar 15 mg (6%) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,70 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,22-7,13 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,13-4,05 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,15 (s, 9H).

EM (IEN) m/z 432 (M + H)⁺.

EJEMPLO 107

Clorhidrato de N-[(1S)-(1-aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(3-amino-3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-carboxamida



ETAPA 1. N-{1,1-dimetil-3-[(2-nitrofenil)amino]propil}formamida.

A una mezcla de 2-metil-4-[(2-nitrofenil)amino]butan-2-ol (1,7 g, 7,8 mmol) y cianuro de trimetilsililo (4,2 ml, 31 mmol) se añadió ácido sulfúrico conc. a -30°C y la mezcla se calentó a ta. Después de agitar durante 24 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y a la mezcla se le añadió agua y se agitó durante 30 min a ta. La mezcla se vertió en ac. carbonato potásico y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (25/1), dando 1,3 g (66%) del compuesto del título.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (una mezcla de rotámeros) δ 8,34-7,84 (m, 3H), 7,53-7,36 (m, 1H),

6,96-6,57 (m, 2H), 6,02 (s a, 0,2H), 5,35 (s a, 0,8H), 3,53-3,31 (m, 2H), 2,38-1,97 (m, 2H), 1,44 (s, 6H).

EM (IEN) m/z 252 ($M + H$)⁺.

ETAPA 2. *N*-[1,1-dimetil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)propil]formamida.

5 Una mezcla de *N*-{1,1-dimetil-3-[(2-nitrofenil)amino]propil}formamida (1,3 g, 5,1 mmol) y paladio sobre carbón (0,13 g) en THF (20 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (4 atm) durante 6 h. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró al vacío.

El producto en bruto obtenido se disolvió en THF (20 ml) y a esta solución se le añadió CDI (1,0 g, 6,2 mmol). Después de agitar durante 16 h a ta, a la solución se le añadió agua.

10 Después, se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (25/1), dando 1,1 g de una mezcla del compuesto del título y una impureza.

EM (IEN) m/z 248 ($M + H$)⁺.

15 ETAPA 3. 1-(3-amino-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona.

Una mezcla de *N*-[1,1-dimetil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H* bencimidazol-1-il)propil]formamida (1,1 g) y cloruro de hidrógeno-metanol (metanol al 80-90%, 18 ml) se agitó a ta durante 50 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se basificó con carbonato potásico ac. y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron, dando 0,81 g (3,7 mmol, 73% en 3 etapas) del compuesto del título.

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,14-6,97 (m, 4H), 4,02 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,83 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,22 (s, 6H).

EM (IEN) m/z 220 ($M + H$)⁺.

ETAPA 4. [1,1-dimetil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)propil]carbamato de *terc*-butilo.

25 A una suspensión de 1-(3-amino-3-metilbutil)-1,3-dihidro-2*H*-bencimidazol-2-ona (0,22 g, 1,0 mmol) en diclorometano (2 ml) y THF (2 ml) se le añadieron trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,24 g, 1,1 mmol) a ta. Después de agitar durante 1,5 h, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío: El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (25/1), dando 0,32 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título.

30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,51 (s a, 1H), 7,19-6,95 (m, 4H), 3,93 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 3,49 (s a, 1H), 2,18 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,36 (s, 6H).

EM (IEN) m/z 320 ($M + H$)⁺.

35 ETAPA 5. {3-[3-({[(1*S*)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]amino}carbonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-

bencimidazol-1-il]-1,1-dimetilpropil}carbamato de terc-butilo.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de [1,1-dimetil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il)propil]carbamato de terc-butilo.

- 5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,46 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,37-7,04 (m, 3H), 5,80 (s a, 1H), 5,42 (s a, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,22 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,00-3,83 (m, 2H), 2,31-2,08 (m, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,36 (s, 9H), 1,16 (s, 9H).

EM (IEN) *m/z* 476 (*M* + *H*)⁺.

ETAPA 6. Clorhidrato de *N*-[[(1*S*)-(1-aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(3-amino-3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-carboxamida

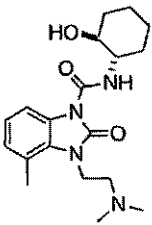
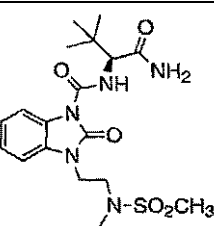
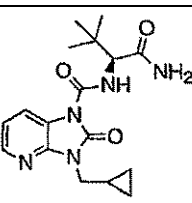
- 10 A una solución de {3-[3-({[(1*S*)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]amino}carbonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il]-1,1-dimetilpropil}carbamato de terc-butilo (0,23 g, 0,48 mmol) en metanol (1,5 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno-metanol (metanol al 80-90%, 6 ml). Después de agitar a ta durante 40 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se
- 15 añadió una mezcla de hexano y acetato de etilo y el precipitado se filtró y se secó, dando 0,18 g (88%) del compuesto del título.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,19 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,16 (s a, 2H), 8,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,67 (s a, 1H), 7,41-7,10 (m, 4H), 4,27 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,02 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,98 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,36 (s, 6H), 1,00 (s, 9H).

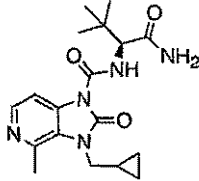
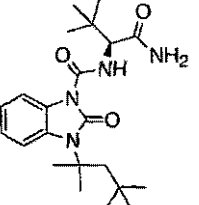
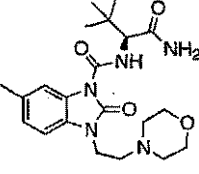
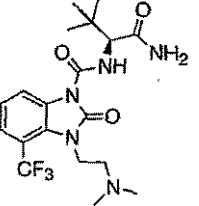
- 20 EM (IEN) *m/z* 376 (*M* + *H*)⁺.

Anál. calc. para C₁₉H₂₉N₅O₃ (+ 3,0 H₂O, 1,3 HCl): C, 47,85; H, 7,67; N, 14,68; O, 20,13; Cl, 9,66. Encontrado: C, 47,74; H, 7,43; N, 14,71.

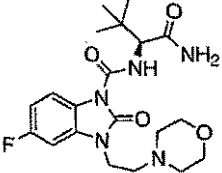
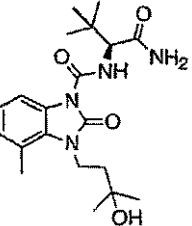
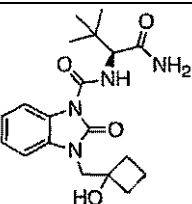
Los siguientes **Ejemplos 108 a 149** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1.

