



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 102**

51 Int. Cl.:

C07D 235/18 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05795396 .0**

96 Fecha de presentación : **27.06.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1824832**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.08.2007**

54 Título: **Eteres de bencimidazol e imidazopiridina sustituidos con arilo como agentes anticáncer.**

30 Prioridad: **30.06.2004 US 584460 P**

73 Titular/es: **Janssen Pharmaceutica N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.06.2011

72 Inventor/es: **Breitenbucher, J., Guy;**
Lee-Dutra, Alice y
Neff, Danielle, K.

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.06.2011

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 362 102 T3

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

DESCRIPCIÓN

Éteres de bencimidazol e imidazopiridina sustituidos con arilo como agentes anticáncer

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de bencimidazoles e imidazo[4,5]piridinas sustituidos con arilo, las composiciones que los contienen y los procedimientos de uso de los mismos.

Antecedentes de la invención

El mantenimiento de un genoma intacto es de importancia crucial para todos los organismos. La célula individual de un organismo eucariótico multicelular posee mecanismos sofisticados e intrincados para responder apropiadamente a la lesión del ADN. Tales mecanismos reparan el ADN dañado o desencadenan la muerte celular programada (apoptosis). En respuesta a la lesión del ADN, las quinasas de regulación del ciclo celular se consideran íntimamente involucradas en estos procedimientos. Estas quinasas se activan por proteínas corrientes arriba, tales como ATM (ataxia-telangiectasia mutada) y ATR (ataxia-telangiectasia mutada y relacionada con rad3), y a su vez desencadenan la detención del ciclo celular por la inhibición de las proteínas tales como Cdc25A o Cdc25C. Las quinasas de regulación del ciclo celular también pueden modular la actividad de otras proteínas que se consideran involucradas en la reparación del ADN y la muerte celular programada. Los ejemplos de tales proteínas son BRCA1 y p53.

La quinasa de regulación del ciclo celular Cds1 (en el hombre también se conoce como Chk2) se conserva de las levaduras al hombre. Se ha descrito un homólogo humano del gen Cds1 de *Schizosaccharomyces pombe* (Tominaga, K. et al. J. Biol. Chem. 1999, 274 (44), 31463-31467; Matsouka, S. et al. Science 1998, 282, 1893-1897; Blasina, A. et al. Curr. Biol. 1999, 9 (1), 1-10). Cds1 humano se activó rápidamente por la fosforilación en respuesta al daño de ADN en las células normales y en las células cancerosas deficientes en p53. Se observaron altos niveles de hCds1 en las células deficientes en p53. En células humanas, Cds1 ha sido implicado en la regulación por la fosforilación de proteínas tales como p53, BRCA1, Cdc25A, y Cdc25C (Ver: Lee, J.-S. et al. Nature 2000, 404, 201-204; Falck, J. et al. Nature 2001, 410, 842-847; y Buscemi, G. et al. Mol. Cell. Biol. 2001, 21(15), 5214-5221). Como se describe a continuación, la inhibición de Cds1 ofrece dos abordajes para aumentar la efectividad de los tratamientos de cáncer que dañan el ADN.

Las células cancerosas a menudo son deficientes en los mecanismos responsables del mantenimiento de un genoma intacto. En particular, ellas a menudo han perdido la función de p53 apropiada, que generalmente se correlaciona con la progresión de un tumor a un estado más agresivo, tal como la progresión de un estadio pre-invasivo a invasivo del cáncer de colon, o de un grado bajo a grado alto del astrocitoma. Entre 30% y 70% de todos los subtipos de tumores tienen un punto de mutación en uno de las dos copias del gen p53 y han perdido el otro alelo. Las células deficientes en p53 son generalmente más resistentes a la radiación. Se piensa que la falta de iniciación de la muerte celular programada en las células cancerosas puede producir células menos sensibles a los tratamientos del cáncer por lesión del ADN. El factor de transcripción p53 es de importancia no solo para la iniciación de la muerte celular programada, sino también en la detención del ciclo celular. La pérdida de la función de p53 en consecuencia puede dejar las células cancerosas con protección limitada contra la lesión al genoma. La alteración adicional de la reparación de la lesión del ADN y la detención del ciclo celular por la inhibición de quinasas tales como Cds1 posteriormente pueden producir células cancerosas incapaces de sobrevivir después de la lesión del ADN. En consecuencia, la inhibición de Cds1 puede producir, por la eliminación de los componentes restantes de la reparación de la lesión del ADN, células cancerosas más sensibles a tratamientos tales como agentes químicos de lesión del ADN o radiación ionizante.

Las células normales, a la inversa, tienen un sistema de p53 intacto, y a menudo experimentarán la apoptosis en respuesta a los tratamientos de lesión del ADN a una dosis mucho menor que la requerida para destruir células cancerosas. En consecuencia, en tales situaciones, las células normales estarán en desventaja en comparación con las células cancerosas, y los tratamientos de cáncer con frecuencia se deben discontinuar debido a efectos secundarios serios causados por la pérdida de células normales antes de que el cáncer se haya erradicado. La inhibición de Cds1, que puede evitar la fosforilación de la quinasa y de este modo estabilizar el p53, en consecuencia puede proteger las células normales de los efectos de la radiación ionizante o agentes quimioterapéuticos de lesión del ADN mientras que todavía permiten que estos agentes sean efectivos contra las células cancerosas deficientes en p53. Esto puede tener el efecto de aumentar el potencial terapéutico de estos agentes. Este panorama está respaldado por estudios de ratones deficientes en Cds1 (Ver: Hirao, A. et al. Mol. Cell. Biol. 2002, 22 (18), 6521-6532; Takai, H. et al. EMBO J, 2002, 21(19), 5195-5205; WO 01/98465 A1 Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, 27 de diciembre de 2001). Estos animales mostraron aumento de resistencia a la apoptosis causada por la radiación ionizante sobre sus contrapartes tipo salvaje. Por ejemplo, se demostró que estos animales se protegieron de la apoptosis de las células intestinales, células del folículo piloso, células del SNC y células del timo con respecto a sus contrapartes del tipo salvaje cuando se tratan con radiación ionizante. Los animales deficientes en Cds1 también mostraron aumento de supervivencia cuando se expusieron a la radiación ionizante. En consecuencia es lógico asumir que los inhibidores químicos de Cds1 pueden tener potencial terapéutico para la protección de los pacientes frente a los efectos secundarios perjudiciales de la radiación o agentes

quimioterapéuticos que lesionan el ADN.

Un tumor deficiente en p53 es un tumor en el que las funciones mediadas por p53 están faltantes o suprimidas debido a mutaciones genéticas en el gen que codifica p53 o a través de deficiencias o desregulación de proteínas que modulan los niveles de expresión y función del p53. Los ejemplos de tales proteínas son MDM2 y p14(ARF).

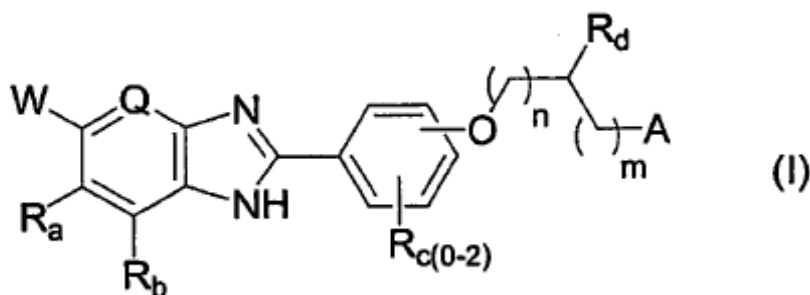
- 5 Los ejemplos adicionales de los moduladores de la regulación del ciclo celular en el desarrollo incluyen UCN-01 (CAS 112953-1₁₋₄), UCN-02, KW-2401, NSC-638850 (Kyowa Hakko/National Cancer Institute) y SB- 218078 (CAS 135897-06-2) (Smith-Kline Beecham).

Las publicaciones relevantes adicionales incluyen DE 0148431 (T7570), WO 01/21771 A2, WO 02/072090 A1, WO 03/011219 A2, y White, A.W. et al. J. Med. Chem. 2000, 43(22), 4084-4097 y WO03/032984.

- 10 Los rasgos y las ventajas de la invención son evidentes para los expertos en la técnica. Sobre la base de esta divulgación, que incluyen la síntesis, descripción detallada, antecedentes, ejemplos, y reivindicaciones, los expertos en la técnica podrán realizar modificaciones y adaptaciones a las varias condiciones y usos.

Sumario de la invención

La presente invención describe compuestos de fórmula (I):



- 15 en la que
- W es -COOH, -(CO)NH₂, o -(SO)NH₂;
- Q es N o CH;
- R_a y R_b se seleccionan de modo independiente de -H y halógeno;
- 20 R_c está ausente o se selecciona de modo independiente del grupo que consiste en -OH, -CF₃, -alquilo C₁₋₄, -Oalquilo C₁₋₄, -NO₂, y halo;
- n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, y 2;
- m se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, y 2;
- 25 R_d es -H o -alquilo C₁₋₄, opcionalmente mono- o di-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH₂, -NHalquilo C₁₋₄, -N(alquil C₁₋₄), -OH, y -Oalquilo C₁₋₄;
- A se selecciona del grupo que consiste en -CR_eOH y -NR_yR_z, en el que si A es -NR_yR_z, m + n debe ser mayor que cero;
- R_e es -H o -alquilo C₁₋₄, opcionalmente mono- o di-sustituido - alquilo C₁₋₄ con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH₂, -NHalquilo C₁₋₄, -N(alquil C₁₋₄)₂, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, -CF₃, y fluoro;
- 30 en forma alternativa, R_d y R_e se pueden tomar juntos con sus carbonos de unión para formar un anillo hidrocarbonado alifático, dicho anillo que tiene cuatro a siete miembros, opcionalmente que tiene uno o dos enlaces insaturados en el anillo, y opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -alquilo C₁₋₄, -Oalquilo C₁₋₄, y fluoro;
- 35 R_y se selecciona de modo independiente del grupo que consiste en -H, -alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con -Oalquilo C₁₋₄, y bencilo opcionalmente mono- o di-sustituido con -Oalquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₄, o halo;
- en forma alternativa, R_d y R_y se pueden tomar juntos con sus átomos de unión para formar el anillo heterocíclico de cinco a ocho miembros, con el anillo heterocíclico que tiene cero o uno enlaces insaturados, que tiene cero, uno, o dos miembros de carbono que es un carbonilo, que tiene cero o un miembro de heteroátomo adicional seleccionado

del grupo que consiste en O, S, -N=, >NH, y >Nalquilo C₁₋₄ y separado del nitrógeno de la unión R_y por al menos un miembro carbono, y opcionalmente que tiene un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -alquilo C₁₋₄, -Oalquilo C₁₋₄, y fluoro;

- 5 R_z es -H o se selecciona del grupo que consiste en -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -alquil C₁₋₄cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, bencilo, piridilmetilo, -C(O)alquilo C₁₋₆, -C(O)fenilo, -C(O)piridilo, -C(O)Oalquilo C₁₋₆, y -C(O)Obencilo, cada uno opcionalmente mono-, di-, o trisustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -NH₂, -NHalquilo C₁₋₄, -N(alquil C₁₋₄)₂, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₄, y halo; y

- 10 en forma alternativa, R_y y R_z se pueden tomar juntos con el nitrógeno de la unión para formar de otro modo un anillo hidrocarbonado alifático, dicho anillo que tiene cinco a siete miembros, opcionalmente que tiene un carbono reemplazado con >O, >S (=O)₀₋₂, =N-, >NH, y >N(alquil C₁₋₄), opcionalmente que tiene uno o dos enlaces insaturados en el anillo, y opcionalmente que tiene un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -alquilo C₁₋₄, -Oalquilo C₁₋₄, y fluoro;

y enantiómeros, diastereómeros, y sus sales, ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables.

- 15 La invención también describe composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y tales composiciones en el tratamiento o prevención del cáncer, en particular los que comprenden los tumores deficientes en p53.

La invención también describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención un portador farmacéuticamente aceptable; y procedimientos de preparar o formular tales composiciones. Una composición de la invención también puede incluir más de un compuesto de la invención, o una terapia de combinación (formulación de combinación o combinación de agentes activos formulados de modo diferente).

- 20 La invención también proporciona compuestos para usar en los procedimientos de tratar un individuo que sufre de cáncer, dicho procedimiento que comprende administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) a un individuo que necesita tal tratamiento.

- 25 De modo similar, las formas isoméricas de los compuestos de fórmula (I) y de sus sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables, están abarcadas dentro de la presente invención, y se entiende que la referencia en la presente memoria a una de tales formas isoméricas se refiere a al menos una de tales formas isoméricas. Los expertos en la técnica reconocerán que los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden existir, por ejemplo en una forma isomérica única mientras que otros compuestos pueden existir en la forma de una mezcla regioisomérica.

30 **Descripción detallada de la invención**

Preferentemente, W es -(CO)NH₂.

Preferentemente, Q es CH.

Preferentemente, R_a y R_b son cada uno de modo independiente -H, -Cl, o -F.

Más preferentemente, R_a es -H y R_b es -Cl o -F.

- 35 Aun más preferentemente, R_a y R_b son -H.

Preferentemente, R_c está ausente o se selecciona del grupo que consiste en -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, y -OCH₃.

Más preferentemente, R_c se selecciona del grupo que consiste en -F, -Cl, -CH₃, y -OCH₃.

Aun más preferentemente, R_c está ausente.

- 40 Preferentemente, R_d se selecciona del grupo que consiste en -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, y -C(CH₃)₃, en el que los miembros alquilo están opcionalmente mono-o di-sustituidos

Más preferentemente, R_d se selecciona del grupo que consiste en -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, y -CH₂CH₂N(CH₃)₂.

- 45 Aun más preferentemente, R_d es -H.

Preferentemente, R_e se selecciona del grupo que consiste en -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, y -C(CH₃)₃, en el que los miembros alquilo están opcionalmente mono-o di-sustituidos

Más preferentemente, R_e se selecciona del grupo que consiste en -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, y -CH₂CH₂N

(CH₃)₂.

Aun más preferentemente, R_e es -H o -CH₃.

Preferentemente, R_d y R_e tomados juntos con sus carbonos de unión forman un anillo hidrocarbonado seleccionado del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, fluorociclohexilo, metoxiciclohexilo, y cicloheptilo.

- 5 Aun más preferentemente, R_d y R_e tomados juntos con sus carbonos de unión forman ciclopentilo o ciclohexilo.

Preferentemente, R_y se selecciona del grupo que consiste en -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, y -C(CH₃)₃, en el que los miembros alquilo están opcionalmente mono-o di-sustituídos. Preferentemente, R_y se selecciona del grupo que consiste en -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, y -CH₂CH₂CH₂CH₃.

- 10 Más preferentemente, R_y es -H o -CH₃.

Preferentemente, R_d y R_y tomados juntos con sus átomos de unión forman un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidina, pirrolidinona, 2,3-dihidropirrol, piperidina, piperidinona, morfolina, tiomorfolina, piperazina, y piperazinona, en el que los anillos están opcionalmente sustituidos.

- 15 Más preferentemente, R_d y R_y tomados juntos con sus átomos de unión forman un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, 4-fluoropiperidinilo, 4-metoxipiperidinilo, y 3-metilpiperidinilo. Aun más preferentemente, R_d y R_y tomados juntos con sus átomos de unión forman un anillo de piperidina.

Preferentemente, R_z es -H o se selecciona del grupo que consiste en -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropiletilo, fenilo, bencilo, piridilmetilo, acetilo, propionilo, benzoílo, -C(O)piridilo, -C(O)OC(CH₃)₃, y -C(O)Obencilo, en el que cada miembro del grupo es opcionalmente mono-, di-, o trisustituído.

- 20 Más preferentemente, R_z se selecciona del grupo que consiste en -CH₃, 4-metilbencilo, 4-metoxibencilo, 4-clorobencilo, 3,4-diclorobencilo, acetilo, trifluoroacetilo, benzoílo, y -C(O)C(CH₃)₃.

Preferentemente, R_y y R_z se toman juntos con el nitrógeno de la unión para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidina, pirrolidinona, 2,3-dihidropirrol, piperidina, piperidinona, morfolina, tiomorfolina, piperazina, y piperazinona, en el que dichos están opcionalmente sustituidos.

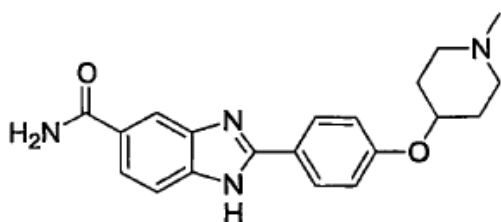
- 25 Más preferentemente, R_y y R_z se toman juntos con el nitrógeno de la unión para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, 4-fluoropiperidinilo, 4-metoxipiperidinilo, y 3-metilpiperidinilo.

Más preferentemente, R_y y R_z se toman juntos con el nitrógeno de la unión para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, 4-fluoropiperidinilo, 4-metoxipiperidinilo, y 3-metilpiperidinilo.

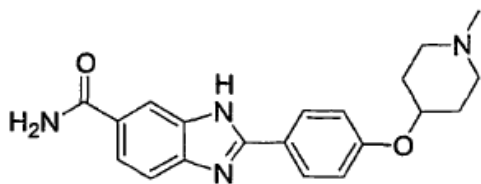
Aun más preferentemente, R_y y R_z tomados juntos con sus átomos de unión forman un anillo de piperidina.

- 30 Los compuestos de la presente invención incluyen sus formas farmacéuticamente aceptables estrechamente relacionadas, tales como formas hidratos o solvatadas; formas marcadas isotópicamente; formas enmascaradas o protegidas; y formas isoméricas. Se entiende que algunos compuestos mencionados en la presente memoria son quirales y/o tienen centros isoméricos geométricos, por ejemplo los isómeros E- y Z. La presente invención abarca todos los isómeros ópticos, que incluyen enantiómeros únicos, mezclas enantioméricas, mezclas racémicas de diastereómeros, tautómeros, atropisómeros e isómeros geométricos y sus mezclas, que poseen la actividad que caracteriza a los compuestos de la presente invención. Además, ciertos compuestos mencionados en la presente memoria pueden existir en formas solvatadas (tales como hidratos) así como formas no solvatadas. Se entiende que la presente invención abarca todas estas formas solvatadas y no solvatadas que poseen la actividad que caracteriza a los compuestos de la presente invención. Cuando se usan símbolos químicos, se entiende que se leen de izquierda a derecha, y que de otro modo su orientación espacial no tiene significancia.

- 40 La invención abarca formas estereoquímicamente isoméricas que incluyen diastereoisómeros, así como sus mezclas en cualquier proporción de los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención también pueden existir en sus formas tautoméricas. Tales formas, aunque no sea indicadas explícitamente en la anterior y siguiente fórmulas, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención. Por ejemplo, la presente invención incluye



Amida del ácido 2-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico así como



Amida del ácido 2-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxifenil)]-3H-benzoimidazol-5-carboxílico.

- 5 Los compuestos de acuerdo con la presente invención que han sido modificados para ser detectables por alguna técnica analítica están dentro del ámbito de la presente invención. Los compuestos de la presente invención pueden estar marcados con elementos radiactivos tales como ^{125}I , ^{18}F , ^{11}C , ^{64}Cu , y similares para usar en los estudios de imágenes o para el tratamiento radiactivo de los pacientes. Un ejemplo de tales compuestos es un compuesto marcado isotópicamente, tal como un compuesto marcado isotópicamente con ^{18}F que se puede usar como una sonda en las técnicas de detección y/o visualización de imágenes, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) y tomografía computada de emisión de fotón único (SPECT). Preferentemente, los compuestos de la presente invención marcados con ^{18}F o ^{11}C se pueden usar como una sonda molecular para tomografía de emisión de positrones (PET) para estudiar trastornos mediados por Cds1. Otro ejemplo de tales compuestos es un compuesto marcado isotópicamente, tal como un compuesto marcado con deuterio y/o tritio, que se puede usar para los estudios de la cinética de reacción. Los compuestos descritos en la presente memoria pueden reaccionar con reactivos radiactivos funcionalizados apropiados por medio de reacciones químicas convencionales para proporcionar compuestos radiomarcados.

