

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 692**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/10** (2006.01)  
**C07D 403/10** (2006.01)  
**A61K 31/454** (2006.01)  
**A61K 31/4178** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 31/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06836157 .5**  
96 Fecha de presentación: **28.09.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1957477**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.08.2008**

54 Título: **Las 1H-benzimidazol-4-carboxamidas sustituidas con fenilo en la posición 2 son potentes inhibidores de PARP**

30 Prioridad:  
**29.09.2005 US 721683 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.04.2012**

73 Titular/es:  
**ABBOTT LABORATORIES  
CHAD 0377/AP6A-1 100 ABBOTT PARK ROAD  
ABBOTT PARK IL 60064-3500, US**

72 Inventor/es:  
**PENNING, Thomas, D.;  
THOMAS, Sheela, A.;  
ZHU, Gui-Dong;  
GANDHI, Virajkumar, B.;  
GONG, Jianchun y  
GIRANDA, Vincent, L.**

74 Agente/Representante:  
**Ungría López, Javier**

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).

ES 2 378 692 T3

## DESCRIPCIÓN

Las 1H-Benzimidazol-4-Carboxamidas Sustituidas con Fenilo en la Posición 2 son Potentes Inhibidores de PARP

5 **Campo de la Invención**

Esta invención se refiere a 1H-benzimidazol-4-carboxamidas, su preparación, y su uso como inhibidores de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa para la preparación de fármacos.

10 **Antecedentes de la Invención**

La poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) o poli(ADP-ribosa)sintasa (PARS) tiene un papel esencial al facilitar la reparación de ADN, controlar la transcripción de ARN, mediar la muerte celular, y regular la respuesta inmunitaria. Estas acciones convierten los inhibidores de PARP en dianas para un amplio espectro de trastornos. Los inhibidores de PARP han demostrado eficacia en numerosos modelos de enfermedad, particularmente en modelos de lesión por isquemia y reperfusión, enfermedad inflamatoria, enfermedades degenerativas, protección de efectos adversos de compuestos citotóxicos, y potenciación de la terapia citotóxica contra el cáncer. La PARP también ha sido indicada en la infección retroviral y por tanto sus inhibidores pueden tener uso en la terapia antirretroviral. Los inhibidores de PARP han sido eficaces en la prevención de la lesión por isquemia y reperfusión en modelos de infarto de miocardio, ictus, otros traumatismos neurales, trasplante de órganos, así como de reperfusión en el ojo, riñón, intestino y músculo esquelético. Los inhibidores han sido eficaces en enfermedades inflamatorias tales como la artritis, la gota, la enfermedad inflamatoria intestinal, la inflamación del SNC tal como la EM y la encefalitis alérgica, sepsis, choque séptico, choque hemorrágico, fibrosis pulmonar, y uveítis. Los inhibidores de PARP también han mostrado beneficio en diversos modelos de enfermedad degenerativa incluyendo diabetes (así como sus complicaciones) y enfermedad de Parkinson. Los inhibidores de PARP pueden mejorar la toxicidad para el hígado posterior a una sobredosis de acetaminofeno, toxicidades para el corazón y el riñón de agentes antineoplásicos basados en la doxorubicina y el platino, así como lesión cutánea derivada de mostazas azufradas. En diversos modelos de cáncer, se ha demostrado que los inhibidores de PARP potencian la radiación y la quimioterapia aumentando la muerte celular de las células cancerosas, limitando el crecimiento tumoral, disminuyendo la metástasis, y prolongando la supervivencia de los animales que portan tumores.

El documento WO 2004/096793 describe 2-fenil-4-carboxamido-benzimidazoles donde el fenilo está sustituido con grupos 2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-pirrol, un método para la fabricación de tales compuestos y su uso como inhibidores de PARP y antioxidantes.

White, A.W. et al, en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14(2004) 2433-2437 describen inhibidores de PARP-1 de 2-fenil-4-carboxamido-benzimidazol, donde el grupo fenilo puede estar sustituido en la posición 3 o 4 con sustituyentes lineales o cíclicos.

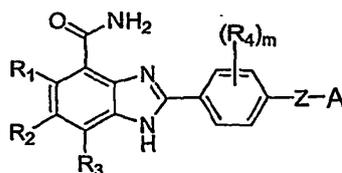
La solicitud WO 2000/029384 describe el uso farmacéutico de derivados de 2-fenil-4-carboxamido-benzimidazol donde el grupo fenilo está disustituido para la fabricación de medicamentos para la inhibición de PARP.

El documento WO 2000/032579 describe 4-carboxamido-benzimidazoles que tienen un heterociclo que contiene nitrógeno unido a la posición 2 del benzimidazol y su uso como inhibidores de PARP.

En el documento EP 1391457 A se describen 2-fenil-4-carboxamido-benzimidazoles para su uso como inhibidores de PARP, en los que un grupo heterocíclico se ancla al grupo fenilo.

50 **Compendio de la Invención**

En una realización, esta invención comprende compuestos que tienen la fórmula (I)



(I),

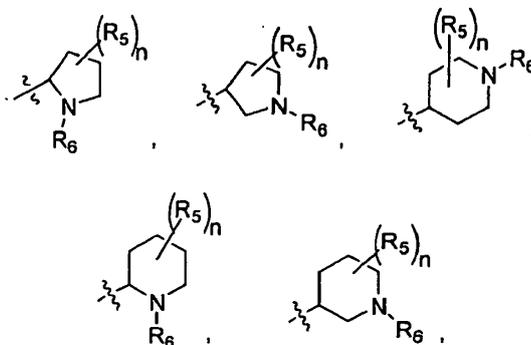
o una de sus sales terapéuticamente aceptables, donde

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquenoilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, alquinilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>, y (NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)carbonilo;

5 cada R<sub>4</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, y haloalquilo; m es 4;

Z es un enlace;

A se selecciona del grupo que consiste en



10 cada R<sub>5</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquenoilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, heterociclo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>, (NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)alquilo, (NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)carbonilo, (NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)carbonilalquilo, y (NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)sulfonilo;

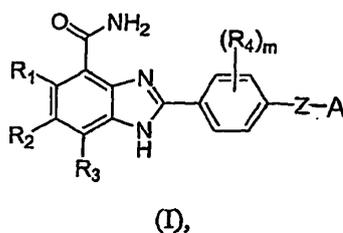
15 R<sub>6</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquenoilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxialquilo, (NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)alquilo, (NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)carbonilo, (NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)carbonilalquilo, y (NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)sulfonilo;

R<sub>A</sub>, y R<sub>B</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, y cicloalquilo;

20 R<sub>C</sub> y R<sub>D</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y cicloalquilo; y n es 0, 1, 2, o 3,

### Descripción Detallada de la Invención

25 La presente invención comprende compuestos que tienen la fórmula (I)

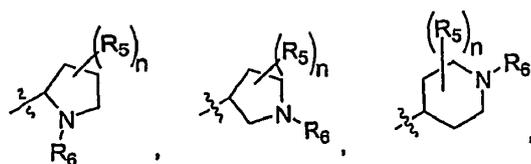


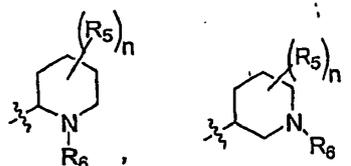
30 o una de sus sales terapéuticamente aceptables, donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquenoilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, alquinilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>, (NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)carbonilo, y halógeno;

35 cada R<sub>4</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, y haloalquilo; m es 4;

Z es un enlace;

A se selecciona del grupo que consiste en





5 cada  $R_5$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en alqueniilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, heterociclo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxí, hidroxialquilo,  $NR_C R_D$ ,  $(NR_C R_D)$ alquilo,  $(NR_C R_D)$ carbonilo,  $(NR_C R_D)$ carbonilalquilo, y  $(NR_C R_D)$ sulfonilo;

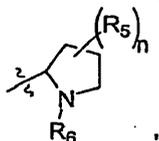
$R_6$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alqueniilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxialquilo,  $(NR_C R_D)$ alquilo,  $(NR_C R_D)$ carbonilo,  $(NR_C R_D)$ carbonilalquilo, y  $(NR_C R_D)$ sulfonilo;

10  $R_A$  y  $R_B$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, y cicloalquilo;

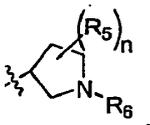
$R_C$  y  $R_D$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y cicloalquilo; y  $n$  es 0, 1, 2, o 3,

En otra realización, esta invención comprende

15 un compuesto que tiene la fórmula (I), donde A se selecciona del grupo que consiste en

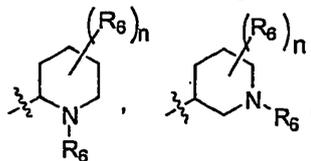


y

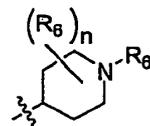


20 En otra realización, esta invención comprende

un compuesto que tiene la fórmula (I), donde A se selecciona del grupo que consiste en



y



25 En otra realización, esta invención comprende

un compuesto que tiene la fórmula (I), donde  $R_1$ ,  $R_2$ , y  $R_3$  son hidrógeno.

En otra realización, esta invención comprende

30 un compuesto que tiene la fórmula (I), donde  $R_2$  es halógeno.

En otra realización, esta invención comprende

un compuesto que tiene la fórmula (I), donde cada  $R_4$  es hidrógeno.

En otra realización, esta invención comprende un compuesto que tiene la fórmula (I), donde dicho compuesto se

35 selecciona del grupo que consiste en:

- 2-(4-piperidin-4-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
- 2-(4-piperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
- 2-(4-(1-metil-piperidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;

2-(4-(1-etilpiperidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-isopropil-piperidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-piperidin-3-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 5 2-(4-(1-isopropil-piperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-metil-piperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-etil-piperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-bencil-piperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-fenil-piperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 10 4-(3-(4-(4-carbamoil-1H-benzimidazol-2-il)fenil)piperidin-1-ilmetil)-1-carboxilato de bencilo;  
 2-(4-(1-(4-morfolin-4-il-bencil)piperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-(4-piperidin-1-ilbencil)piperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-piperidin-4-ilmetil-piperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-etil-piperidin-4-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 15 4-(4-(4-carbamoil-1H-benzimidazol-2-il)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo;  
 2-(4-(1-metil-piperidin-4-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-isopropil-piperidin-4-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(4-carbamoil-1H-benzimidazol-2-il)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo;  
 2-(4-(1-isopropilpirrolidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 20 2-(4-(1-ciclopentilpirrolidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-ciclohexilpirrolidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(2-fluoro-4-piperidin-4-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(2-fluoro-4-piperidin-3-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(isopropilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 25 2-(4-(1-ciclopropilmetilpirrolidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-ciclopentilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-ciclohexilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-pirrolidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-propilpirrolidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 30 2-(4-(1-cydopropilmetilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-propilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(2-fluoro-4-piperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 3-(4-pirrolidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 35 2-(4-(1-metilpirrolidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(2-fluoro-4-(1-isopropilpiperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-piperidin-3-il-3-trifluorometilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(2-fluoro-4-(1-metilpiperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-cloro-2-(4-pirrolidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 40 6-Fluoro-2-(4-pirrolidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-cloro-2-(4-(1-isopropil-pirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-cloro-2-(4-(1-ciclopentil-pirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-Cloro-2-(4-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-fluoro-2-(4-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 45 2-(4-(1-etilpirrolidin-2-il)-2-fluorofenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(2-fluoro-4-(1-isopropilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-Ciclobutilpirrolidin-2-il)-2-fluorofenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(2-Fluoro-4-(1-propilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-ciclopropilmetilpirrolidin-2-il)-2-fluorofenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 50 6-fluoro-2-(2-fluoro-4-pirrolidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-fluoro-2-(2-fluoro-4-(1-isopropilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-Etilpirrolidin-2-il)-2-fluorofenil)-6-fluoro-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-Fluoro-2-(2-fluoro-4-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-fluoro-2-(2-fluoro-4-piperidin-3-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-cloro-2-(2-fluoro-4-piperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 55 6-fluoro-2-(2-fluoro-4-piperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-fluoro-2-(2-fluoro-4-(1-metilpiperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-etilpiperidin-2-il)-2-fluorofenil)-6-fluoro-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-fluoro-2-(2-fluoro-4-(1-isopropil-piperidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-ciclobutilpiperidin-2-il)-2-fluorofenil)-6-fluoro-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 60 6-cloro-2-(2-fluoro-4-(1-metilpiperidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-cloro-2-(4-(1-etilpiperidin-2-il)-2-fluorofenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-cloro-2-(4-(1-ciclopropilmetil-piperidin-2-il)-2-fluorofenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-etilpiperidin-3-il)-2-fluorofenil)-6-fluoro-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-ciclopropilmetilpiperidin-2-il)-2-fluorofenil)-6-fluoro-1H-benzimidazol-4-carboxamida;;

6-fluoro-2-(2-fluoro-4-(1-metilpiperidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-cloro-2-(2-fluoro-4-piperidin-3-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-cloro-2-(4-piperidin-4-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(2-fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 5 6-cloro-2-(4-piperidin-3-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-fluoro-2-(4-piperidin-3-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-fluorofenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(2-fluoro-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-cloro-2-(4-(1-ciclopropilmetilpiperidin-3-il)-2-fluorofenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 10 6-Fluoro-2-(2-fluoro-4-piperidin-4-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-Cloro-2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-fluoro-2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-fluoro-2-(4-piperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 15 6-fluoro-4-(1-metilpiperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida,  
 (S)-2-(2-fluoro-4-piperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida; y  
 (R)-2-(2-fluoro-4-piperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida.

En otra realización, esta invención comprende una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la fórmula (I), o una sal del mismo, y un portador terapéuticamente aceptable.

En otra realización, esta invención comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, para el tratamiento del cáncer en un mamífero por medio de la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal del mismo.

En otra realización, esta invención comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, para la disminución del volumen de los tumores en un mamífero por medio de la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal del mismo.

En otra realización, esta invención comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, para el tratamiento de la leucemia, el cáncer de colon, los glioblastomas, los linfomas, los melanomas, los carcinomas de mama, o los carcinomas cervicales en un mamífero por medio de la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal del mismo.

En otra realización, esta invención comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, para la potenciación de la terapia citotóxica contra el cáncer en un mamífero por medio de la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal del mismo.

En otra realización, esta invención comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, para la potenciación de la terapia mediante radiación en un mamífero por medio de la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal del mismo.

En otra realización, esta invención comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, para el tratamiento de la lesión por isquemia y reperfusión asociada con, pero no limitada a, infarto de miocardio, ictus, otros traumatismos neurales, y trasplante de órganos, en un mamífero por medio de la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal del mismo.

En otra realización, esta invención comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, para la reperfusión incluyendo, pero no limitado a, reperfusión en el ojo, riñón, intestino y musculatura esquelética, en un mamífero por medio de la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal del mismo.

En otra realización, esta invención comprende un compuesto que tiene la fórmula (I), o una sal del mismo, para el tratamiento de la inflamación en un mamífero por medio de la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto, o sal del mismo.

En otra realización, esta invención comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias incluyendo, pero no limitadas a, artritis, gota, enfermedad inflamatoria intestinal, inflamación del SNC, esclerosis múltiple, encefalitis alérgica, sepsis, choque séptico, choque hemorrágico, fibrosis pulmonar, y uveitis en un mamífero por medio de la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal del mismo.

En otra realización, esta invención comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, para el tratamiento de enfermedades o trastornos inmunológicos tales como artritis reumatoide y choque séptico en un mamífero por

medio de la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal del mismo.

5 En otra realización, esta invención comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, para el tratamiento de enfermedades degenerativas incluyendo, pero no limitadas a, diabetes y enfermedad de Parkinson, en un mamífero por medio de la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal del mismo.

10 En otra realización, esta invención comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, para el tratamiento de hipoglicemia en un mamífero por medio de la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal del mismo.

15 En otra realización, esta invención comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, para el tratamiento de retroviral infección en un mamífero por medio de la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal del mismo.

20 En otra realización, esta invención comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, para el tratamiento de la toxicidad hepática siguiente a sobredosis de acetaminofeno en un mamífero por medio de la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal del mismo.

25 En otra realización, esta invención comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, para el tratamiento de las toxicidades cardíaca y renal de agentes neoplásicos basados en la doxorubicina y el platino en un mamífero por medio de la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal del mismo.

En otra realización, esta invención comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, para el tratamiento de la lesión cutánea secundaria derivada de mostazas azufradas en un mamífero por medio de la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal del mismo.

30 Según se utiliza a lo largo de esta memoria, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

35 El término "alqueno" según se utiliza en la presente memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono formado mediante la eliminación de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no están limitados a, eteno, propeno, 2-metil-2-propeno, 3-buten, 4-penteno, 5-hexeno, 2-hepteno, 2-metil-1-hepteno, y 3-deceno.

40 El término "alcoxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no están limitados a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.

45 El término "alcoxialquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa al menos un grupo alcoxi, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero no están limitados a, terc-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo, y metoximetilo.

50 El término "alcoxicarbonilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, pero no están limitados a, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y terc-butoxicarbonilo.

El término "alcoxicarbonilalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxicarbonilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria.

55 El término "alquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo.

60 El término "alquilcarbonilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero no están limitados a, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo, y 1-oxopentilo.

El término "alquilcarboniloxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilcarbonilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alquilcarboniloxi incluyen, pero no están limitados a, acetiloxi, etilcarboniloxi, y terc-butilcarboniloxi.

El término "alquilenilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero no están limitados a,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ .

El término "alquiltio" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de alquiltio incluyen, pero no están limitados a, metiltio, etiltio, terc-butiltio, y hexiltio.