Ejemplo 108	<i>Rel</i>-3-[2-(dimetilamino)etil]-<i>N</i>-[(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-hidrox ciclohexil]-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10,63 (s a, 1H), 8,76 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,09-7,00 (m, 1H), 4,88 (s a, 1H), 4,45 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,42 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 2,87 (s, 6H), 2,59 (s, 3H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,69-1,51 (m, 2H), 1,36-1,15 (m, 4H). EM (IEN) <i>m/z</i> 361 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₁₉H₂₈N₄O₃ (+1 HCl·0,2 H₂O): C, 56,98; H, 7,40; N, 13,99; O, 12,78; Cl, 8,85. Encontrado: C, 56,58; H, 7,41; N, 13,81.
Ejemplo 109	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-{2-[metil(metilsulfonil)amino]etil}-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ 9,38 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,31-7,16 (m, 3H), 5,82 (s a, 1H), 5,48 (s a, 1H), 4,22 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 4,19-4,09 (m, 2H), 3,53-3,45 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 1,15 (s, 9H). EM (IEN) <i>m/z</i> 426 (M + H)⁺.
Ejemplo 110	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(ciclopropilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-imidazo[4,5-<i>b</i>]piridin-1-carboxamida
	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,01 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,21-8,15 (m, 2H), 7,69 (s a, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 4,26 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 3,86-3,65 (m, 2H), 1,34-1,17 (m, 1H), 0,99 (s, 9H), 0,54-0,35 (m, 4H). EM (IEN) <i>m/z</i> 346 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₁₇H₂₃N₅O₃: C, 59,12; H, 6,71; N, 20,28; O, 13,90. Encontrado: C, 58,73; H, 6,77; N, 19,93.
Ejemplo 111	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(ciclopropilmetil)-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-imidazo[4,5-<i>c</i>]piridin-1-carboxamida.

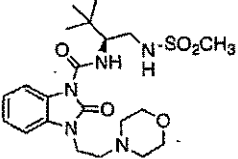
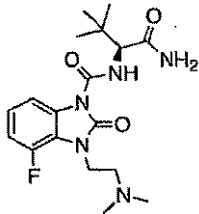
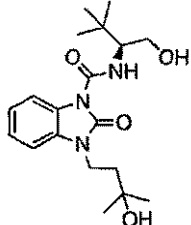
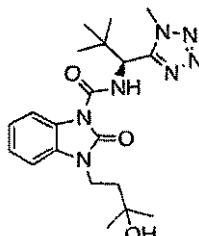
(cont.)

	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,75 (s a, 1H), 5,52 (s a, 1H), 4,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,08-3,95 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,25-1,02 (m, 10H), 0,65-0,46 (m, 4H). EM (IEN) m/z 360 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₁₈H₂₅N₅O₃ (+0,7 H₂O): C, 58,11; H, 7,15; N, 18,82; O, 15,91. Encontrado: C, 58,24; H, 7,12; N, 18,45.
Ejemplo 112	N-[(1S)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-2-oxo-3-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ 9,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,29-8,25 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 5,88 (s a, 1H), 5,50 (s a, 1H), 4,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,17 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 2,03 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,15 (s, 9H), 0,88 (s, 9H). EM (IE) m/z 402 (M)⁺. Anál. calc. para C₂₂H₃₄N₄O₃ (+0,5 H₂O): C, 64,21; H, 8,57; N, 13,61; O, 13,61. Encontrado: C, 64,54; H, 8,70; N, 13,44.
Ejemplo 113	N-[(1S)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-6-metil-3-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹H (270 MHz, DMSO-d₆) δ 10,74 (s a, 1H), 9,08 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (s a, 1H), 7,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,35-4,25 (m, 2H), 4,19 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,02-3,84 (m, 2H), 3,80-3,35 (m, 6H), 3,20-3,00 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 0,94 (s, 9H). EM (IEN) m/z 418 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₂₁H₃₁N₅O₄ (+1,0 HCl, 0,2 C₄H₈O₂ 1,2 H₂O): C, 53,09; H, 7,36; N, 14,20; O, 18,17; Cl, 7,19. Encontrado: C, 53,04; H, 7,27; N, 14,26.
Ejemplo 114	N-[(1S)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-[2-(dimetilamino)etil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,24 (s a, 1H), 4,26 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,11-3,98 (m, 2H), 3,41-3,25 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 0,98 (s, 9H). EM (IEN) m/z 430 (M + H)⁺.

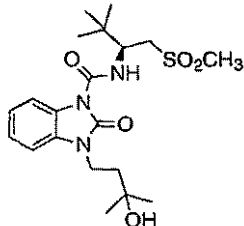
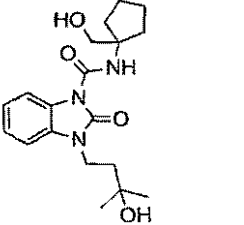
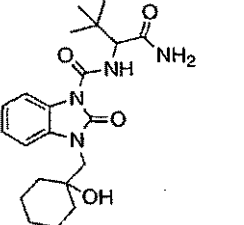
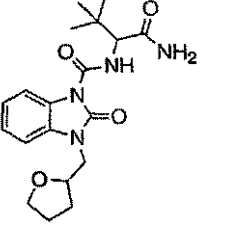
(cont.)

Ejemplo 115	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-5-fluoro-3-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,03 (s a, 1H), 9,00 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 8,02 (dd, <i>J</i> = 9,6, 5,4 Hz, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (s a, 1H), 7,03 (dt, <i>J</i> = 9,6, 3,0 Hz, 1H), 4,42-4,30 (m, 2H), 4,26 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 4,09-3,93 (m, 2H), 3,85-3,42 (m, 6H), 3,26-3,08 (m, 2H), 0,99 (s, 9H). EM (IEN) <i>m/z</i> 422 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₂₀H₂₈N₅O₄F (+1,0 HCl, 0,1 C₆H₁₄, 0,5 H₂O): C, 52,03; H, 6,66; N, 14,73; O, 15,14; F, 4,00; Cl, 7,46. Encontrado: C, 51,67; H, 6,81; N, 14,40.
Ejemplo 116	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,34 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,98 (dd, <i>J</i> = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,20 (s a, 1H), 7,06-6,99 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,24 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 4,20-4,09 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,20 (s, 6H), 0,99 (s, 9H). EM (IEN) <i>m/z</i> 391 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₂₀H₃₀N₄O₄: C, 61,52; H, 7,74; N, 14,35; O, 16,39. Encontrado: C, 61,17; H, 7,71; N, 14,20.
Ejemplo 117	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(1-hidroxiciclobutil)metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,24 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,40 (s a, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,22-7,10 (m, 3H), 5,40 (s, 1H), 4,27 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 4,01 (d, <i>J</i> = 15,0 Hz, 1H), 3,94 (d, <i>J</i> = 15,0 Hz, 1H), 2,20-2,14 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,71-1,58 (m, 2H), 0,99 (s, 9H). EM (IEN) <i>m/z</i> 375 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₁₉H₂₆N₄O₄ (+0,1 H₂O): C, 60,65; H, 7,02; N, 14,89; O, 17,44. Encontrado: C, 60,44; H, 7,03; N, 14,62. p.f. 158°C.
Ejemplo 118	<i>N</i>-((1<i>S</i>)-2,2-dimetil-1-[(metilsulfonil)amino]metil)propil)-3-[2-(4-morfolinil)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazolona-1-carboxamida