Los compuestos preferidos se seleccionan del grupo que consiste

Ej	Nombre del compuesto
1	Amida del ácido 2-[4-(3-hidroxi-propoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
2	Amida del ácido 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
3	Amida del ácido 2-[4-(3-hidroxi-ciclopentiloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
4	Amida del ácido 2-[4-(4-hidroxi-ciclohexiloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
5a	Amida del ácido cis-2-[4-(4-hidroxi-ciclohexilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
5b	Amida del ácido trans-2-[4-(4-hidroxi-ciclohexilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
6	Amida del ácido 2-[3-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
7	Amida del ácido 2-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
8	Amida del ácido 2-[4-(3-Piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
9	Amida del ácido 2-[4-(2-Piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
10	Amida del ácido 2-[4-(1-Metil-piperidin-4-iloxifenil)]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
11	Amida del ácido 2-[4-(1-bencil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
12	Amida del ácido 2-[4-(1-bencil-piperidin-3-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
13	Amida del ácido 2-[4-(1-Metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
14	Amida del ácido 2-[4-(1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
15	ter-Butil éster del ácido 2-[2-[4-(5-carbamoil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoxi]-etil]-piperidin-1-ácido carboxílico;
16	ter-Butil éster del ácido 4-[2-[4-(5-carbamoil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoxi]-etil]-piperidin-1-carboxílico;
17	ter-Butil éster del ácido 3-[4-(5-carbamoil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico;

(continuación)

Ej	Nombre del compuesto
18	ter-Butil éster del ácido 4-[4-(5-carbamoil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico;
19	4-[4-(5-Carbamoil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoximetil]-piperidin-1-carboxílico;
20	ter-Butil éster del ácido 3-[4-(5-carbamoil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoximetil]-piperidin-1-carboxílico;
21	Amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-2-il-etoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
22	Amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-4-il-etoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
23	Amida del ácido 2-[4-(piperidin-3-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
24	Amida del ácido 2-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
25	Amida del ácido 2-[4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
26	Amida del ácido 2-[4-(piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
27	Amida del ácido 2-(4-{2-[1-(4-metil-bencilo)-piperidin-2-il]-etoxi}-fenil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
28	Amida del ácido 2-(4-{2-[1-(4-metoxi-bencilo)-piperidin-2-il]-etoxi}-fenil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
29	Amida del ácido 2-(4-{2-[1-(4-cloro-bencilo)-piperidin-2-il]-etoxi}-fenil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
30	Amida del ácido 2-(4-{2-[1-(3,4-dicloro-bencilo)-piperidin-2-il]-etoxi}-fenil)-1 H-benzoimidazol-5-carboxílico;
31	Amida del ácido 2-{4-[2-(1-bencil-piperidin-2-il)-etoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxitic acid amide;
32	Amida del ácido 2-(4-[2-(1-bencil-piperidin-4-il)-etoxi]-fenil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
33	2-(4-{2-[1-(4-Metil-bencilo)-piperidin-4-il]-etoxi}-fenil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
34	Amida del ácido 2-(4-{2-[1-(4-metoxi-bencilo)-piperidin-4-il]-etoxi}-fenil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
35	Amida del ácido 2-(4-{2-[1-(4-cloro-bencilo)-piperidin-4-il]-etoxi}-fenil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
36	Amida del ácido 2-(4-{2-[1-(3,4-dicloro-bencilo)-piperidin-4-il]-etoxi}-fenil)-1 H-benzoimidazol-5-carboxílico;
37	Amida del ácido 2-{4-[1-(4-cloro-bencilo)-piperidin-3-iloxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
38	Amida del ácido 2-[4-(1-bencil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
39	Amida del ácido 2-{4-[1-(4-metil-bencilo)-piperidin-3-ilmetoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
40	Amida del ácido 2-{4-[1-(4-metoxi-bencilo)-piperidin-3-ilmetoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
41	Amida del ácido 2-{4-[1-(4-cloro-bencilo)-piperidin-3-ilmetoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
42	Amida del ácido 2-{4-[1-(3,4-dicloro-bencilo)-piperidin-3-ilmetoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
43	Amida del ácido 2-[4-(1-bencil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
44	Amida del ácido 2-{4-[1-(4-metil-bencilo)-piperidin-4-ilmetoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
45	Amida del ácido 2-{4-[1-(4-metoxi-bencilo)-piperidin-4-ilmetoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
46	Amida del ácido 2-{4-[1-(4-metoxi-bencilo)-piperidin-4-ilmetoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
47	Amida del ácido 2-{4-[1-(3,4-dicloro-bencilo)-piperidin-4-ilmetoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
48	Amida del ácido 2-{4-[2-(1-acetil-piperidin-2-il)-etoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
49	Amida del ácido 2-{4-[2-(1-acetil-piperidin-4-il)-etoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
50	Amida del ácido 2-[4-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

(continuación)

Ej	Nombre del compuesto
51	Amida del ácido 2-[4-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
52	Amida del ácido 2-[4-(1-acetil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
53	Amida del ácido 2-[4-(1-acetil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
54	Amida del ácido 2-[4-[2-(1-benzoil-piperidin-2-il)-etoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
55	Amida del ácido 2-[4-[2-(1-benzoil-piperidin-4-il)-etoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico; y 2-[4-(1-benzoil-piperidin-4-ilmetoxifenil)-1H-
56	Amida del ácido benzoimidazol-5-carboxílico.

Los compuestos más preferidos se seleccionan del grupo que consiste en:

Ej	Nombre del compuesto
2	Amida del ácido 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
5a	Amida del ácido cis-2-[4-(4-hidroxi-ciclohexilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
11	Amida del ácido 2-[4-(1-bencil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
12	Amida del ácido 2-[4-(1-bencil-piperidin-3-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
17	ter-Butil éster del ácido 3-[4-(5-carbamoil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico;
19	ter-Butil éster del ácido 4-[4-(5-carbamoil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoximetil]-piperidin-1-carboxílico;
27	Amida del ácido 2-[4-[2-[1-(4-metill-bencil)-piperidin-2-il]-etoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
28	Amida del ácido 2-[4-[2-[1-(4-metoxi-bencilo)-piperidin-2-il]-etoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
29	Amida del ácido 2-[4-[2-[1-(4-cloro-bencilo)-piperidin-2-il]-etoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
30	Amida del ácido 2-[4-[2-[1-(3,4-dicloro-bencilo)-piperidin-2-il]-etoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
31	Amida del ácido 2-[4-[2-(1-bencil-piperidin-2-il)-etoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
37	Amida del ácido 2-[4-[1-(4-cloro-bencilo)-piperidin-3-iloxi]-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
38	2-[4-(1-Bencil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
39	Amida del ácido 2-[4-[1-(4-metil-bencilo)-piperidin-3-ilmetoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
40	Amida del ácido 2-[4-[1-(4-metoxi-bencilo)-piperidin-3-ilmetoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
41	Amida del ácido 2-[4-[1-(4-cloro-bencilo)-piperidin-3-ilmetoxi]-feny])-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
45	Amida del ácido 2-[4-[1-(4-metoxi-bencilo)-piperidin-4-ilmetoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
46	Amida del ácido 2-[4-[1-(4-metoxi-bencilo)-piperidin-4-ilmetoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
54	Amida del ácido 2-[4-[2-(1-benzoil-piperidin-2-il)-etoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
55	Amida del ácido 2-[4-[2-(1-benzoil-piperidin-4-il)-etoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico; y
56	Amida del ácido 2-[4-(1-benzoil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

Aun más preferidos son los compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

Ej	Nombre del compuesto
19	ter-Butil éster del ácido 4-[4-(5-carbamoyl-1H-benzimidazol-2-il)-fenoximetil]-piperidin-1-carboxílico;
29	Amida del ácido 2-(4-{2-[1-(4-cloro-bencilo)-piperidin-2-il]-etoxi}-fenil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico;
30	Amida del ácido 2-(4-{2-[1-(3,4-dicloro-bencilo)-piperidin-2-il]-etoxi}-fenil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico;
31	Amida del ácido 2-{4-[2-(1-bencil-piperidin-2-il)-etoxi]-fenil}-1H-benzimidazol-5-carboxílico;
37	Amida del ácido 2-{4-[1-(4-cloro-bencilil)-piperidin-3-iloxi]-fenil}-1H-benzimidazol-5-carboxílico;
38	Amida del ácido 2-[4-(1-bencil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico;
41	Amida del ácido 2-{4-[1-(4-cloro-bencilo)-piperidin-3-y]metoxi}-fenil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico;
54	Amida del ácido 2-{4-[2-(1-benzoyl-piperidin-2-il)-etoxi]-fenil}-1H-benzimidazol-5-carboxílico;
55	Amida del ácido 2-{4-[2-(1-Benzoyl-piperidin-4-il)-etoxi]-fenil}-1H-benzimidazol-5-carboxílico; y
56	Amida del ácido 2-[4-(1-benzoyl-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden obtener de acuerdo con procedimientos dentro de la experiencia de la técnica y/o de acuerdo con procedimientos de la presente invención, tales como los que se describen en los esquemas y los ejemplos que siguen por procedimientos de matriz o combinatorios. Para obtener los diversos compuestos en la presente memoria, se pueden emplear materiales de partida que portan los sustituyentes deseados finales a través del esquema de reacción con o sin protección según sea apropiado. Los materiales iniciales se pueden obtener de fuentes comerciales o sintetizar por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Tabla de acrónimos

Término	Acrónimo
1-Hidroxibenzotriazol	HOBt
1,1'-Carbonildiimidazol	CDI
Acetato de etilo	EtOAc
Diazodicarboxilato de diisopropilo	DIAD
1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida	EDC
Ácido trifluoroacético	TFA
4-(Dimetilamino)piridina	DMAP
Cromatografía líquida de alto rendimiento	HPLC
Tetrahidrofurano	THF
N,N-Dimetilacetamida	DMA
N,N-Dimetilformamida	DMF
Ácido acético	AcOH
Metilsulfóxido	DMSO

Puede ser necesario emplear, en el lugar del sustituyente deseado final, un grupo adecuado, que se puede llevar a través del esquema de reacción y ser reemplazado según sea apropiado con el sustituyente deseado. En particular, durante alguno de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos (por ejemplo, hidroxilo, amino, o carbonilo) en

cualquiera de las moléculas de interés. Tales compuestos, precursores, o profármacos también están dentro del ámbito de la invención. Esta modificación se puede obtener por medio de grupos protectores convencionales, tales como los que se describen en "Protective Groups in Organic Chemistry", J.F.W. McOmie, ed., Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd ed., John Wiley & Sons, 1999. Algunos de estos compuestos enmascarados o protegidos son farmacéuticamente aceptables; otros serán útiles como intermedios. Los grupos protectores se pueden eliminar en cualquier etapa posterior conveniente por medio de procedimientos conocidos en la técnica.

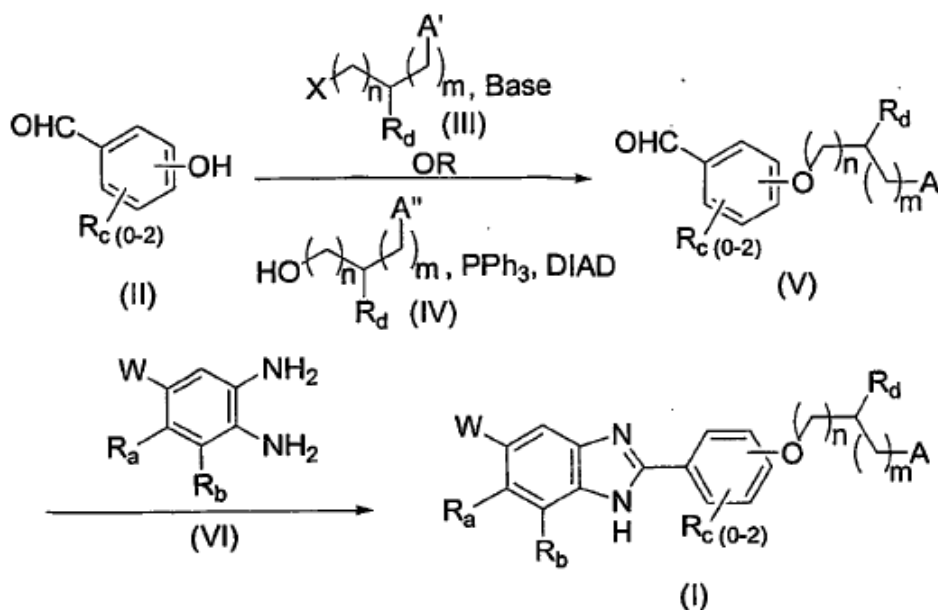
Las realizaciones de los procedimientos ilustrados en la presente memoria incluyen, cuando son químicamente significativos, una o más etapas tales como hidrólisis, halogenación, protección, y desprotección. Estas etapas se pueden implementar a la luz de las enseñanzas provistas en la presente memoria y experiencia de la técnica.

Los expertos en la técnica podrán modificar y adaptar la orientación provista en la presente memoria para preparar compuestos de acuerdo con la presente invención. Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por numerosos esquemas de reacción. Los expertos en la técnica reconocerán que ciertos compuestos se producen más ventajosamente por un esquema en comparación con otro. Los intermedios y procedimientos de síntesis desvelados en la presente memoria, y sus modificaciones menores, también están dentro del ámbito de la invención.

Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención originan la mezcla de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar por técnicas convencionales tales como resolución, por ejemplo, por la formación de sales diastereoméricas, resolución cinética que incluye sus variantes, tales como, resolución dinámica, con preferencia cristalización, biotransformación, transformación enzimática, y cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o los enantiómeros individuales se pueden preparar por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos, por ejemplo, se pueden resolver en sus componentes enantiómeros por técnicas estándares, tales como la formación de pares diastereoméricos por la formación de sales con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido por la cristalización fraccionada y la regeneración de la base libre. Los compuestos también se pueden resolver por la formación de aminas, ésteres, o amidas diastereoméricas, seguido por la separación cromatográfica y la extracción del auxiliar quiral. En forma alternativa, los compuestos se pueden separar por medio de una columna de HPLC quiral. Las mezclas regioisoméricas también se pueden separar en sus regioisómeros constituyentes por técnicas convencionales. De modo similar, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas atropisoméricas, y tales formas se pueden separar por medio de procedimientos convencionales.

Los ejemplos de las vías de síntesis descritos incluyen los Ejemplos de Síntesis 1 a 56. Los compuestos análogos a los compuestos diana de estos ejemplos se pueden realizar de acuerdo con vías similares. Por medio de estos Esquemas, las siguientes pautas, y los Ejemplos, los expertos en la técnica pueden desarrollar procedimientos análogos o similares para un compuesto dado que están dentro de la invención. Los compuestos de la presente invención son útiles en la investigación básica y como agentes farmacéuticos que se describen en la próxima sección.

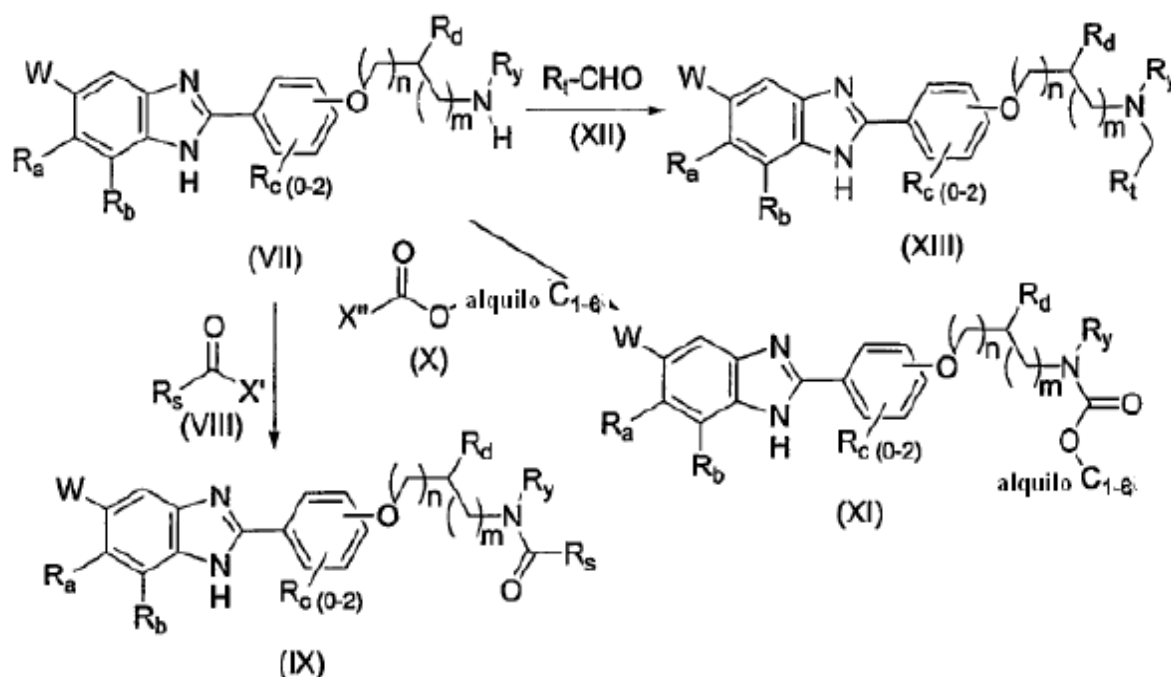
Esquema 1



En términos generales, los compuestos de fórmula I se pueden obtener de acuerdo con el Esquema 1. Los hidroxi aldehídos sustituidos de la fórmula (II) pueden estar disponibles en el comercio o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. El aldehído (II) se puede convertir a éteres de fórmula (V) por el uso de varios medios. En el caso en que A es $-\text{CR}_e\text{OH}$, los fenoles (II) se pueden alquilar con reactivos (III) en los que A' representa $-\text{CR}_e\text{OP}$, si es necesaria la protección del grupo funcional alcohol, y X es un buen grupo saliente tal como bromuro, cloruro, yoduro, o tosilato. Preferentemente, el grupo saliente es bromuro. La alquilación se obtiene en presencia de una base adecuada tal como Na_2CO_3 , K_2CO_3 , o NaH , en un solvente tal como DMF. Preferentemente, la base es K_2CO_3 . En forma alternativa, cuando A es $-\text{NR}_y\text{R}_z$, los alcoholes de fórmula (IV) se pueden acoplar con los compuestos de fórmula (II) en las condiciones de Mitsunobu. Las condiciones preferidas incluyen PPh_3 y DIAD en un solvente tal como CH_2Cl_2 o THF. Los agentes alquilantes (III) y alcoholes (IV) pueden estar disponibles en el comercio o se pueden preparar por medio de procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Los grupos protectores adecuados se pueden emplear en varias etapas de la secuencia y, si se desea, se remueven posteriormente por medio de procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los reactivos de fórmula (IV) se pueden adquirir o preparar cuando A'' es un sustituyente N-alquilo, N-bencilo, o N-Boc antes de la etapa de alquilación.

Los aldehídos de fórmula (V) se pueden condensar con diamina (VI) en presencia de un agente deshidratante tal como $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ para proporcionar bencimidazoles (I). Esta reacción ocurre en un solvente tal como DMA o DMF, con la aplicación de calor. Los mejores rendimientos se pueden obtener cuando la reacción se calienta a una temperatura de 80°C a 100°C .

Esquema 2



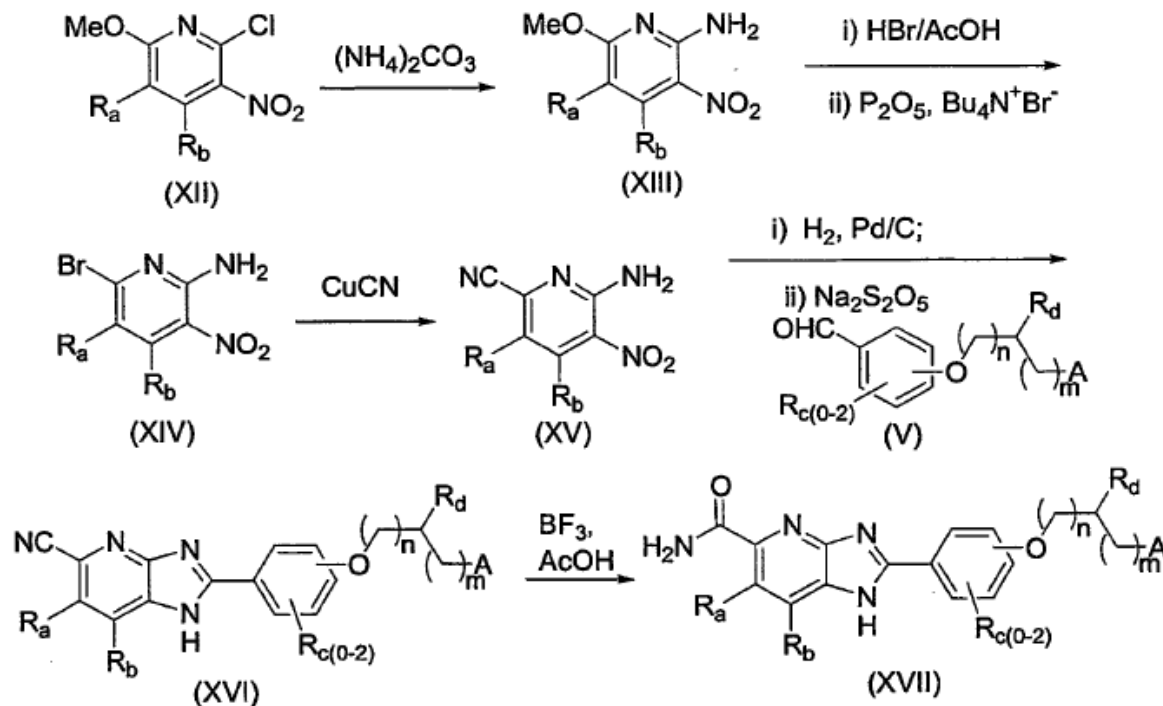
Los compuestos de fórmula (I) en la que A es $-\text{NHR}$ y, se ilustra en la fórmula (VII), se pueden procesar adicionalmente en realizaciones de fórmula adicionales (I) como se muestra en el Esquema 2. Los compuestos de fórmula (VII) incluyen aminas primarias (cuando R_y es H) y secundarias (cuando R_y es alquilo, arilo, etc.), y se puede tener acceso a ellas por medio de la secuencia mostrada en el Esquema 1. Estas aminas (VII) se pueden acilar con los agentes de fórmula (VIII) en los que R_s es alquilo C_{1-6} o fenilo opcionalmente sustituido, y X' se elige para proporcionar un agente acilante adecuado. Cuando X' es halógeno, preferentemente cloruro, la acilación ocurre en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en un solvente tal como CH_2Cl_2 . Cuando X' es $-\text{OH}$, la acilación se logra por medio de procedimientos de acoplamiento de aminoácidos estándares. Los procedimientos preferidos incluyen CDI, o EDC/HOBt, en solventes tales como THF.