El término "alquiltioalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquiltio, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquiltioalquilo incluyen, pero no están limitados a, metiltiométilo y 2-(etiltio)etilo.

El término "alquinilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no están limitados a, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, y 1-butinilo.

El término "arilo," según se utiliza en la presente memoria, significa a grupo fenilo o un grupo naftilo.

Los grupos arilo de esta invención pueden estar sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, heterociclo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro,  $-\text{NR}_\text{E}\text{R}_\text{F}$ , y  $(\text{NR}_\text{E}\text{R}_\text{F})\text{carbonilo}$ .

El término "arilalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo arilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero no están limitados a, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 1-metil-3-fenilpropilo, y 2-naft-2-iletilo.

El término "carbonilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo  $-\text{C}(\text{O})-$ .

El término "carboxi" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo  $-\text{CO}_2\text{H}$ .

El término "ciano" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo  $-\text{CN}$ .

El término "cicloalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo hidrocarbonado cíclico saturado que contiene de 3 a 8 carbonos, los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

Los grupos cicloalquilo de esta invención están sustituidos opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados entre alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, oxo,  $-\text{NR}_\text{E}\text{R}_\text{F}$ , y  $(\text{NR}_\text{E}\text{R}_\text{F})\text{carbonilo}$ .

El término "cicloalquilalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo cicloalquilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de cicloalquilalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilmétilo, 2-ciclobutiletilo, ciclopentilmétilo, ciclohexilmétilo, y 4-cicloheptilbutilo.

El término "formilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo  $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ .

El término "halo" o "halógeno" según se utiliza en la presente memoria, significa  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$  o  $-\text{F}$ .

El término "haloalcoxi" según se utiliza en la presente memoria, significa al menos un halógeno, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alcoxi, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero no están limitados a, clorometoxi, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi, y pentafluoroetoxi.

El término "haloalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa al menos un halógeno, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no están limitados a, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, y 2-cloro-3-fluoropentilo.

El término "heteroarilo," según se utiliza en la presente memoria, significa un anillo heteroarílico monocíclico o un anillo heteroarílico bicíclico. El anillo heteroarílico monocíclico es anillo de 5 o 6 miembros. El anillo de 5 miembros tiene dos enlaces dobles y contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O, y S. El anillo de 6 miembros tiene tres enlaces dobles y contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O, y S. El anillo heteroarílico bicíclico consiste en el anillo heteroarílico de 5 o 6 miembros fusionado a un grupo fenilo o el anillo heteroarílico de 5 o 6 miembros está fusionado a otro anillo heteroarílico de 5 o 6 miembros. Los heteroátomos de nitrógeno contenidos en el heteroarilo se pueden oxidar opcionalmente al N-óxido. El heteroarilo está conectado al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono contenido en el heteroarilo mientras mantenga la valencia apropiada. Los ejemplos representativos del heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, benzotienilo, benzoxadiazolilo, cinolinilo, furopiridinilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, N-óxido de piridinilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienopiridinilo, tienilo, triazolilo, y triazinilo.

Los grupos heteroarilo de esta invención están sustituidos con 0, 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro,  $-NR_E R_F$ , y  $(NR_E R_F)$ carbonilo.

El término "heteroarilalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un heteroarilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de heteroarilalquilo incluyen, pero no están limitados a, piridinilmetilo.

El término "heterociclo" o "heterocíclico" según se utiliza en la presente memoria, significa un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico. El anillo heterocíclico monocíclico consiste en un anillo de 3, 4, 5, 6, 7, o 8 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre O, N, y S. El anillo de 3 o 4 miembros contiene 1 heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 5 miembros contiene cero o un enlaces dobles y uno, dos o tres heteroátomos seleccionado del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 6 o 7 miembros contiene cero, uno o dos enlaces dobles y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El anillo heterocíclico bicíclico consiste en un anillo heterocíclico monocíclico fusionado a un grupo cicloalquilo o el anillo heterocíclico monocíclico fusionado a un grupo fenilo o el anillo heterocíclico monocíclico fusionado a otro anillo heterocíclico monocíclico. El heterociclo está conectado al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno contenido en el heterociclo mientras se mantenga la valencia apropiada. Los ejemplos representativos de heterociclo incluyen, pero no están limitados a, azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiano, 1,3-ditiano, imidazolino, imidazolidino, isotiazolino, isotiazolidino, isoxazolino, isoxazolidino, morfolino, oxadiazolino, oxadiazolidino, oxazolino, oxazolidino, piperazino, piperidino, pirazolino, pirazolidino, pirrolino, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, tetrahidrotieno, tiadiazolino, tiadiazolidino, tiazolino, tiazolidino, tiomorfolino, 1,1-dioxidotiomorfolino (tiomorfolinosulfona), tiopirano, y tritiano.

Los heterociclos de esta invención están sustituidos con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro,  $-NR_E R_F$ ,  $(NR_E R_F)$ carbonilo, y fenilalcoxicarbonilo.

El término "heterocicloalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un heterociclo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria.

El término "heterociclocarbonilo" según se utiliza en la presente memoria, significa a heterociclo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se ha definido en la presente memoria.

El término "heterociclosulfonilo" según se utiliza en la presente memoria, significa a heterociclo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo sulfonilo.

El término "hidroxilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo  $-OH$ .

El término "hidroxialquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa al menos un grupo hidroxilo, como se ha definido en la presente memoria, está anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero no están limitados a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo, y 2-etil-4-hidroxioheptilo.

El término "mercapto" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo  $-SH$ .

El término "nitro" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo  $-NO_2$ .

El término "no aromático" según se utiliza en la presente memoria, significa que un anillo no aromático de 4 miembros contiene cero enlaces dobles, un anillo no aromático de 5 miembros contiene cero o un enlace doble, un anillo no aromático de 6, 7, o 8 miembros contiene cero, uno, o dos enlaces dobles.

El término " $NR_A R_B$ " según se utiliza en la presente memoria, significa dos grupos,  $R_A$  y  $R_B$ , que están anclados al radical molecular de origen a través de un átomo de nitrógeno.  $R_A$  y  $R_B$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, y cicloalquilo. Los ejemplos representativos de  $NR_A R_B$  incluyen, pero no están limitados a, amino, metilamino, acetilamino, y acetilmetilamino.

El término " $(NR_A R_B)$ carbonilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo  $NR_A R_B$ , como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de  $(NR_A R_B)$ carbonilo incluyen, pero no están limitados a, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo, y (etilmetilamino)carbonilo.

El término " $NR_C R_D$ " según se utiliza en la presente memoria, significa dos grupos,  $R_C$  y  $R_D$ , que están anclados al radical molecular de origen a través de un átomo de nitrógeno.  $R_C$  y  $R_D$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, y cicloalquilo. Los ejemplos representativos de  $NR_C R_D$  incluyen, pero no están limitados a, amino, metilamino, acetilamino, y acetilmetilamino.

El término " $(NR_C R_D)$ carbonilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo  $NR_C R_D$ , como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de  $(NR_C R_D)$ carbonilo incluyen, pero no están limitados a, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo, y (etilmetilamino)carbonilo.

El término "(NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)carbonilalquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo (NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)carbonilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria.

El término "(NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)sulfonilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo sulfonilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de (NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)sulfonilo incluyen, pero no están limitados a, aminosulfonilo, (metilamino)sulfonilo, (dimetilamino)sulfonilo, y (etilmetilamino)sulfonilo.

El término "NR<sub>E</sub>R<sub>F</sub>" según se utiliza en la presente memoria, significa dos grupos, R<sub>E</sub> y R<sub>F</sub>, que están anclados al radical molecular de origen a través de un átomo de nitrógeno. R<sub>E</sub> y R<sub>F</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, y cicloalquilo. Los ejemplos representativos de NR<sub>E</sub>R<sub>F</sub> incluyen, pero no están limitados a, amino, metilamino, acetilamino, y acetilmetilamino.

El término "(NR<sub>E</sub>R<sub>F</sub>)carbonilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo NR<sub>E</sub>R<sub>F</sub>, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de (NR<sub>E</sub>R<sub>F</sub>)carbonilo incluyen, pero no están limitados a, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo, y (etilmetilamino)carbonilo.

El término "oxo" según se utiliza en la presente memoria, significa un radical =O.

Los grupos protectores para los radicales NH incluyen, pero no están limitados a, acetilo, alanilo, benzoilo, bencilo (fenilmetilo), bencilideno, benciloxicarbonilo (Cbz), terc-butoxicarbonilo (Boc), 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, difenilmetilo, difenilfosforilo, formilo, metanosulfonilo, para-metoxibenciloxicarbonilo, fenilacetilo, ftaloilo, succinilo, tricloroetoxicarbonilo, trietilsililo, trifluoroacetilo, trimetilsililo, trifenilmetilo, trifenilsililo, para-toluenosulfonilo.

Los compuestos de esta invención pueden existir como estereoisómeros, en los que están presentes centros asimétricos o quirales. Los estereoisómeros se designan (R) o (S) dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos (R) y (S) utilizados en la presente memoria son configuraciones como se ha definido en IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., (1976), 45: 13-30, incorporada a la presente como referencia. Esta invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos y están incluidos específicamente dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros, y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de esta invención se pueden preparar sintéticamente a partir de sustancias de partida asequibles comercialmente que contienen centros asimétricos o quirales o por medio de preparación de mezclas racémicas seguido de resolución bien conocidas por los expertos normales en la técnica. Estos métodos de resolución se ilustran mediante (1) la anexión de una mezcla de enantiómeros a un agente auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros por medio de recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del agente auxiliar o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos sobre columnas cromatográficas quirales.

Los compuestos de esta invención fueron nombrados por medio de ACD/ChemSketch versión 5.06 (desarrollado por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada) o se les asignaron nombres que parecieron coherentes con la nomenclatura de ACD.

### Inhibición de PARP

Se adquirieron dinucleótido de nicotinamida[2,5',8-3H]adenina y cuentas de estreptavidina SPA de Amersham Biosciences (RU), la Poli (ADP-Ribosa) Polimerasa (PARP) humana recombinante purificada a partir de *E. coli* y 6-Biotin-17-NAD<sup>+</sup>, se adquirieron de Trevigen, Gaithersburg, MD. El NAD<sup>+</sup>, la Histona, la aminobenzamida, la 3-amino benzamida y el ADN de Timo de Ternera (dcDNA) se adquirieron de Sigma, St. Louis, MO. La horquilla de oligonucleótido que contenía la secuencia MCAT se obtuvo de Qiagen. Los oligos se disolvieron hasta 1 mM en tampón de recocido que contenía Tris HCl 10 mM pH 7,5, EDTA 1 mM, y NaCl 50 mM, se incubaron durante 5 min a 95°C, seguido de recocido a 45°C durante 45 minutos. La histona H1 (electroforéticamente pura en 95%) se adquirió de Roche, Indianápolis, IN. La histona H1 biotinilada se preparó tratando la proteína con Sulfo-NHS-LC-Biotina de Pierce Rockford, IL. La reacción de biotinilación se llevó a cabo añadiendo lentamente e intermitentemente 3 equivalentes de Sulfo-NHS-LC-Biotina 10 mM a Histona H1 100 μM en solución salina tamponada con fosfato, pH 7,5, a 4°C sometiéndola a vórtice suavemente a lo largo de 1 min seguido de posterior incubación a 4°C durante 1hr. Las microplacas recubiertas de Estreptavidina (FlashPlate Plus) se adquirieron de Perkin Elmer, Boston, MA.

El análisis de PARP1 se realizó en tampón de análisis de PARP que contenía Tris 50 mM pH 8,0, DTT 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 4 mM, las reacciones con PARP contenían NAD<sup>+</sup>-[H<sup>3</sup>] 1,5 μM (1,6 μCi/mmol), histona H1 biotinilada 200 nM, siDNA 200 nM, y enzima PARP 1 nM. Las auto-reacciones que utilizaban la detección basada en cuentas de SPA se llevaron a cabo en volúmenes de 100 μl en placas de 96 pocillos de color blanco. Las reacciones se iniciaron añadiendo 50 μl de mezcla de sustrato 2X NAD<sup>+</sup> a 50 μl de 2X mezcla enzimática que contenía PARP y ADN. Estas reacciones se terminaron mediante la adición de 150 μl de benzamida 1,5 mM (~1000 veces sobre su Cl<sub>50</sub>). Se transfirieron 170 μl de las mezclas de reacción detenidas a Flash Plates con estreptavidina, se incubaron durante 1 hr, y se contaron utilizando un contador de centelleo de microplacas TopCount. Los datos de K<sub>i</sub> se determinaron a

partir de las curvas de inhibición a diferentes concentraciones de sustrato y se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1 Inhibición de PARP

1,9	12,6	23,7	2,3	13,1	14,5	11,6	3,3
37	5,5	11,7	2,7	2,8	2,7	15,5	15,6
4,5	10,5	14,6	3,9	8,4	7,2	7,8	10,4
6,1	9,9	7,7	4,2	8,7	7,5	31,6	5
9,2	2,2	7,4	5,6	12,2	7,9	6,6	9,9
10,8	66	9,4	41	5,1	6,1	3	7,8
3	65	3,8	68	1,6	2,6	20,5	3,7
13	19,9	12,8	57	19,2	10,6	16,8	10,6
5,3	2,8	11,4	6,4	5,3	31,5	8,7	8,9
7,2	12,5	7,2	7	1,6	1,6	9,4	5,2
11,4	20,1	10,4	3,2	2,8	2,1	6,1	2,3
2,8	3	2					

#### Análisis de PARP celular

- 5 Las células C41 se trataron con un compuesto de esta invención durante 30 minutos en placas de 96 pocillos. Después se activó PARP dañando el ADN con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1 mM durante 10 minutos. Las células se lavaron después con PBS enfriado con hielo una vez y se fijaron con metanol:acetona (7:3) precongelados a -20°C durante 10 minutos. Después de secar al aire, las placas se rehidrataron con PBS y se bloquearon con leche en polvo no grasa al 5% en PBS-Tween (0,05%) (disolución de bloqueo) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las células se incubaron con anticuerpo anti-PAR 1OH (1:50) en disolución de bloqueo a 37°C durante 60 minutos seguido de lavado con PBS-Tween 20 5 veces, e incubación con anticuerpo anti-ratón de cabra acoplado a 5(6)-isotiocianato fluoresceína (1:50) y 1 µg/ml de 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) en solución de bloqueo a 37°C durante 60 minutos. Después de lavar con PBS-Tween 20 5 veces, el análisis se realizó utilizando un Lector de Microplaca para Fluorescencia Fmax (Molecular Devices, Sunnyvale, CA), ajustado a la longitud de onda de excitación de 490 nm y la longitud de onda de emisión de 528 nm del 5(6)-isotiocianato de fluoresceína (FITC) o la longitud de onda de excitación de 355 nm y la longitud de onda de emisión de 460 nm (DAPI). La actividad PARP (señal FITC) se normalizó con los números de células (DAPI).

20 El análisis celular mide la formación de poli ADP-ribosa por PARP en las células y demuestra que los compuestos de esta invención penetran las membranas celulares e inhiben PARP en células intactas. Las CE<sub>50</sub> de los compuestos representativos de esta invención se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2

Actividad Celular CE <sub>50</sub> (nM)							
18	35	3	7,5	1,3	5,2	39	39
3,2	239	21	8,3	8	20	8,6	26
5,1	174	7,1	5,6	5,9	>1000	86	42
1,9	4,1	7	39	3,3	4,4	10,7	12
4,3	36	8,4	1,9	3,3	32	15	88
7,7	37	19	108	40	6,7	14	5,2
22	11	4,2	139	2,3	8,3	5,7	52
26	57	15,8	45	5	5,1	12,4	2,1
5,2	27	12,6	1,7	5,7	37	3,6	8,4
6,8	6,7	10,1	18,5	5,4	2,3	3,5	0,4
2	1,2	7	1,3	13	1,1	0,3	

Como inhibidores de PARP, los compuestos de esta invención tienen numerosas aplicaciones terapéuticas relacionadas con la lesión por isquemia-reperfusión, las enfermedades inflamatorias, las enfermedades degenerativas, la protección de los efectos adversos de los compuestos citotóxicos, y la potenciación de la terapia citotóxica contra el cáncer. En particular, los compuestos de esta invención potencian la radiación y la quimioterapia aumentando la muerte celular de las células cancerosas, limitando el crecimiento tumoral, disminuyendo la metástasis, y prolongando la supervivencia de los mamíferos que portan tumores. Los compuestos de Fórmula (I) pueden tratar la leucemia, el cáncer de colon, los glioblastomas, los linfomas, los melanomas, los carcinomas de mama, y los carcinomas cervicales.

Otras aplicaciones terapéuticas incluyen, pero no están limitadas a, infecciones retrovirales, artritis, gota, enfermedad inflamatoria intestinal, inflamación de SNC, esclerosis múltiple, encefalitis alérgica, sepsis, choque séptico, choque hemorrágico, fibrosis pulmonar, uveítis, diabetes, enfermedad de Parkinson, infarto de miocardio, ictus, otros traumas neurales, trasplante de órganos, reperfusión del ojo, reperfusión del riñón, reperfusión del intestino, reperfusión de la musculatura esquelética, toxicidad hepática siguiente a sobredosis de acetaminofeno, toxicidades cardíaca y renal de agentes antineoplásicos basados en la doxorubicina y el platino, y deterioro cutáneo resultante de mostazas azufradas. (G. Chen *et al.* Cancer Chemo. Pharmacol. 22 (1988), 303; C. Thiemermann *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94 (1997), 679-683 D. Weltin *et al.* Int. J. Immunopharmacol. 17 (1995), 265-271; H. Kröger *et al.* Inflammation 20 (1996), 203-215; W. Ehrlich *et al.* Rheumatol. Int. 15 (1995), 171-172; C. Szabo *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998), 3867-3872; S. Cuzzocrea *et al.* Eur. J. Pharmacol. 342 (1998), 67-76; V. Burkhart *et al.*, Nature Medicine (1999), 5314-19).