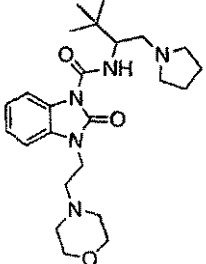
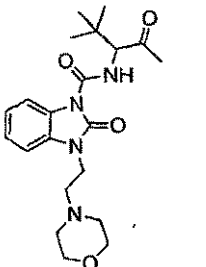
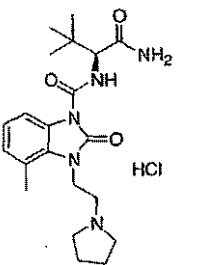
(cont.)

	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,20-8,17 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,07-7,04 (m, 1H), 5,02-4,93 (m, 1H), 4,07-3,89 (m, 3H), 3,68-3,56 (m, 5H), 3,15 (ddd, J = 12,3, 10,2, 4,2 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,77-2,65 (m, 2H), 2,63-2,47 (m, 4H), 1,06 (s, 9H). EM (IEN) m/z 468 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₂₁H₃₃N₅O₅S: C, 53,33; H, 7,16; N, 14,81; O, 17,93; S, 6,78. Encontrado: C, 53,12; H, 7,02; N, 14,68.
Ejemplo 119	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-[2-(dimetilamino)etil]-4-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,97 (s a, 1H), 9,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,97-7,90 (m, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,28-7,14 (m, 3H), 4,38-4,27 (m, 3H), 3,54-3,42 (m, 2H), 2,89 (s, 6H), 0,99 (s, 9H). EM (IEN) m/z 380 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₁₈H₂₆N₅O₃F (+ 1,0 HCl, 0,5 IPA, 0,5 H₂O): C, 51,48; H, 7,09; N, 15,39; O, 14,07; F, 4,18; Cl, 7,79. Encontrado: C, 51,71; H, 7,20; N, 15,19.
Ejemplo 120	3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 7,2, 1,5 Hz, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 7,2, 1,5 Hz, 1H), 4,09-3,88 (m, 4H), 3,70-3,63 (m, 1 H), 2,41 (s a, 1H), 1,94-1,89 (m, 2H), 1,77 (s a, 1H), 1,34 (s, 6H), 1,05 (s, 9H). EM (IEN) m/z 364 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₁₉H₂₉N₃O₄ (+ 0,3 H₂O): C, 61,87; H, 8,09; N, 11,39; O, 18,65. Encontrado: C, 61,93; H, 8,18; N, 11,37.
Ejemplo 121 referencia	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-2,2-dimetil-1-(1-metil-1<i>H</i>-tetrazol-5-il)propil]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ 9,74-9,70 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23-7,05 (m, 3H), 5,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,09-4,03 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,17 (s, 9H). EM (IEN) m/z 416 (M + H)⁺.
Ejemplo 122	<i>N</i>-{(1<i>S</i>)-2,2-dimetil-1-[(metilsulfonil)metil]propil}-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida

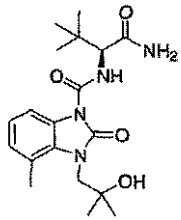
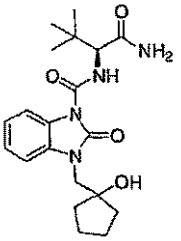
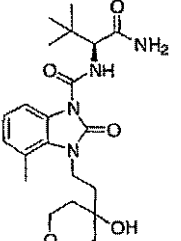
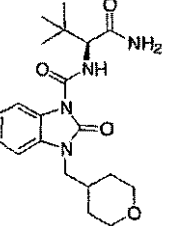
(cont.)

	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,14 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,09-7,07 (m, 1H), 4,54-4,40 (m, 1H), 4,15-3,97 (m, 2H), 3,34 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 3,11 (dd, $J = 14,7, 10,2$ Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,94-1,89 (m, 2H), 1,33 (s, 6H), 1,05 (s, 9H). EM (IEN) m/z 426 ($M + H$)$^+$. Anál. calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (+ 0,3 H_2O): C, 55,74; H, 7,39; N, 9,75; O, 19,68; S, 7,44. Encontrado: C, 55,56; H, 7,42; N, 9,66.
Ejemplo 123	3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-<i>N</i>-[1-(hidroximetil)ciclopentil-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,06 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,25-7,14 (m, 2H), 7,09-7,02 (m, 1H), 4,09-3,93 (m, 3H), 3,84-3,76 (m, 2H), 1,94-1,66 (m, 10H), 1,33 (s, 6H). EM (IEN) m/z 362 ($M + H$)$^+$. Anál. calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 62,51; H, 7,57; N, 11,51; O, 18,41. Encontrado: C, 62,41; H, 7,60; N, 11,24.
Ejemplo 124	<i>N</i>-[1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-[(1-hidroxiciclohexil)metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ 9,42 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,19-8,16 (m, 1H), 7,22-7,07 (m, 3H), 5,90 (a, 1H), 5,58 (a, 1H), 4,22 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,28 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 1,14 (s, 9H), 1,64-1,52 (m, 10H). EM (IEN) m/z 403 ($M + H$)$^+$.
Ejemplo 125	<i>N</i>-[1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-2-oxo-3-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ 9,47-9,44 (m, 1H), 8,17 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,24-7,13 (m, 3H), 4,30-4,19 (m, 2H), 4,08-3,70 (m, 4H), 2,11-1,68 (m, 4H), 1,15 (s, 9H). EM (IEN) m/z 375 ($M + H$)$^+$.
Ejemplo 126 referencia	<i>N</i>-[2,2-dimetil-1-(pirrolidin-1-ilmetil)propil]-3-(2-morfolin-4-iletíl)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida

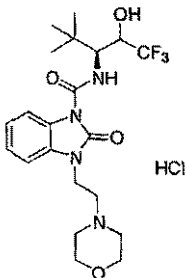
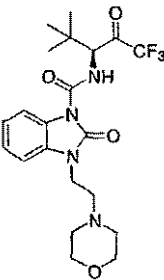
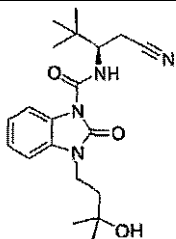
(cont.)

	RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ 8,87 (d, <i>J</i> = 9,9 Hz, 1H), 8,24-8,21 (m, 1H), 7,23-7,13 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 1H), 4,14-3,98 (m, 3H), 3,67 (t, <i>J</i> = 4,6 Hz, 4H), 3,00-2,66 (m, 8H), 2,60-2,47 (m, 4H), 1,76-1,89 (m, 4H), 1,02 (s, 9H). EM (IEN) <i>m/z</i> 444 (M + H)⁺.
Ejemplo 127	<i>N</i>-(1-acetil-2,2-dimetilpropil)-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,37 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 8,09 (dd, <i>J</i> = 2,0, 7,3 Hz, 1H), 7,18-7,07 (m, 2H), 6,99-6,96 (m, 1H), 4,37 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 3,95 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 3,62-3,59 (m, 4H), 2,63 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 2,54-2,41 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 1,04 (s, 9H). EM (IEN) <i>m/z</i> 403 (M + H)⁺.
Ejemplo 128	clorhidrato de <i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-4-metil-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-iletil)-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ 13,1-12,8 (m, 1H), 9,41-9,23 (m, 1H), 8,13-7,94 (m, 1H), 7,11-6,77 (m, 2H), 6,31-6,05 (m, 1H), 5,68-5,45 (m, 1H), 4,90-4,40 (m, 2H), 4,27-3,70 (m, 3H), 3,17-2,80 (m, 1H), 2,70 (s a, 3H), 2,47-1,88 (m, 4H), 1,22-0,81 (m, 13H). EM (IEN) <i>m/z</i> 402 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₂₁H₃₁N₅O₃ (+ 1,0 H₂O, 1,0 HCl): C, 55,32; H, 7,52; N, 15,36; O, 14,04; Cl, 7,78. Encontrado: C, 55,53; H, 7,55; N, 15,08..
Ejemplo 129	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida

(cont.)

	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,49 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,88 (s a, 1H), 5,57 (s a, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,05 (s a, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,33 (s, 6H), 1,14 (s, 9H). EM (IEN) m/z 377 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₁₉H₂₈N₄O₄ (+ 0,45 H₂O, 0,30 C₃H₆O, 0,10 C₄H₈O₂ HCl): C, 59,35; H, 7,73; N, 13,64; O, 19,28. Encontrado: C, 58,95; H, 7,54; N, 13,61.
Ejemplo 130	<i>N</i>-[(1S)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-[(1S)-hidroxiciclopentil]metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,41 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,27-7,14 (m, 3H), 5,84 (s a, 1H), 5,50 (s a, 1H), 4,22 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 1,92-1,66 (m, 8H), 1,14 (s, 9H). EM (IEN) m/z 389 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₂₀H₂₈N₄O₄ (+ 0,30 H₂O): C, 60,99; H, 7,32; N, 14,22; O, 17,47. Encontrado: C, 60,62; H, 7,31; N, 13,94.
Ejemplo 131	<i>N</i>-[(1S)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-[2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹H (270 MHz, CDCl₃) δ 9,51 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,88 (s a, 1H), 5,59 (s a, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,22 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,89-3,67 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,17 (s, 1H), 1,94 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 1,84-1,50 (m, 4H), 1,14 (s, 9H). EM (IEN) m/z 433 (M + H)⁺.
Ejemplo 132	<i>N</i>-[(1S)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-2-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,45 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,25-7,14 (m, 2H), 7,03 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,98 (s a, 1H), 5,73 (s a, 1H), 4,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,05-3,89 (m, 2H), 3,85-3,67 (m, 2H), 3,41-3,30 (m, 2H), 2,22-2,08 (m, 1H), 1,68-1,35 (m, 4H), 1,16 (s, 9H). EM (IEN) m/z 389 (M + H)⁺.

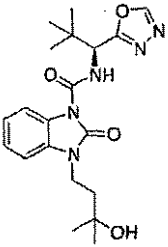
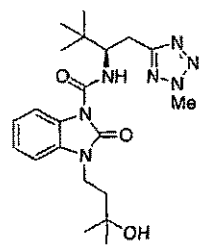
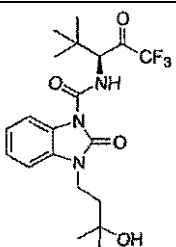
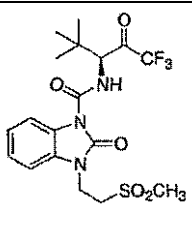
(cont.)

Ejemplo 133	clorhidrato de <i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-<i>terc</i>-butil-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,57 (s a, 1H), 8,87 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,37-7,16 (m, 2H), 6,59 (s a, 1H), 4,51-3,93 (m, 5H), 3,77-3,05 (m, 9H), 1,02 (s, 9H). EM (IEN) <i>m/z</i> 459 (<i>M</i> + <i>H</i>)⁺. Anál. calc. para C₂₁H₂₉F₃N₄O₄ (+ 2,1 H₂O, 1,0 HCl): C, 47,34; H, 6,47; N, 10,52; O, 18,32; F, 10,70; Cl, 6,65. Encontrado: C, 47,03; H, 6,17; N, 10,19.
Ejemplo 134	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-<i>terc</i>-butil-3,3,3-trifluoro-2-oxopropil]-3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	H RMN (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,52 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,44-7,10 (m, 3H), 4,88 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 4,04 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,59-3,41 (m, 4H), 2,61 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,75-2,36 (m, 4H), 1,08 (s, 9H). EM (IEN) <i>m/z</i> 457 (<i>M</i> + <i>H</i>)⁺. Anál. calc. para C₂₁H₂₇F₃N₄O₄ (+ 2,1 H₂O, 1,0 HCl): C, 54,82; H, 6,00; N, 12,18; O, 14,61; F, 12,39. Encontrado: C, 54,51; H, 5,95; N, 11,96.
Ejemplo 135	<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-(cianometil)-2,2-dimetilpropil]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,22 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,30-7,08 (m, 3H), 4,23-4,02 (m, 3H), 2,81 (dd, <i>J</i> = 17,3, 6,0 Hz, 1H), 2,56 (dd, <i>J</i> = 17,3, 7,5 Hz, 1H), 1,93 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,07 (s, 9H). EM (IEN) <i>m/z</i> 377 (<i>M</i> + <i>H</i>)⁺. Anál. calc. para C₂₀H₂₈N₄O₃ (+ 1,0 H₂O): C, 61,52; H, 7,74; N, 14,35; O, 16,39. Encontrado: C, 61,83; H, 7,47; N, 14,36.
Ejemplo 136	<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-(2-amino-2-oxoetil)-2,2-dimetilpropil]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida

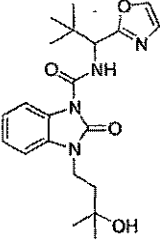
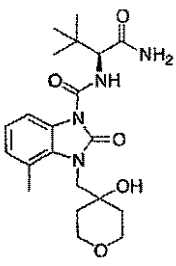
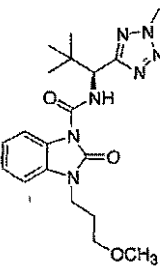
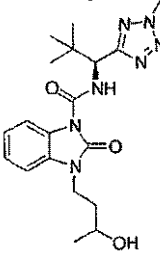
(cont.)

	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,08 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41-7,02 (m, 3H), 6,60 (s a, 1H), 5,30 (s a, 1H), 4,22-3,96 (m, 3H), 2,72 (dd, J = 11,5, 4,1 Hz, 1H), 2,40 (dd, J = 11,5, 5,4 Hz, 1H), 1,92 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,04 (s, 9H). EM (IEN) m/z 391 ($M + H$)$^+$. EM-AR (BRA) Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4$: 391,2345. Encontrado: 391,2343.
Ejemplo 137	<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-(2-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ^1H (270 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,28-7,05 (m, 3H), 4,11-3,97 (m, 3H), 3,69-3,65 (m, 2H), 3,31 (s a, 1H), 2,12-1,98 (m, 1H), 1,92 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 1,72-1,68 (m, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,04 (s, 9H). EM (IEN) m/z 378 ($M + H$)$^+$. Anál. calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ (+ 0,8 H_2O): C, 61,30; H, 8,38; N, 10,72; O, 19,60. Encontrado: C, 61,56; H, 8,06; N, 10,73.
Ejemplo 138	<i>N</i>-(1<i>S</i>)-1-terc-butil-2-hidroxi-2-metilpropil]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,35-7,04 (m, 4H), 4,12-4,07 (m, 2H), 3,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,94 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 1,70 (s, 1H), 1,68 (s, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,35 (s, 6H), 1,16 (s, 9H). EM (IEN) m/z 392 ($M + H$)$^+$. Anál. calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$ (+ 0,5 H_2O): C, 62,98; H, 8,56; N, 10,49; O, 17,98. Encontrado: C, 63,02; H, 8,38; N, 10,46.
Ejemplo 139	clorhidrato de <i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-(2-dimetilamino)-2-metilpropil]-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,07 (s a, 1H), 9,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,59 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,41-7,04 (m, 3H), 4,44-4,18 (m, 3H), 2,84 (d, J = 3,0 Hz, 6H), 1,41 (s, 6H), 1,41 (s, 6H), 1,00 (s, 9H). EM (IEN) m/z 390 ($M + H$)$^+$. Anál. calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ (+ 1,5 H_2O, 1,0 HCl, 0,2 $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$): C, 53,09; H, 7,84; N, 14,88; O, 16,66; Cl, 7,53. Encontrado: C, 53,14; H, 7,77; N, 14,53.

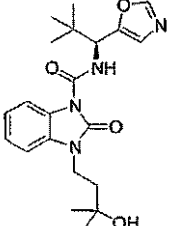
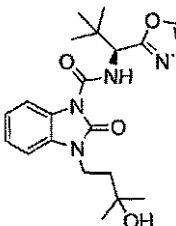
(cont.)

Ejemplo 140 referencia	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-2,2-dimetil-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹ H (270 MHz, CDCl ₃) δ 9,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35-7,06 (m, 3H), 5,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,16-4,03 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,13 (s, 9H). EM (IEN) m/z 402 (M + H) ⁺ . EM-AR (BRA) Calc. para C ₂₀ H ₂₈ N ₅ O ₄ : 402,2141. Encontrado: 402,2150.
Ejemplo 141 Referencia	<i>N</i>-{(1<i>R</i>)-2,2-dimetil-1-[(2-metil-2<i>H</i>-tetrazol-5-il)metil]propil}-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,95 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,36-6,99 (m, 3H), 4,31-4,22 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,05 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,31 (dd, J = 15,0, 3,0 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 15,0, 12,0 Hz, 1H), 1,91 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,33 (s, 6H), 1,08 (s, 9H). EM (IEN) m/z 430 (M + H) ⁺ . EM-AR (BRA) Calc. para C ₂₁ H ₃₂ N ₇ O ₃ : 430,2567. Encontrado: 430,2580.
Ejemplo 142	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-<i>terc</i>-butil-3,3,3-trifluoro-2-oxopropil]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,24-7,02 (m, 3H), 4,90 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,93 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,15 (s, 9H). EM (IEN) m/z 430 (M + H) ⁺ . EM-AR (BRA) Calc. para C ₂₀ H ₂₇ F ₃ N ₃ O ₄ : 430,1954. Encontrado: 430,1962.
Ejemplo 143	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-<i>terc</i>-butil-3,3,3-trifluoro-2-oxopropil]-3-[2-(metilsulfonil)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ 9,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,35-7,16 (m, 3H), 4,91 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,15 (s, 9H). EM (IEN) m/z 450 (M + H) ⁺ . EM-AR (BRA) Calc. para C ₁₈ H ₂₃ F ₃ N ₃ O ₅ S: 450,1311. Encontrado: 450,1326.
Ejemplo 144 referencia	<i>N</i>-[2,2-dimetil-1-(1,3-oxazol-2-il)propil]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida

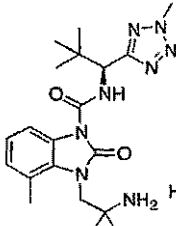
(cont.)