Si no adquieren o introducen previamente, los grupos carbamato se pueden introducir por la reacción de los compuestos de fórmula (VII) con un reactivo aciloxi de fórmula (X) para formar productos de fórmula (XI). Cuando X'' es cloruro, se emplea un reactivo de cloruro de carbamoilo. Cuando X'' es $-\text{O}(\text{CO})\text{alquilo}-\text{C}_{1-6}$, se emplea un reactivo de dicarbonato. Ambos reactivos se pueden usar con o sin la presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, y en un solvente adecuado tal como CH_2Cl_2 o THF. Los reactivos preferidos incluyen di-ter-butil-dicarbonato.

Las aminas de fórmula (VII) también pueden reaccionar con aldehídos de fórmula (XII) en las condiciones de

aminación reductora para formar aminas alquiladas (XIII), en las que R_t es H, o -alquilo C_{1-5} o fenilo opcionalmente sustituido. Las aminas (VII) se tratan con el aldehído, con o sin la adición de un agente activante tal como tamices moleculares, AcOH, o $ZnCl_2$, seguido por un agente reductor tal como $NaCNBH_3$ o $Na(OAc)_3BH$, en solvente tal como metanol, DMF, o THF. Las condiciones preferidas emplean tamices moleculares y $Na(OAc)_3BH$ en DMF. Los grupos alquilo y bencilo también se pueden introducir por medio de reacciones de química de alquilación amina estándares conocidas por los expertos en la técnica.

Esquema 3



Los compuestos de fórmula general (XVII) se pueden sintetizar por medio de los procedimientos ilustrados en el Esquema 3. El tratamiento de las piridinas (XII) con un equivalente de amonio tal como $(NH_4)_2CO_3$ proporciona 2-aminopiridina (XII). La extracción del grupo metilo en (XII) con ácido bromhídrico y ácido acético, seguido por la conversión al bromuro por medio de una fuente de bromuro nucleófilo tal como $(C_4H_9)_4N^+Br^-$, en presencia de P_2O_5 , da los compuestos (XIV). El tratamiento de los bromuros en un cianuro metálico tal como CuCN posteriormente produce la formación de los compuestos (XV). La reducción del grupo nitro de (XV) por medio de H_2 y Pd u otro agente reductor, seguido por la condensación con un aril aldehído de tipo (V) en presencia de un agente oxidante tal como $Na_2S_2O_5$ proporciona imidazopiridinas de fórmula general (XVI). El grupo ciano de (XVI) posteriormente se puede convertir a una amida de fórmula (XVII) por hidrólisis con BF_3 en ácido acético.

Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de la presente invención son las que son farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también se pueden usar, por ejemplo, en la preparación o purificación de compuestos farmacéuticamente aceptables. Todas las sales, sean o no farmacéuticamente aceptables están incluidas en el ámbito de la presente invención.

Las sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la presente invención se refieren a las formas de sal, éster y amida de los compuestos de la presente invención que pueden ser evidentes para el químico farmacéutico, es decir, las que no son tóxicas y que pueden afectar favorablemente las propiedades farmacocinéticas de dichos compuestos de la presente invención. Las sales, ésteres y amidas preferidas son las que están dentro de una relación riesgo/beneficio razonable, farmacológicamente efectivas y adecuadas para el contacto con los tejidos de los pacientes sin toxicidad indebida, irritación, o respuesta alérgica. Las sales, ésteres y amidas poseen propiedades farmacocinéticas para proporcionar palatabilidad, absorción, distribución, metabolismo y excreción suficientes. Otros factores, de naturaleza más práctica, que también son importantes en la selección, son el costo de las materias primas, facilidad de cristalización, rendimiento, estabilidad, higroscopicidad y capacidad de flujo del fármaco a granel resultante.

Los ejemplos de ácidos que se pueden usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes: ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspartico, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1 S)-canfor-10- sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico,

ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido ciclohexansulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxi-etansulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido ($\pm$)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido ($\pm$)-DL-mandélico, ácido metansulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido sacárico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluensulfónico y ácido undecilénico.

Los compuestos de la presente invención que contienen protones ácidos se pueden convertir en formas de sales metálicas o de adición de aminas no tóxicas terapéuticamente activas por el tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sal básica apropiadas comprenden por ejemplo, las sales de amonio; sales de metal alcalino y alcalinotérreo (por ejemplo sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, que se pueden preparar por el tratamiento con, por ejemplo, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de zinc o hidróxido de sodio); y sales de amina obtenidas con bases orgánicas (por ejemplo aminas primarias, secundarias y terciarias alifáticas y aromáticas tales como L-arginina, benetamina, benzatina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, morfolina, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas secundarias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, y trometanamina). Ver, por ejemplo, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Farm. Sci., 1977, 66:1-19, que se incorpora en la presente memoria por referencia.

Los ejemplos de ésteres adecuados incluyen alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₅₋₇, fenilo, fenilo sustituido, y ésteres de fenilalquilo C₁₋₆. Los ésteres preferidos incluyen ésteres de metilo. Además, los ejemplos de ésteres adecuados incluyen ésteres en los que uno o más sustituyentes carboxilo se reemplazan con p-metoxibenciloxycarbonilo, 2,4,6-trimetilbenciloxycarbonilo, 9-antriloxycarbonilo, CH₃SCH₂COO-, tetrahidrofur-2-iloxycarbonilo, tetrahidropiran-2-iloxycarbonilo, fur-2-iloxycarbonilo, benzoilmetoxycarbonilo, p-nitrobenciloxycarbonilo, 4-piridilmetoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxycarbonilo, t-butiloxycarbonilo, t-amiloxycarbonilo, difenilmetoxycarbonilo, trifenilmetoxycarbonilo, adamantiloxycarbonilo, 2-benciloxifeniloxycarbonilo, 4-metiltiofeniloxycarbonilo, o tetrahidropiran-2-iloxycarbonilo. Los ésteres farmacéuticamente aceptables preferidos de la invención incluyen ésteres de alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₅₋₇, fenilo, y fenilalquilo(C₁₋₆). Los ésteres más preferidos incluyen ésteres de metilo.

Las amidas representativas farmacéuticamente aceptables de la invención incluyen las derivadas de amoníaco, aminas primarias, alquil C₁₋₆ aminas y secundarias di(alquil C₁₋₆)aminas. Las aminas secundarias incluyen restos de anillo heterocíclico de 5- o 6- miembros o restos de anillo heteroaromático que contienen al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente entre 1 y 2 heteroátomos adicionales. Las amidas preferidas se derivan de amoníaco, alquil C₁₋₃ aminas primarias, y di(alquil C₁₋₂)aminas.

La presente invención incluye dentro de su ámbito profármacos de los compuestos de la presente invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido. En consecuencia, en los procedimientos del tratamiento de la presente invención, el término "administración" comprenderá el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto desvelado específicamente o con un compuesto que no se puede desvelar específicamente, pero que se convierte al compuesto especificado *in vivo* después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", H. Bundgaard, ed., Elsevier, 1985.

Los compuestos de la presente invención son moduladores de Cds1, y como tales, son útiles, solos o en combinación, en el tratamiento de pacientes (humanos y otros mamíferos) que sufren de trastornos o afecciones que se modulan o regulan con Cds1, tales como cáncer. Los compuestos de la presente invención también son útiles como adyuvantes inhibidores de Cds1. Cuando el procedimiento involucra el uso o administración de un adyuvante inhibidor de Cds1, el uso o administración de al menos un compuesto de la presente invención será suficiente.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en las composiciones farmacéuticas para tratar pacientes (seres humanos y otros mamíferos) que sufren de trastornos o afecciones que se modulan o regulan con Cds1, tales como cáncer. Los compuestos de la presente invención, solos o en combinación, son útiles para tratar cáncer en un individuo que lo necesita. Preferentemente, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar un cáncer deficiente en p53. Los tipos de cáncer adecuados para el tratamiento con un compuesto de la presente invención incluyen cánceres del pulmón, próstata, colon, cerebro, cabeza y cuello, mama, estómago, hígado u ovario. Un aspecto adicional de la invención incluye el tratamiento de a estadio tardío, por ejemplo, estadio 3 o estadio 4 del cáncer.

La invención describe compuestos para usar en un procedimiento para tratar un individuo con cáncer, dicho

procedimiento que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención. La invención también proporciona compuestos para usar en un procedimiento para inhibir la actividad de Cds1 en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención.

5

Un objeto de la presente invención es proporcionar un adyuvante inhibidor de Cds1 para usar con la radiación ionizante en el tratamiento de los cánceres.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un adyuvante inhibidor de Cds1 para usar con los agentes quimioterapéuticos que lesionan el ADN en el tratamiento de los cánceres.

10

Otro objeto adicional de la presente invención es proporcionar un adyuvante inhibidor de Cds1 para usar con la radiación ionizante y/o Agentes quimioterapéuticos que lesionan el ADN que promueven la muerte de las células cancerosas lesionadas por tal radiación o agentes quimioterapéuticos.

Otro objeto más de la presente invención es proporcionar un adyuvante inhibidor de Cds1 para usar con radiación ionizante y/o agentes quimioterapéuticos que lesionan el ADN que impiden la apoptosis de las células sanas dañadas por tal radiación o agentes quimioterapéuticos.

15

También es un objeto de la presente invención proporcionar un adyuvante inhibidor de Cds1 para usar con radiación ionizante y/o agentes quimioterapéuticos que lesionan el ADN que promueven en un paciente la muerte de células cancerosas e impiden la apoptosis de las células sanas dañadas por tal radiación o agentes quimioterapéuticos.

20

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un adyuvante inhibidor de Cds1 para usar con radiación ionizante y/o agentes quimioterapéuticos que lesionan el ADN en el tratamiento de células cancerosas deficientes en p53.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un adyuvante inhibidor de Cds1 para usar con radiación ionizante y/o agentes quimioterapéuticos que lesionan el ADN que promueven en un paciente la muerte de células cancerosas deficientes en p53 impiden la apoptosis de las células sanas dañadas por tal radiación o agentes quimioterapéuticos.

25

Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos para usar en un procedimiento para el tratamiento del cáncer en un paciente que comprende exponer el cáncer a radiación ionizante y administrar un adyuvante inhibidor de Cds1.

30

Otro objeto de la presente invención es proporcionar compuestos para usar en un procedimiento para el tratamiento del cáncer en un paciente que comprende administrar un agente quimioterapéutico que lesiona el ADN y a adyuvante inhibidor de Cds1.

Aún otro objeto de la presente invención es proporcionar compuestos para usar en un procedimiento para promover en un paciente la muerte de células cancerosas dañadas por la exposición a radiación ionizante y/o por la administración de un agente quimioterapéutico que lesiona el ADN que comprende la etapa de administrar un adyuvante inhibidor de Cds1 en conjunto con tales terapias.

35

Otro objeto más de la presente invención es proporcionar compuestos para usar en un procedimiento para impedir en un paciente la apoptosis de células sanas dañadas por la exposición a radiación ionizante y/o por la administración de un agente quimioterapéutico que lesiona el ADN que comprende la etapa de administrar un adyuvante inhibidor de Cds1 en conjunto con tales terapias.

40

También es un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos para usar en un procedimiento para promover en un paciente la muerte de células cancerosas e impedir la apoptosis de células sanas dañadas por la exposición a radiación ionizante y/o por la administración de un agente quimioterapéutico que lesiona el ADN que comprende la etapa de administrar un adyuvante inhibidor de Cds1 en conjunto con tales terapias.

45

Otro objeto de la presente invención es proporcionar compuestos para usar en un procedimiento para el tratamiento de células cancerosas deficientes en p53 en un paciente que comprende exponer las células cancerosas a radiación ionizante y/o administrar un agente quimioterapéutico que lesiona el ADN y administrar un adyuvante inhibidor de Cds1.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar compuestos para usar en un procedimiento para promover en un paciente la muerte de células cancerosas deficientes en p53 y para impedir la apoptosis de células sanas dañadas por la exposición a radiación ionizante y/o por la administración de un agente quimioterapéutico que lesiona el ADN que comprende la etapa de administrar un adyuvante inhibidor de Cds1 en conjunto con tales terapias.

50

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para usar en un procedimiento para tratar un individuo que sufre de cáncer, preferentemente que comprende un tumor deficiente en p53, dicho procedimiento que comprende

(a) administrar a dicho individuo una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) y (b) lesionar el ADN de dicho individuo, por ejemplo, por la administración de un tratamiento o agente de lesión del ADN, tales como radiación ionizante o un agente químico que causa daño al ADN. En un aspecto, el tratamiento que lesiona el ADN se proporciona de modo que la administración del compuesto de fórmula (I) proporcione niveles séricos efectivos del compuesto de fórmula (I) durante el tratamiento y 12 horas a 5 días a partir de ese momento, por ejemplo, 1-2 días en adelante. En un aspecto adicional, el procedimiento de tratamiento también incluye la administración de uno o más agentes anticáncer adicionales, para proporcionar en total tres o cuatro (o más) agentes, administrados en una cantidad anticancerosa efectiva. Las terapias múltiples o de combinación pueden permitir el uso de cantidades menores de uno o más los agentes individuales, cuando se compara con la monoterapia, y de este modo se reduce la incidencia o el grado de efectos adversos.

Ejemplos de tales agentes químicos que lesionan el ADN son los compuestos que causan rupturas de la cadena de ADN en forma directa tales como bleomicina. La lesión del ADN también se puede producir con agentes alquilantes tales como hexametilamina, busulfano, carboplatino, carmustina, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, lomustina, mecloretamina, melfalan, procarbazona, estreptozocina o tiotepa, o sus combinaciones. La lesión del ADN también se puede producir indirectamente por los inhibidores de la topoisomerasa tales como etopósido, irinotecano, tenipósido, topotecano, y doxorubicina o con antimetabolitos tales como cladribina, citarabina, floxuridina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, hidroxiaurea, mercaptopurina, metotrexato, pentostatina, tioguanina, y trietretexato. El aumento de los efectos de lesión del ADN y las mejores respuestas terapéuticas se pueden obtener por la combinación de agentes anticáncer tales como los que se ejemplificaron anteriormente.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la presente invención en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente agentes farmacéuticos adicionales. Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar por medio de excipientes farmacéuticos convencionales y técnicas de preparación de compuestos conocidas por los expertos en la técnica de preparar formas de dosificación. Se prevé que los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, rectal, tópica u ocular o por inhalación. Las preparaciones también se pueden diseñar para dar liberación lenta del componente activo. La preparación puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, sachet, viales, polvos, gránulos, pastillas, polvos para reconstitución, preparaciones líquidas, o supositorios. Preferentemente, los compuestos se pueden administrar por infusión intravenosa o administración tópica, pero más preferentemente por administración oral.

Para la administración oral, los compuestos de la invención se pueden proporcionar en la forma de comprimidos o cápsulas, o como una solución, emulsión, o suspensión. Los comprimidos para uso oral pueden incluir el componente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Los rellenos inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metil celulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol, y similares; los excipientes orales líquidos típicos incluyen etanol, glicerol, agua y similares. Almidón, polivinil-pirrolidona, glicolato de almidón sódico, celulosa microcristalina y ácido algínico son agentes desintegrantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, generalmente será estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos se pueden revestir con un material tal como monostearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retardar la absorción en el tracto gastrointestinal o se puede revestir con un revestimiento entérico. Las cápsulas para uso oral incluyen cápsulas de gelatina dura en las que el componente activo se mezcla con un diluyente sólido, semisólido o líquido, y cápsulas de gelatina blanda en las que el componente activo se mezcla con agua, un aceite tal como aceite de maní o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400, o propilenglicol.

Los líquidos para administración oral pueden ser suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes o se pueden presentar como un producto seco para la reconstitución con agua u otros vehículos adecuados antes de usar. Las composiciones de tal líquido pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato de sodio, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y similares); vehículos no acuosos, que incluyen aceites (por ejemplo, aceite de almendra o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua; conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico); agentes humectantes tales como lecitina; y, si es necesario, agentes saborizantes o colorantes.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vías no orales. Las composiciones se pueden formular por administración rectal como un supositorio. Para uso parenteral, que incluye las vías intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, o subcutánea, los compuestos de la invención generalmente se proporcionarán en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas con un pH e isotonicidad apropiados o en aceite aceptable par uso parenteral. Los vehículos acuosos adecuados incluyen la solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Tales formar se presentarán en forma de dosis unitaria tales como ampollas o dispositivos de inyección descartables, en formas de multidosis tales como viales del cual se puede extraer la dosis apropiada, o en una forma sólida o pre-concentrada que se puede usar para preparar una formulación inyectable. Otro modo de administración de los compuestos de la invención puede utilizar un ungüento o una formulación en parche para

afectar la administración transdérmica. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por inhalación, por medio de las vías nasal u oral por el uso de formulación de spray que consiste en el compuesto de la invención y un portador adecuado.

- Las dosis efectivas de los compuestos de la presente invención pueden ser establecidas por procedimientos convencionales. El nivel de dosis específico requerido para cualquier paciente particular dependerá de numerosos factores, que incluyen gravedad de la afección tratada, la vía de administración, y el peso del paciente. Las dosis orales varían de aproximadamente 0,05 a 200 mg/kg, por día, tomadas en 1 a 4 dosis separadas. Algunos compuestos de la invención se pueden dosificar por vía oral en el intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 mg/kg por día, otros se pueden dosificar a ratón de 0,05 a aproximadamente 20 mg/kg por día, mientras que otros más se pueden dosificar a razón de 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg por día. Las dosis de infusión pueden variar de aproximadamente 1 a 1000 mg/kg/min de inhibidor, se mezclan con un portador farmacéutico durante un período que varía de varios minutos a varios días. Para la administración tópica de compuestos de la presente invención se puede mezclar con un portador farmacéutico con una concentración de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10% de fármaco a vehículo.
- Los procedimientos son conocidos en la técnica para determinar dosis efectivas para fines terapéuticos y profilácticos para las composiciones farmacéuticas o las combinaciones farmacológicas de la presente invención, se formulan o no en la misma composición. Para fines terapéuticos, "dosis efectiva" o "cantidad efectiva" se refieren a la cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que induce la respuesta biológica o médica en un sistema de tejido, animal o humano que es buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina, u otro médico clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno tratado. Para fines profilácticos (es decir, inhibición del inicio o progresión de un trastorno), el término "dosis efectiva" o "cantidad efectiva" se refieren a la cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que inhibe en un individuo el inicio o progresión de una enfermedad, lo que es buscado por un investigador, veterinario, doctor en medicina, u otro médico clínico, el retraso de tal trastorno está mediado, al menos en parte, por la modulación de Cds1. En consecuencia, la presente invención proporciona combinaciones de dos o más fármacos en las que, por ejemplo, (a) cada fármaco se administra en una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva independiente; (b) al menos un fármaco en la combinación se administra en una cantidad que es sub-terapéutica o sub-profiláctica si se administra sola, pero es terapéutica o profiláctica cuando se administra en combinación con el segundo fármacos o adicionales de acuerdo con la invención; o (c) ambos fármacos se administran en una cantidad que es sub-terapéutica o sub-profiláctica si se administra sola, pero es terapéutica o profiláctica cuando se administra en conjunto. Las combinaciones de tres o más fármacos son análogamente posibles. Los procedimientos de la terapia de combinación incluyen la co-administración de una formulación única que contiene todos los agentes activos, administración esencialmente contemporánea de más de una formulación; y administración de dos o más agentes activos formulados de modo separado.