### Determinación de la Eficacia In Vivo

#### Inhibidores de PARP combinados con cisplatino en un modelo de xenoinjerto de carcinoma de mama MX-1 en fase temprana

Se inyectaron subcutáneamente 0,2 cc de células tumorales MX-1 1:10 en el costado de ratones SCID hembra (Charles River Labs) el día 0 del estudio. El día 15, los tumores se emparejaron por tamaños ( $188 \pm 25 \text{ mm}^3$ ) y los animales se colocaron en uno de dos grupos de terapia:

Grupo 1 vehículo (OMP s.c. x7) + Cisplatino 6 mg/kg/día (i.p., qd x1)

Grupo 2 PARPi 25 mg/kg/día (OMP s.c. x7) + Cisplatino 6 mg/kg/día (i.p., qd x1). El vehículo tanto para el inhibidor de PARP como para el cisplatino fue NaCl al 0,9%. En cada grupo había 8-10 ratas. El tratamiento con PARPi comenzó el día 16 mientras que el tratamiento con cisplatino comenzó el día 18. A diversos intervalos después de la inoculación de las células tumorales, se midieron en serie las dimensiones de los tumores individuales utilizando microcalibres calibrados y los volúmenes de los tumores se calcularon de acuerdo con la fórmula  $V = L \times W^2/2$  (V: volumen, L: longitud, W: anchura). A los ratones se les aplicó eutanasia de forma compasiva cuando los volúmenes de los tumores alcanzaron un tamaño predeterminado.

La Tabla 3 muestra el volumen tumoral medio para ambos grupos de tratamiento. El inhibidor de PARP, potenció la actividad del cisplatino según se refleja por medio de la actividad antitumoral potenciada el Día 48.

Tabla 3

Compuesto	Dosis (mg/kg/día)	Volumen Tumoral <sup>a</sup> (Día 48)
Vhl (PARPi)/Cis	0/6	1389 ± 300
PARPi/ Cis	25/6	519 ± 104

Cuando se utiliza en los tratamientos anteriores y otros, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos de esta invención se puede emplear en forma de zwitterión o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Mediante una "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la invención se quiere significar una cantidad suficiente del compuesto para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno mejorados por un inhibidor de PARP a una razón beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Se debe entender, no obstante, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de esta invención será decidido por el médico responsable dentro del alcance de criterio médico lógico. El nivel de dosificación terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente concreto dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que se vaya a tratar y la gravedad del trastorno, la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración, y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados combinados o coincidentemente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, se encuentra en el conocimiento práctico de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado.

Se pretende que el término "sal farmacéuticamente aceptable" incluya aquellas sales que son, dentro del alcance del

5 criterio médico lógico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas y están conmensuradas con una razón beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de esta invención o separadamente haciendo reaccionar la base libre de un compuesto de esta invención con un ácido adecuado. Los ácidos representativos incluyen, pero no están limitados a acético, cítrico, aspártico, benzoico, bencenosulfónico, butírico, fumárico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, láctico, maleico, metanosulfónico, pamoico, pectínico, piválico, propiónico, succínico, tartárico, fosfórico, glutámico, y p-toluenosulfónico. Asimismo, los grupos que contienen nitrógeno alcalino se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. De ese modo se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite.

15 Un compuesto de esta invención se puede administrar como una composición farmacéutica que contiene un compuesto de esta invención combinado con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Un portador o excipiente farmacéuticamente aceptables hacen referencia a una carga, diluyente, material encapsulante o auxiliar de formulación sólido, semisólido o líquido de cualquier tipo. Las composiciones se pueden administrar parenteralmente, intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, tópicamente (por ejemplo mediante polvos, pomadas, gotas o parches transdérmicos), rectalmente, o bucalmente. El término "parenteral" según se utiliza en la presente memoria hace referencia a los modos de administración que incluyen inyección e infusión intravenosas, intramusculares, intraperitoneales, intraesternales, subcutáneas e intraarticulares.

25 Las composiciones farmacéuticas para la inyección parenteral comprenden disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para su reconstitución en disoluciones o dispersiones inyectables estériles inmediatamente antes de su uso. Los ejemplos de los portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), carboximetilcelulosa y sus mezclas adecuadas, aceites vegetales (tales como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de sustancias de revestimiento tales como lecitina, el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

30 Estas composiciones pueden contener también coadyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de diferentes agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenolsorbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede lograr mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

35 Los compuestos de esta invención se pueden administrar también en forma de liposomas. Como es conocido en la técnica, los liposomas derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono- o multi-lamelares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede utilizar cualquier lípido fisiológicamente aceptable y metabolizable no tóxico capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto de esta invención, estabilizadores, conservantes, excipientes, y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales y como sintéticos. Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), págs. 33 et seq.

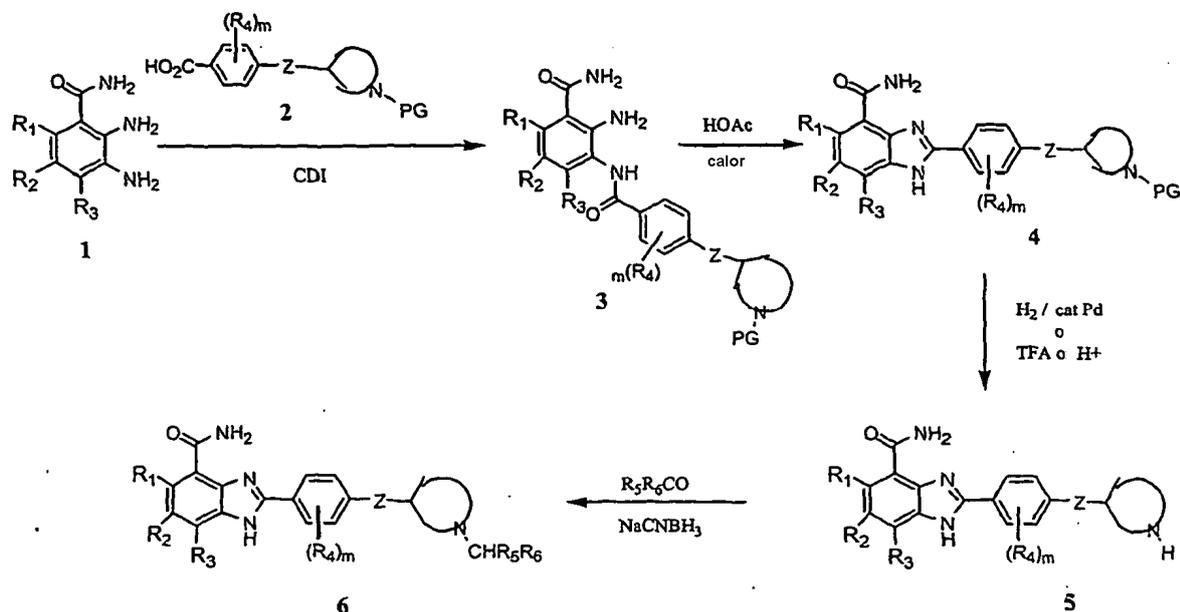
40 La dosis diaria total de las composiciones de la invención que se va a administrar a un ser humano y otro anfitrión mamífero en dosis únicas o divididas puede estar en cantidades, por ejemplo, de 0,0001 a 300 mg/kg de peso corporal al día y más usualmente de 1 a 300 mg/kg de peso corporal. La dosis, de 0,0001 a 300 mg/kg de peso corporal, se puede administrar dos veces al día.

45 Las abreviaturas que se han utilizado en las descripciones de los ejemplos siguientes son: DBU para 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; DMF para N,N-dimetilformamida; DMSO para dimetilsulfóxido; Et<sub>2</sub>O para éter dietílico; EtOAc para acetato de etilo; EtOH para etanol; HPLC para cromatografía líquida de alta presión; LDA para diisopropilamido de litio; MeOH para metanol; Kg/cm<sup>2</sup> para Kg por centímetro cuadrado; TFA para ácido trifluoroacético; THF para tetrahidrofurano, y TMS para trimetilsilano.

55 Los compuestos que tienen la fórmula I se pueden elaborar mediante procedimientos sintéticos, cuyos ejemplos se muestran en la presente memoria más abajo. Se debe entender que el orden de las etapas en los procedimientos puede variar, que los reactivos, los disolventes y las condiciones de reacción se pueden sustituir por las mencionadas específicamente, y que los radicales vulnerables se pueden proteger y desproteger, según sea

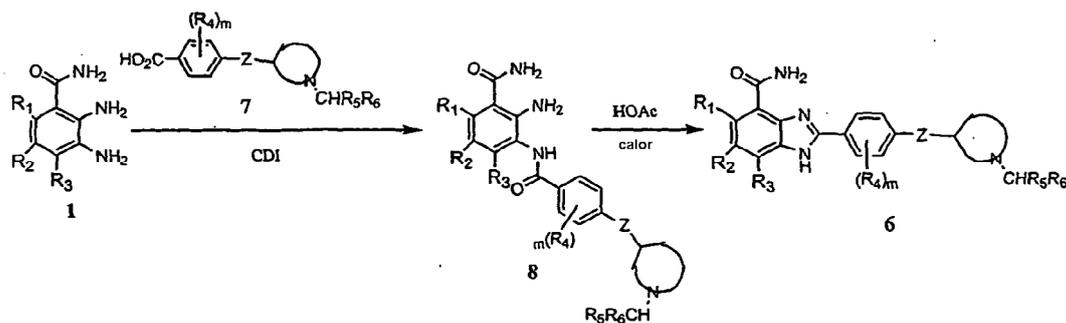
necesario.

Esquema I



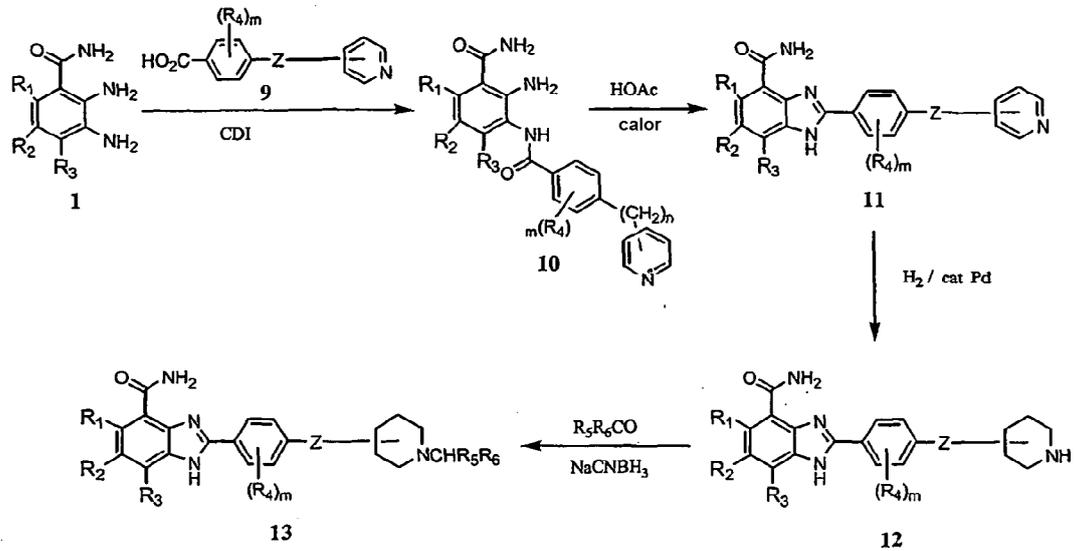
5 Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos que tienen la fórmula 1 se pueden convertir en los compuestos que tienen la fórmula 3 haciendo reaccionar los primeros, los compuestos que tienen la fórmula 2 donde PG simboliza un grupo protector, y un reactivo formador de amida, tal como 1,1'-carbonildiimidazol (CDI). Los compuestos que tienen la fórmula 3 se pueden convertir en los compuestos que tienen la fórmula 4 cuando se tratan con un ácido, tal como ácido acético, y calor. El grupo protector de los compuestos que tienen la fórmula 4 se puede eliminar utilizando condiciones de hidrógenolisis (para CBZ) o condiciones ácidas (para BOC) para dar los compuestos que tienen la fórmula 5. Los compuestos que tienen la fórmula 5 se pueden alquilar en condiciones de aminación reductoras con una cetona o un aldehído para producir los compuestos que tienen la fórmula 6.

Esquema 2



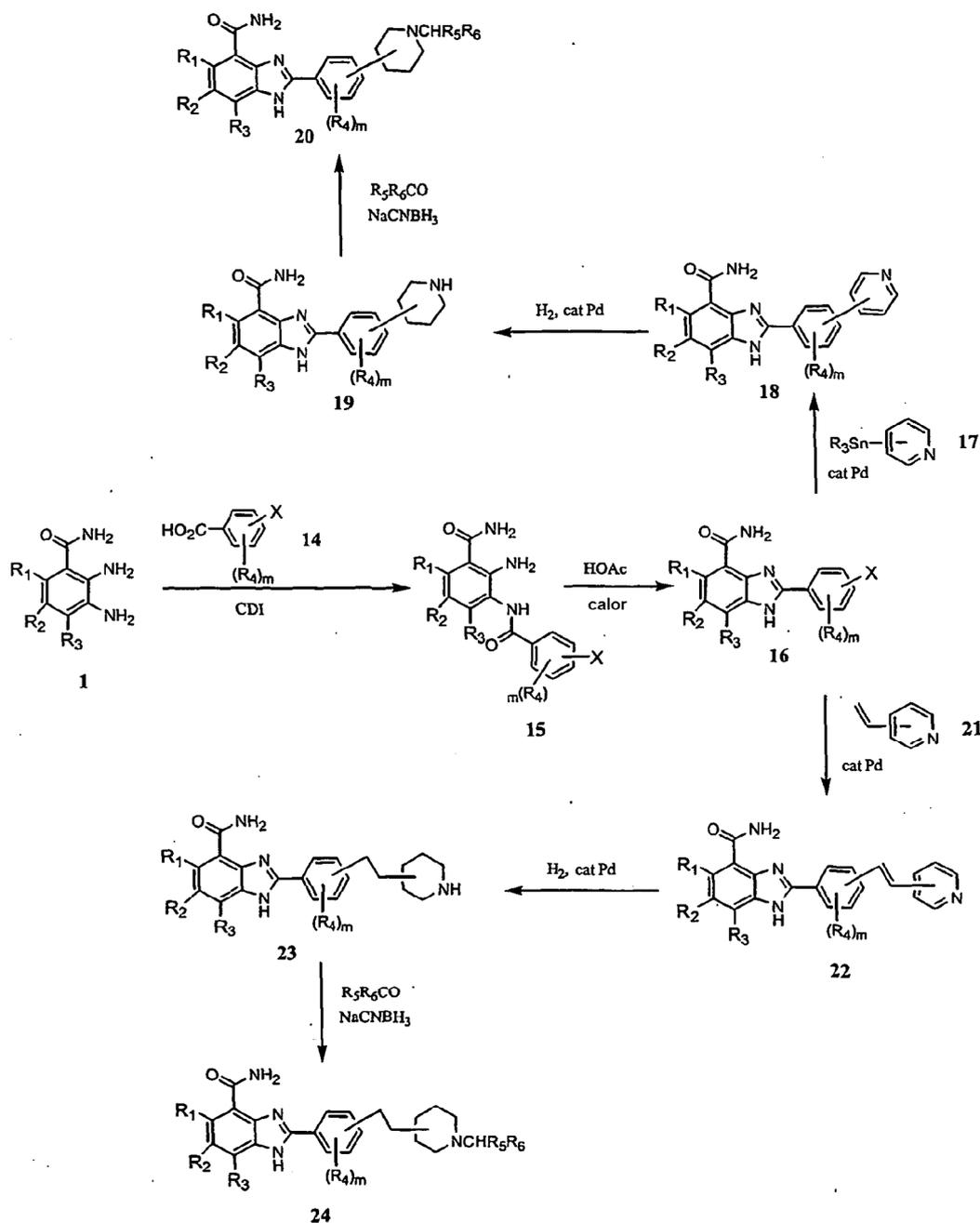
20 Como se muestra en el Esquema 2, los compuestos que tienen la fórmula 1 se pueden convertir en los compuestos que tienen la fórmula 8 haciendo reaccionar los primeros con los compuestos que tienen la fórmula 7, y un reactivo formador de amida, tal como 1,1'-carbonildiimidazol (CDI). Los compuestos que tienen la fórmula 8 se pueden convertir en los compuestos que tienen la fórmula 6 cuando se tratan con un ácido, tal como ácido acético, y calor.

Esquema 3



Como se muestra en el Esquema 3, los compuestos que tienen la fórmula 1 se pueden convertir en los compuestos que tienen la fórmula 10 haciendo reaccionar los primeros, los compuestos que tienen la fórmula 9, y un reactivo formador de amida, tal como 1,1'-carbonildiimidazol (CDI). Los compuestos que tienen la fórmula 10 se pueden convertir en los compuestos que tienen la fórmula 11 cuando se tratan con un ácido, tal como ácido acético, y calor. Los compuestos que tienen la fórmula 11 se pueden reducir con hidrógeno y a catalizador tal como paladio para formar los compuestos que tienen la fórmula 12. Los compuestos que tienen la fórmula 12 se pueden alquilar en condiciones de aminación reductoras utilizando una cetona o un aldehído para producir los compuestos que tienen la fórmula 13.