	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,27-7,02 (m, 4H), 5,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 1,93 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 1,78 (s a, 1H), 1,34 (s, 6H), 1,08 (s, 9H). EM (IEN) m/z 401 (M + H)⁺. EM-AR (BRA) Calc. para C₂₁H₂₉F₃N₄O₄: 401,2189. Encontrado: 401,2189.
Ejemplo 145	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-3-[(4-hidroxitetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil]-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,43 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,76 (s a, 1H), 5,46 (s a, 1H), 4,25(s,2H), 4,20(d, J = 9,0 Hz,1H), 3,86-3,71 (m,5H),2,64 (s, 3H),1,91-1,70 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,14 (s, 9H). EM (IEN) m/z 419 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₂₁H₃₀N₄O₅ (+ 0,2 H₂O, 0,2 C₄H₈O₂, 0,1 C₆H₁₄): C, 58,14; H, 7,62; N, 12,11; O, 22,13. Encontrado: C, 58,40; H, 7,22; N, 12,48.
Ejemplo 146 referencia	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-2,2-dimetil-1-(2-metil-2<i>H</i>-tetrazol-5-il)propil]-3-(3-metoxipropil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,23-7,04 (m, 3H), 5,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,34 (s, 3H), 4,02 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,09 (s, 9H). EM (IEN) m/z 402 (M + H)⁺.
Ejemplo 147 referencia	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-2,2-dimetil-1-(2-metil-2<i>H</i>-tetrazol-5-il)propil]-3-(3-hidroxibutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida (1:1)
	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,67-9,52 (m, 1H), 8,18 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,32-7,05 (m, 3H), 5,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,39-4,17 (m, 4H), 3,97-3,70 (m, 2H), 2,80-2,70 (m, 1H), 1,99-1,65 (m, 2H), 1,29-1,18 (m, 3H), 1,09 (s, 9H). EM (IEN) m/z 402 (M + H)⁺.
Ejemplo 148 referencia	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-2,2-dimetil-1-(1,3-oxazol-5-il)propil]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida

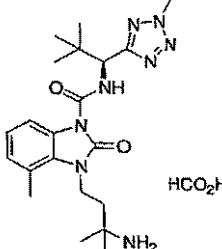
(cont.)

	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,52 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,32-7,07 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 5,06 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 4,09 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,93 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,73 (s a, 1H), 1,35 (s, 6H), 1,07 (s, 9H). EM (IEN) <i>m/z</i> 401 (M + H)⁺.
Ejemplo 149 referencia	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1,2,2-dimetil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,61 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,23-7,14 (m, 2H), 7,09-7,06 (m, 1H), 5,17 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 4,10-4,05 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,95-1,90 (m, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,12 (s, 9H). EM (IEN) <i>m/z</i> 416 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₂₁H₂₉N₅O₄: C, 60,71; H, 7,04; N, 16,86; O, 15,40. Encontrado: C, 60,55; H, 7,04; N, 16,76.

Los siguientes **Ejemplos 150 a 151** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 107.

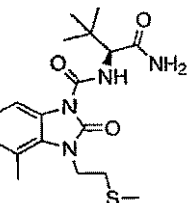
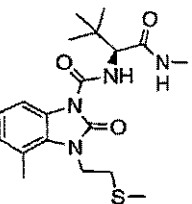
Ejemplo 150 referencia	formiato de 1-[3-{{[2,2-dimetil-1-(2-metil-2<i>H</i>-tetrazol-5-il)propil]amino}carbonil)-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-il]-2-metilpropan-2-aminio
	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,60 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, <i>J</i> = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 5,30 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 4,33 (s a, 5H), 3,50 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,07 (s, 9H). EM (IEN) <i>m/z</i> 415 (M + H)⁺.
Ejemplo 151 referencia	formiato de 4-[3-{{[2,2-dimetil-1-(2-metil-2<i>H</i>-tetrazol-5-il)propil]amino}carbonil)-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-il]-2-metilbutan-2-aminio

(cont.)

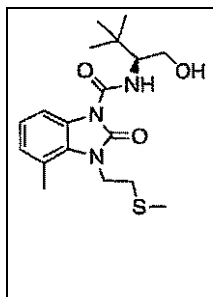
	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,10 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,06-6,79 (m, 2H), 5,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,34-4,20 (m, 2H), 4,33 (s, 3H), 3,25 (s a, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,05 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,06 (s, 9H). EM (IEN) m/z 429 (M + H)⁺.
---	---

Los siguientes **Ejemplos 152 a 154** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 102.

5

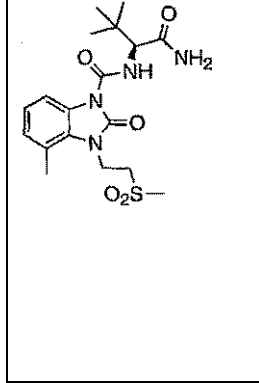
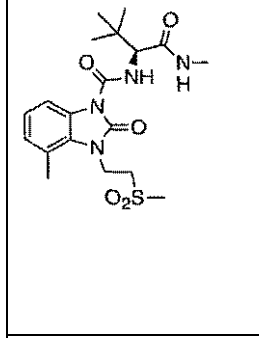
Ejemplo 152	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-4-metil-3-[2-(metiltio)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,82 (s a, 1H), 5,49 (s a, 1H), 4,33-4,27 (m, 2H), 4,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,14 (s, 9H). EM (IEN) m/z 379 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₁₈H₂₆N₄O₃S: C, 57,12; H, 6,92; N, 14,80; O, 12,68; S, 8,47. Encontrado: C, 57,19; H, 6,93; N, 14,78.
Ejemplo 153	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-2,2-dimetil-1-[(metilamino)carbonil]propil]-4-metil-3-[2-(metiltio)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,56-9,46 (m, 1H), 8,09 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,81 (s a, 1H), 4,32-4,27 (m, 2H), 4,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,85-2,79 (m, 5H), 2,59 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,11 (s, 9H). EM (IEN) m/z 393 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₁₉H₂₈N₄O₃S (+0,2 H₂O): C, 57,61; H, 7,23; N, 14,14; O, 12,92; S, 8,10. Encontrado: C, 57,29; H, 7,21; N, 14,01.
Ejemplo 154	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]-4-metil-3-[2-(metiltio)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida

(cont.)