35 **Ejemplos**

Detalles experimentales generales:

Los espectros RMN se obtuvieron en un espectrómetro modelo Bruker DPX400 (400 MHz) o DPX500 (500 MHz). El formato de los siguiente datos de ^1H RMN es: desplazamiento químico en ppm campo abajo de la referencia de tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento J en Hz, integración).

- Los espectros de masa se obtuvieron en un Agilent serie 1100 MSD por medio de ionización por electroaspersión (ESI) en modo positivo o negativo indicado.

Los tiempos de retención de HPLC se informan en minutos, por medio de los procedimientos y las condiciones que se informan a continuación.

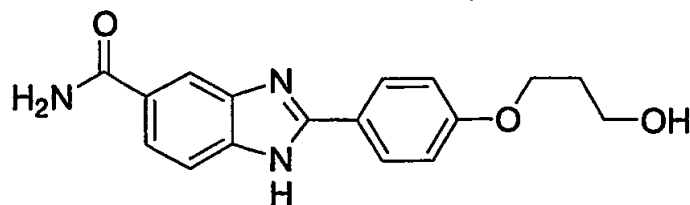
Instrumento	Agilent HP-1100
Solvente:	$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/0,05\% \text{ TFA}$
Temperatura	30°C
Longitud de onda	Dual detección at 220 n y 254 n

- Procedimiento A: Columna Chromolith SpeedRod (6 μm , 4,6 x 50 mm) a 5 ml/min con un aumento de gradiente lineal de 3 minutos de 15% H_2O a 99% H_2O .

Procedimiento B: Columna Xterra RP18 (3,5 μm , 4,6 x 100 mm) a 1 ml/min con un aumento de gradiente lineal de 14 minutos de 1% de H_2O a 99% de H_2O .

Procedimiento C: Columna Xterra RP18 (3,5 μ m, 4,6 x 100 mm) a 1 ml/min con un aumento de gradiente lineal de 10 minutos de 1% de H₂O a 99% de H₂O.

Ejemplo 1; Amida del ácido 2-[4-(3-hidroxi-propoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

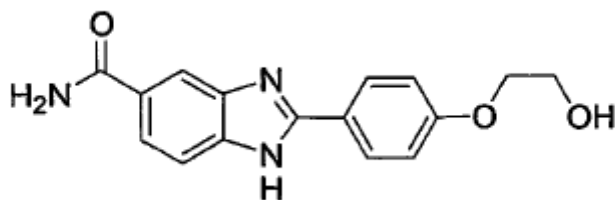


5 A. 4-(3-hidroxi-propoxi)-benzaldehído. A una solución de 4-hidroxibenzaldehído (2,0 g, 16,4 mmol) y K₂CO₃ (3,9 g, 27,8 mmol) en DMF (20 ml) se añadió 3-bromopropanol (1,8 ml, 19,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (ta) durante 16 h, se diluyó con H₂O (60 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1 N (2x), H₂O (1x), y salmuera (1x). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar 3,2 g (89%) de un aceite amarillo. Este material bruto se usó sin purificación adicional en la próxima etapa. HPLC (Procedimiento A): R_t = 0,54. MS (ESI+): masa calculada para C₁₀H₁₂O₃, 180,08; m/z encontrada 181,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 9,88 (s, 1 H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,21 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,89-3,86 (m, 2H), 2,06-2,12 (m, 2H).

10 B. Ácido 2-[4-(3-hidroxi-propoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico. A una solución de 4-(3-hidroxi-propoxi)-benzaldehído (0,38 g, 2,1 mmol) y ácido 3,4-diaminobenzoico (0,29 g, 1,9 mmol) en DMF (7 ml) se añadió Na₂S₂O₅ (0,47 g, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se filtró, se lavó con DMF. Esta solución resultante se usó inmediatamente en la próxima etapa.

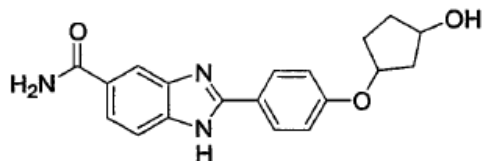
15 C. Amida del ácido 2-[4-(3-hidroxi-propoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico. A una solución de ácido 22-[4-(3-hidroxi-propoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (0,95 mmol) en DMF (10 ml) se añadió HOBt (0,26 g, 1,92 mmol) y 1,3-diisopropilcarbodiimida (0,15 ml, 0,95 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 min. Mientras tanto, la resina amida Rink (0,52 g, 0,32 mmol) se trató con 20% de piperidina en DMF (6 ml) durante 15 min. La resina después se lavó sucesivamente con DMF (50 ml), metanol (50 ml), CH₂Cl₂ (50 ml), y más DMF (50 ml). Después de este lavado final, la solución de éster activado se vertió en un recipiente de cartucho que contiene la resina, y la mezcla se agitó en un agitador orbital durante 18 h. Después de la filtración, la resina se lavó con DMF (50 ml), THF (50 ml), metanol (50 ml) y CH₂Cl₂ (50 ml). La resina se trató con 20% de TFA en CH₂Cl₂ con 3% de trietilsilano (15 ml) durante 45 min. La filtración y el lavado con CH₂Cl₂ proporcionaron una solución que se concentró azeotrópicamente con tolueno para proporcionar el producto bruto como un residuo marrón. La purificación adicional mediante HPLC de fase inversa (C18; H₂O/CH₃CN/0,01 % de TFA) proporcionó 40 mg (14%) del producto del título. HPLC (Procedimiento C): R_t = 4,10. MS (ESI+): masa calculada para C₁₇H₁₇N₃O₃, 311,34; m/z encontrada 312,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 8,28 (s, 1 H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,26 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,35 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,08-2,02 (m, 2H).

Ejemplo 2; Amida del ácido 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



35 Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, por la sustitución de bromoetanol con bromopropanol. HPLC (Procedimiento C): R_t = 3,91. MS (ESI+): masa calculada para C₁₆H₁₅N₃O₃, 297,11; m/z encontrada 298,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 8,17 (s, 1H), 8,00 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 4,7 Hz, 2H).

Ejemplo 3; Amida del ácido 2-[4-(3-hidroxi-ciclopentiloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

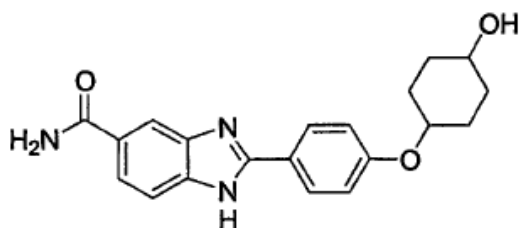


A. 4-(3-hidroxi-ciclopentiloxi)-benzaldehído. Una solución de Ph_3P (1,3 g, 5,0 mmol) y DIAD (1,0 g, 5,0 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) se enfrió a 0°C . Después de agitar durante 15 min, se añadió 1,3- ciclopentanodiol (0,5 g, 5,0 mmol), seguido por 4-hidroxi-benzaldehído (0,6 g, 5,0 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 48 h, posteriormente se diluyó con NaHCO_3 acuoso sat (40 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x, 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna flash (60% de EtOAc en hexanos) produjo el aldehído deseado como un aceite amarillo translúcido (0,4 g, 37%). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 9,88 (s, 1 H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,93-4,89 (m, 1 H), 4,42-4,38 (m, 1 H), 2,15-1,91 (m, 6H).

B. Ácido 2-[4-(3-hidroxi-ciclopentiloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico. A una solución del aldehído (0,4 g, 1,7 mmol) y ácido 3,4-diaminobenzoico (0,3 g, 1,7 mmol) en DMF (9 ml) se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (0,4 g, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 12 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se filtró y lavó con DMF adicional (5 ml). Esta solución resultante se usó inmediatamente en la próxima etapa.

C. Amida del ácido 2-[4-(3-hidroxi-ciclopentiloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico. A una solución de ácido 2-[4-(3-hidroxi-ciclopentiloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (1,7 mmol) en DMF (6 (6 mmol) se añadió HOBt (0,5 g, 3,4 mmol) y 1,3-diisopropilcarbodiimida (0,2 ml, 1,7 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 min. Mientras tanto, la resina de amida Rink (1,9 g, 1,1 mmol) se trató con 20% de piperidina en DMF (6 ml) durante 15 min. La resina posteriormente se lavó sucesivamente con DMF (50 ml), metanol (50 ml), CH_2Cl_2 (50 ml), y más DMF (50 ml). La solución de éster activado se vertió en un recipiente de cartucho que contiene la resina, y la mezcla se agitó en un agitador orbital durante 18 h. Después de la filtración, la resina se lavó con DMF (50 ml), THF (50 ml), metanol (50 ml) y CH_2Cl_2 (50 ml). La resina se trató con 20% TFA en CH_2Cl_2 con 3% de trietilsilano (8 ml) durante 1 h. La filtración y el lavado con CH_2Cl_2 proporcionaron una solución que se concentró azeotrópicamente con tolueno para proporcionar el producto bruto como un residuo marrón. La purificación adicional mediante HPLC de fase inversa (C_{18} ; $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}/0,01\%$ de TFA) proporcionó 130 mg (23%) del producto del título. HPLC (Procedimiento A): $\text{RtR} = 0,42$. MS (ESI+): masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$, 337,14; m/z encontrada 338,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 8,17 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 7,94 (dd, J = 1,5, 8,6 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,88-4,85 (m, 1 H), 4,25-4,21 (m, 1 H), 2,39-2,33 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 1 H), 1,94-1,81 (m, 1 H), 1,76-1,73 (m, 1 H), 1,73-1,69 (m, 2H), 1,0 (d, J = 6,5 Hz, 1H).

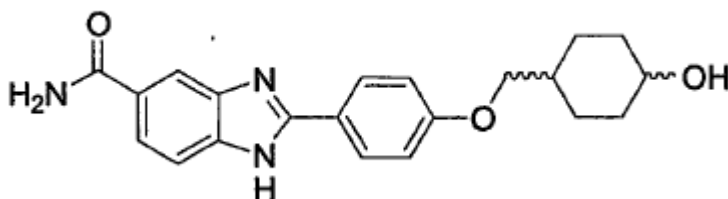
Ejemplo 4; Amida del ácido 2-[4-(4-hidroxi-ciclohexiloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 3, por la sustitución de 1,4-ciclohexanodiol con 1,3-ciclopentanodiol. HPLC (Procedimiento C): $\text{Rt} = 4,98$. MS (ESI+): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$, 351,16; m/z encontrada 352,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 8,12 (s, 1H), 7,99-7,96 (m, 2H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,10 (t, J = 9,3 Hz, 2 H), 4,53-4,41 (m, 1 H), 3,68-3,62 (m, 1 H), 2,08-2,05 (m, 1 H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,68-1,64 (m, 3H), 1,51-1,48 (m, 1 H), 1,41-1,39 (m, 1 H), 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 1 H).

Ejemplo 5a; Amida del ácido cis-2-[4-(4-hidroxi-ciclohexilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.

Ejemplo 5b; Amida del ácido trans-2-[4-(4-hidroxi-ciclohexilmetoxi)-fenil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico.



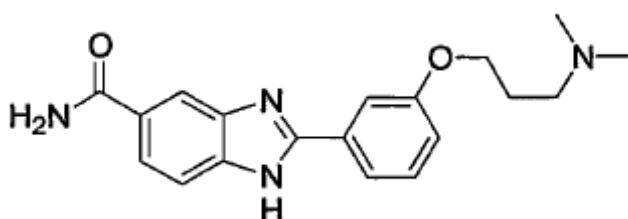
A. Etil éster del ácido 4-(ter-Butil-dimetil-silanilo)-ciclohexanocarboxílico. A una solución de cloruro de ter-butildimetilsililo (10,6 g, 70 mmol) e imidazol (9,9 g, 145 mmol) en DMF (20 ml) se añadió etil éster del ácido 4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico (9,4 ml, 58 mmol). La mezcla se agitó a 35°C durante 12 h, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con H₂O (3x), se secó (Na₂SO₄), y concentró. El sólido blanco resultante se aisló con rendimiento cuantitativo (16,6 g) y se usó en la etapa próxima sin purificación.

B. [4-(ter-Butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]-metanol. A una solución de LiAlH₄ (1 M en THF, 87 ml, 87 mmol) en THF (400 ml) se añadió etil éster del ácido 4-(ter-butildimetil-silanilo)-ciclohexanocarboxílico (16,6 g, 58 mmol). La mezcla se agitó a 70°C durante 5 h, posteriormente se enfrió a 0°C, se diluyó con H₂O (3,4 ml), y se dejó calentar a ta. La mezcla posteriormente se enfrió de nuevo, se trató con 10% de NaOH acuoso (3,4 ml), se dejó calentar a ta, se agitó durante 15 min, se enfrió a 0°C, y se inactivó con H₂O (10 ml). Después de 72 h de agitación a ta, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra diatomácea, se lavó completamente con Et₂O. El filtrado se concentró para producir un aceite amarillo pálido. La cromatografía en columna flash (60% EtOAc en hexanos) proporcionó los isómeros cis y trans separados del producto deseado como aceites incoloros (combinado 14,2 g, 86%). Isómero trans: ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 3,96-3,93 (m, 1 H), 3,31 ((d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,46-1,35 (m, 7H), 0,86 (s, 9H). Isómero cis: ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 3,54-3,47 (m, 1 H), 3,28 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,85-1,80 (m, 2H), 1,76-1,71 (m, 2H), 1,37-1,28 (m, 1 H), 1,26-1,18 (m, 2H), 0,96-0,88 (m, 2H), 0,83 (s, 9H).

C. 4-[4-(ter-Butil-dimetil-silanilo)-ciclohexilmetoxil]-benzaldehído. Una solución de Ph₃P (0,6 g, 2,2 mmol) y DIAD (0,5 g, 2,2 mmol) en CH₂Cl₂ (7 ml) se enfrió a 0°C. Después de agitar durante 15 min, se añadió [4-(ter-butildimetil-silanilo)-ciclohexil]-metanol (cis y trans se corren separado con 0,5 g, 2,0 mmol), seguido por 4-hidroxi-benzaldehído (0,3 g, 2,2 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 24 h, posteriormente se diluyó con NaOH 1 N (25 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x, 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y concentraron. La purificación por cromatografía en columna flash (40% de EtOAc en hexanos) produjo los aldehídos cis y trans separados (54% para ambas reacciones cis y trans). Isómero trans: ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) 9,76 (s, 1 H), 7,79 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,99-3,96 (m, 1 H), 3,84 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,26-3,24 (m, 1 H), 1,81-1,74 (m, 1 H), 1,68-1,63 (m, 1 H), 1,57-1,53 (m, 1H), 1,50-1,44 (m, 1H), 0,85 (s, 9H). Isómero cis: ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 9,74 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,82 (d, J = 6,5 Hz, 2H) 3,58-3,52 (m, 1 H), 1,88-1,82 (m, 4H), 1,73-1,65 (m, 1 H), 1,31-1,23 (m, 2H), 1,15-1,06 (m, 2H), 0,82 (s, 9H).

D. Amida del ácido 2-[4-(4-hidroxi-ciclohexilmetoxi)-fenil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico. A una solución de 4-[4-(ter-butildimetil-silanilo)-ciclohexilmetoxil]-benzaldehído (0,10 g, 0,29 mmol) y 3,4-diaminobenzamida (0,04 g, 0,29 mmol) en DMF (1 ml) se añadió Na₂S₂O₅ (0,07 g, 0,37 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 12 h. La mezcla se enfrió a rt, se filtró y purificó por HPLC de fase inversa (C18; H₂O/CH₃CN/0,01% TFA). Las condiciones de HPLC ácidas extrajeron el grupo protector sililo para proporcionar los productos cis (5%) y trans (2%) como sales de TFA. Isómero trans: HPLC (Procedimiento C): R_t = 5,00. MS (ESI+): masa calculada para C₂₁H₂₃N₃O₃, 365,17; m/z encontrada 366,5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 8,20-8,19 (m, 1 H), 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,97 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,19-7,16 (m, 2H), 3,92 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,90-3,88 (m, 1 H), 1,90-1,80 (m, 1 H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,62-1,50 (m, 6H). Isómero cis: HPLC (Procedimiento C): R_t = 5,24. MS (ESI+): masa calculada para C₂₁H₂₃N₃O₃, 365,17; m/z encontrada 366,5 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 8,19-8,18 (m, 1 H), 8,15 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,13-8,11 (m, 1 H), 7,91 (dd, J = 1,5, 8,5 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,43 (br s, 1 H), 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,91 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,91-1,81 (m, 4H), 1,74-1,66 (m, 1 H), 1,23-1,03 (m, 4H).

Ejemplo 6; 2-[3-(3-Dimetilamino-propoxi)-fenil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico.

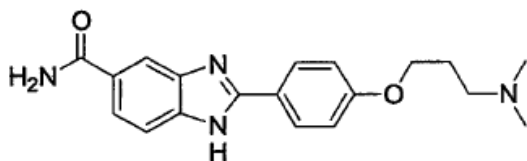


A. 3-(3-Dimetilamino-propoxi)-benzaldehído. A 0°C la solución de Ph_3P (3,2 g, 12 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (2,4 ml, 12 mmol). Esta solución se agitó a 0°C durante 15 min antes de la adición de 3-hidroxibenzaldehído (1,5 g, 12 mmol), 3-dimetilamino-1-propanol (1,5 ml, 12 mmol), y CH_2Cl_2 (15 ml). La mezcla se dejó calentar a ta, se agitó durante 16 h y posteriormente se extrajo con HCl 1 N (3x). Las fases acuosas combinadas se trataron con K_2CO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 (4x). Las fase orgánicas se combinaron, secaron (Na_2SO_4), y concentraron. La purificación a través de la cromatografía en columna flash (1% de NH_3 sat en metanol/9% metanol/90% CH_2Cl_2) proporcionó 0,85 g (34%) del aldehído. HPLC (Procedimiento A): $R_t = 0,28$. MS (ESI+): masa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$, 207,13; m/z encontrada 208,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 9,94 (s, 1 H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,43-7,42 (m, 1 H), 7,25-7,21 (m, 1 H), 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,02-1,95 (m, 2H).

B. Ácido 2-[3-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5- carboxílico. A una solución del aldehído (0,28 g, 1,4 mmol) y ácido 3,4-diaminobenzoico (0,19 g, 1,2 mmol) en DMF (3 ml) se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (0,31 g, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 6 h. La mezcla se enfrió a ta, se filtró y lavó con DMF (5 ml). Esta solución resultante se usó inmediatamente en la próxima etapa.

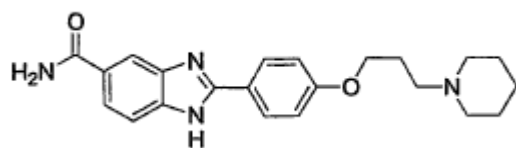
C. Amida del ácido 2-[3-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico. A una solución de ácido 2-[3-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (1,2 mmol) en DMF (8 (8 mmol) se añadió CDI (0,5 g, 3,1 mmol). Después de 30 min, se añadió $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (0,6 g, 6,2 mmol) y la solución se agitó durante 16 h adicionales. La suspensión se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (C18; $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}/0,01\%$ de TFA) para dar 56 mg (13%) del producto del título. HPLC (Procedimiento B): $R_t = 5,50$. MS (ESI+): masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$, 338,17; m/z encontrada 339,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 8,19 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71-7,70 (m, 1H), 7,69-7,67 (m, 1 H), 7,65-7,62 (m, 1 H), 7,51-7,48 (m, 1 H), 7,19-7,17 (m, 1 H), 4,17 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,88 (s, 6H), 2,23-2,19 (m, 2H).

Ejemplo 7; 2-[4-(3-Dimetilamino-propoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



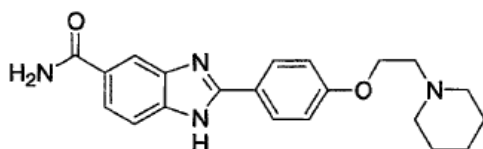
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 6, por la sustitución de 4-hidroxibenzaldehído con 3-hidroxibenzaldehído. HPLC (Procedimiento A): $R_t = 0,20$. MS (ESI+): masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$, 338,17; m/z encontrada 339,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 8,28 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,31-3,27 (m, 2H), 2,86 (s, 6H), 2,22-2,17 (m, 2H).

Ejemplo 8; Amida del ácido 2-[4-(3-Piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 6, por la sustitución de 1-piperidinepropanol con 3-dimetilamino-1-propanol y 4-hidroxibenzaldehído con 3-hidroxibenzaldehído. HPLC (Procedimiento B): $R_t = 5,66$. MS (ESI+): masa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$, 378,21; m/z encontrada 379,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 8,17 (s, 1 H), 8,03 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,16 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,54-3,51 (br d, 2H), 3,26-3,23 (m, 2H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,24-2,17 (m, 2H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,79-1,64 (m, 3H), 1,50-1,40 (m, 1 H).