Esquema 4



5 Como se muestra en el Esquema 4, los compuestos que tienen la fórmula 1 se pueden convertir en los compuestos que tienen la fórmula 15 haciendo reaccionar los primeros, los compuestos que tienen la fórmula 14 donde X es halógeno, y un reactivo formador de amida, tal como 1,1'-carbonildiimidazol (CDI). Los compuestos que tienen la fórmula 15 se pueden convertir en los compuestos que tienen la fórmula 16 cuando se tratan con un ácido, tal como ácido acético, y calor. Los compuestos que tienen la fórmula 16 se pueden convertir en los compuestos que tienen la fórmula 22 haciendo reaccionar los primeros y los compuestos que tienen la fórmula 21 en condiciones catalizadas por paladio convencionales. Los compuestos que tienen la fórmula 22 se pueden reducir con hidrógeno y un catalizador tal como paladio para producir los compuestos que tienen la fórmula 23 que se pueden alquilar en condiciones de aminación reductoras utilizando una cetona o un aldehído para proporcionar los compuestos que tienen la fórmula 24. Los compuestos de fórmulas 23 y 24 y su fabricación partiendo de los compuestos de fórmula 16 como se muestra en el esquema 4 no son parte de la presente invención.

15 Adicionalmente los compuestos que tienen la fórmula 16 se pueden convertir en los compuestos que tienen la fórmula 18 tratando los primeros con los compuestos que tienen la fórmula 17 en condiciones catalizadas con paladio convencionales. Los compuestos que tienen la fórmula 18 se pueden reducir para proporcionar los

compuestos que tienen la fórmula 19 que se pueden alquilar en condiciones de aminación reductoras utilizando una cetona o un aldehído para proporcionar los compuestos que tienen la fórmula 20.

5 Se pretende que los siguientes Ejemplos sean una ilustración y no una limitación del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas. Los compuestos de esta invención se pueden preparar mediante una diversidad de rutas sintéticas.

#### Ejemplo 1

10 2-(4-piperidin-4-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

#### Ejemplo 1A

15 **4-(4-(2-amino-3-carbamoilfenilcarbamoil)fenil)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo**

Una solución de 4-(4-carboxifenil)-piperidino-1-carboxilato de terc-butilo (1 g) en piridina (3 mL) y DMF (3 mL) a 40°C se agitó durante 30 minutos, se trató con carbonildiimidazol (CDI, 0,55 g), se agitó durante 1 hora, se trató con dihidrocloruro de 2,3-diaminobenzamida (sintetizado como se ha descrito en la Patente de los Estados Unidos 6.737.421, 0,73 g), se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se trató con isopropanol, (10 mL), se enfrió durante 18 horas a 0°C y se filtró. El filtrante se disolvió en agua (10 mL), se trató con NaOH acuoso al 50% (0,26 mL), se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se filtró.

#### Ejemplo 1B

25 **2-(4-piperidin-4-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

Una solución del Ejemplo 1A (0,175 g) en ácido acético (2 mL) a reflujo se agitó durante 90 minutos y se concentró. El producto concentrado se disolvió en agua, se trató con NaOH acuoso al 50% (0,2 mL) y se filtró. El producto filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en una columna C18 con CH<sub>3</sub>CN 0-100%/agua/ácido trifluoroacético al 0,1% (TFA). RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,25 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 6,55 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,18 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,11 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 12,48 Hz, 2H), 3,01-3,09 (m, 2H), 2,97 (ddd, J = 12,01, 8,58, 3,43 Hz, 1H), 2,00 (s, 2H), 1,84 (dc, J = 13,05, 3,90 Hz, 2H).

#### Ejemplo 2

2-(4-piperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

#### Ejemplo 2A

40 **2-(4-piperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

A mezcla de dihidrocloruro de 2,3-diaminobenzamida (1 g), 4-piridin-2-ilbenzaldehído (0,82 g) y Pd/C al 10% (0,3 g) en metanol (30 mL) a reflujo se agitó durante 18 horas, se enfrió, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró. El producto concentrado se cristalizó en metanol.

#### Ejemplo 2B

50 **2-(4-piperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

Una mezcla del Ejemplo 2A (0,905 g) y PtO<sub>2</sub> en ácido acético (20 mL) a temperatura ambiente en hidrógeno (4,2 Kg/cm<sup>2</sup>) se agitó durante 4,5 horas, se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró. El producto concentrado se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 10%/diclorometano. RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,33 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,11 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 7,49 Hz 1H), 7,73-7,81 (m, 4H), 7,36 (t, J = 7,64 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 11,70, 2,96 Hz, 1H), 3,17 (s, 1H), 3,03 (td, J = 12,24, 4,21 Hz, 2H), 1,81-1,97 (m, 6H), 1,63-1,66 (m, 1H).

#### Ejemplo 3

60 **2-(4-(1-metil-piperidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

Una solución del Ejemplo 2 (0,05 g) y formaldehído al 36% en agua (0,012 mL) en metanol (1 mL) se trató con cianoborohidruro de sodio (0,01 g) y ácido acético (0,2 mL), se agitó durante 18 horas y se concentró. El producto concentrado se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 10%/diclorometano. RMN H<sup>1</sup>

(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,35 (s, 1H), 8,15-8,24 (m, 2H), 7,87 (d, J = 7,49 Hz 1H), 7,72 (d, J = 6,86 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 7,80 Hz, 2H), 7,32-7,39 (m, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,82 (s, 1H), 1,91 (s, 5H), 1,79 (d, J = 14,66 Hz, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,31-1,48 (m, 1H).

5 **Ejemplo 4**

**2-(4-(1-etilpiperidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

10 Este compuesto se preparó sustituyendo acetaldehído por formaldehído en el Ejemplo 3, RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,34 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,82-7,92 (m, 3H), 7,75 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,63 Hz, 1H), 4,10 (c, J = 5,19 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 5,19 Hz, 2H), 2,09 (s, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,78-1,91 (s, 5H), 1,19 (s, 1H), 1,06-1,15 (m, 2H), 0,87-0,95 (m, 1H).

15 **Ejemplo 5**

**2-(4-(1-isopropil-piperidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

20 Este compuesto se preparó sustituyendo acetona por formaldehído en el Ejemplo 3, RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,35 (s, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,86 (d, J = 7,67 Hz 1H), 7,73 (s, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 2,93 (s, 1H), 2,16 (s, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,48 (s, 2H), 1,26 (d, J = 6,14 Hz, 2H), 1,11 (m, 1H), 0,95 (s, 2H), 0,76 (s, 2H).

**Ejemplo 6**

25 2-(4-piperidin-3-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

**Ejemplo 6A**

**2-(4-pipiridin-3-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

30 Este compuesto se preparó sustituyendo ácido piridin-3-il-benzoico por 4-(4-carboxi-fenil)-piperidino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1.

**Ejemplo 6B**

35 **2-(4-piperidin-3-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

40 Este compuesto se preparó sustituyendo el Ejemplo 6A for el Ejemplo 2A en el Ejemplo 2. RMN H<sup>1</sup> (DMSO - d<sub>6</sub>) δ 9,33 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,63 Hz 1H), 7,73 (d, J - 8,24 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 11,29 Hz, 1H), 2,97 (d, J = 12,21 Hz, 1H), 2,67 - 2,75 (m, 1H), 2,52 - 2,62 (m, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,66 - 1,71 (m, 1H), 1,63 (dd, J = 12,21, 3,05 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 12,21 Hz, 1H).

**Ejemplo 7**

45 **2-(4-(1-isopropil-piperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

50 Este compuesto se preparó sustituyendo el Ejemplo 6 por el Ejemplo 2 en el Ejemplo 5. RMN H<sup>1</sup> (DMSO - d<sub>6</sub>) δ 9,32 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 7,36 Hz 1H), 7,73 (d, J = 7,67 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 3,43 (m, 4H), 3,16 (d, J = 5,22 Hz, 2H), 2,98 (m, 1H) 1,90 - 2,07 (m, 2H), 1,79 - 1,89 (m, 1H), 1,27 (d, J = 4,60 Hz, 6H).

**Ejemplo 8**

**2-(4-(1-metil-piperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

55 Este compuesto se preparó sustituyendo el Ejemplo 6 por el Ejemplo 2 en el Ejemplo 3, RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,32 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,98 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 7,36 Hz 1H), 7,71 (d, J = 7,06 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 7,83 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 2,77-2,88 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,95 - 2,03 (m, 1H), 1,88 - 1,05 (m, 1H), 1,85 (s, 2H), 1,67 - 1,75 (m, 1H), 1,56 - 1,67 (m, 1H), 1,43 (dd, J = 11,97, 3,99 Hz, 1H).

60 **Ejemplo 9**

**2-(4-(1-etil-piperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

Este compuesto se preparó sustituyendo el Ejemplo 6 por el Ejemplo 2 en el Ejemplo 4. RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,48 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 7,36 Hz 1H), 7,84 (d, J = 7,36 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 7,98 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,67 Hz, 1H), 3,00 - 3,08 (m, 2H), 2,92 - 2,98 (m, 1H), 2,50 (c, J = 7,26 Hz, 2H), 2,13 (t, J = 10,74 Hz, 1H), 2,04 (d, J = 11,97 Hz, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,82 - 1,90 (m, 1H), 1,67 - 1,78 (m, 1H), 1,61 (td, J = 12,04, 3,53 Hz, 1H), 1,13 (t, J = 7,21 Hz, 3H).

#### Ejemplo 10

##### 2-(4-(1-bencil-piperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

Este compuesto se preparó sustituyendo benzaldehído por formaldehído en el Ejemplo 8. RMN  $H^1$  (DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  9,34 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,98 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 7,06 Hz 1H), 7,85 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,36 Hz, 2H), 7,41 - 7,50 (m, 3H), 7,29 - 7,34 (m, 5H), 3,51 (s, 2H), 2,86 (m, 4H), 2,00 - 2,10 (m, 2H), 1,80 (s, 1H), 1,69 - 1,75 (m, 1H), 1,60 - 1,68 (m, 1H), 1,48 - 1,58 (m, 1H).

#### Ejemplo 11

##### 2-(4-(1-fenetil-piperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

Este compuesto se preparó sustituyendo fenilacetaldéhído por formaldehído en el Ejemplo 8. RMN  $H^1$  (DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  9,35 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,98 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 7,67 Hz 1H), 7,71 (d, J = 7,06 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,67 Hz, 1H), 7,14 - 7,28 (m, 5H), 2,92 - 3,0 (m, 3H), 2,82 - 2,86 (m, 2H), 2,69 - 2,81 (m, 3H), 2,03 - 2,14 (m, 2H), 1,70 - 1,90 (m, 2H), 1,55 - 1,65 (m, 1H), 1,44 - 1,54 (m, 1H).

#### Ejemplo 12

##### 4-(3-(4-(4-carbamoil-1H-benzimidazol-2-il)fenil)piperidin-1-ilmetil)-1-carboxilato de bencilo

Este compuesto se preparó sustituyendo bencilo 4-formilpiperidino-1-carboxilato de por formaldehído en el Ejemplo 8. RMN  $H^1$  (DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  9,36 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,98 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 7,36 Hz 1H), 7,66 - 7,75 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,29 - 7,39 (m, 6H), 5,06 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,83 (s, 5H), 2,17 (d, J = 6,75 Hz, 2H), 1,86 - 2,04 (m, 2H), 1,73 (d, J = 9,82 Hz, 5H), 1,55 - 1,65 (m, 1H), 1,44 - 1,54 (m, 1H), 0,90 - 1,05 (m, 2H).

#### Ejemplo 13

##### 2-(4-(1-(4-morfolin-4-il-bencil)piperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

Este compuesto se preparó sustituyendo 4-morfolin-4-il-benzaldehído por formaldehído en el Ejemplo 8. RMN  $H^1$  (DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  9,32 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 7,49 Hz 1H), 7,72 (d, J = 8,11 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 3,69 - 3,74 (m, 4H), 3,05 - 3,09 (m, 4H), 2,81 - 2,88 (m, 4H), 1,97 - 2,06 (m, 2H), 1,72 (dt, J = 6,55, 3,28 Hz, 1H), 1,56 - 1,65 (m, 2H), 1,49 (td, J = 11,93, 3,90 Hz, 1H).

#### Ejemplo 14

##### 2-(4-(1-(4-piperidin-1-ilbencil)piperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

Este compuesto se preparó sustituyendo 4-piperidin-1-il-benzaldehído for acetaldéhído en el Ejemplo 8. RMN  $H^1$  (DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  9,30 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 7,49 Hz 1H), 7,68 - 7,74 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,64 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,84 (d, J = 13,41 Hz, 3H), 1,97 - 2,01 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,55 - 1,64 (m, 5H), 1,46 - 1,55 (m, 3H), 1,22 - 1,26 (m, 1H).

#### Ejemplo 15

##### 2-(4-(1-piperidin-4-ilmetil-piperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

Una mezcla del Ejemplo 12 (0,057 g) y 20% Pd(OH) $_2$ /C (0,01 g) en etanol (5 mL) y ácido acético (0,5 mL), se agitó en hidrógeno durante 18 horas, se filtró y se concentró. El producto concentrado se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 10%/diclorometano. RMN  $H^1$  (DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  9,33 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 7,67 Hz 2H), 7,72 (d, J = 7,98 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,67 Hz, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,89 - 2,94 (m, 3H), 2,83 - 2,88 (m, 3H), 2,46 (s, 1H), 2,14 (d, J = 7,06 Hz, 2H), 2,02 (t, J = 10,13 Hz, 1H), 1,50 - 1,73 (m, 5H), 1,44 - 1,54 (m, 1H), 0,95 - 1,05 (m, 2H).

**Ejemplo 16****2-(4-(1-etil-piperidin-4-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

5 Este compuesto se preparó sustituyendo el Ejemplo 1 por el Ejemplo 2 en el Ejemplo 4. RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,34 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 7,36 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 7,67 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 7,67 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,67 Hz, 1H), 3,49 - 3,59 (m, 2H), 3,14 - 3,19 (m, 2H), 2,90 - 3,07 (m, 2H), 2,06 - 2,12 (m, 2H), 1,91 (d, J = 5,52 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,21 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 7,36 Hz, 1H).

**Ejemplo 17****terc-butilo 4-(4-(4-carbamoi-1H-benzimidazol-2-il)piperidino-1-carboxilato de**

15 Una solución del producto del Ejemplo 1 (0,085 g), dicarbonato de di-terc-butilo (0,25 g), trietilamina (0,2 mL) y 4-dimetilaminopiridina (catalítica), en diclorometano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y se concentró. El producto concentrado se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 7%/diclorometano. RMN  $H^1$  (DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  8,17 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,98 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 4,06 - 4,12 (m, 2H), 2,74 - 2,92 (m, 2H), 1,75 - 1,85 (m, 2H), 1,55 (dd, J = 12,43, 3,84 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,33 - 1,39 (m, 2H).

20

**Ejemplo 18****2-(4-(1-metil-piperidin-4-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

25 Este compuesto se preparó sustituyendo el Ejemplo 1 por el Ejemplo 2 en el Ejemplo 3. RMN  $H^1$  (DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  9,35 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,73 - 7,80 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,11 (s, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,05 (s, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,23 (s, 1H).

**Ejemplo 19****2-(4-(1-isopropil-piperidin-4-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

35 Este compuesto se preparó sustituyendo el Ejemplo 1 por el Ejemplo 2 en el Ejemplo 5. RMN  $H^1$  (DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  8,97 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,73 - 7,81 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 9,46 Hz, 1H), 3,26 (s, 1H), 3,10 - 3,16 (m, 3H), 3,00 (ddd, J = 12,13, 8,77, 3,81 Hz, 1H), 2,11 (d, J = 13,73 Hz, 2H), 1,91 - 2,00 (m, 2H), 1,30 (d, J = 6,71 Hz, 6H).

**Ejemplo 20 (comparativo)**

40

**2-(4-piperidin-4-ilmetilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida****Ejemplo 20A****4-(4-(2-amino-3-carbamoi-1H-benzimidazol-2-il)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo**

45 Una solución de (4-(N-Boc-piperidinil)metil)-4-benzoico ácido (1,1 g) en piridina (25 mL) y DMF (25 mL) a 40°C se trató con CDI (587 mg) a lo largo de 30 minutos a continuación con dihidrocloruro de 2,3-diaminobenzamida (772 mg), se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentró. El producto concentrado se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso diluido. El sólido que precipitó de la mezcla bifásica se recogió por medio de filtración, se lavó con agua y acetato de etilo, y se secó.

50

**Ejemplo 20B****2-(4-piperidin-4-ilmetilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

60 Una suspensión del Ejemplo 20A en ácido acético a reflujo se agitó durante 2 horas, se enfrió y se concentró. El producto concentrado se disolvió en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio y agua y se concentró. El producto concentrado se sometió a cromatografía instantánea sobre gel de sílice con Metanol al 20%/acetato de etilo. RMN  $H^1$  (DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  1,27 - 1,44 (m, 2H), 1,75 (d, J = 13,20 Hz, 2H), 1,82 - 1,97 (m, 1H), 2,65 (d, J = 7,06 Hz, 2H), 2,76 - 2,92 (m, 2H), 3,26 (d, J = 12,89 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 0,92 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 0,92 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 6,75 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 8,25 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 11,97 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H).