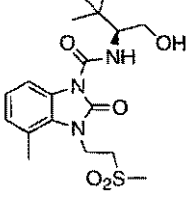
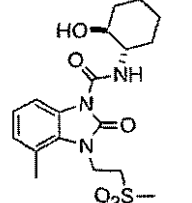
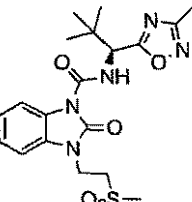
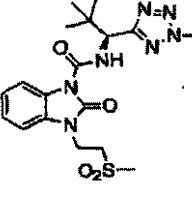
	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,92 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 8,04-8,01 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 4,74-4,66 (m, 1H), 4,27-4,23 (m, 2H), 3,74-3,64 (m, 2H), 3,51-3,43 (m, 1H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,59 (s, 1H), 2,15 (s, 3H), 0,95 (s, 9H). EM (IEN) <i>m/z</i> 366 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₁₈H₂₇N₃O₃S: C, 59,15; H, 7,45; N, 11,50; O, 13,13; S, 8,77. Encontrado: C. 58,76; H, 7,39; N, 11,48.
---	---

Los siguientes **Ejemplos 155 a 161** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 103.

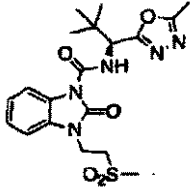
5

Ejemplo 155	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-4-metil-3-[2-(metilsulfonil)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,41 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,12-7,06 (m, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 5,75 (s a, 1H), 5,48 (s a, 1H), 4,66-4,61 (m, 2H), 4,21 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 3,51-3,46 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,14 (s, 9H). EM (IEN) <i>m/z</i> 411 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₁₈H₂₆N₄O₅S (+0,5 H₂O, 0,2 C₄H₈O₂): C, 51,66; H, 6,59; N, 12,82; O, 21,60; S, 7,34. Encontrado: C, 51,96; H, 6,33; N, 12,89. p.f. 177,5°C, 238,2°C.
Ejemplo 156	<i>N</i>-{(1<i>S</i>)-2,2-dimetil-1-[(metilamino)carbonil]propil}-4-metil-3-[2-(metilsulfonil)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,42 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,07 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,98 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 5,89-5,80 (m, 1H), 4,65-4,57 (m, 2H), 4,16 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 3,51-3,46 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,84 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,11 (s, 9H). EM (IEN) <i>m/z</i> 425 (M + H)⁺. Anál. calc. para C₁₉H₂₈N₄O₅S (+0,2 H₂O): C, 53,08; H, 6,71; N, 13,03; O, 19,72; Cl, 7,46. Encontrado: C, 52,76; H, 6,54; N, 12,64.
Ejemplo 157	<i>N</i>-[(1<i>S</i>)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]-4-metil-3-[2-(metilsulfonil)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1<i>H</i>-bencimidazol-carboxamida

(cont.)

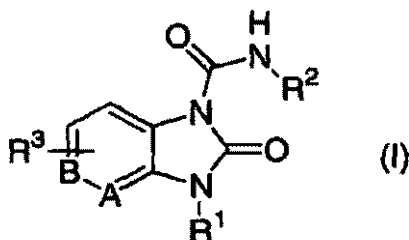
	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,87 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,10-7,01(m, 2H), 4,72-4,69(m, 1H), 4,53-4,48(m, 2H), 3,74-3,59(m,4H),3,51-3,41 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 0,95 (s, 9H). EM (IEN) m/z 398 ($M + H$)$^+$. Anál. calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (+ 0,1 H_2O): C, 54,14; H, 6,87; N, 10,52; O, 20,44; S, 8,03. Encontrado: C, 53,90; H, 6,87; N, 10,26.
Ejemplo 158	<i>rel-N-[(1R,2S)-2-hidroxiciclohexil]-4-metil-3-[2-(metilsulfonil)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida</i>
	RMN ^1H(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,80 (d, J = 7,5 Hz,1H),8,02-7,99(m,1H),7,09-7,01 (m, 2H), 4,87 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,52-4,47 (m, 2H), 3,66-3,45 (m, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,70-1,56 (m, 2H), 1,36-1,20 (m, 4H). EM (IEN) m/z 396 ($M + H$)$^+$. Anál. calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (+ 0,3 H_2O): C, 53,93; H, 6,44; N, 10,48; O, 21,15; S, 8,00. Encontrado: C, 53,66; H, 6,24; N, 10,36. p.f. 152,3°C, 238,9°C.
Ejemplo 159 referencia	<i>N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]-3-[2-(metilsulfonil)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol</i>
	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,30-7,15 (m, 3H), 5,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,45-4,40 (m, 2H), 3,54-3,49 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,12 (s, 9H). EM (IEN) m/z 436 ($M + H$)$^+$. Anál. calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$: C, 52,40; H, 5,79; N, 16,08; O, 18,37; S, 7,36. Encontrado: C, 52,06; H, 5,75; N, 15,79. p.f. 124,2°C.
Ejemplo 160 referencia	<i>N-[(1S)-2,2-dimetil-1-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)propil]-3-[2-(metilsulfonil)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-carboxamida</i>
	RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,28-7,14 (m, 3H), 5,29 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,44-4,39 (m, 2H), 4,34 (s, 3H), 3,54-3,49 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,08 (s, 9H). EM (IEN) m/z 436 ($M + H$)$^+$. Anál. calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ (+0,1 H_2O): C, 49,44; H, 5,81; N, 22,42; O, 15,00; S, 7,33. Encontrado: C, 49,18; H, 5,76; N, 22,09.

(cont.)