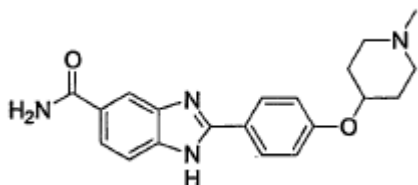
Ejemplo 9; 2-[4-(2-Piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 6, por la sustitución de 1-piperidineetanol con 3-dimetilamino-1-propanol y 4-hidroxibenzaldehído con 3-hidroxibenzaldehído. HPLC

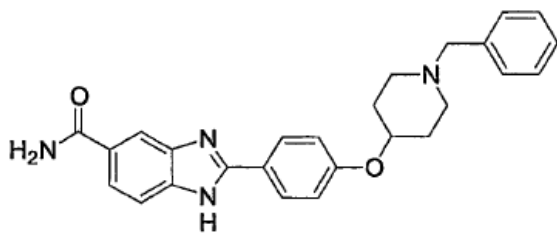
(Procedimiento B): $R_t = 5,54$. MS (ESI+): masa calculada para $C_{21}H_{24}N_4O_2$, 364,19; m/z encontrada 365,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8,27 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,01 (d, J = 10,7 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 10,7 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,54-4,51 (m, 2H), 3,68-3,60 (m, 4H), 3,14-3,08 (m, 2H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 3H), 1,56-1,48 (m, 1 H).

5 Ejemplo 10; Amida del ácido 2-[4-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



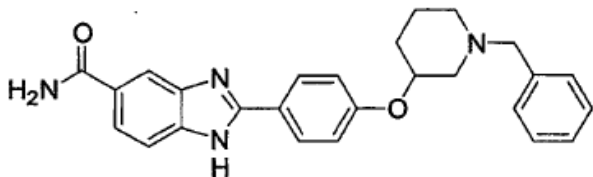
10 Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 6, por la sustitución de 4- hidroximetilpiperidina con 3-dimetilamino-1-propanol y 4-hidroxibenzaldehído con 3-hidroxibenzaldehído. HPLC (Procedimiento B): $R_t = 5,43$. MS (ESI+): masa calculada para $C_{20}H_{22}N_4O_2$, 350,17; m/z encontrada 351,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 8,17 (s, 1 H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,69-7,20 (m, 2H), 3,57-3,54 (m, 1 H), 3,37-3,35 (m, 1 H), 3,28-3,23 (m, 2H), 3,13-3,10 (m, 1 H), 2,84 (s, 3H), 2,40-2,37 (m, 1 H), 2,20-2,17 (m, 1 H), 2,12-2,05 (m, 1 H), 1,95-1,85 (m, 1 H).

Ejemplo 11; Amida del ácido 2-[4-(1-bencil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



15 Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 6, por la sustitución de 1-bencilo-4-hidroxipiperidina con 3-dimetilamino-1-propanol y 4-hidroxibenzaldehído con 3-hidroxibenzaldehído. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 4,19$. MS (ESI+): masa calculada para $C_{26}H_{26}N_4O_2$, 426,21; m/z encontrada 427,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,05 (br s, 1 H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,51-7,50 (m, 1 H), 7,28-7,18 (m, 5H), 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,48-4,45 (m, 1 H), 3,55 (br s, 2H), 2,79-2,70 (m, 2H), 2,43-2,36 (m, 2H), 2,00-1,94 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H).

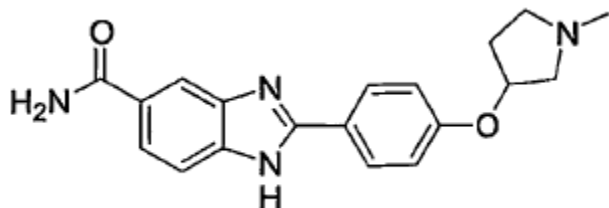
Ejemplo 12; Amida del ácido 2-[4-(1-bencil-piperidin-3-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



25 Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 6, por la sustitución de 1-bencilo-3-hidroxipiperidina con 3-dimetilamino-1-propanol y 4-hidroxibenzaldehído con 3-hidroxibenzaldehído. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 4,18$. MS (ESI+): masa calculada para $C_{26}H_{26}N_4O_2$, 426,21; m/z encontrada 427,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 8,27 (s, 1H), 8,15-8,12 (m, 2H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,31-7,29 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,25-7,24 (m, 1H), 4,75-4,71 (m, 1 H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,37 (br s, 1H), 4,19 (br s, 1H), 3,69-3,53 (m, 1H), 3,59-3,56 (m, 1H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,27-2,05 (m, 3H), 1,95-1,87 (m, 1H).

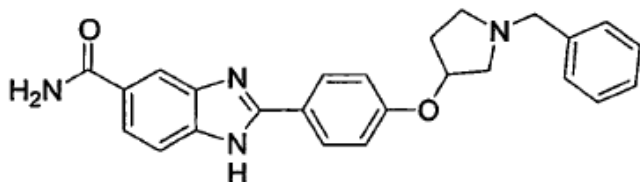
30

Ejemplo 13; Amida del ácido 2-[4-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



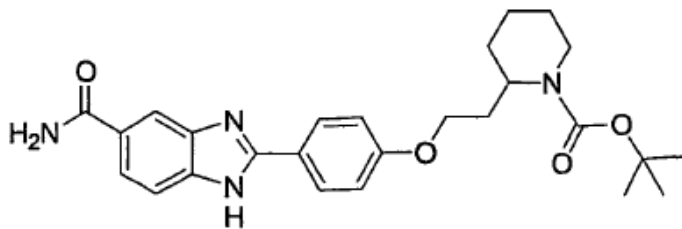
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 6, por la sustitución de 1-metil-pirrolidin-3-ol con 3-dimetilamino-1-propanol y 4-hidroxibenzaldehído con 3-hidroxibenzaldehído. HPLC (Procedimiento A): $R_t = 0,19$. MS (ESI⁺): masa calculada para $C_{19}H_{20}N_4O_2$, 336,16; m/z encontrada 337,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 8,17 (s, 1H), 8,17-8,04 (m, 2H), 7,93 (dd, J = 1,6, 8,6 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,29-5,23 (m, 1H), 3,94-3,63 (m, 2H), 3,50-3,13 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,75-2,56 (m, 1 H), 2,38-2,13 (m, 1 H).

Ejemplo 14; Amida del ácido 2-[4-(1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 6, por la sustitución de 1-bencil-pirrolidin-3-ol con 3-dimetilamino-1-propanol y 4-hidroxibenzaldehído con 3-hidroxibenzaldehído. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 4,60$. MS (ESI⁺): masa calculada para $C_{25}H_{24}N_4O_2$, 412,19; m/z encontrada 413,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 8,17 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,46-7,45 (m, 2H), 7,40-7,39 (m, 3H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,28 (br s, 1 H), 4,41 (s, 2H), 3,75-3,31 (m, 4H), 2,76-2,37 (m, 1 H), 2,36-2,18 (m, 1 H).

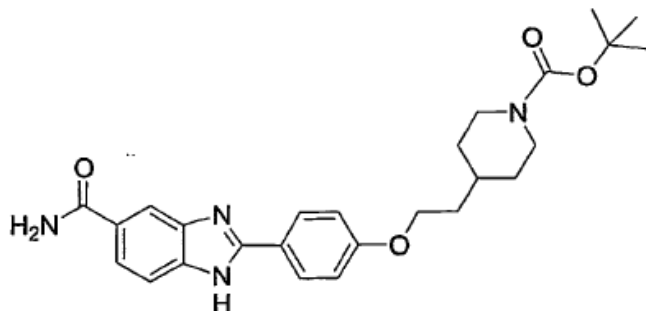
Ejemplo 15; ter-Butil éster del ácido 2-[2-[4-(5-carbamoil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoxi]-etil]-piperidin-1-carboxílico



A. ter-Butil éster del ácido 2-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-carboxílico. A una solución helada de 2-piperidinetanol (3,0 g, 23 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió lentamente una solución de di-ter-butil-dicarbonato (5,3 ml, 23 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml). Después de agitar a ta durante 16 h, la solución se lavó con NaOH 1 N (1x), H₂O (2x) y salmuera (1x). El secado sobre Na₂SO₄ y concentración proporcionó el producto bruto como un aceite amarillo pálido que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 4,32-4,29 (m, 1H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,49-3,46 (m, 2H), 2,83-2,75 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,65-1,56 (m, 5H), 1,42 (s, 9H), 1,35-1,30 (m, 1H).

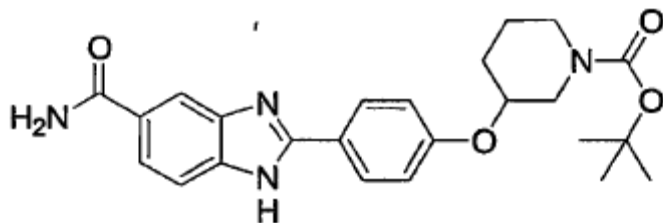
B. ter-Butil éster del ácido 2-[2-[4-(5-Carbamoil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoxi]-etil]-piperidin-1-carboxílico. Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 6, por la sustitución de ter-butil éster del ácido 2-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-carboxílico con dimetilaminopropanol y 4-hidroxibenzaldehído con 3-hidroxibenzaldehído. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 5,54$. MS (ESI⁺): masa calculada para $C_{26}H_{32}N_4O_4$, 464,24; m/z encontrada 465,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 8,04 (br s, 1H), 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51 (br s, 1H), 6,98 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,46-4,44 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,90-3,88 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 1 H), 2,23-2,18 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,57-1,53 (m, 5H), 1,32-1,05 (m, 10H).

Ejemplo 16; ter-Butil éster del ácido 4-{2-[4-(5-Carbamoil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoxi]-etil}-piperidin-1-carboxílico.



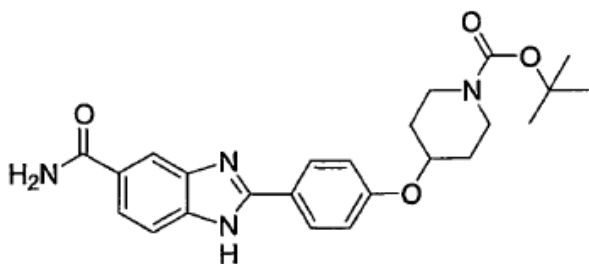
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 15, por la sustitución de 4-piperidinetanol con 2-piperidinetanol. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 5,61$. MS (ESI+): masa calculada para $C_{26}H_{32}N_4O_4$ 464,24; m/z encontrada 465,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 8,06 (br s, 1H), 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52 (br s, 1H), 6,98 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,00-3,95 (m, 2H), 2,67 (br s, 2H), 1,68-1,62 (m, 5H), 1,35 (s, 9H), 1,12-1,02 (m, 2H).

Ejemplo 17; ter-Butil éster del ácido 3-[4-(5-Carbamoil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico



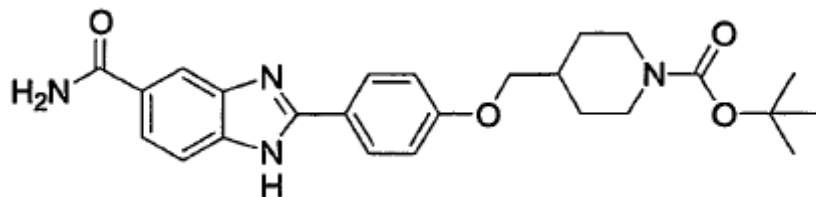
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 15, por la sustitución de 3-hidroxipiperidina con 3-dimetilamino-1-propanol. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 5,20$. MS (ESI+): masa calculada para $C_{24}H_{28}N_4O_4$, 436,21; m/z encontrada 437,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 8,19 (s, 1H), 8,03-8,02 (m, 2H), 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,53 (br s, 1H), 3,85 (br s, 1H), 3,64 (br s, 1H), 3,46-3,35 (m, 2H), 3,17-3,07 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 3H), 1,50-1,47 (m, 1H), 1,37 (m, 3H), 1,18 (br s, 5H).

Ejemplo 18; ter-Butil éster del ácido 4-[4-(5-Carbamoil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico.



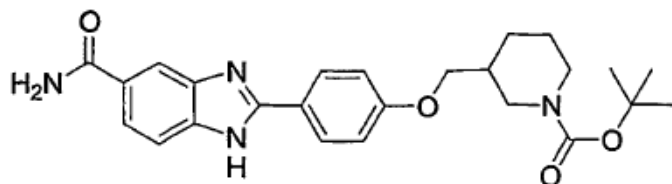
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 15, por la sustitución de ter-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico con 3-dimetilamino-1-propanol y 4-hidroxibenzaldehído con 3-hidroxibenzaldehído. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 5,29$. MS (ESI+): masa calculada para $C_{24}H_{22}N_4O_4$, 436,52; m/z encontrada 437,5 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $DMSO-d_6$): 8,14-8,10 (m, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 1,5, 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 4,72-4,68 (m, 1H), 3,72-3,68 (m, 2H), 3,36-3,21 (m, 2H), 1,98-1,95 (m, 2H), 1,58-1,55 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Ejemplo 19; ter-Butil éster del ácido 4-[4-(5-Carbamoil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoximetil]-piperidin-1-carboxílico



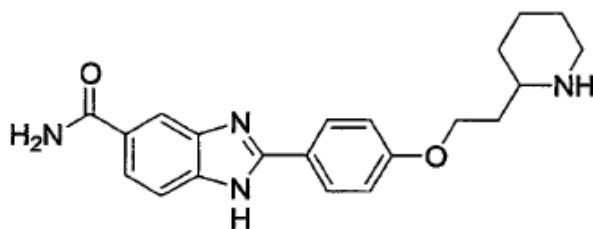
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 15, por la sustitución de ter-butil éster del ácido 4-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico con 3-dimetilamino-1-propanol y 4-hidroxibenzaldehído con 3-hidroxibenzaldehído. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 6,59$. MS (ESI+): masa calculada para $C_{25}H_{30}N_4O_4$, 450,54; m/z encontrada 451,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 8,18 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 8,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,86 (dd, $J = 1,6, 8,5$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,9$, 2H), 4,16 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 3,96 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,93-2,75 (m, 2H), 2,05-2,03 (m, 1H), 1,87 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 1,47 (m, 9H), 1,35-1,28 (m, 2H).

Ejemplo 20; ter-Butil éster del ácido 3-[4-(5-Carbamoil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoximetil]-piperidin-1-carboxílico.



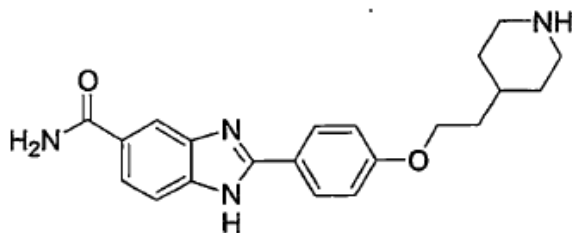
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 15, por la sustitución de ter-butil éster del ácido 3-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico con 3-dimetilamino-1-propanol y 4-hidroxibenzaldehído con 3-hidroxibenzaldehído. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 5,61$. MS (ESI+): masa calculada para $C_{25}H_{30}N_4O_4$, 450,54; m/z encontrada 451,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) 8,15 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H) 7,80 (dd, $J = 1,5, 8,5$ Hz, 1H), 7,62-7,61 (m, 1 1H), 7,11 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 4,17-3,76 (m, 1H), 4,00-3,92 (m, 3H), 3,12-2,81 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 1 H), 1,77-1,69 (m, 1H), 1,56-1,31 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Ejemplo 21; Amida del ácido 2-[4-(2-Piperidin-2-il-etoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



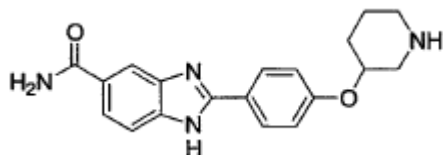
A una solución helada de ter-butil éster del ácido 2-[2-[4-(5-carbamoyl-1H-benzimidazol-2-il)-fenoxi]-etil]-piperidin-1-carboxílico (0,65 g, 1,4 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) se añadió lentamente TFA (3,8 ml). La solución se agitó y se calentó gradualmente a ta durante 2 h. Se extrajo el solvente total por medio del azeótropo tolueno para proporcionar los 0,68 g (100%) del producto como un sólido amarillo. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 3,87$. MS (ESI+): masa calculada para $C_{21}H_{24}N_4O_2$, 364,19; m/z encontrada 365,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,20 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,23-4,19 (m, 2H), 3,31-3,28 (m, 2H), 3,03-2,89 (m, 1H), 2,17-2,11 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,64-1,44 (m, 3H).

Ejemplo 22; Amida del ácido 2-[4-(2-Piperidin-4-il-etoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



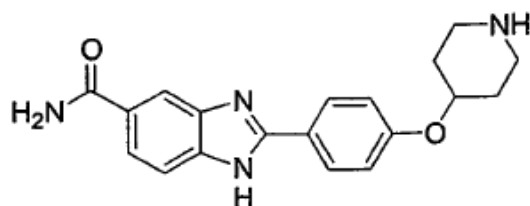
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 21, por la sustitución de ter-butil éster del ácido 4-{2-[4-(5-carbamoyl-1H-benzimidazol-2-il)-fenoxi]-etil}-piperidin-1-carboxílico con ter-butil éster del ácido 2-{2-[4-(5-carbamoyl-1H-benzimidazol-2-il)-fenoxi]-etil}-piperidin-1-carboxílico. HPLC (Procedimiento C): R_t = 3,94. MS (ESI+): masa calculada para $C_{21}H_{24}N_4O_2$, 364,19; m/z encontrada 365,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 8,19 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,15-4,11 (m, 2H), 3,32-3,24 (m, 2H), 2,95-2,88 (m, 2H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,81-1,75 (m, 2H), 1,45-1,36 (m, 2H).

Ejemplo 23; Amida del ácido 2-[4-(Piperidin-3-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



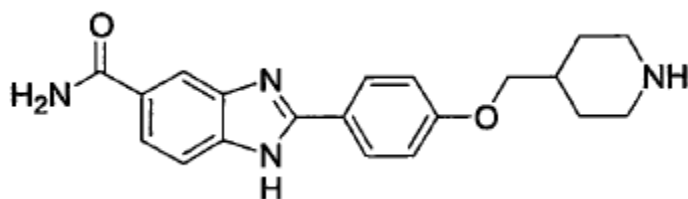
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 21, por la sustitución de ter-butil éster del ácido 3-[4-(5-carbamoyl-1H-benzimidazol-2-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico con ter-butil éster del ácido 2-{2-[4-(5-carbamoyl-1H-benzimidazol-2-il)-fenoxi]-etil}-piperidin-1-carboxílico. HPLC (Procedimiento C): R_t = 3,68. MS (ESI+): masa calculada para $C_{19}H_{20}N_4O_2$, 336,16; m/z encontrada 337,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,11 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,39-4,35 (m, 1H), 3,10-3,06 (m, 1H), 2,78-2,67 (m, 3H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 1H), 1,55-1,46 (m, 1 H).

Ejemplo 24; Amida del ácido 2-[4-(Piperidin-4-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



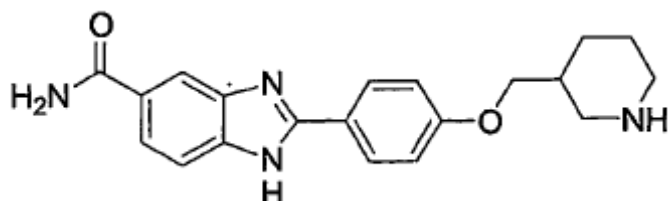
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplos 6 y 21, por la sustitución de ter-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico con 3-dimetilamino-1-propanol y 4-hidroxibenzaldehído con 3-hidroxibenzaldehído. HPLC (Procedimiento C): R_t = 3,69. MS(ESI+): masa calculada para $C_{19}H_{20}N_4O_2$, 336,40; m/z encontrada 337,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 8,30 (s, 1H), 8,17-8,14 (m, 2H), 8,09 (dd, J = 1,5, 8,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,96-4,93 (m, 1H), 3,47-3,33 (m, 2H), 3,32-3,24 (m, 2H), 2,26-2,23 (m, 2H), 2,1-2,08 (m, 2H).