**Ejemplo 21****2-(4-(4-carbamoil-1H-benzimidazol-2-il)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo**

5 El ácido N-Boc-4-pirrolidin-2-ilbenzoico (0,29 g) en dimetilformamida (DMF, 1 mL) y piridina (1 mL) a 40°C se agitó durante 10 minutos, se trató con CDI (0,17 g) se agitó durante 30 minutos, se trató con dihidrocloruro de 2,3-diaminobenzamida (0,22 g), se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas, se trató con isopropanol (2 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se trató con isopropanol (5 mL) y hexanos (40 mL) y se decantó. El residuo se agitó en agua (3 mL) a temperatura ambiente con 2 gotas de NaOH al 50% durante 5 horas y se filtró. El filtrante se agitó en ácido acético (3 mL) a reflujo durante 7,5 horas, se enfrió y se concentró. El producto concentrado se agitó en diclorometano (5 mL) y hexano (15 mL) y se filtró. RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,35 (ancho, 1H), 9,35 (ancho, 1H), 8,18 (d ancho, J = 7,8 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,75 (ancho, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,40 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,79 (br m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 1,80 (m, 3H), 1,41 (s, 4H), 1,12 (s, 5H).

**Ejemplo 22 (comparativo)****2-(4-(2-Piperidin-2-il-etil)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida****Ejemplo 22A****2-(4-bromo-2-clorofenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

25 A ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (2,48 g) en piridina (12 mL) y DMF (12 mL) se le añadió CDI (1,88 g). La solución se agitó a 45 °C durante 2 horas, se enfrió, se trató con dihidrocloruro de 2,3-diaminobenzamida (2,36 g), se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y se concentró. El producto concentrado se repartió entre acetato de etilo (70 mL) y agua (100 mL) y se filtró. El filtrante se lavó con agua y acetato de etilo y se secó. Este sólido se suspendió en ácido acético (40 mL) y la mezcla se calentó a 125 °C durante 4 horas y se filtró. El producto filtrado se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrante se lavó con metanol y se secó para producir el primer lote de producto. Las aguas madre se concentraron y el producto concentrado se trató con diclorometano y se filtró para proporcionar un segundo lote de sólido.

**Ejemplo 22B****2-(2-cloro-4-(2-piridin-2-il-vinil)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

35 Al Ejemplo 22A (200 mg), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (paladio dibencilidenacetona, 52 mg) y tri-o-tolilfosfina (52 mg) se les añadieron DMF (10 mL), 2-vinilpiridina (123 µL) y trietilamina (238 µL). La mezcla se purgó con nitrógeno y se agitó a 80°C durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un filtro de membrana y se concentró. El producto concentrado se purificó por medio de HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, fase móvil A: TFA al 0,1% en agua; B: TFA al 0,1% en CH<sub>3</sub>CN; gradiente de 0-100%).

**Ejemplo 22C****2-(4-(2-piridin-2-il-etil)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

45 Al Ejemplo 22B (100 mg) en una mezcla de metanol (10 mL) y diclorometano (4 mL) se le añadió Pd/C al 10% (30 mg) en nitrógeno. Esta suspensión se purgó con hidrógeno y se agitó en hidrógeno (balón) durante 4 horas. El material sólido se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró. El producto concentrado se purificó por medio de HPLC (Zorbax, SB C-18, columna 250 x 2,54, fase móvil A: TFA al 0,1% en agua; B: TFA al 0,1% en CH<sub>3</sub>CN; gradiente de 0-100%).

**Ejemplo 22D****2-(4-(2-piperidin-2-il-etil)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

55 Al Ejemplo 22C (30 mg) en metanol (20 mL) se le añadió de Pd(OH)<sub>2</sub>/C (50 mg). La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno, se sacudió bajo 4,22 Kg/cm<sup>2</sup> de hidrógeno durante 18 horas, y se filtró. El producto filtrado se concentró, y el producto concentrado se purificó por medio de HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, fase móvil A: TFA al 0,1% en agua; B: TFA al 0,1% en CH<sub>3</sub>CN; gradiente de 0-100%). RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ 1,47 - 1,62 (m, 3H), 1,66 - 1,72 (m, 1H), 1,88 - 1,98 (m, 3H), 1,99 - 2,07 (m, 1H), 2,14 (d, J = 15,26 Hz, 1H), 2,81 - 2,95 (m, 2H), 3,01 (t, J = 12,82 Hz, 1H), 3,11 - 3,19 (m, 1H), 3,37 - 3,44 (m, 1H), 7,56 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,57 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,54 Hz, 1H).

**Ejemplo 23****2-(4-(1-isopropilpirrolidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

5 Al Ejemplo 38 (100 mg) en metanol (10 mL) se le añadió acetona (38 mg). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (253 mg) y ácido acético (100 µL), se agitó durante 18 horas, se trató con diclorometano y se lavó con NaOH diluido y agua. La fase orgánica se concentró y el producto concentrado se purificó por medio de HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, Fase móvil A: TFA al 0,1% en agua; B: 0,1% TFA en CH<sub>3</sub>CN; gradiente de 0-100%). RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) 81,44 (d, J = 6,71 Hz, 6H), 2,16 - 2,34 (m, 1H), 2,56 - 2,63 (m, 1H), 3,24 - 3,37 (m, 1H), 3,52 - 3,61 (m, 2H), 3,64 - 3,73 (m, 1H), 3,77 - 3,88 (m, 2H), 4,02 (dd, J = 10,68, 7,02 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 7,93 Hz, 2H).

**Ejemplo 24****2-(4-(1-ciclopentilpirrolidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

15 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 23 y sustituyendo ciclopentanona por acetona. RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ 1,68 - 1,91 (m, 6H), 2,15 - 2,25 (m, 2H), 2,28 - 2,37 (m, 1H), 2,55 - 2,63 (m, 1H), 3,26 - 3,33 (m, 1H), 3,49 - 3,55 (m, 1H), 3,67 - 3,77 (m, 2H), 3,82 - 3,94 (m, 2H), 4,06 (dd, J = 10,68, 7,02 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 7,93 Hz, 2H).

**Ejemplo 25****2-(4-(1-ciclohexilpirrolidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

25 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 23 y sustituyendo ciclohexanona por acetona. RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ 1,16 - 1,36 (m, 3H), 1,41 - 1,52 (m, 2H), 1,66 (d, J = 12,82 Hz, 1H), 1,79 - 1,92 (m, 2H), 2,01 (d, J = 12,21 Hz, 1H), 2,09 - 2,15 (m, J = 11,60 Hz, 1H), 2,23 - 2,35 (m, 3H), 2,55 - 2,63 (m, 1H), 3,12 - 3,20 (m, 1H), 3,49 - 3,56 (m, 1H), 3,69 - 3,77 (m, 1H), 4,80 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,24 Hz, 2H).

**Ejemplo 26****2-(2-fluoro-4-piperidin-4-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida****Ejemplo 26A****2-(4-bromo-2-fluorofenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

35 El ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (5 g) en una mezcla de piridina (50 mL) y DMF (50 mL) a 45 °C se trató con CDI (0,856 g), se agitó a 45 °C durante 1 hora, se trató con dihidrocloruro de 2,3-diaminobenzamida (5,1 g), se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentró. El producto concentrado se disolvió en ácido acético (100 mL), se calentó a 70°C durante 1 hora y se concentró. El producto concentrado se repartió entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio y la fase orgánica se aisló, se lavó con salmuera y se concentró. El producto concentrado se sometió a cromatografía instantánea sobre gel de sílice con acetato de etilo.

**Ejemplo 26B****2-(2-fluoro-4-piridin-4-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

50 Al Ejemplo 26A (200 mg), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (55 mg) y tri-*o*-tolilfosfina (55 mg) se les añadieron DMF (10 mL), 4-(tri-*n*-butilestannil)piridina (220 mg) y trietilamina (238 µL). La mezcla se purgó con nitrógeno, se calentó a 75 °C durante 18 horas, se enfrió y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con (Metanol al 5%/acetato de etilo al 20%/hexanos al 75%). El producto se recristalizó en metanol.

**Ejemplo 26C****2-(2-fluoro-4-piperidin-4-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

60 El Ejemplo 26B (80 mg) y Pt/C catalítico al 5% en metanol (10 mL) se hidrogenó a 4,22 Kg/cm<sup>2</sup> de hidrógeno hasta que se consumió la sustancia de partida y se filtró. El producto filtrado se concentró y el producto se purificó por medio de HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, fase móvil A: TFA al 0,1% en agua; B: TFA al 0,1% en CH<sub>3</sub>CN;

gradiente de 0-100%). RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ 1,93 - 2,02 (m, 2H), 2,15 (d, J = 14,04 Hz, 2H), 3,03 - 3,10 (m, 1H), 3,14 - 3,22 (m, 2H), 3,55 (d, J = 12,82 Hz, 2H), 7,32 - 7,40 (m, 2H), 7,52 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 8,21 (t, J = 7,78 Hz, 1H).

#### 5 Ejemplo 27

##### 2-(2-fluoro-4-piperidin-3-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

10 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26 y sustituyendo 3-(tri-n-butilestannil)piridina por 4-(tri-n-butilestannil)piridina. RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ 1,83 - 1,97 (m, 2H), 2,07 - 2,13 (m, 2H), 3,04 - 3,10 (m, 1H), 3,14 - 3,21 (m, 2H), 3,45 - 3,55 (m, 2H), 7,38 - 7,41 (m, 2H), 7,50 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 8,22 (t, J = 8,09 Hz, 1H).

#### 15 Ejemplo 28 (comparativo)

##### 2-(4-(1-isopropilpiperidin-4-ilmetil)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

20 Una solución del Ejemplo 19 (50 mg) en acetona y 1,2-dicloroetano (5 mL) se agitó durante 40 minutos, se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (63 mg) y ácido acético (43 µL), se agitó durante 18 horas y se concentró. El producto concentrado se purificó por medio de HPLC (Zorbax C-8, TFA al 0,1%/CH<sub>3</sub>CN/agua). RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ 1,34 (d, J = 6,75 Hz, 6H), 1,52 - 1,61 (m, 2H), 1,97 - 2,00 (m, 3H), 2,76 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 11,97 Hz, 2H), 3,40 - 3,54 (m, 3H), 7,46 - 7,56 (m, 3H), 7,86 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,29 Hz, 2H).

#### 25 Ejemplo 29

##### 2-(4-(1-isopropilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

30 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 23 y sustituyendo el Ejemplo 33 por el Ejemplo 38, RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ 1,34 (dd, J = 6,56, 1,98 Hz, 6H), 2,23 - 2,37 (m, 3H), 2,56 - 2,64 (m, 1H), 3,45 - 3,56 (m, 2H), 3,66 - 3,74 (m, 1H), 4,71 - 4,77 (m, 1H), 7,49 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,81 - 7,86 (m, 3H), 7,99 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,54 Hz, 2H).

#### Ejemplo 30

##### 35 2-(4-(1-ciclopropilmetilpirrolidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

40 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 23 y sustituyendo ciclopropilcarboxaldehído por acetona. RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ 0,46 - 0,51 (m, 2H), 0,74 - 0,79 (m, 2H), 1,16 - 1,24 (m, 1H), 2,18 - 2,38 (m, 1H), 2,56 - 2,65 (m, 1H), 3,17 - 3,38 (m, 2H), 3,46 - 3,54 (m, 1H), 3,71 - 3,78 (m, 1H), 3,85 - 3,94 (m, 1H), 3,95 - 4,02 (m, 1H), 4,09 - 4,14 (m, 1H), 7,54 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 7,93 Hz, 2H).

#### Ejemplo 31

##### 45 2-(4-(1-ciclopropilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

50 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 24 y sustituyendo el Ejemplo 33 por el Ejemplo 38. RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ 1,33 - 1,43 (m, 1H), 1,54 - 1,91 (m, 6H), 2,14 - 2,19 (m, 1H), 2,28 - 2,37 (m, 3H), 2,59 - 2,66 (m, 1H), 3,46 - 3,52 (m, 1H), 3,67 - 3,74 (m, 1H), 3,81 - 3,87 (m, 1H), 4,68 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,24 Hz, 2H).

#### Ejemplo 32

##### 55 2-(4-(1-ciclohexilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

60 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 25 y sustituyendo el Ejemplo 33 por el Ejemplo 38. RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ 1,16 - 1,36 (m, 3H), 1,41 - 1,52 (m, 2H), 1,66 (d, J = 12,82 Hz, 1H), 1,83 (dd, J = 13,12, 1,83 Hz, 1H), 1,90 (d, J = 13,12 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 12,21 Hz, 1H), 2,12 (d, J = 11,60 Hz, 1H), 2,24 - 2,35 (m, 3H), 2,55 - 2,63 (m, 1H), 3,12 - 3,20 (m, 1H), 3,48 - 3,55 (m, 1H), 3,70 - 3,77 (m, 1H), 4,80 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,24 Hz, 2H).

**Ejemplo 33****2-(4-pirrolidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

5 Ejemplo 21 (0,23 g) en HCl 1 M en etanol (5 mL) se agitó durante 19 horas, se trató con HCl 12M (0,5 mL), se agitó durante 19 horas, se trató con HCl 12M (0,5 mL), se agitó durante 6 horas y se concentró. El producto concentrado se sometió a cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano/metanol/NH<sub>4</sub>OH 95:5:1 a 80:20:1. RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,34 (ancho, 1H), 8,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,74 (ancho, 1H), 7,73 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,56 (m, 1H).

**Ejemplo 34****2-(4-(1-propilpirrolidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

15 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 23 y sustituyendo propionaldehído por acetona. RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ 1,06 (t, J = 7,48 Hz, 3H), 1,77 - 1,86 (m, 2H), 2,17 - 2,38 (m, 1H), 2,55 - 2,64 (m, 1H), 3,24 - 3,34 (m, 2H), 3,42 - 3,50 (m, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 2H), 3,83 - 3,95 (m, 1H), 4,06 (dd, J = 10,37, 7,32 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,02 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 7,93 Hz, 2H).

**Ejemplo 35****2-(4-(1-ciclopropilmetilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

25 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30 y sustituyendo el Ejemplo 33 por el Ejemplo 38. RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ 0,24 (dd, J = 8,70, 3,81 Hz, 1H), 0,34 - 0,41 (m, 1H), 0,63 - 0,70 (m, 2H), 0,98 - 1,07 (m, 1H), 2,31 - 2,38 (m, 3H), 2,58 - 2,66 (m, 1H), 2,98 - 3,08 (m, 2H), 3,42 - 3,48 (m, 1H), 4,01 - 4,07 (m, 1H), 4,53 - 4,60 (m, 1H), 7,46 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 6,71 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,24 Hz, 2H).

**Ejemplo 36****2-(4-(1-propilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

35 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 34 y sustituyendo el Ejemplo 33 por el Ejemplo 38. RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ 0,93 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 1,58 - 1,64 (m, 1H), 1,70 - 1,78 (m, 1H), 2,30 - 2,39 (m, 3H), 2,59 - 2,64 (m, 1H), 3,03 - 3,12 (m, 2H), 3,33 - 3,40 (m, 1H), 3,89 - 3,95 (m, 1H), 4,53 - 4,58 (m, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,54 Hz, 2H).

**Ejemplo 37****2-(2-fluoro-4-piperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

45 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26 y sustituyendo 2-(tri-n-butilestannil)piridina por 4-(tri-n-butilestannil)piridina. RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ 1,77 - 1,87 (m, 2H), 1,97 - 2,10 (m, 3H), 2,18 (d, J = 15,87 Hz, 1H), 3,24 (t, J = 10,0, 1H), 3,54 (d, J = 12,82 Hz, 1H), 4,37 - 4,42 (m, 1H), 7,44 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,51 - 7,54 (d, J = 10,0, 2H), 7,85 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 8,44 (t, J = 7,78 Hz, 1H).

**Ejemplo 38****3-(4-pirrolidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

55 Este compuesto se preparó como se ha descrito en los Ejemplos 21 y 33, utilizando ácido N-Boc-4-pirrolidin-3-ilbenzoico en lugar de ácido N-Boc-4-pirrolidin-2-ilbenzoico. RMN H<sup>1</sup> (DMSO - d<sub>6</sub>) δ 9,29 (ancho, 1H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,75 (ancho, 1H), 7,73 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,32 - 3,46 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,86 (m, 1H).

**Ejemplo 39****2-(4-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

60 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 23 y sustituyendo el Ejemplo 33 por el Ejemplo 38 y formaldehído por acetona. RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ 2,28 - 2,45 (m, 3H), 2,58 - 2,66 (m, 1H), 2,84 (s, 3H),

3,31 - 3,39 (m, 1H), 3,89 - 3,95 (m, 1H), 4,46 - 4,52 (m, 1H), 7,44 - 7,48 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 8,54 Hz, 2H).

#### Ejemplo 40

5

#### 2-(4-(1-metilpirrolidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 23 y sustituyendo formaldehído por acetona. RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  2,19 - 2,39 (m, 1H), 2,56 - 2,65 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 3,23 - 3,46 (m, 1H), 3,63 - 3,80 (m, 2H), 3,85 - 4,07 (m, 2H), 7,52 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,24 Hz, 2H).

#### Ejemplo 41

#### 15 2-(2-fluoro-4-(1-isopropilpiperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 23 y sustituyendo el Ejemplo 27 por el Ejemplo 38. RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  1,41 (d, J = 6,41 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 6,41 Hz, 3H), 1,79 - 2,18 (m, 4H), 3,05 - 3,13 (m, 1H), 3,19 - 3,33 (m, 2H), 3,52 - 3,67 (m, 3H), 7,39 - 7,46 (m, 2H), 7,53 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 8,21 (t, J = 7,93 Hz, 1H).