Ejemplo 161 referencia	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2,2-dimetil-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil]-3-[2-(metilsulfonil)etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -bencimidazol-1-carboxamida
	RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,46 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 1H), 8,18-8,15 (m, 1H), 7,30-7,15 (m, 3H), 5,15 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 1H), 4,45-4,39 (m, 2H), 3,54-3,48 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,12 (s, 9H). EM (IEN) <i>m/z</i> 436 (<i>M</i> + <i>H</i>)⁺. Anál. calc. para C₁₉H₂₅N₅O₅S (+0,1 H₂O): C, 52,18; H, 5,81; N, 16,02; O, 18,66; S, 7,33. Encontrado: C, 51,91; H, 5,70; N, 15,91.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 A es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;
 B es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;
 R¹ es un grupo alquilo C₁-C₄ sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados
 independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₄; un grupo
 hidroxil; un grupo alcoxi C₁-C₄; un grupo mercapto; un grupo alquiltio C₁-C₄; un grupo
 10 alquilsulfinilo C₁-C₄; un grupo alquilsulfonilo C₁-C₄; un grupo amino; un grupo alquil C₁-
 C₄-amino; un grupo di(alquil C₁-C₄)amino; un grupo (alquil C₁-C₄)(alquilsulfonyl C₁-
 C₄)amino; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes
 seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxil, un grupo alcoxi C₁-C₄ y
 un grupo alquilo C₁-C₄; un grupo heterociclilo; y un grupo heterociclilo sustituido con 1 a
 15 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxil, un grupo
 alcoxi C₁-C₄ y un grupo alquilo C₁-C₄;
 R² es un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalquilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes
 seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxil, un grupo hidroxialquilo
 C₁-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄, un grupo arilo C₆-C₁₀, un grupo mercapto, un grupo
 20 alquiltio C₁-C₄, un grupo ariltio C₆-C₁₀, un grupo carboxil, un grupo alcoxi C₁-C₄-carbonilo,
 un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo alqueno C₂-C₄ y un grupo alquino C₂-C₄; un grupo
 arilo C₆-C₁₀; un grupo arilo C₈-C₁₀ sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre
 el grupo que consiste en un grupo hidroxil y un grupo alquilo C₁-C₄; un grupo alquilo C₁-
 C₁₀; o un grupo alquilo C₁-C₁₀ sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados
 25 independientemente entre el grupo que consiste en un grupo ciano, un grupo hidroxil, un
 grupo trifluorometil, un grupo alqueno C₂-C₄, un grupo alquino C₂-C₄, un grupo alcoxi
 C₁-C₄, un grupo arilo C₆-C₁₀, un grupo mercapto, un grupo alquiltio C₁-C₄, un grupo
 alquilsulfinilo C₁-C₄, un grupo alquilsulfonilo C₁-C₄, un grupo alquilsulfonilamino C₁-C₄,
 un grupo ariltio C₆-C₁₀, un grupo carboxil, un grupo alquil C₁-C₄-carbonilo, un grupo
 30 trifluorometil-carbonilo, un grupo alcoxi C₁-C₄-carbonilo, un grupo aminocarbonilo, un

grupo alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, un grupo hidroxialquil C₁-C₄-aminocarbonilo, un grupo di(alquil C₁-C₄)amino-carbonilo, un grupo (hidroxialquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-carbonilo, un grupo heterociclic-carbonilo, un grupo cicloalquilo y un grupo arilo C₆-C₁₀; y R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo haloalquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄.

2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R¹ es un grupo alquilo C₁-C₄ sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₄; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi C₁-C₄; un grupo amino; un grupo alquil C₁-C₄-amino; un grupo di(alquil C₁-C₄)amino; un grupo (alquil C₁-C₄)(alquilsulfonil C₁-C₄)amino; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₄ y un grupo alquilo C₁-C₄; un grupo heterociclico; y un grupo heterociclico sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₄ y un grupo alquilo C₁-C₄;

R² es un grupo cicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo hidroxialquilo C₁-C₄, un grupo carboxi y un grupo alcoxi C₁-C₄-carbonilo; o un grupo alquilo C₁-C₁₀ sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometilo, un grupo alqueno C₂-C₄, un grupo alquino C₂-C₄, un grupo alcoxi C₁-C₄, un grupo arilo C₆-C₁₀, un grupo mercapto, un grupo alquiltio C₁-C₄, un grupo alquilsulfonil C₁-C₄, un grupo alquil C₁-C₄-sulfonilo, un grupo alquilsulfonilamino C₁-C₄, un grupo ariltio C₆-C₁₀, un grupo carboxi, un grupo alquil C₁-C₄-carbonilo, un grupo trifluorometil-carbonilo, un grupo alcoxi C₁-C₄-carbonilo, un grupo aminocarbonilo, un grupo alquil C₁-C₄-amino-carboxilo, un grupo hidroxialquil C₁-C₄-aminocarbonilo, un grupo di(alquil C₁-C₄)amino-carbonilo, un grupo (hidroxialquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-carbonilo, un grupo heterociclic-carbonilo, un grupo cicloalquilo y un grupo arilo C₆-C₁₀; y

R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alcoxi C₁-C₄.

3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 2, en el que

R¹ es un grupo alquilo C₁-C₂ sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C₁-C₂; un grupo

hidroxi; un grupo alcoxi C₁-C₄; un grupo amino; un grupo alquil C₁-C₄-amino; un grupo di(alquil C₁-C₄)amino; un grupo (alquil C₁-C₄)(alquilsulfonil C₁-C₄)amino; un grupo cicloalquilo; un grupo cicloalquilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxi, un grupo alcoxi C₁-C₄ y un grupo alquilo C₁-C₄; un grupo heterociclilo; y un grupo heterociclilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo hidroxi, un grupo alcoxi C₁-C₄ y un grupo alquilo C₁-C₄;

R² es un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo hidroxi, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilsulfonilo C₁-C₄, un grupo alquilsulfonilamino C₁-C₄, un grupo alquil C₁-C₄-carbonilo, un grupo trifluorometil-carbonilo, un grupo alcoxicarbonilo C₁-C₄, un grupo aminocarbonilo, un grupo alquil C₁-C₄-aminocarbonilo, un grupo hidroxialquil C₁-C₄-aminocarbonilo, un grupo di(alquil C₁-C₄)amino-carbonilo, un grupo (hidroxialquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄)amino-carbonilo y un grupo heterociclicil-carbonilo; y

R³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo alquilo C₁-C₂.

4. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 que comprende adicionalmente otro agente farmacológicamente activo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una afección mediada por la actividad del receptor CB2 en un sujeto mamífero incluyendo un ser humano.

7. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicha afección es dolor inflamatorio, dolor nociceptivo, dolor neuropático, fibromialgia, dolor crónico de la parte inferior de la espalda, dolor visceral, isquemia cerebral aguda, dolor, dolor crónico, dolor agudo, neuralgia postherpética, neuropatías, neuralgia, neuropatía diabética, neuropatía relacionada con el VIH, lesión nerviosa, dolor artrítico reumatoide, dolor artrósico, dolor de espalda, dolor por cáncer, dolor dental, fibromialgia, neuritis, ciática, inflamación, enfermedad neurodegenerativa, tos, broncoconstricción, síndrome de colon irritable (SCI), enfermedad inflamatoria del intestino (EII), colitis, isquemia cerebrovascular, vómito tal como vómito inducido por la quimioterapia del cáncer, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, asma, dermatitis, rinitis alérgica estacional, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), estreñimiento, diarrea, trastorno gastrointestinal funcional, linfoma cutáneo de células T, esclerosis múltiple, artrosis, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, diabetes, glaucoma,

osteoporosis, glomerulonefritis, isquemia renal, nefritis, hepatitis, ictus cerebral, vasculitis, infarto de miocardio, isquemia cerebral, obstrucción reversible de las vías respiratorias, síndrome de enfermedad respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis o alveolitis fribosante criptogénica.