Ejemplo 25; Amida del ácido 2-[4-(Piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



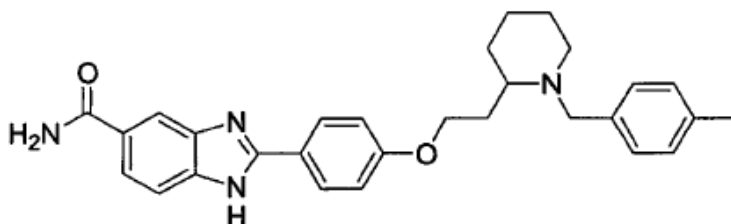
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplos 6 y 21, por la sustitución de *tert*-butil éster del ácido 4-hidroximetilpiperidin-1-carboxílico con 3-dimetilamino-1-propanol y 4-hidroxibenzaldehído con 3-hidroxibenzaldehído. HPLC (Procedimiento C): $R_t=4,15$, MS(ESI+): masa calculada para $C_{20}H_{22}N_4O_2$, 350,42; m/z encontrada 351,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,20 (s, 1H), 8,0₅₋₇,98 (m, 3H), 7,74 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,98 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,38 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 2,98 (t, $J = 12,7$ Hz, 2H), 2,20-2,04 (m, 1 H), 2,02 (d, $J = 14,6$ Hz, 2H), 1,58-1,55 (m, 2H).

Ejemplo 26; 2-[4-(Piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



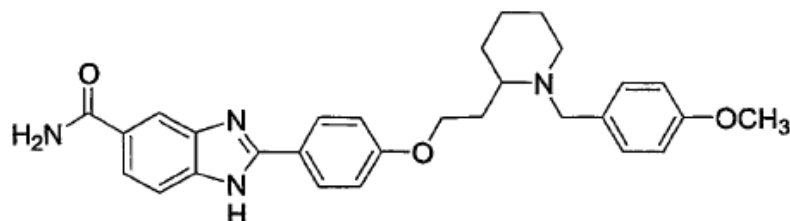
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplos 6 y 21, por la sustitución de *tert*-butil éster del ácido 3-hidroximetilpiperidin-1-carboxílico con 3-dimetilamino-1-propanol y 4-hidroxibenzaldehído con 3-hidroxibenzaldehído. HPLC (Procedimiento C): $R_t=3,82$, MS(ESI+): masa calculada para $C_{20}H_{22}N_4O_2$, 350,42; m/z encontrada 351,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 8,30 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,09 (dd, $J = 1,1, 8,5$ Hz, 1 H), 7,83 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 2,8, 11,7$ Hz, 2H), 4,19-4,16 (m, 1H), 4,09-4,05 (m, 1H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,41 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,0₁₋₂,92 (m, 2H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,03 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 1H).

Ejemplo 27; Amida del ácido 2-[4-{2-[1-(4-Metil-bencilo)-piperidin-2-il]-etoxi}-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



A una solución de amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-2-il-etoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (0,10 g, 0,27 mmol) en DMF (1 ml) se añadió *p*-tolualdehído (70 PL, 0,59 mmol), tamices moleculares 4 A activados, y $NaB(OAc)_3H$ (0,175 g, 0,82 mmol). La solución se agitó durante 16 h y se añadieron porciones adicionales de aldehído (1 equiv.) y $NaB(OAc)_3H$ (3 equiv.). Cuando el control de HPLC indicó la terminación de la reacción, la solución se inactivó con NaOH 1 N y se purificó por HPLC de fase inversa (C18; $H_2O/CH_3CN/0,01\%$ TFA), lo que proporciona 60 mg (48%) de producto. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 4,60$ MS (ESI+): masa calculada para $C_{29}H_{32}N_4O_2$, 468,25; m/z encontrada 469,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 8,18 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,94 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,34-7,32 (m, 2H), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,1₅₋₇,13 (m, 2H), 4,33-4,10 (m, 3H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,15-3,07 (m, 1H), 2,90-2,85 (m, 1H), 2,72-2,67 (m, 1H), 2,42-2,37 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,93(brs, 1H), 1,88-1,73 (m, 2H), 1,73-1,45 (m, 3H).

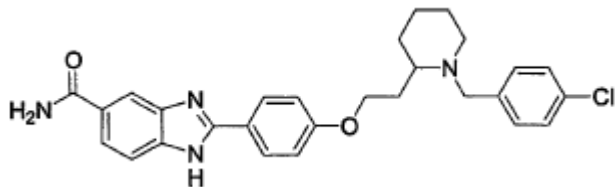
Ejemplo 28; Amida del ácido 2-[4-{2-[1-(4-metoxi-bencilo)-piperidin-2-il]-etoxi}-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 27, por la sustitución de *p*-anisalaldehído con *p*-tolualdehído. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 4,48$. MS (ESI+): masa calculada para $C_{29}H_{32}N_4O_3$, 484,25; m/z encontrada 485,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 8,17 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,16-7,14 (m, 2H), 6,95-6,92 (m, 2H), 4,30-

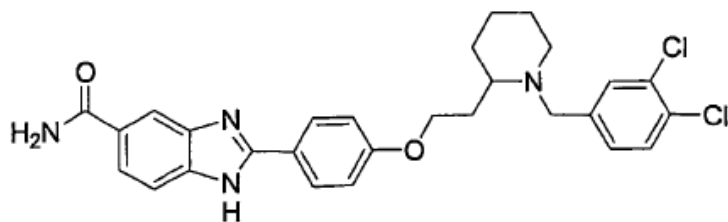
4,17 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,40-3,38 (m, 1H), 3,12-3,09 (m, 1H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,7₁₋₂,68 (m, 1H), 2,39-2,27 (m, 1H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,84-1,78 (m, 2H), 1,68-1,50 (m, 3H).

Ejemplo 29; Amida del ácido 2-(4-{2-[1-(4-cloro-bencilo)-piperidin-2-il]-etoxi}-fenil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



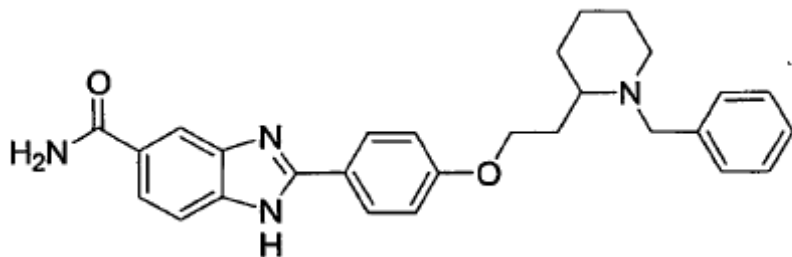
- 5 Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 27, por la sustitución de p-clorobenzaldehído con p-tolualdehído. HPLC (Procedimiento C): R_t = 4,62. MS (ESI+): masa calculada para $C_{28}H_{29}ClN_4O_2$, 488,20; m/z encontrada 489,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 8,19 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,17-7,14 (m, 2H), 4,35-4,17 (m, 3H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,17-3,07 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,72-2,66 (m, 1H), 2,39-2,26 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,77-1,50 (m, 3H).

Ejemplo 30; Amida del ácido 2-(4-{2-[1-(3,4-Dicloro-bencilo)-piperidin-2-il]-etoxi}-fenil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



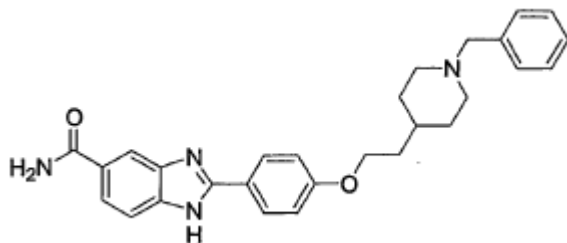
- 15 Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 27, por la sustitución de 3,4-diclorobenzaldehído con p-tolualdehído. HPLC (Procedimiento C): R_t = 4,80. MS (ESI+): masa calculada para $C_{28}H_{28}Cl_2N_4O_2$, 522,16; m/z encontrada 523,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 8,18 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,7₁₋₇,69 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,16-7,14 (m, 2H), 4,44-4,13 (m, 3H), 3,46-3,39 (m, 1H), 3,16-3,09 (m, 1H), 3,00-2,87 (m, 1H), 2,72-2,62 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 1H), 2,27-2,10 (m, 2H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,88-1,46 (m, 4H).

- 20 Ejemplo 31; Amida del ácido 2-(4-{2-[1-bencil-piperidin-2-il]-etoxi}-fenil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



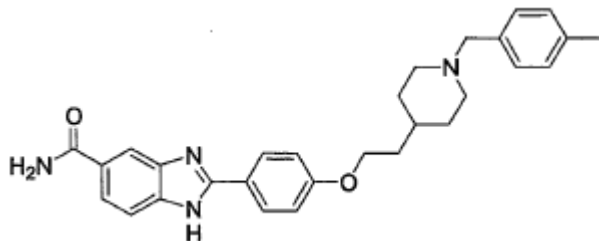
- 25 Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 27, por la sustitución de benzaldehído con p-tolualdehído. HPLC (Procedimiento C): R_t = 4,41. MS (ESI+): masa calculada para $C_{28}H_{30}N_4O_2$, 454,24; m/z encontrada 455,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) 8,17 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 3H), 7,18-7,12 (m, 2H), 4,40-4,32 (m, 1H), 4,30-4,14 (m, 2H), 3,46-3,42 (m, 1H), 3,16-3,08 (m, 1H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,43-2,25 (m, 1H), 2,20-2,15 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,87-1,76 (m, 2H), 1,70-1,47 (m, 3H).

Ejemplo 32; Amida del ácido 2-[4-[2-(1-bencil-piperidin-4-il)-etoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



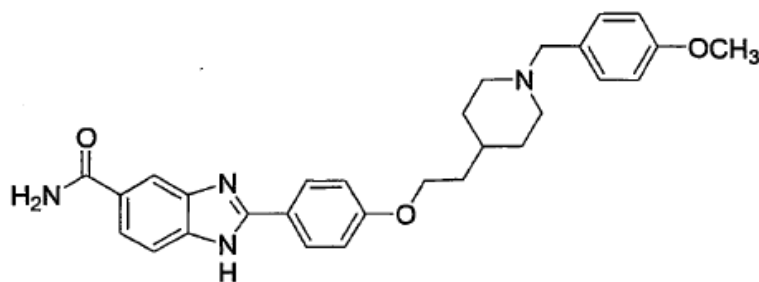
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 27, por la sustitución de benzaldehído con p-tolualdehído y amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-4-il-etoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico con la amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-2-iletoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico. HPLC (Procedimiento C): R_t = 4,41. MS (ESI+): masa calculada para $C_{28}H_{30}N_4O_2$, 454,24; m/z encontrada 455,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 8,15 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,40 (br m, 5H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,11 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,43-3,40 (m, 2H), 2,95-2,89 (m, 2H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,48-1,37 (m, 2H).

Ejemplo 33; Amida del ácido 2-[4-[2-[1-(4-Metil-bencilo)-piperidin-4-il]-etoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



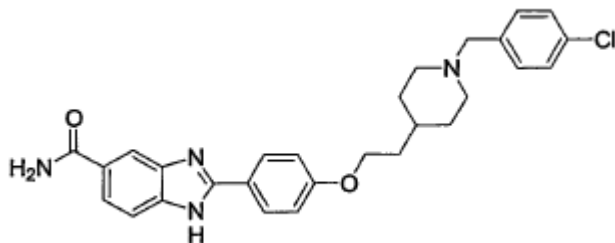
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 27, por la sustitución de la amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-4-iletoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico con la amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-2-il-etoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico. HPLC (Procedimiento C): R_t = 4,63. MS (ESI+): masa calculada para $C_{29}H_{32}N_4O_2$, 468,25; m/z encontrada 469,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) 8,16 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,10 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,41-3,37 (m, 2H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,85-1,78 (m, 1H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,48-1,36 (m, 2H).

Ejemplo 34; Amida del ácido 2-[4-[2-[1-(4-metoxi-bencilo)-piperidin-4-il]-etoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



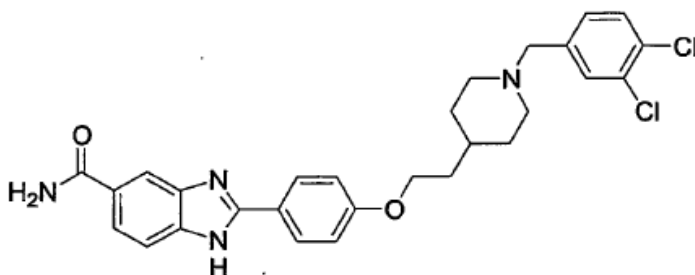
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 27, por la sustitución de p-anisalaldehído con p-tolualdehído y amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-4-iletoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico con la amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-2-il-etoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico. HPLC (Procedimiento C): R_t = 4,49. MS (ESI+): masa calculada para $C_{29}H_{32}N_4O_3$, 484,25; m/z encontrada 485,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) 8,17 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,13-4,11 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,41-3,38 (m, 2H), 2,94-2,85 (m, 2H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,86-1,79 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,47-1,36 (m, 2H).

Ejemplo 35; Amida del ácido 2-(4-{2-[1-(4-cloro-bencilo)-piperidin-4-il]-etoxi}-fenil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



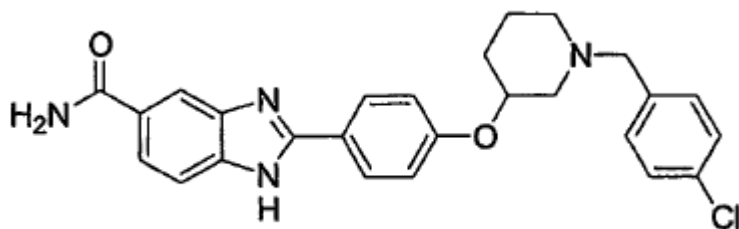
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 27, por la sustitución de p-clorobenzaldehído con p-tolualdehído y amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-2-il-etoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico. HPLC (Procedimiento C): R_t = 4,65. MS (ESI⁺): masa calculada para C₂₈H₂₉ClN₄O₂, 488,20; m/z encontrada 489,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 8,17 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (app s, 4H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,12-4,10 (m, 2H), 3,43-3,39 (m, 2H), 2,95-2,89 (m, 2H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,85-1,78 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,47-1,40 (m, 2H).

Ejemplo 36; Amida del ácido 2-(4-{2-[1-(3,4-Dicloro-bencilo)-piperidin-4-il]-etoxi}-fenil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



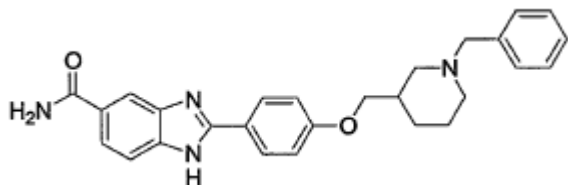
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 27, por la sustitución de 3,4-diclorobenzaldehído con p-tolualdehído y amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-2-il-etoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico. HPLC (Procedimiento C): R_t = 4,85. MS (ESI⁺), masa calculada para C₂₈H₂₈Cl₂N₄O₂, 522,16; m/z encontrada 523,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 8,17 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,12-4,10 (m, 2H), 3,42-3,40 (m, 2H), 2,98-2,89 (m, 2H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,47-1,43 (m, 2H).

Ejemplo 37; Amida del ácido 2-[4-[1-(4-cloro-bencilo)-piperidin-3-iloxi]-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



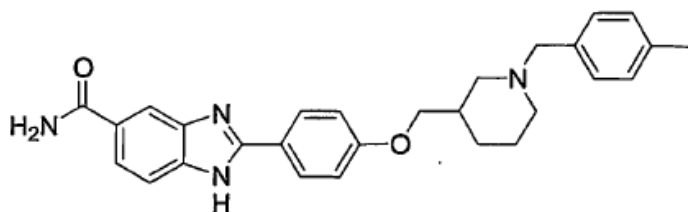
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 27, por la sustitución de p-clorobenzaldehído con p-tolualdehído y amida del ácido 2-[4-(piperidin-3-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico con la amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-2-il-etoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico. HPLC (Procedimiento C): R_t = 4,44. MS (ESI⁺): masa calculada para C₂₆H₂₅ClN₄O₂, 460,17; m/z encontrada 461,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 8,18 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,40-4,22 (m, 2H), 3,58-3,40 (m, 2H), 3,37-3,14 (m, 2H), 3,14-2,95 (m, 1H), 2,16-1,97 (m, 2H), 1,88-1,70 (m, 2H).

Ejemplo 38; Amida del ácido 2-[4-(1-bencil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



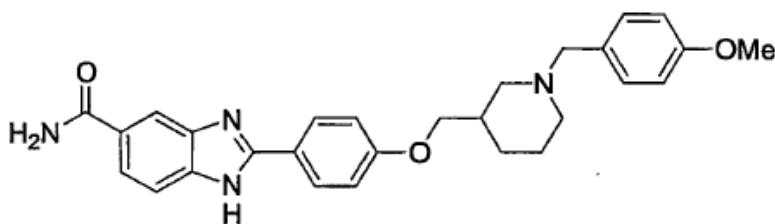
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 27, por la sustitución de la amida del ácido 2-[4-(piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico con la amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-2-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico y benzaldehído con p-tolualdehído. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 4,33$. MS (ESI+): masa calculada para $C_{27}H_{28}N_4O_2$, 440,55; m/z encontrada 441,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 8,15 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,88 (dd, $J = 1,4, 8,8$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,45-7,41 (m, 5H), 7,25-7,21 (m, 1 H), 7,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,31-4,24 (m, 2H), 4,07-4,04 (m, 1H), 3,95-3,92 (m, 1H), 3,62-3,59 (m, 1H), 3,45-3,41 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 2H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,45-1,36 (m, 1H).

Ejemplo 39; Amida del ácido 22-[4-[1-(4-Metil-bencil)-piperidin-3-ilmetoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



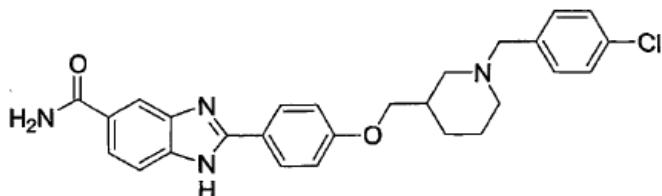
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 27, por la sustitución de la amida del ácido 2-[4-(piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico con la amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-2-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico y p-anisalaldehído con p-tolualdehído. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 4,56$. MS (ESI+): masa calculada para $C_{28}H_{30}N_4O_2$, 454,58; m/z encontrada 455,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 8,14(s, 1H), 8,01(d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,88 (dd, $J = 1,7, 8,6$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,23-4,22 (m, 2H), 4,07-4,04 (m, 1H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,79-1,68 (m, 1H), 1,44-1,36(m,1H).

Ejemplo 40; Amida del ácido 2-[4-[1-(4-metoxi-bencil)-piperidin-3-ilmetoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



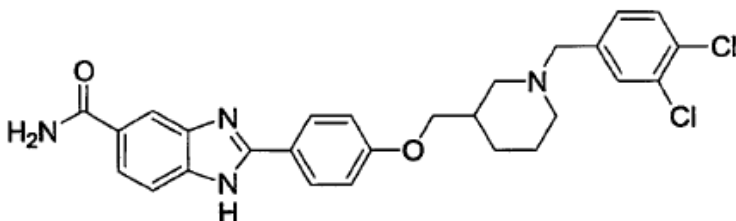
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 27, por la sustitución de la amida del ácido 2-[4-(piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico con la amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-2-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico y p-anisalaldehído con p-tolualdehído. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 4,42$. MS (ESI+): masa calculada para $C_{28}H_{30}N_4O_3$, 470,58; m/z encontrada 471,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 8,14 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,86 (dd, $J = 1,5, 8,7$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,21-4,19 (m, 2H), 4,07-4,04 (m, 1H), 3,95-3,92 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,61-3,56 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,79-1,67 (m, 1H), 1,45-1,35 (m, 1H).

Ejemplo 41; Amida del ácido 22-[4-[1-(4-cloro-bencil)-piperidin-3-ilmetoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



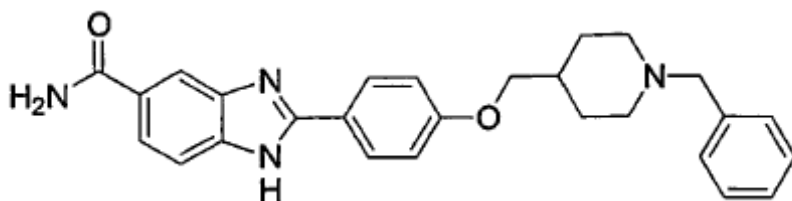
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 27, por la sustitución de la amida del ácido 2-[4-(piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico con la amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-2-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico y p-clorobenzaldehído con p-tolualdehído. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 4,57$. MS (ESI+): masa calculada para $C_{27}H_{27}ClN_4O_2$, 474,18; m/z encontrada 475,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 8,13 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,85 (dd, J = 1,5, 8,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 4H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,28-4,27 (m, 2H), 4,08-4,04 (m, 1H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,62-3,57 (m, 1H), 3,45-3,40 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 2H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,01-1,89 (m, 2H), 1,80-1,69 (m, 1H), 1,46-1,36 (m, 1H).