#### Ejemplo 42

#### 25 2-(4-piperidin-3-il-3-trifluorometilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26 y sustituyendo ácido 4-bromo-3-trifluorometilbenzoico por ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico. RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  1,89 - 2,20 (m, 3H), 2,97 (s, 1H), 3,11 - 3,20 (m, 1H), 3,32 - 3,66 (m, 4H), 7,44 - 7,49 (m, 1H), 7,83 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 11,90, 8,24 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H).

#### Ejemplo 43

#### 35 2-(2-fluoro-4-(1-metilpiperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 23 y sustituyendo el Ejemplo 27 por el Ejemplo 38 y formaldehído por acetona. RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  1,75 - 1,83 (m, 1H), 1,93 - 2,01 (m, 1H), 2,07 - 2,15 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,02 - 3,07 (m, 1H), 3,14 - 3,22 (m, 2H), 3,30 - 3,33 (m, 1H), 3,58 - 3,66 (m, 2H), 7,32 - 7,37 (m, 2H), 7,44 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 8,25 - 8,29 (m, 1H).

#### Ejemplo 44

#### 6-cloro-2-(4-pirrolidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

#### Ejemplo 44A

45

#### 2-amino-5-cloro-3-nitrobenzamida

Una solución de 2-amino-3-nitrobenzamida (5 g) en acetonitrilo (1250 mL) a 60°C se trató con N-clorosuccinimida (3,87 g), se agitó durante 24 horas, se enfrió y se filtró.

50

#### Ejemplo 44B

#### 2,3-diamino-5-clorobenzamida

A una solución del Ejemplo 44A (4 g) en THF (500 mL) y etanol (500 mL) se le añadió níquel Raney al 50% en agua (2 g). La mezcla de reacción se agitó en hidrógeno (balón) durante 6 horas y se filtró.

#### Ejemplo 44C

#### 60 2-(4-(4-Carbamoil-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 2-(4-carboxifenil)-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg) en diclorometano (10 mL) se trató con cloruro de oxalilo (0,15 mL) y DMF (1 gota), se agitó durante 1 hora y se concentró. El producto concentrado se disolvió en diclorometano, y esta solución se añadió al Ejemplo 44B (316 mg) en THF (10 mL), se trató con

trietilamina (2 mL), se agitó durante 18 horas y se concentró. El producto concentrado se disolvió en ácido acético (10 mL), se calentó a 80°C durante 2 horas y se concentró. El producto concentrado se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio y salmuera y se concentró. El producto concentrado se sometió a cromatografía instantánea sobre gel de sílice con acetato de etilo.

5

**Ejemplo 44D****6-cloro-2-(4-pirrolidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

10 Una solución del Ejemplo 44C (410 mg) en diclorometano (20 mL) se trató con TFA (4 mL), se agitó durante 1 hora y se concentró. El producto concentrado se purificó por medio de HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, fase móvil A: TFA al 0,1% en agua; B: TFA al 0,1% en CH<sub>3</sub>CN; gradiente de 0-100%). RMN H<sup>1</sup> (DMSO - d<sub>6</sub>) δ 2,04 - 2,20 (m, 3H), 2,41 - 2,52 (m, 2H), 3,33 - 3,46 (m, 2H), 4,65 - 4,71 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,81 - 7,84 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 8,94 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,73 (s, 1H).

15

**Ejemplo 45****6-Fluoro-2-(4-pirrolidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida****Ejemplo 45A****2-Bromo-4-fluoro-6-nitrofenilamina**

25 A una solución de 4-fluoro-2-nitroanilina (20 g) en una mezcla de diclorometano (600 mL) y ácido acético (200 mL) se le añadió lentamente bromo (13 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el producto concentrado se repartió entre acetato de etilo (500 mL) y una solución de bicarbonato de sodio (500 mL). La fase orgánica se lavó con una solución de bisulfito de sodio (400 mL) y se concentró. El producto concentrado se recrystalizó en hexanos que contenían algo de diclorometano.

30

**Ejemplo 45B****2-amino-5-fluoro-3-nitrobenzonitrilo**

35 Una suspensión del Ejemplo 45A (22,7 g), cianuro de cinc (22,6 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (7,78 g) en DMF anhidra (300 mL) se calentó a 80°C durante 22 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (500 mL) y salmuera (500 mL). La fase orgánica se lavó con agua y se concentró. La recrystalización del producto concentrado en metanol proporcionó el Ejemplo 45B.

**Ejemplo 45C****2-amino-5-fluoro-3-nitrobenzamida**

45 Una suspensión del Ejemplo 45B (13,9 g) en poli(ácido fosfórico) (400 g) se agitó a 115 °C durante 3 horas. Después de enfriar, se añadieron agua y diclorometano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El material sólido se recogió por medio de filtración y se recrystalizó en metanol.

**Ejemplo 45D****2,3-diamino-5-fluorobenzamida**

55 A una solución del Ejemplo 45C (11,2 g) en una mezcla de THF (50 mL) y etanol (50 mL) se le añadió níquel Raney (50% en agua, 11,0 g). La mezcla se agitó en hidrógeno (4,22 Kg/cm<sup>2</sup>) durante 5 horas. El material sólido se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró.

**Ejemplo 45E****6-fluoro-2-(4-pirrolidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

60 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44 y sustituyendo el Ejemplo 45D por el Ejemplo 44B. RMN H<sup>1</sup> (DMSO - d<sub>6</sub>) δ 2,04 - 2,20 (m, 3H), 2,41 - 2,53 (m, 1H), 3,32 - 3,49 (m, 2H), 4,69 (s, 1H), 7,60 - 7,64 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 8,96 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,77 (s, 1H).

**Ejemplo 46****6-cloro-2-(4-(1-isopropil-pirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

5 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 23 y sustituyendo el Ejemplo 44 por el Ejemplo 38. RMN  $H^1$  (DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  1,23 (d, J = 6,41 Hz, 6H), 2,10 - 2,21 (m, 4H), 2,44 - 2,49 (m, 1H), 3,35 - 3,43 (m, 2H), 3,58 - 3,63 (m, 1H), 4,69 (c, J = 8,24 Hz, 1H), 7,81 - 7,85 (m, 3H), 7,98 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 9,14 (s, 1H), 9,78 (s, 1H).

10 **Ejemplo 47****6-cloro-2-(4-(1-ciclopentil-pirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

15 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 23 y sustituyendo el Ejemplo 44 por el Ejemplo 38 y ciclopentanona por acetona. RMN  $H^1$  QJMSO -  $d_6$ )  $\delta$  1,23 - 1,30 (m, 1H), 1,40 - 1,50 (m, 2H), 1,55 - 1,67 (m, 2H), 1,70 - 1,80 (m, 2H), 2,00 - 2,06 (m, 1H), 2,14 - 2,21 (m, 4H), 2,47 - 2,54 (m, 1H), 3,39 (dd, J = 11,14, 7,17 Hz, 1H), 3,58 - 3,65 (m, 1H), 3,72 - 3,78 (m, 1H), 4,63 (c, J = 8,14 Hz, 1H), 7,80 - 7,84 (m, 3H), 7,99 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 9,13 (s, 1H), 9,97 (s, 1H).

20 **Ejemplo 48****6-Cloro-2-(4-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

25 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 23 y sustituyendo el Ejemplo 44 por el Ejemplo 38 y formaldehído por acetona. RMN  $H^1$  (DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  2,13 - 2,27 (m, 3H), 2,48 - 2,53 (m, 1H), 2,73 (d, J = 3,36 Hz, 3H), 3,23 - 3,29 (m, 1H), 3,77 - 3,82 (m, 1H), 4,44 - 4,52 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 9,12 (s, 1H), 10,09 (s, 1H).

30 **Ejemplo 49****6-fluoro-2-(4-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

35 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 23 y sustituyendo el Ejemplo 45 por el Ejemplo 38 y formaldehído por acetona. RMN  $H^1$  (DMSO -  $d_6$ )  $\delta$  2,13 - 2,29 (m, 3H), 2,48 - 2,54 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 3,22 - 3,31 (m, 1H), 3,77 - 3,84 (m, 1H), 4,45 - 4,53 (m, 1H), 7,60 - 7,65 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,98 Hz, 2H), 9,19 (s, 1H), 10,19 (s, 1H).

**Ejemplo 50**40 **2-(4-(1-etilpirrolidin-2-il)-2-fluorofenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida****Ejemplo 50A****4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo**

45 A una solución de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (30,8 g) en DMF (150 mL) se le añadió yodometano (17,5 mL) e hidrogenocarbonato de sodio en polvo (23,5 g). La mezcla se agitó durante 18 horas y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se aisló, se lavó con una solución diluida de bisulfito de sodio y salmuera y se concentró. El producto concentrado se sometió a cromatografía instantánea sobre gel de sílice con acetato de etilo al 7-20%/hexanos.

50 **Ejemplo 50B****2-(3-fluoro-4-metoxicarbonilfenil)pirrol-1-carboxilato de terc-butilo**

55 Una mezcla del Ejemplo 50A (4 g), ácido 1-(terc-butoxicarbonil)pirrol-2-borónico (5,44 g), y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,2 g) en DME/agua/etanol 7:3:2 (300 mL) y  $Na_2CO_3$  acuoso 2M (17,2 mL) a 80°C se agitó durante 140 minutos, se enfrió y se concentró. El producto concentrado se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera y se concentró. El producto concentrado se sometió a cromatografía instantánea sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexano 1:4.

60 **Ejemplo 50C****2-(3-fluoro-4-metoxicarbonilfenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo**

Una mezcla del Ejemplo 50B (5,5 g) y Pt/C al 5% (20 mg) en ácido acético (200 mL) se hidrogenó a 4,22 Kg/cm<sup>2</sup> durante 12 horas y se filtró. El producto filtrado se concentró y el producto concentrado se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio solución. La fase orgánica se aisló y se concentró. El producto concentrado se sometió a cromatografía instantánea sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexanos al 10-30%.

5

**Ejemplo 50D****2-(4-carboxi-3-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.**

Una mezcla del Ejemplo 50C (5,5 g) y monohidrato de hidróxido de litio (1,43 g) en THF (50 mL) y agua (50 mL) se tituló con metanol hasta que se volvió transparente, se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se aciduló a pH 2 con HCl 2 M, se concentró hasta alrededor de 40 mL y se filtró.

**Ejemplo 50E**

15

**2-(4-(4-carbamoil-1H-benzimidazol-2-il)-3-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo**

A una solución del Ejemplo 50D (1,48 g) en piridina (5 mL) y DMF (5 mL) se le añadió CDI (0,856 g). La solución se agitó a 45 °C durante 2 horas, se trató con dihidrocloruro de 2,3-diaminobenzamida (1,08 g), se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentró. El producto concentrado se disolvió en ácido acético (30 mL), y esta solución se calentó a 80°C durante 3 horas y se concentró. El producto concentrado se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio y salmuera y se concentró. El producto concentrado se sometió a cromatografía instantánea sobre gel de sílice con metanol al 0-15% en 2:1 acetato de etilo/hexano.

20

**Ejemplo 50F****2-(2-fluoro-4-pirrolidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida.**

Una solución del Ejemplo 50E (1,5 g) en diclorometano (50 mL) se trató con TFA (10 mL), se agitó durante 1 hora y se concentró. El producto concentrado se purificó por medio de HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, fase móvil A: TFA al 0,1% en agua; B: TFA al 0,1% en CH<sub>3</sub>CN, gradiente de 0-100%). RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ 2,21 - 2,36 (m, 3H), 2,54 - 2,63 (m, 1H), 3,47 - 3,59 (m, 2H), 4,76 (dd, J = 9,51, 7,06 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,50 - 7,55 (m, 2H), 7,84 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 8,42 (t, J = 8,13 Hz, 1H).

30

**Ejemplo 50G****2-(4-(1-etilpirrolidin-2-il)-2-fluorofenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

A una solución del Ejemplo 50F (150 mg) en metanol (6 mL) se le añadió trietilamina (125 mL) y acetaldehído al 32% p/v en agua (210 mL). La solución se agitó durante 1 hora, se trató con cianoborohidruro de sodio (95 mg), se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y a 50°C durante 18 horas y se concentró. El producto concentrado se purificó por medio de HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, fase móvil A: TFA al 0,1% en agua; B: TFA al 0,1% en CH<sub>3</sub>CN; gradiente de 0-100%). RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ 1,31 - 1,36 (m, 3H), 2,30 - 2,42 (m, 2H), 2,61 - 2,70 (m, 1H), 3,17 - 3,29 (m, 2H), 3,34 - 3,41 (m, 1H), 3,52 - 3,62 (m, 1H), 3,94 - 4,01 (m, 1H), 4,64 - 4,73 (m, 1H), 7,75 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 11,35 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 8,28 (t, J = 7,52 Hz, 1H).

45

**Ejemplo 51****2-(2-fluoro-4-(1-isopropilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

A una solución del Ejemplo 50F (80 mg) en metanol (3 mL) se le añadió trietilamina (67 mL) y acetona (35 mL). Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se trató con cianoborohidruro de sodio (30 mg), se agitó a 50°C durante 18 horas y se concentró. El producto concentrado se purificó por medio de HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, fase móvil A: TFA al 0,1% en agua; B: TFA al 0,1% en CH<sub>3</sub>CN; gradiente de 0-100%). RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ 1,33 (d, J = 6,71 Hz, 3H), 1,35 (d, J = 6,71 Hz, 3H), 2,25 - 2,34 (m, 3H), 2,58 - 2,64 (m, 1H), 3,47 - 3,61 (m, 2H), 3,67 - 3,74 (m, 1H), 4,72 - 4,79 (m, 1H), 7,45 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 11,90 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 8,48 (t, J = 7,78 Hz, 1H).

55

**Ejemplo 52****2-(4-(1-Ciclobutilpirrolidin-2-il)-2-fluorofenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

60

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 51 y sustituyendo ciclobutanona por acetona. RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  1,74 - 1,82 (m, 3H), 1,93 - 1,99 (m, 1H), 2,25 - 2,40 (m, 6H), 2,59 - 2,65 (m, 1H), 3,76 - 3,82 (m, 1H), 3,93 - 3,98 (m, 1H), 4,53 - 4,57 (m, 1H), 7,46 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 11,90 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 8,45 (t, J = 7,93 Hz, 1H).

5

**Ejemplo 53****2-(2-Fluoro-4-(1-propilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 51 y sustituyendo propionaldehído por acetona. RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  0,94 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 1,61 - 1,69 (m, 1H), 1,71 - 1,81 (m, 1H), 2,29 - 2,37 (m, 3H), 2,62 (m, 1H), 3,04 - 3,14 (m, 2H), 3,34 - 3,41 (m, 1H), 3,90 - 3,96 (m, 1H), 4,53 - 4,60 (m, 1H), 7,45 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 11,90 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 8,46 (t, J = 7,78 Hz, 1H).

15

**Ejemplo 54****2-(4-(1-ciclopropilmetilpirrolidin-2-il)-2-fluorofenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 51 y sustituyendo ciclopropanocarboxaldehído por acetona. RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  0,24 - 0,30 (m, 1H), 0,38 - 0,42 (m, 1H), 0,63 - 0,71 (m, 2H), 1,00 - 1,09 (m, 1H), 2,30 - 2,38 (m, 3H), 2,62 - 2,67 (m, 1H), 3,01 - 3,09 (m, 2H), 3,42 - 3,48 (m, 1H), 4,00 - 4,07 (m, 1H), 4,59 (t, J = 8,39 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 12,21 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 8,47 (t, J = 7,78 Hz, 1H).

25

**Ejemplo 55****6-fluoro-2-(2-fluoro-4-pirrolidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida****Ejemplo 55A****2-(4-(4-carbamoil-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-3-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo**

Una solución del Ejemplo 50D (700 mg) en diclorometano (8 mL) se trató con cloruro de oxalilo (296  $\mu$ L) y DMF (una gota), se agitó durante 1 hora y se concentró. El producto concentrado se disolvió en diclorometano (8 mL), y esta solución se añadió a una solución del Ejemplo 45D (382 mg) y trietilamina (378  $\mu$ L) en THF (8 mL). La mezcla se agitó durante 18 horas y se concentró. El producto concentrado se disolvió en ácido acético (15 mL), se calentó a 80°C durante 3 horas y se concentró. El producto concentrado se repartió entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio la capa de acetato de etilo se lavó con una solución de bicarbonato de sodio y se concentró. El producto concentrado se sometió a cromatografía instantánea sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexanos 3:2.

40

**Ejemplo 55B****6-fluoro-2-(2-fluoro-4-pirrolidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

45

Una solución del Ejemplo 55A (360 mg) en diclorometano (25 mL) y ácido trifluoroacético (5 mL) se agitó durante 1 hora y se concentró. El producto concentrado se purificó por medio de HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, Fase móvil A: TFA al 0,1% en agua; B: TFA al 0,1% en  $CH_3CN$ ; gradiente de 0-100%). RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  2,20 - 2,37 (m, 3H), 2,56 - 2,62 (m, 1H), 3,47 - 3,57 (m, 2H), 4,76 (dd, J = 9,31, 7,17 Hz, 1H), 7,50 - 7,54 (m, 3H), 7,71 (dd, J = 10,37, 2,44 Hz, 1H), 8,43 (t, J = 7,93 Hz, 1H).