Ejemplo 42; Amida del ácido 2-[4-[1-(3,4-Dicloro-bencil)-piperidin-3-ilmetoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



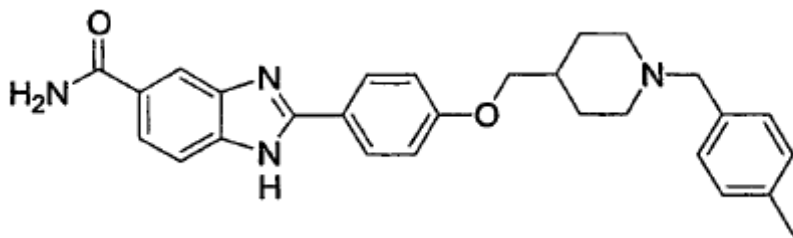
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 27, por la sustitución de la amida del ácido 2-[4-(piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico con la amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-2-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico y 3,4-diclorobenzaldehído con p-tolualdehído. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 4,79$. MS (ESI+): masa calculada para $C_{27}H_{26}Cl_2N_4O_2$, 508,14; m/z encontrada 509,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 8,17 (s, 1H), 8,02 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,92 (dd, J = 1,5, 8,7 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,32-4,25 (m, 2H), 4,08-4,05 (m, 1H), 3,98-3,94 (m, 1H), 3,61-3,58 (m, 1H), 3,45-3,41 (m, 1H), 2,92-2,87 (m, 2H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,46-1,36 (m, 1H).

Ejemplo 43; Amida del ácido 2-[4-(1-bencil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



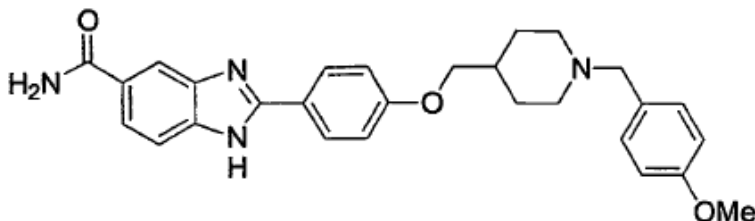
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 27, por la sustitución de la amida del ácido 2-[4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico por amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-2-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico y benzaldehído con p-tolualdehído. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 4,37$. MS (ESI+): masa calculada para $C_{27}H_{28}N_4O_2$, 440,55; m/z encontrada 441,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 8,16 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,91 (dd, J = 1,5, 8,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44-7,40 (m, 5H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,12 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,95 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,48 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,08-2,02 (m, 3H), 1,66-1,56 (m, 2H).

Ejemplo 44; Amida del ácido 22-{4-[1-(4-Metil-bencilo)-piperidin-4-ilmetoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



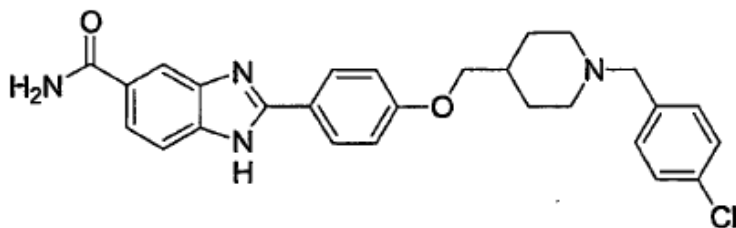
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 27, por la sustitución de la amida del ácido 2-[4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico con la amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-2-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 4,56$. MS (ESI+): masa calculada para $C_{28}H_{30}N_4O_2$, 454,24; m/z encontrada 455,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,12 (s, 1H), 7,99 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,84 (dd, J = 1,7, 8,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,94 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,50-3,45 (m, 2H), 3,02-2,94 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,09-2,03 (m, 3H), 1,65-1,52 (m, 2H).

Ejemplo 45; Amida del ácido 2-[4-[1-(4-metoxi-bencilo)-piperidin-4-ilmetoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



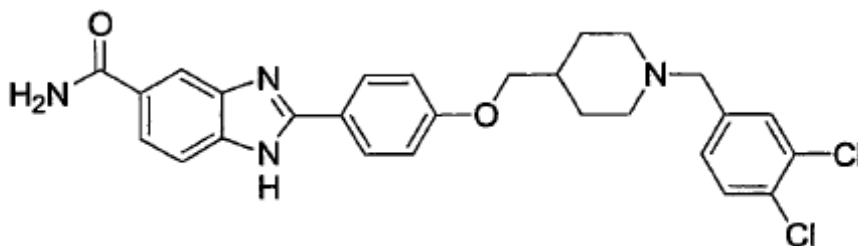
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 27, por la sustitución de la amida del ácido 2-[4-(piperidin-4-ilmetoxi)fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico con la amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-2-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico y p-anisaldehído con p-tolualdehído. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 4,48$. MS (ESI+): masa calculada para $C_{28}H_{30}N_4O_3$, 470,23; m/z encontrada 471,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 8,05 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,70 (dd, J = 1,6, 8,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,83 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 2,87 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,97 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 1,79-1,73 (m, 3H), 1,41-1,31 (m, 2H).

Ejemplo 46; Amida del ácido 2-[4-[1-(4-metoxi-bencilo)-piperidin-4-ilmetoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



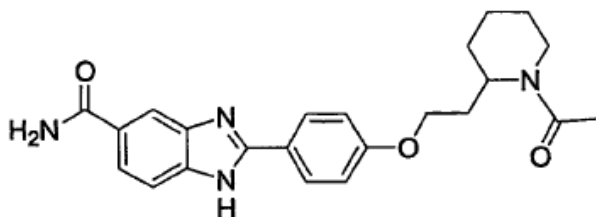
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 27, por la sustitución de la amida del ácido 2-[4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico con la amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-2-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico y p-clorobenzaldehído con p-tolualdehído. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 4,63$. MS (ESI+): masa calculada para $C_{27}H_{27}ClN_4O_2$, 474,18; m/z encontrada 475,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,12 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,83 (dd, J = 1,5, 8,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,46-7,41 (m, 4H), 7,09 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,94 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,51-3,45 (m, 2H), 3,04-2,95 (m, 2H), 2,14-2,02 (m, 3H), 1,66-1,53 (m, 2H), 1,25-1,18 (m, 1H).

Ejemplo 47; Amida del ácido 2-[4-[1-(3,4-dicloro-bencil)-piperidin-4-ilmetoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



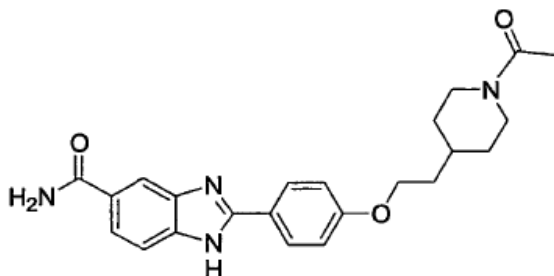
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 27, por la sustitución de la amida del ácido 2-[4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico con la amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-2-il-etoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico y 3,4-diclorobenzaldehído con p-tolualdehído. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 4,84$. MS (ESI+): masa calculada para $C_{27}H_{26}Cl_2N_4O_2$, 508,14; m/z encontrada 509,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 8,14 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,87 (dd, $J = 1,7, 8,5$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 1,9, 8,2$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,95 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 3,52-3,45 (m, 2H), 3,05-2,97 (m, 2H), 2,1-2,04 (m, 3H), 1,66-1,55 (m, 2H).

Ejemplo 48; Amida del ácido 2-[4-[2-(1-acetil-piperidin-2-il)-etoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



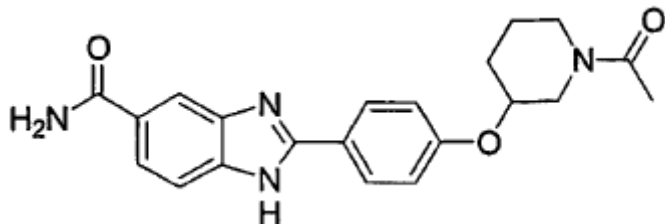
A una solución de amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-2-il-etoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (75 mmg 0,21 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (13 mg, 0,10 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió anhídrido acético (20 PL, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h antes de añadir anhídrido acético adicional (1 equiv.) y DMAP (3 equiv.). Después de 24 h adicionales, el control de HPLC indicó la finalización de la reacción. El material bruto se purificó por HPLC de fase inversa (C_{18} ; $H_2O/CH_3CN/0,01\%$ TFA), que proporciona 39 mg (47%) de producto. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 4,70$. MS (ESI+): masa calculada para $C_{23}H_{26}N_4O_3$, 406,20; m/z encontrada 407,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,18 (s, 1H), 8,03-7,96 (m, 3H), 7,71 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,4-4,26 (m, 1H), 4,15-3,94 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,4-2,21 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,72-1,52 (m, 5H), 1,48-1,23 (m, 1H).

Ejemplo 49; Amida del ácido 2-[4-[2-(1-Acetil-piperidin-4-il)-etoxi]-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



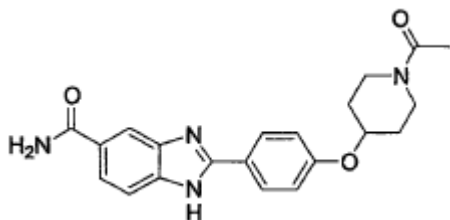
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 48, por la sustitución de la amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-4-il-etoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico con la amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-2-il-etoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 4,57$. MS (ESI+): masa calculada para $C_{23}H_{26}N_4O_3$, 406,20; m/z encontrada 407,4 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8,20-8,07 (m, 4H), 7,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,43 (br s, 1H), 7,23 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,42-4,31 (m, 1H), 4,2-4,11 (m, 2H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,07-2,96 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,82-1,67 (m, 5H), 1,22-0,98 (m, 2H).

Ejemplo 50; Amida del ácido 2-[4-(1-Acetil-piperidin-3-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



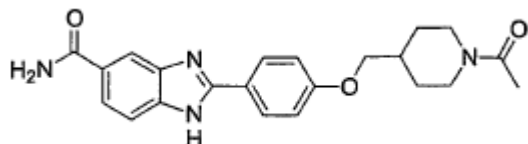
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 48, por la sustitución de la amida del ácido (2-4-piperidin-3-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico con la amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-2-iletoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 4,41$. MS (ESI+): masa calculada para $C_{21}H_{22}N_4O_3$, 378,17; m/z encontrada 379,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 8,18 (s, 1H), 8,04-7,95 (m, 3H), 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 4,53-4,50 (m, 1H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,63-3,56 (m, 1H), 3,50-3,43 (m, 1H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,60-1,46 (m, 1H).

Ejemplo 51; Amida del ácido 2-[4-(1-Acetil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



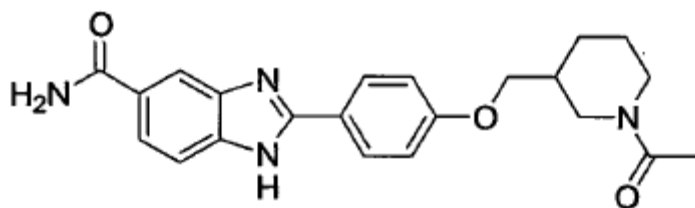
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 48, por la sustitución de la amida del ácido (2-4-piperidin-4-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico con la amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-2-iletoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 4,29$. MS (ESI+): masa calculada para $C_{21}H_{22}N_4O_3$, 378,43; m/z encontrada 379,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,06 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 7,2$, 2H), 4,70-4,66 (m, 1H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,50-3,41 (m, 2H), 2,95 (s, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,94-1,89 (m, 1H), 1,78-1,71 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 1H).

Ejemplo 52; Amida del ácido 2-[4-(1-Acetil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



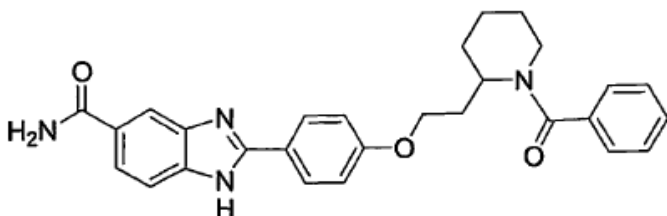
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 48, por la sustitución de la amida del ácido 2-[4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico con la amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-2-iletoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 4,41$. MS (ESI+): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_4O_3$, 392,46; m/z encontrada 393,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD): 8,06 (br s, 1H), 7,95 (dd, $J = 1,9$, 7,0 Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,01 (dd, $J = 2,0$, 6,9 Hz, 2H), 4,49 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,88-3,86 (m, 3H), 3,08-3,07 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,03-2,02 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,93-1,80 (m, 2H), 1,38-1,13 (m, 2H).

Ejemplo 53; Amida del ácido 2-[4-(1-Acetil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



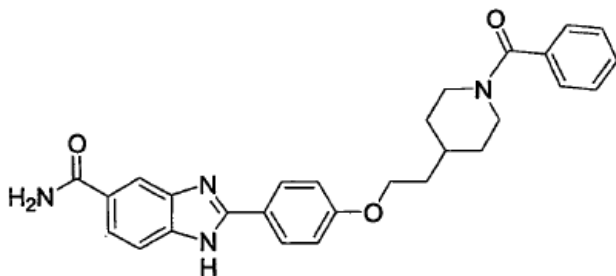
Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 48, por la sustitución de la amida del ácido 2-[4-(piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico con la amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-2-il-etoxi)-fenil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 4,50$. MS (ESI+): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_4O_3$, 392,46; m/z encontrada 393,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) 8,05 (s, 1H), 7,97-7,94 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52-7,51 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 2H), 4,46-4,42 (m, 1H), 4,07-3,73 (m, 1H), 3,95-3,81 (m, 2H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,93-2,88 (m, 1H), 2,65-2,61 (m, 1H), 2,01 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,89-1,86 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,53-1,38 (m, 2H).

Ejemplo 54; Amida del ácido 2-[4-[2-(1-benzoil-piperidin-2-il)-etoxi]-fenil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico.



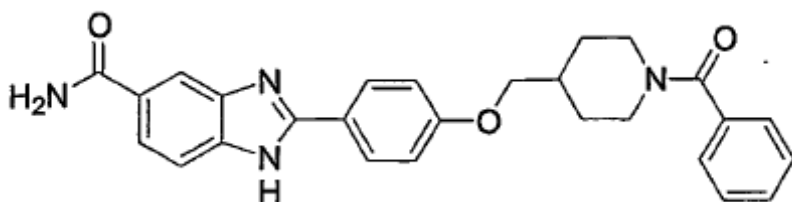
Una solución de ácido benzoico (75 mg, 0,62 mmol) y EDC (59 mg, 0,31 mmol) en DMF (1 ml) se agitó durante 2 h y posteriormente se trató con la amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-2-iletoxi)-fenil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico (75 mg, 0,21 mmol) y DMAP (65 mg, 0,53 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h, y el material bruto se purificó por HPLC de fase inversa (C18; H₂O/CH₃CN/ 0,01% TFA), que proporciona 46 mg (66%) del compuesto del título. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 5,15$. MS (ESI+): masa calculada para $C_{28}H_{28}N_4O_3$, 468,22; m/z encontrada 469,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,19 (s, 1H), 8,00-7,96 (m, 3H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,36-7,25 (m, 2H), 7,7,10 (m, 4H), 6,95-6,90 (m, 1H), 4,20-4,07 (m, 2H), 3,92-3,90 (m, 1H), 3,48-3,43 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,12-1,81 (m, 1H), 1,81-1,30 (m, 7H).

Ejemplo 55; Amida del ácido 2-[4-[2-(1-benzoil-piperidin-4-il)-etoxi]-fenil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico.



Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 54, por la sustitución de la amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-4-il-etoxi)-fenil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico con la amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-2-il-etoxi)-fenil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 5,17$. MS (ESI+): masa calculada para $C_{28}H_{28}N_4O_3$, 468,22; m/z encontrada 469,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,20-8,10 (m, 4H), 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47-7,40 (m, 4H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 2H), 4,56-4,42 (m, 1H), 4,2,1,4,12 (m, 2H), 3,63-3,50 (m, 1H), 3,1,1,2,96 (m, 1H), 2,85-2,71 (m, 1H), 1,91-1,63 (m, 5H), 1,30-1,11 (m, 2H).

Ejemplo 56; Amida del ácido 2-[4-(1-benzoil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico.



Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 54, por la sustitución de la amida del ácido 2-[4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico con la amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-2-il-etoxi)-fenil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico. HPLC (Procedimiento C): $R_t = 6,05$. MS (ESI+): masa calculada para

$C_{27}H_{26}N_4O_3$, 454,20; m/z encontrada 455,5 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,05 (s, 1H), 7,94 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,70 (dd, J = 1,5, 8,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 3H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,61 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,87-3,85 (m, 2H), 3,69 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,85-2,82 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,90 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 1,37-1,23 (m, 2H).

5 Ejemplo 57; Determinación de la inhibición del compuesto de la actividad de Cds1 humano.

Para la determinación de actividad de Cds1 humana en presencia de compuestos inhibidores de Cds1, tales compuestos se incubaron en una mezcla acuosa a pH 7,4 que contiene 50 mM de HEPES, 100mM NaCl, 10 mM de MgCl₂, 5 nM de Cds1 recombinante humana, 10 µM de sustrato de péptido sintético SGLYRSPSPENLNRP que tiene una biotina N-terminal, 1 µM de trifosfato de adenosina, 50 µCi/ml de trifosfato de adenosina [γ -³³P], y una mezcla de inhibidor de proteasa. Las mezclas de reacción se incubaron a 37°C durante 3 h. El sustrato peptídico se capturó de la mezcla de reacción por la incubación de la mezcla de reacción con perlas de agarosa conjugadas a estreptavidina y 50 mM de trifosfato de adenosina. Las perlas de agarosa se lavaron repetidas veces con una solución 0,1% de Tween®-20 en solución salina tamponada con fosfato, pH 7,4. La actividad enzimática a diferentes concentraciones del compuesto inhibidor Cds1 se determinó por la medición de la cantidad de fosfato radiactivo al péptido del sustrato por el recuento de centelleo. Los resultados se expresan como IC₅₀ en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1: Inhibición de Cds1

Ejemplo	IC ₅₀ (nM)	Ejemplo	IC ₅₀ (nM)
<u>1</u>	73	<u>29</u>	53
<u>2</u>	52	<u>30</u>	30
<u>3</u>	72	<u>31</u>	45
<u>4</u>	80	<u>32</u>	90
<u>5a</u>	54	<u>33</u>	90
<u>5b</u>	400	<u>34</u>	95
<u>6</u>	836	<u>35</u>	82
<u>7</u>	122	<u>36</u>	157
<u>8</u>	110	<u>37</u>	14
<u>9</u>	174	<u>38</u>	37
<u>10</u>	233	<u>39</u>	57
<u>11</u>	52	<u>40</u>	55
<u>12</u>	63	<u>41</u>	35
<u>13</u>	659	<u>42</u>	75
<u>14</u>	84	<u>43</u>	70
<u>15</u>	89	<u>44</u>	76
<u>16</u>	134	<u>45</u>	67
<u>17</u>	65	<u>46</u>	60
<u>18</u>	93	<u>47</u>	110
<u>19</u>	41	<u>48</u>	292
<u>20</u>	84	<u>49</u>	86
<u>21</u>	138	<u>50</u>	100
<u>22</u>	97	<u>51</u>	140
<u>23</u>	180	<u>52</u>	78

(continuación)

<u>Ejemplo</u>	<u>IC50(nM)</u>	<u>Ejemplo</u>	<u>IC50 (nM)</u>
<u>24</u>	710	<u>53</u>	140
<u>25</u>	231	<u>54</u>	52
<u>26</u>	158	<u>55</u>	23
<u>27</u>	61	<u>56</u>	52
<u>28</u>	74		

Ejemplo 58; Determinación del efecto de compuestos inhibitorios de Cds1 en la apoptosis inducida por radiación en las células primarias aisladas.

- 5 Se aislaron células del bazo de ratones C57/BL6 de la siguiente manera: los bazos se disgregaron por molienda entre dos portaobjetos de vidrio esmerilados, y las células se pasaron a través de un filtro celular. Los eritrocitos se lisaron por la incubación en solución de cloruro de amonio seguido por el lavado cuidadoso de las células en medio isotónico. Las células del bazo se sembraron en placas de petri de 60 mm a razón de 5×10^6 células/ml en medio RPMI que contiene 10% de suero de carnero fetal e inhibidor de Cds1. Una hora después de incubar las células con el compuesto, las células se dosificaron con 0,5-1 Gy de una fuente de radiación γ ^{137}Cs . La determinación de células apoptóticas con tinción de Annexina V se realizó por medio del Kit de Detección de Apoptosis Annexina V-FITC™ (Cat# PF032 Oncogene Research Products) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En breves palabras, 6-24 h después de la irradiación, las células se lavaron con solución de sal isotónica tamponada y suspendieron a razón de 1×10^6 células/ml en buffer de unión (10 mM de HEPES pH 7,4, 150 mM de NaCl, 2,5 mM de CaCl_2 , 1 mM de MgCl_2 , 4% de albúmina sérica bovina) que contiene 80 ng/ml de Annexina V marcada con FITC y 0,4 $\mu\text{g/ml}$ de anticuerpo anti-B220 marcado con alofococianina. Las células posteriormente sedimentaron y se resuspendieron en buffer de unión que contienen 0,6 de $\mu\text{g/ml}$ de yoduro de propidio. Las células teñidas se analizaron en una máquina FACS (Fluorescence Activated Cell Sorter™, Becton Dickinson). La fracción de células no apoptóticas, viables se determinó por la cuantificación del número de células que no se tiñeron con yoduro de propidio o Annexina V versus el número total de células. Las fracciones de células B no apoptóticas o células totales se determinaron por separado sobre la base de la tinción del anticuerpo B220 mencionado anteriormente.