50

**Ejemplo 56****6-fluoro-2-(2-fluoro-4-(1-isopropilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

55

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 23 y sustituyendo el Ejemplo 55 por el Ejemplo 18. RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  1,36 (dd, J = 6,41, 2,44 Hz, 6H), 2,25 - 2,35 (m, 3H), 2,57 - 2,65 (m, 1H), 3,45 - 3,59 (m, 2H), 3,66 - 3,73 (m, 1H), 4,73 - 4,77 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 8,24, 2,44 Hz, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 2H), 7,71 (dd, J = 10,53, 2,59 Hz, 1H), 8,47 (t, J = 7,93 Hz, 1H).

60

**Ejemplo 57****2-(4-(1-Etilpirrolidin-2-il)-2-fluorofenil)-6-fluoro-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 50 y sustituyendo el Ejemplo 55 por el Ejemplo 50F. RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  1,31 (t, J = 7,21 Hz, 3H), 2,29 - 2,38 (m, 2H), 2,58 - 2,68 (m, 1H), 3,11 - 3,21 (m, 1H), 3,26 - 3,40 (m, 2H), 3,51 - 3,78 (m, 1H), 3,88 - 3,95 (m, 1H), 4,53 - 4,59 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 8,13, 2,61 Hz, 1H), 7,56 - 7,64 (m, 2H), 7,71 (dd, J = 10,43, 2,45 Hz, 1H), 8,46 (t, J = 7,82 Hz, 1H).

5

**Ejemplo 58****6-Fluoro-2-(2-fluoro-4-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 50 y sustituyendo el Ejemplo 55 por el Ejemplo 50F y formaldehído for acetaldehído. RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  2,28 - 2,43 (m, 3H), 2,61 - 2,69 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 3,32 - 3,40 (m, 1H), 3,88 - 3,96 (m, 1H), 4,48 - 4,54 (m, 1H), 7,53 (dd, J = 8,29, 2,45 Hz, 1H), 7,57 - 7,63 (m, 2H), 7,72 (dd, J = 10,43, 2,46 Hz, 1H), 8,47 (t, J = 7,82 Hz, 1H).

15 **Ejemplo 59****6-fluoro-2-(2-fluoro-4-piperidin-3-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida****Ejemplo 59A**

20

**2-fluoro-4-piridin-3-il-benzoato de metilo**

Una mezcla del Ejemplo 50A (5 g), ácido 3-piridinilborónico (4 g) y diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (1,1 g) en DME/agua/etanol 7:3:2 (200 mL) y una solución acuosa 2M de  $Na_2CO_3$  (1, mL) a 80°C se agitó durante 18 horas, se enfrió y se filtró. El producto filtrado se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa de acetato de etilo se lavó con agua y se concentró. El producto concentrado se sometió a cromatografía instantánea sobre gel de sílice con 1:2 acetato de etilo/hexanos.

25

**Ejemplo 59B**

30

**3-(4-metoxycarbonil-3-fluorofenil)piperidino-1-carboxilato de bencilo.**

El Ejemplo 59A (4,5 g) se hidrogenó con Pt/C al 5% catalítico a 4,22 Kg/cm<sup>2</sup> de hidrógeno como se ha descrito por medio del Ejemplo 26. A una mezcla de este producto y carbonato de potasio (4 g) en dioxano (50 mL) y agua (30 mL) se le añadió cloroformiato de bencilo (2,8 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se trató con piperazina, se agitó durante 30 minutos y se concentró. El producto concentrado se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico diluido y la capa de acetato de etilo se lavó con agua y se concentró. El producto concentrado se sometió a cromatografía instantánea sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexanos 1:2.

35

40 **Ejemplo 59C****3-(4-carboxi-3-fluorofenil)piperidino-1-carboxilato de bencilo**

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 50D y sustituyendo el Ejemplo 59B por el Ejemplo 50C.

45

**Ejemplo 59D:****3-(4-(4-carbamoil-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-3-fluorofenil)piperidino-1-carboxilato de bencilo**

50

Una solución del Ejemplo 59C (1,1 g) en diclorometano (20 mL) se trató con cloruro de oxalilo (240  $\mu$ L) y DMF (una gota), se agitó durante 1 hora y se concentró. El producto concentrado se disolvió en diclorometano (10 mL), y esta solución se añadió a una solución del Ejemplo 45D (450 mg) y trietilamina (2 mL) en THF (10 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentró. El producto concentrado se disolvió en ácido acético (15 mL), se calentó a 80°C durante 3 horas, se enfrió y se concentró. El producto concentrado se repartió entre una solución acetato de etilo y bicarbonato de sodio, y la capa de acetato de etilo se lavó con una solución de bicarbonato de sodio y se concentró. El producto concentrado se sometió a cromatografía instantánea sobre gel de sílice con acetato de etilo.

55

60 **Ejemplo 59E****6-fluoro-2-(2-fluoro-4-piperidin-3-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

Una solución del Ejemplo 59D. (150 mg) en TFA (10 mL) a 40°C se agitó durante 2,5 días y se concentró. El producto concentrado se purificó por medio de HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, Fase móvil A: TFA al 0,1% en agua; B: TFA al 0,1% en CH<sub>3</sub>CN; gradiente de 0-100%). RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ 1,83 - 1,96 (m, 2H), 2,07 - 2,15 (m, 2H), 3,02 - 3,21 (m, 3H), 3,44 - 3,54 (m, 2H), 7,32 (dd, J = 4,14, 1,69 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 8,29, 2,45 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 10,43, 2,45 Hz, 1H), 8,30 (t, J = 7,98 Hz, 1H).

#### Ejemplo 60

#### 6-cloro-2-(2-fluoro-4-piperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

#### Ejemplo 60A

#### 2-fluoro-4-piridin-2-il-benzoato de metilo

A una suspensión del Ejemplo 50A (5 g), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,5 g) y tri-2-furilfosfina (1,5 g) en DMF (100 mL) se le añadió 2-trimetilestannilpiridina (9,5 g) y trietilamina (2mL). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 horas, se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La capa de acetato de etilo se separó y se concentró, y el producto concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 1:2 acetato de etilo/hexanos.

#### Ejemplo 60B

#### 2-(4-carboxi-3-fluorofenil)piperidino-1-carboxilato de bencilo

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59C y sustituyendo el Ejemplo 60A por el Ejemplo 59A.

#### Ejemplo 60C

#### 6-cloro-2-(2-fluoro-4-piperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59 y sustituyendo el Ejemplo 60B por el Ejemplo 59C y Ejemplo 44B por el Ejemplo 45D. RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ 1,77 - 1,88 (m, 2H), 1,95 - 2,12 (m, 3H), 2,15 - 2,22 (m, 1H), 3,19 - 3,28 (m, 1H), 3,51 - 3,58 (m, 1H), 4,39 (dd, J = 12,27, 2,76 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 10,13 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,15 Hz, 1H), 8,44 (t, J = 7,82 Hz, 1H).

#### Ejemplo 61

#### 6-fluoro-2-(2-fluoro-4-piperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 60 y sustituyendo el Ejemplo 45D por el Ejemplo 44B. RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ 1,78 - 1,89 (m, 2H), 1,98 - 2,09 (m, 3H), 2,15 - 2,21 (m, 1H), 3,21 - 3,26 (m, 1H), 3,54 (d, J = 12,51 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 12,21, 2,44 Hz, 1H), 7,49 - 7,53 (m, 3H), 7,70 (dd, J = 10,37, 2,44 Hz, 1H), 8,43 (t, J = 7,78 Hz, 1H).

#### Ejemplo 62

#### 6-fluoro-2-(2-fluoro-4-(1-metilpiperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 50 y sustituyendo el Ejemplo 59 por el Ejemplo 50F y formaldehído por acetaldehído. RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ 1,77 - 1,83 (m, 1H), 1,92 - 2,02 (m, 1H), 2,09 - 2,18 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,02 - 3,10 (m, 1H), 3,16 - 3,21 (m, 2H), 3,61 (d, J = 12,21 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 4,58 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 824, 2,44 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 10,37, 2,44 Hz, 1H), 8,29 (t, J = 7,93 Hz, 1H).

#### Ejemplo 63

#### 2-(4-(1-etilpiperidin-3-il)-2-fluorofenil)-6-fluoro-1H-benzimidazol-4-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 50 y sustituyendo el Ejemplo 59 por el Ejemplo 50F. RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD) δ 1,40 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 1,80 - 1,88 (m, 1H), 1,91 - 2,02 (m, 1H), 2,08 - 2,20 (m, 2H), 2,97 - 3,04 (m, 1H), 3,12 - 3,21 (m, 1H), 3,26 (c, J = 7,32 Hz, 2H), 3,63 - 3,71 (m, 2H), 7,32 - 7,37 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 8,24, 2,44 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 10,37, 2,44 Hz, 1H), 8,29 (t, J = 7,93 Hz, 1H).

**Ejemplo 64****6-fluoro-2-(2-fluoro-4-(1-isopropil-piperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

5 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 50 y sustituyendo el Ejemplo 59 por el Ejemplo 50F y acetona for acetaldehído. RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  1,42 (dd, J = 6,56, 3,51 Hz, 6H), 1,79 - 1,90 (m, 1H), 1,94 - 2,05 (m, 1H), 2,11 (d, J = 13,73 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 14,65 Hz, 1H), 3,08 - 3,15 (m, 1H), 3,19 - 3,26 (m, 2H), 3,51 - 3,63 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,24, 2,44 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 10,68, 2,44 Hz, 1H), 8,28 (t, J = 8,09 Hz, 1H).

10

**Ejemplo 65****2-(4-(1-ciclobutilpiperidin-3-il)-2-fluorofenil)-6-fluoro-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

15 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 50 y sustituyendo el Ejemplo 59 por el Ejemplo 50F y ciclobutanona por acetaldehído. RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  1,76 - 1,97 (m, 4H), 2,14 (t, J = 15,71 Hz, 2H), 2,25 - 2,43 (m, 4H), 2,79 - 2,87 (m, 1H), 2,99 (t, J = 12,36 Hz, 1H), 3,10 - 3,18 (m, 1H), 3,57 (d, J = 11,90 Hz, 2H), 3,66 - 3,75 (m, 1H), 7,35 (d, J = 10,07 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 8,24, 2,44 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 10,37, 2,44 Hz, 1H), 8,31 (t, J = 7,93 Hz, 1H).

20

**Ejemplo 67****6-cloro-2-(2-fluoro-4-(1-metilpiperidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

25 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 50 y sustituyendo el Ejemplo 60 por el Ejemplo 50F y formaldehído por acetaldehído. RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  1,73 - 1,82 (m, 1H), 1,94 - 2,22 (m, 5H), 2,68 (s, 3H), 3,21 - 3,28 (m, 1H), 3,69 - 3,77 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 11,44, 3,81 Hz, 1H), 7,52 - 7,57 (m, 2H), 7,76 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 8,45 (t, J = 7,93 Hz, 1H).

**Ejemplo 68****6-cloro-2-(4-(1-etilpiperidin-2-il)-2-fluorofenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

35 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 50 y sustituyendo el Ejemplo 60 por el Ejemplo 50F. RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  1,26 (t, J = 7,32 Hz, 3H), 1,75 - 1,82 (m, 1H), 1,94 - 2,07 (m, 2H), 2,08 - 2,21 (m, 3H), 2,92 - 3,02 (m, 1H), 3,06 - 3,14 (m, 1H), 3,14 - 3,22 (m, 1H), 3,80 (d, J = 12,82 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 11,44, 3,51 Hz, 1H), 7,53 - 7,58 (m, 2H), 7,77 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 8,46 (t, J = 7,78 Hz, 1H).

**Ejemplo 69****6-cloro-2-(4-(1-ciclopropilmetil-piperidin-2-il)-2-fluorofenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida.**

45 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 50 y sustituyendo el Ejemplo 60 por el Ejemplo 50F y ciclopropilaldehído por acetaldehído. RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  0,21 - 0,27 (m, 1H), 0,27 - 0,35 (m, 1H), 0,66 - 0,79 (m, 2H), 1,00 - 1,10 (m, 1H), 1,74 - 1,84 (m, 1H), 1,99 - 2,09 (m, 2H), 2,09 - 2,21 (m, 3H), 2,79 (dd, J = 13,58, 7,48 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 13,58, 6,87 Hz, 1H), 3,23 - 3,32 (m, 1H), 4,05 (d, J = 11,90 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 11,14, 3,81 Hz, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 2H), 7,77 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 8,47 (t, J = 7,93 Hz, 1H).

**Ejemplo 70****2-(4-(1-etilpiperidin-2-il)-2-fluorofenil)-6-fluoro-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

55 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 50 y sustituyendo el Ejemplo 61 por el Ejemplo 50F. RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  1,26 (t, J = 7,36 Hz, 3H), 1,74 - 1,84 (m, 1H), 1,92 - 2,20 (m, 5H), 2,96 (dd, J = 13,35, 7,21 Hz, 1H), 3,06 - 3,14 (m, 1H), 3,14 - 3,23 (m, 1H), 3,79 (d, J = 12,58 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 11,20, 3,84 Hz, 1H), 7,50 - 7,58 (m, 3H), 7,71 (dd, J = 10,59, 2,61 Hz, 1H), 8,48 (t, J = 7,93 Hz, 1H).

**Ejemplo 71****2-(4-(1-ciclopropilmetilpiperidin-2-il)-2-fluorofenil)-6-fluoro-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 50 y sustituyendo el Ejemplo 61 por el Ejemplo 50F y ciclopropilaldehído por acetaldehído. RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  0,21 - 0,27 (m, 1H), 0,28 - 0,35 (m, 1H),

60

0,66 - 0,78 (m, 2H), 1,01 - 1,13 (m, 1H), 1,75 - 1,86 (m, 1H), 1,97 - 2,20 (m, 5H), 2,76 - 2,83 (m, 1H), 2,91 - 2,96 (m, 1H), 3,23 - 3,31 (m, 1H), 4,04 (d, J = 12,58 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 10,13, 4,91 Hz, 1H), 7,50 - 7,58 (m, 3H), 7,70 (dd, J = 10,59, 2,61 Hz, 1H), 8,45 (t, J = 8,13 Hz, 1H).

## 5 Ejemplo 72

### 6-fluoro-2-(2-fluoro-4-(1-metilpiperidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 50 y sustituyendo el Ejemplo 61 por el Ejemplo 50F y formaldehído por acetaldehído. RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  1,73 - 1,82 (m, 1H), 1,93 - 2,20 (m, 5H), 2,68 (s, 3H), 3,21 - 3,29 (m, 1H), 3,72 (d, J = 13,43 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 11,75, 3,51 Hz, 1H), 7,52 - 7,57 (m, 3H), 7,72 (dd, J = 10,53, 2,59 Hz, 1H), 8,48 (t, J = 7,93 Hz, 1H).

## 15 Ejemplo 73

### 6-cloro-2-(2-fluoro-4-piperidin-3-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59 y sustituyendo el Ejemplo 44B por el Ejemplo 45D. RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  1:86 - 2,01 (m, 2H), 2,08 - 2,16 (m, 2H), 3,05 - 3,13 (m, 1H), 3,20 - 3,28 (m, 2H), 3,48 (d, J = 12,51 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,50 - 7,55 (m, 2H), 8,01 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 8,18 (t, J = 7,93 Hz, 1H).

## 20 Ejemplo 74

### 25 6-cloro-2-(4-piperidin-4-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

#### Ejemplo 74A

#### 30 4-(4-(2-amino-3-carbamoil-5-clorofenilcarbamoil)fenil)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo.

Una solución de 2,3-diamino-5-clorobenzamida (0,75 g), 4-(4-carboxifenil)-piperidino-1-carboxilato de terc-butilo (0,17 g), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT, 0,22 g), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBOP, 0,85 g) y diisopropiletilamina (DIPEA, 0,85 mL) en DMF (5 mL) se agitó durante 18 horas y se concentró. El producto concentrado se sometió a cromatografía instantánea sobre gel de sílice con metanol al 10%/diclorometano.

#### 35 Ejemplo 74B

#### 40 6-cloro-2-(4-piperidin-4-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

Una solución del Ejemplo 74A (60 mg) en ácido acético (5 mL) a reflujo se agitó durante 60 minutos y se concentró. El producto concentrado se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 10%/diclorometano. RMN  $H^1$  ( $DMSO - d_6$ )  $\delta$  9,24 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,98 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,75 - 7,84 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 3,41 (d, J = 12,27 Hz, 2H), 2,99 - 3,08 (m, 2H), 2,96 (t, J = 3,53 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 12,27 Hz, 2H), 1,79 - 1,90 (m, 2H).

## 45 Ejemplo 75

### 50 2-(2-fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

Una solución del Ejemplo 26 (40 mg) y formaldehído al 37% en peso en agua (45 mL) en metanol (3 mL) a temperatura ambiente se agitó durante 1 hora, se trató con cianoborohidruro de sodio (38 mg), se agitó a 50°C durante 18 horas, se enfrió y se concentró. El producto se purificó por medio de HPLC (Zorbax C-8, TFA al 0,1%/CH<sub>3</sub>CN/agua). La sal de TFA se convirtió en la sal de HCl disolviendo en metanol y tratando con HCl en éter dietílico. RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  2,01 - 2,15 (m, 2H), 2,17 - 2,27 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,08 - 3,16 (m, 1H), 3,17 - 3,26 (m, 2H), 3,67 (d, J = 12,58 Hz, 2H), 7,43 - 7,51 (m, 2H), 7,64 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 7,52, 0,77 Hz, 1H), 8,19 (t, J = 7,98 Hz, 1H).