Ejemplo 59; Determinación del efecto de los inhibidores de Cds1 con actividad de caspasa inducida por radiación en las células T CD4+ humanas.

- 25 Las células T CD4+ humanas se aislaron de la sangre de donantes sanos de la siguiente manera. La sangre heparinizada entera se depositó sobre Ficoll-Paque (Amersham Pharmacia Biotech, Uppsala, Suecia) y se centrifugó 20 min a 560g. Las células mononucleares se recolectaron y sometieron a selección positiva con microperlas MACS revestidas con CD4 antihumano (Miltenyi, Auburn, CA). Las células T CD4+ purificadas se transfirieron al medio de cultivo (RPMI con 10% de suero de carnero fetal, 50% IU/ml de penicilina y 50 $\mu\text{g/ml}$ de estreptomicina). Las células se dispensaron a los pocillos de placas de cultivo de 96 pocillos a razón de 200.000 células/ pocillo. Se añadió un compuesto inhibitorio de Cds1 en DMSO o el mismo volumen del vehículo a cada pocillo. Las mezclas de reacción se incubaron a 37°C durante 1 h, se expusieron a 10 Gy de radiación γ , y posteriormente se incubaron durante 24 h. Las células T CD4+ se recolectaron por centrifugación y se lisaron para liberar caspasa-3. Se añadió sustrato peptídico fluorogénico específico para caspasa-3 y caspasa-7 Acetil-Asp-Glu-Val-Asp-(7-amino-4-metil-cumarina) a cada muestra (concentración final = 100 μM). Tres horas después de la adición de péptido, la actividad de caspasa de cada muestra se determinó fluorométricamente por medio de un lector de placa fluorescente Millipore Cytofluor ($\lambda_{\text{ex}} = 360 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 460 \text{ nm}$).

Ejemplo 60; Determinación del efecto de los compuestos inhibitorios de Cds1 sobre la apoptosis inducida por radiación en las células T CD4+ humanas.

- 40 Las células T CD4+ humanas se aislaron de la sangre de donantes sanos y se cultivaron como se describió en el Ejemplo 59. Las células se dispensaron a los pocillos de placas de cultivo de 96 pocillos a razón de 200.000 células/ pocillo. Se añadió un compuesto inhibitorio de Cds1 en DMSO o el mismo volumen del vehículo a cada pocillo. Las mezclas de reacción se incubaron a 37°C durante 1 h, se expusieron a 10 Gy de radiación γ , y posteriormente se incubaron durante 24 h. La determinación de células apoptóticas con tinción con Annexina V se realizó como se describió en el Ejemplo 58.

- 45 Ejemplo 61; Determinación del efecto de los compuestos inhibitorios de Cds1 sobre la apoptosis inducida por radiación en los esplenocitos in vivo.

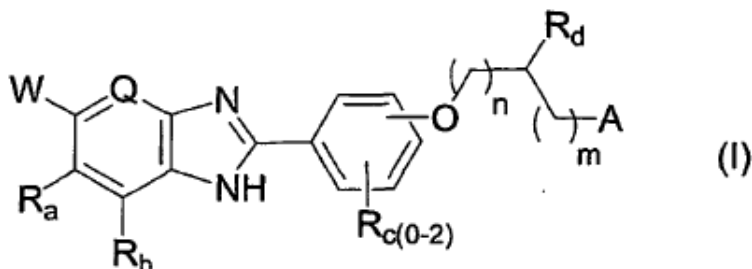
Los ratones hembra C57/BL, de 6-8 semanas, se dosificaron por cebadura oral o por la inyección con el compuestos

inhibitorios de Cds1 antes y a intervalos regulares después de la exposición a la radiación. Una a tres horas después de la primera dosis del compuesto, los animales se irradian con rayos y administrados al animal entero con una dosis entre 0,5 y 4 Gy. A tiempos entre 4 y 24 h después de la irradiación, los animales se sacrifican, y se extirpan los tejidos de interés. La apoptosis celular se cuantifica por medio de la tinción de Annexina V como se describió en el Ejemplo 58. La apoptosis se puede estudiar en una variedad de tejidos. En algunos casos otros procedimientos para la cuantificación de apoptosis que el procedimiento descrito en el Ejemplo 58 pueden ser más apropiados. En consecuencia, la apoptosis también se puede determinar por la detección de la degradación de ADN por la tinción de TUNEL, como se describe en Darzynkiewicz y Bedner (en Analysis of Apoptotic Cells by Flow and Laser Scanning Cytometry; Reed, J.C., Ed.; Methods of Enzymology, Vol. 322; Academic Press: San Diego, 2000; 18-39).

En breves palabras, las células o los tejidos se fijaron con formaldehído y se permeabilizaron con etanol, y los extremos de ADN posteriormente se marcaron por la unión de derivados de nucleótidos tales como BrdUTP por medio de la enzima desoxinucleotidil transferasa terminal. Los extremos de ADN posteriormente se pueden detectar por la incubación de las células o tejidos con anticuerpos marcados con fluorescencia reactivos con BrdU. La cuantificación se puede realizar por citometría de barrido láser, por examen microscópico visual o por FACS.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene actividad moduladora de Cds1 de fórmula (I):



en el que

5 W es $-COOH$, $-(CO)NH_2$, o $-(SO_2)NH_2$

Q es N o CH;

R_a y R_b se seleccionan de modo independiente de -H y halógeno;

R_c está ausente o se selecciona de modo independiente del grupo que consiste en -OH, $-CF_3$, -alquilo C_{1-4} , -Oalquilo C_{1-4} , $-NO_2$, y halo;

10 n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, y 2;

m se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, y 2;

R_d es -H o -alquilo C_{1-4} , opcionalmente mono- o di-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-NH_2$, -Nhalquilo C_{1-4} , $-N(alquil\ C_{1-4})_2$, -OH, y -Oalquilo C_{1-4} ;

15 A se selecciona del grupo que consiste en $-CR_eOH$ y $-NR_yR_z$, en el que si A es $-NR_yR_z$, $m + n$ debe ser mayor que cero; R_e es -H o -alquilo C_{1-4} , opcionalmente alquilo C_{1-4} mono- o disustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-NH_2$, -Nhalquilo C_{1-4} , $-N(alquil\ C_{1-4})_2$, -OH, -Oalquilo C_{1-4} , $-CF_3$, y fluoro;

20 en forma alternativa, R_d y R_e se pueden tomar juntos con sus carbonos de unión para formar un anillo hidrocarbonado alifático, dicho anillo que tiene de cuatro a siete miembros, opcionalmente tiene uno o dos enlaces insaturados en el anillo, y opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -alquilo C_{1-4} , -Oalquilo C_{1-4} , y fluoro; R_y se selecciona de modo independiente del grupo que consiste en -H, -alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con -Oalquilo C_{1-4} , y bencilo opcionalmente mono- o di-sustituido con -Oalquilo C_{1-4} , -alquilo C_{1-4} , o halo;

25 en forma alternativa, R_d y R_y se pueden tomar juntos con sus átomos de unión para formar un anillo heterocíclico de cinco a ocho miembros, con el anillo heterocíclico que tiene cero o un enlace insaturado, que tiene cero, uno, o dos miembros de carbono que es un carbonilo, que tiene cero o un miembro de heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en O, S, $-N=$, $-NH$, y $>N$ alquilo C_{1-4} y separado del nitrógeno de la unión R_y por al menos un miembro de carbono, y opcionalmente que tiene un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -alquilo C_{1-4} , -Oalquilo C_{1-4} , y fluoro;

30 R_z es -H o se selecciona del grupo que consiste en -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , -alquil C_{1-4} cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, bencilo, piridilmetilo, $-C(O)$ alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ fenilo, $-C(O)$ piridilo, $-C(O)$ Oalquilo C_{1-6} , y $-C(O)$ Obencilo, cada uno opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en $-NH_2$, -Nhalquilo C_{1-4} , $-N(alquil\ C_{1-4})_2$, -OH, -Oalquilo C_{1-4} , -alquilo C_{1-4} , y halo; y

35 en forma alternativa, R_y y R_z se pueden tomar juntos con el nitrógeno de unión para formar de otro modo un anillo hidrocarbonado alifático, dicho anillo que tiene cinco a siete miembros, opcionalmente que tiene un carbono reemplazado con $>O$, $>S$ ($=O$) $_{0-2}$, $=N-$, $>NH$, y $>N(alquil\ C_{1-4})$, opcionalmente que tiene uno o dos enlaces insaturados en el anillo, y opcionalmente que tiene un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -alquilo C_{1-4} , -Oalquilo C_{1-4} , y fluoro;

y enantiómeros, diastereómeros, y sus sales, ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que W es $-(CO)NH_2$.

40 3. El compuesto de la reivindicación 1 en el que Q es CH.

4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R_a y R_b son cada uno de modo independiente -H, -Cl, o -F.
5. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R_a es -H y R_b es -Cl o -F.
6. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R_a y R_b son -H.
7. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R_c está ausente o se selecciona del grupo que consiste en -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, y -OCH₃.
8. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R_c se selecciona del grupo que consiste en -F, -Cl, -CH₃, y -OCH₃.
9. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R_c está ausente.
10. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R_d se selecciona del grupo que consiste en -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, y -C(CH₃)₃, en el que los miembros alquilo están opcionalmente mono- o di-sustituídos.
11. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R_d se selecciona del grupo que consiste en -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, y -CH₂CH₂N(CH₃)₂.
12. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R_d es -H.
13. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R_e se selecciona del grupo que consiste en -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, y -C(CH₃)₃, en el que los miembros alquilo están opcionalmente mono- o di-sustituídos.
14. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R_e se selecciona del grupo que consiste en -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, y -CH₂CH₂N(CH₃)₂.
15. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R_e es -H o -CH₃.
16. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R_d y R_e tomados juntos con sus carbonos de unión forman un anillo hidrocarbonado seleccionado del grupo que consiste en ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, fluorociclohexilo, metoxiciclohexilo, y cicloheptilo.
17. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R_d y R_e tomados juntos con sus carbonos de unión forman ciclopentilo o ciclohexilo.
18. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R_y se selecciona del grupo que consiste en -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, y -C(CH₃)₃, en el que los miembros alquilo están opcionalmente mono- o di-sustituídos.
19. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R_y se selecciona del grupo que consiste en -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, y -CH₂CH₂CH₂CH₃.
20. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R_y es -H o -CH₃.
21. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R_d y R_y tomados juntos con sus átomos de unión forman un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidina, pirrolidinona, 2,3-dihidropirrol, piperidina, piperidinona, morfolina, tio,morfolina, piperazina, y piperazinona, en el que los anillos están opcionalmente sustituidos.
22. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R_d y R_y tomados juntos con sus átomos de unión forman un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, 4-fluoropiperidinilo, 4-metoxipiperidinilo, y 3-metilpiperidinilo.
23. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R_d y R_y tomados juntos con sus átomos de unión forman un anillo de piperidina.
24. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R_z es -H o se selecciona del grupo que consiste en -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropiletilo, fenilo, bencilo, piridilmetilo, acetilo, propionilo, benzoílo, -C(O)piridilo, -C(O)OC(CH₃)₃, y -C(O)Obencilo, en el que cada miembro del grupo es opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituído.
25. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R_z se selecciona del grupo que consiste en -CH₃, 4-metilbencilo, 4-metoxibencilo, 4-clorobencilo, 3,4-diclorobencilo, acetilo, trifluoroacetilo, benzoílo, y -C(O)C(CH₃)₃.
26. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R_y y R_z se toman juntos con el nitrógeno de unión para formar un

anillo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidina, pirrolidinona, 2,3-dihidropirrol, piperidina, piperidinona, morfolina, tiomorfolina, piperazina, y piperazinona, en el que dichos anillos están opcionalmente sustituidos.

27. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R_y y R_z se toman juntos con el nitrógeno de unión para formar un anillo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, 4- fluoropiperidinilo, 4-metoxipiperidinilo, y 3-metilpiperidinilo.

28. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R_y y R_z tomados juntos con sus átomos de unión forman un anillo de piperidina.

29. A compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

Amida del ácido 2-[4-(3-hidroxi-propoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

Amida del ácido 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

Amida del ácido 2-[4-(3-hidroxi-ciclopentiloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

Amida del ácido 2-[4-(4-hidroxi-ciclohexiloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

Amida del ácido 2-[4-(4-hidroxi-ciclohexilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (isómeros cis y trans);

2-[3-(3-dimetilamino-propoxi)fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

Amida del ácido 2-[4-(3-dimetilamino-propoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

Amida del ácido 2-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

Amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

Amida del ácido 2-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

Amida del ácido 2-[4-(1-bencil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

Amida del ácido 2-[4-(1-bencil-piperidin-3-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

Amida del ácido 2-[4-(1-Metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

Amida del ácido 2-[4-(1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

ter-Butil éster del ácido 2-{2-[4-(5-carbamoil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoxi]-etil}-piperidin-1-carboxílico;

ter-Butil éster del ácido 4-{2-[4-(5-carbamoil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoxi]-etil}-piperidin-1-carboxílico;

ter-Butil éster del ácido 3-[4-(5-carbamoil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico;

ter-Butil éster del ácido 4-[4-(5-carbamoil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico;

ter-Butil éster del ácido 4-[4-(5-carbamoil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoximetil]-piperidin-1-carboxílico;

ter-Butil éster del ácido 3-[4-(5-carbamoil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoximetil]-piperidin-1-carboxílico;

Amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-2-il-etoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

Amida del ácido 2-[4-(2-piperidin-4-il-etoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

Amida del ácido 2-[4-(piperidin-3-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

Amida del ácido 2-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

Amida del ácido 2-[4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

Amida del ácido 2-[4-(piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

Amida del ácido 2-(4-{2-[1-(4-Metil-bencilo)-piperidin-2-il]-etoxi}-fenil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

Amida del ácido 2-(4-{2-[1-(4-metoxi-bencilo)-piperidin-2-il]-etoxi}-fenil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

Amida del ácido 2-(4-{2-[1-(4-cloro-bencilo)-piperidin-2-il]-etoxi}-fenil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

Amida del ácido 2-(4-{2-[1-(3,4-Dicloro-bencilo)-piperidin-2-il]-etoxi}-fenil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

- Amida del ácido 2-{4-[2-(1-bencil-piperidin-2-il)-etoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-{4-[2-(1-bencil-piperidin-4-il)-etoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-(4-{2-[1-(4-Metil-bencilo)-piperidin-4-il]-etoxi}-fenil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-(4-{2-[1-(4-metoxi-bencilo)-piperidin-4-il]-etoxi}-fenil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- 5 Amida del ácido 2-(4-{2-[1-(4-Cloro-bencilo)-piperidin-4-il]-etoxi}-fenil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-(4-{2-[1-(3,4-Dicloro-bencilo)-piperidin-4-il]-etoxi}-fenil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-{4-[1-(4-cloro-bencilo)-piperidin-3-iloxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-[4-(1-bencil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-{4-[1-(4-Metil-bencilo)-piperidin-3-ilmetoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- 10 Amida del ácido 2-{4-[1-(4-metoxi-bencilo)-piperidin-3-ilmetoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-{4-[1-(4-cloro-bencilo)-piperidin-3-ilmetoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-{4-[1-(3,4-Dicloro-bencilo)-piperidin-3-ilmetoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-[4-(1-bencil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-{4-[1-(4-Metil-bencilo)-piperidin-4-ilmetoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- 15 Amida del ácido 2-{4-[1-(4-metoxi-bencilo)-piperidin-4-ilmetoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-{4-[1-(4-metoxi-bencilo)-piperidin-4-ilmetoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-{4-[1-(3,4-Dicloro-bencilo)-piperidin-4-ilmetoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-{4-[2-(1-Acetil-piperidin-2-il)-etoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-{4-[2-(1-Acetil-piperidin-4-il)-etoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- 20 Amida del ácido 2-[4-(1-Acetil-piperidin-3-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-[4-(1-Acetil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-[4-(1-Acetil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-[4-(1-Acetil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-{4-[2-(1-benzoil-piperidin-2-il)-etoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- 25 Amida del ácido 2-{4-[2-(1-benzoil-piperidin-4-il)-etoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico; y
- Amida del ácido 2-[4-(1-benzoil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.
30. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:
- Amida del ácido 2-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido cis-2-[4-(4-hidroxi-ciclohexilmetoxi)-fenil]-1 H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- 30 Amida del ácido 2-[4-(1-bencil-piperidin-4-iloxifenil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-[4-(1-bencil-piperidin-3-iloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- ter-Butil éster del ácido 3-[4-(5-carbamoil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico;
- ter-Butil éster del ácido 4-[4-(5-carbamoil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoximetil]-piperidin-1-carboxílico;
- Amida del ácido 2-(4-{2-[1-(4-metil-bencil)-piperidin-2-il]-etoxi}-fenil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- 35 Amida del ácido 2-(4-{2-[1-(4-metoxi-bencil)-piperidin-2-il]-etoxi}-fenil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-(4-{2-[1-(4-cloro-bencil)-piperidin-2-il]-etoxi}-fenil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-(4-{2-[1-(3,4-dicloro-bencilo)-piperidin-2-il]-etoxi}-fenil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;

- Amida del ácido 2-{4-[2-(1-bencil-piperidin-2-il)-etoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-{4-[1-(4-cloro-bencil)-piperidin-3-iloxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-{4-[1-(4-bencil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-{4-[1-(4-metil-bencil)-piperidin-3-ilmetoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- 5 Amida del ácido 2-{4-[1-(4-metoxi-bencil)-piperidin-3-ilmetoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-{4-[1-(4-cloro-bencil)-piperidin-3-ilmetoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-{4-[1-(4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilmetoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-{4-[1-(4-metoxi-bencil)-piperidin-4-ilmetoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-{4-[2-(1-benzil-piperidin-2-il)-etoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- 10 Amida del ácido 2-{4-[2-(1-benzil-piperidin-4-il)-etoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico; y
- Amida del ácido 2-{4-(1-benzil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.
31. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:
- ter-Butil éster del ácido 4-{4-(5-carbamoyl-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoximetil]-piperidin-1-carboxílico;
- Amida del ácido 2-{4-[2-(1-(4-cloro-bencil)-piperidin-2-il)-etoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- 15 Amida del ácido 2-{4-[2-(1-(3,4-dicloro-bencil)-piperidin-2-il)-etoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-{4-[2-(1-bencil-piperidin-2-il)-etoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-{4-[1-(4-cloro-bencil)-piperidin-3-iloxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-{4-(1-bencil-piperidin-3-ilmetoxi)-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-{4-[1-(4-cloro-bencil)-piperidin-3-ilmetoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- 20 Amida del ácido 2-{4-[2-(1-benzil-piperidin-2-il)-etoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
- Amida del ácido 2-{4-[2-(1-benzil-piperidin-4-il)-etoxi]-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico; y
- Amida del ácido 2-{4-(1-benzil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.
32. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, y enantiómeros, diastereómeros, y sus sales, ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables.
- 25 33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, y enantiómeros, diastereómeros, y sus sales, ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables, para su uso en un procedimiento de tratar un individuo mamífero que sufre de cáncer.
34. El compuesto para su uso en un procedimiento de la reivindicación 33, en el que dicho cáncer comprende un tumor deficiente en p53.
- 30 35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, y enantiómeros, diastereómeros, y sus sales, ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables, para su uso en un procedimiento de tratar un individuo que sufre de cáncer, dicho tratamiento que comprende a) administrar a dicho individuo una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, y (b) dañar el ADN de dicho individuo por la administración de un tratamiento para dañar el ADN o agente de acuerdo con la fórmula (1).
- 35 36. El compuesto para su uso en un procedimiento de la reivindicación 35, en el que dicho cáncer comprende un tumor deficiente en p53.
37. Un compuesto de la reivindicación 1 isotópicamente marcado para ser detectable por PET o SPECT.
38. Un procedimiento para estudiar cáncer que comprende la etapa de usar un compuesto marcado con ^{18}F o marcado con ^{18}C de la reivindicación 1 como una sonda molecular de tomografía de emisión de positrón (PET).
- 40