## 55 Ejemplo 76

### 60 6-cloro-2-(4-piperidin-3-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

Este compuesto se preparó sustituyendo 3-(4-carboxifenil)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo por 4-(4-carboxifenil)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 74. RMN  $H^1$  ( $DMSO - D_6$ )  $\delta$  9,22 (s, 1H), 8,23 (d, J =

8,29 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,76 - 7,80 (m, 2H), 7,53 (d, J = 7,98 Hz, 2H), 3,36 - 3,41 (m, 1H), 2,99 - 3,10 (m, 3H), 2,92 (s, 1H), 1,91 - 1,97 (m, 2H), 1,75 - 1,85 (m, 3H).

#### Ejemplo 77

5

#### 6-fluoro-2-(4-piperidin-3-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

Este compuesto se preparó sustituyendo 2,3-diamino-5-fluorobenzamida por 2,3-diamino-5-clorobenzamida en el Ejemplo 76. RMN  $H^1$  (DMSO - D6)  $\delta$  9,22 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,55 - 7,62 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 3,02 - 3,12 (m, 3H), 2,90 (s, 1H), 1,91 - 1,97 (m, 2H), 1,75 - 1,86 (m, 3H).

10

#### Ejemplo 78

#### 2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-fluorofenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

15

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 75 y sustituyendo acetaldehído por formaldehído. RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  1,44 (t, J = 7,52 Hz, 3H), 1,74 - 1,87 (m, 1H), 2,05 - 2,20 (m, 2H), 2,20 - 2,32 (m, 2H), 3,11 - 3,21 (m, 1H), 3,56 - 3,67 (m, 3H), 3,69 - 3,78 (m, 1H), 3,79 - 3,88 (m, 1H), 7,46 - 7,54 (m, 2H), 7,68 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 7,52, 0,77 Hz, 1H), 8,17 (t, J = 7,82 Hz, 1H).

20

#### Ejemplo 79

#### 2-(2-fluoro-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 75 y sustituyendo acetona por formaldehído. RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  1,44 (d, J = 6,75 Hz, 6H), 2,13 - 2,29 (m, 4H), 3,10 - 3,20 (m, 1H), 3,21 - 3,29 (m, 2H), 3,54 - 3,68 (m, 3H), 7,49 - 7,56 (m, 2H), 7,69 - 7,76 (m, 1H), 8,04 (dd, J = 8,29, 0,61 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 7,67, 0,61 Hz, 1H), 8,12 - 8,17 (m, 1H).

25

#### Ejemplo 80

#### 6-cloro-2-(4-(1-ciclopropilmetilpiperidin-3-il)-2-fluorofenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 75 y sustituyendo el Ejemplo 73 por el Ejemplo 26 y ciclopropilaldehído por formaldehído. RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  0,43 - 0,50 (m, 2H), 0,75 - 0,84 (m, 2H), 1,14 - 1,24 (m, 1H), 1,80 - 1,88 (m, 1H), 1,95 - 2,06 (m, 1H), 2,15 (t, J = 16,78 Hz, 2H), 3,00 - 3,12 (m, 3H), 3,15 - 3,26 (m, 2H), 3,76 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 9,76 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 8,29 (t, J = 7,93 Hz, 1H).

30

#### Ejemplo 81

#### 6-Fluoro-2-(2-fluoro-4-piperidin-4-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 60 y sustituyendo el Ejemplo 45D por el Ejemplo 44B y 4-tributilestannilpiridina por 2-trimetilestannilpiridina. RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  1,90 - 2,00 (m, 2H), 2,15 (d, J = 14,04 Hz, 2H), 3,00 - 3,07 (m, 1H), 3,14 - 3,21 (m, 2H), 3,55 (d, J = 12,82 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 12,82 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,24, 2,44 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 10,68, 2,44 Hz, 1H), 8,23 (t, J = 7,93 Hz, 1H).

35

#### Ejemplo 82

#### 6-Cloro-2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

#### Ejemplo 82A

40

#### ácido 4-(1-metilpiperidin-4-il)benzoico

Una solución de ácido 4-piperidin-4-ilbenzoico (0,5 g) y formaldehído al 36% en agua (0,175 mL) en metanol (5 mL) se trató con cianoborohidruro de sodio (0,13 g) y ácido acético (0,5 mL), se agitó durante 18 horas y se concentró. El producto concentrado se sometió a cromatografía instantánea sobre gel de sílice con metanol al 10%/diclorometano.

45

#### Ejemplo 82B

#### 6-cloro-2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida.

Una mezcla del Ejemplo 82A (0,089 g) y cloruro de tionilo (1 mL) se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y se concentró. El producto concentrado se sustituyó por 4-(4-carboxifenil)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 74. RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,14 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,76 - 7,80 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 3,51 (d, J = 11,97 Hz, 2H), 3,02 - 3,08 (m, 2H), 2,86 - 2,95 (m, 1H), 2,79 (d, J = 4,91 Hz, 3H), 1,99 - 2,07 (m, 3H).

### Ejemplo 83

#### 6-fluoro-2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida.

Este compuesto se preparó sustituyendo 2,3-diamino-5-fluorobenzamida por 2,3-diamino-5-clorobenzamida en el Ejemplo 82, RMN H<sup>1</sup> (DMSO-D6) δ 9,64 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 9,10 (dd, J = 10,72, 2,61 Hz, 1H), 9,02 (dd, J = 8,26, 2,46 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 8,11 Hz, 2H), 4,94 - 4,98 (m, 2H), 4,56 - 4,60 (m, 2H), 4,41 - 4,47 (m, 1H), 4,28 (s, 3H) 3,54 - 3,58 (m, 2H) 3,45 - 3,51 (m, 2H).

### Ejemplo 84

#### 6-fluoro-2-(4-piperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

Este compuesto se preparó sustituyendo 2-(4-carboxifenil)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo por 4-(4-carboxifenil)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 77. RMN H<sup>1</sup> (DMSO - D6) δ 9,21 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,58 - 7,64 (m, 2H), 4,33 (s, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,07 (s, 1H), 1,98 (s, 1H), 1,88 - 1,95 (m, 2H), 1,83 (d, J = 2,45 Hz, 2H), 1,68 (s, 1H).

### Ejemplo 85

#### 6-fluoro-4-(1-metilpiperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

Este compuesto se preparó a partir del Ejemplo 84 utilizando las condiciones descritas en el Ejemplo 82A. RMN H<sup>1</sup> (DMSO - D6) δ 9,31 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 7,51 - 7,60 (m, 4H), 2,97 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,89 - 1,98 (m, 4H), 1,76 (s, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,46 (s, 1H), 1,35 (s, 1H).

### Ejemplo 86

#### (+)-(R)-2-(2-fluoro-4-piperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

#### Ejemplo 86A

#### (R)-3-(4-metoxicarbonil-3-fluorofenil)piperidino-1-carboxilato de bencilo

Un gramo del Ejemplo 60A racémico se resolvió en HPLC (Chiralcel OJ, hexano/EtOH/MeOH85:7,5:7,5) para proporcionar 448 mg del compuesto del título en forma del enantiómero R que eluye más rápido (e.e. 100%) y 460 mg del enantiómero S (e.e. 98%) en forma de la fracción que eluye más lenta. MS (DCI): m/z 372 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 86B

#### (R)-2-(4-carboxi-3-fluorofenil)piperidino-1-carboxilato de bencilo

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 60B, sustituyendo el Ejemplo 86A por el Ejemplo 60A. MS (DCI): m/z 358 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 86C

#### (R)-2-[4-(2-amino-3-carbamoilfenilcarbamoil)-3-fluorofenil]piperidino-1-carboxilato de bencilo

Una solución del Ejemplo 86B (440 mg, 1,23 mmol) en una mezcla de piridina (5 mL) y DMF (5 mL) se trató con CDI (240 mg, 1,48 mmol) a 40°C durante 30 minutos. Se añadió dihidrocloruro de 2,3-diamino-benzamida (275 mg, 1,23 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la concentración, el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa diluida de bicarbonato de sodio. El sólido de color amarillo se recogió por medio de filtración, se lavó con agua y acetato de etilo, y se secó para producir el compuesto del título, que se utilizó sin purificación adicional. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 491 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 86D****(R)-2-[4-carbamoyl-1H-benzimidazol-2-il]-3-fluorofenil]piperidino-1-carboxilato de bencilo**

5 Una suspensión del Ejemplo 86C en ácido acético (15 mL) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, la solución se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con agua, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (EtOAc) para proporcionar 300 mg del compuesto del título. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 473 (M+H)<sup>+</sup>.

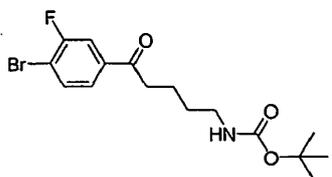
10 **Ejemplo 86E****(+)-(R)-2-(2-fluoro-4-piperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 26, sustituyendo el Ejemplo 86D por el Ejemplo 26B.  $[\alpha]^{589} = +3,0$ , RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  1,77-1,97 (m, 2 H); 1,97-2,13 (m, 3 H); 2,16-2,24 (m, 1 H); 3,20-3,30 (m, 1 H); 3,56 (d, J = 12,89 Hz, 1 H) 4,49 (d, J = 11,66 Hz, 1 H); 7,66-7,73 (m, 3 H); 8,02 (d, J = 8,29 Hz, 1 H); 8,11 (d, J = 7,67 Hz, 1 H); 8,30 (t, J = 7,82 Hz, 1 H).

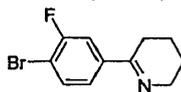
20 **Ejemplo 87****(-)-(S)-2-(2-fluoro-4-piperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86, utilizando el enantiómero S que eluye más lentamente del Ejemplo 86A en lugar del enantiómero R que eluye más rápidamente.  $[\alpha]^{589} = -3,03$ , RMN H<sup>1</sup> (CD<sub>3</sub>OD);  $\delta$  1,78 - 1,88 (m, 1 H); 1,90 - 2,13 (m, 3 H); 2,19 (d, J = 11,29 Hz, 1 H); 3,22 - 3,33 (m, 2 H); 3,57 (d, J = 12,82 Hz, 1 H); 4,48 - 4,56 (m, 1 H); 7,72 - 7,82 (m, 3 H); 8,07 (d, J = 8,24 Hz, 1 H); 8,13 (d, J = 7,63 Hz, 1 H); 8,25 (t, J = 7,63 Hz, 1H).

30 El Ejemplo 87 se sintetizó como se describe más abajo: **Ejemplo 87**

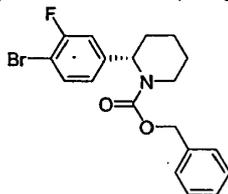
**Ejemplo 87A**35 **5-(4-bromo-3-fluorofenil)-5-oxopentilcarbamato de terc-butilo**

A una solución de 1-bromo-2-fluoro-4-yodobenceno (44,22 g, 0,147 mol) en tetrahidrofurano (160 mL) se le añadió cloruro isopropilmagnesio (solución 2,0 M en tetrahidrofurano, 73,5 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 3 horas. Esta solución se canuló a una solución de 1-BOC-2-piperidona (24,4 g, 0,122 mol) en tetrahidrofurano (240 mL) a -78°C y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. La solución se templó a temperatura ambiente y se agitó una hora antes de sofocarla con agua. Se añadió ácido clorhídrico (2N, 120 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. La concentración proporcionó el producto bruto que se recrystalizó en hexano y diclorometano para producir 33,95 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,44 (s, 9H), 1,52 - 1,63 (m, 2H), 1,70 - 1,83 (m, 2H), 2,96 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,16 (c, J = 6,4 Hz, 2H), 4,58 (s, 1H), 7,59 - 7,71 (m, 3H).

50 **Ejemplo 87B****6-(4-bromo-3-fluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidropiridina**

55 Una solución del Ejemplo 87A (15,97 g, 42,67 mmol) en ácido fórmico (200 mL) se calentó a 40°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo e hidróxido de sodio acuoso diluido. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El

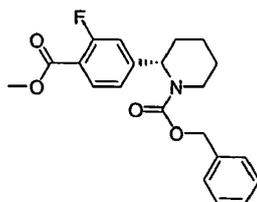
residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice, utilizando un gradiente de acetato de etilo al 20-60% en hexano para producir el compuesto del título (9,5 g): MS (DCI): m/z 256, 258) (M+H)<sup>+</sup>.



## 5 Ejemplo 87C

### 2-(4-bromo-3-fluorofenil)piperidino-1-carboxilato de (S)-bencilo

El Ejemplo 87B (1,128 g, 4,4 mmol), dicloruro bis(1,5-ciclooctadieno)dipiridinio (28,9 mg, 0,043 mmol), (R) (+)-2,2-bis(di-p-tolilfosfina)-1,1-binaftilo (60 mg, 0,0884 mmol), metanol (5 mL) y bencilamina (47,1  $\mu$ L, 0,431 mmol) se combinaron en un vial de centelleo en un reactor agitado invertido, seco. Este reactor se agitó magnéticamente durante 45 minutos a temperatura ambiente en argón y se presurizó a continuación con hidrógeno. La mezcla se agitó en hidrógeno (63,29 Kg/cm<sup>2</sup>) a temperatura ambiente durante 3 días. La materia insoluble se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró. El aceite residual se disolvió en una mezcla de dioxano y agua y se trató con carbonato de potasio (1,21 g) y clorofornato de bencilo (743  $\mu$ L) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo al 5-20% en hexano para producir el compuesto del título (1,47 g).



## 20 Ejemplo 87D

### 2-(3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)piperidino-1-carboxilato de (S)-bencilo

Una mezcla del Ejemplo 87C (1,46 g, 3,7 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno paladio (II) (145 mg) y trietilamina (0,52 mL, 3,7 mmol) en metanol (16 mL) se agitó a 4,22 Kg/cm<sup>2</sup> de monóxido de carbono a 100°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo al 10-40% en hexano para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,215 g).  $[\alpha]_D^{25} = -102,2$  (c=0,95 en metanol).

## 30 Ejemplo 87E

### (-)-(S)-2-(2-fluoro-4-piperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86, utilizando Ejemplo 87D en lugar del Ejemplo 86A.

## Ejemplo 88

### 40 6-fluoro-2-(4-piperidin-4-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

## Ejemplo 88A

### 45 4-(4-(metoxi(metil)carbamoil)fenil)piperidino-1-carboxilato de terc butilo

A mezcla de ácido 4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)benzoico (0,7 g, 2,3 mmol), N,O-dimetilhidroxilamina (0,27 g, 2,8 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,37 g, 2,7 mmol) e hidrocloreuro de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (1,1 g, 5,8 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió N,O-dimetilhidroxilamina adicional (0,14 g, 1 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 horas más y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y se filtró a través de gel de sílice. La solución se concentró y se utilizó sin purificación adicional.

**Ejemplo 88B****4-(4-formilfenil)piperidino-1-carboxilato de terc butilo**

5 Una solución del Ejemplo 88A (0,8 g, 2,3 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se enfrió a -78°C y se trató con hidruro de litio y aluminio (0,25 g, 6,6 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se trató con agua (1 mL) e hidróxido de sodio al 15% (0,25 mL). Se añadió diclorometano y la mezcla se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró a través de gel de sílice. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo 1:1 para proporcionar el compuesto del título (0,18 g).

10

**Ejemplo 88C****4-(4-(4-carbamoi-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)fenil)piperidino-1-carboxilato de terc butilo**

15 A una solución del Ejemplo 45D (0,1 g, 0,6 mmol) y el Ejemplo 88B (0,18 g, 0,6 mmol) en metanol (10 mL) se le añadió paladio sobre carbono al 10% (0,06 g) y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió, se filtró a través de un lecho de celite, se concentró y se utilizó sin purificación adicional.

**Ejemplo 88D**

20

**6-fluoro-2-(4-piperidin-4-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

25 Una mezcla del Ejemplo 88C (0,26 g, 0,6 mmol) en diclorometano (5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando metanol al 0-10%/diclorometano/hidróxido de amonio al 0,1%, seguido de HPLC sobre una columna C18 utilizando acetoneitrilo al 0-100%/agua/ácido trifluoroacético al 0,1%, para proporcionar el compuesto del título (0,131 g) en forma de la sal trifluoroacetato. RMN  $H^1$  (DMSO - D6)  $\delta$  9,22 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,55 - 7,62 (m, 2H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,99 - 3,07 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,78 - 1,90 (m, 2H).

30

**Ejemplo 89****(S)-2-(4-piperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

35 El compuesto del título se aisló en forma de un producto secundario en la síntesis del Ejemplo 87. RMN  $H^1$  (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  1,77 - 1,88 (m, 2H), 1,94 - 2,19 (m, 4H), 3,21 - 3,27 (m, 1H), 3,53 (d ancho, J = 12,8 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 11,9, 2,7 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

40

**Ejemplo 90****(R)-2-(4-piperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

45 El compuesto del título se aisló en forma de un producto secundario en la síntesis del Ejemplo 86. RMN  $H^1$  (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  1,75 - 1,87 (m, 2H), 1,95 - 2,19 (m, 4H), 3,20 - 3,26 (m, 1H), 3,50 - 3,54 (m, 1H), 4,35 - 4,39 (m, 1H), 7,47 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,2, 2H).

**Ejemplo 91**

50 **6-fluoro-2-(4-(1-metilpiperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

**Ejemplo 91A****ácido 4-(1-(metilpiperidin-3-il)benzoico**

55

Una mezcla de trifluoroacetato de ácido 4-piperidin-3-ilbenzoico (0,32 g, 1,1 mmol), cianoborohidruro de sodio (0,066 g, 1,1 mmol), formaldehído acuoso al 36% (0,15 mL, 1,8 mmol) y ácido acético (0,5 mL) en metanol (4 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de gel de sílice, se concentró y se utilizó sin purificación adicional.

60

**Ejemplo 91B****N-metoxi-N-metil-4-(1-metilpiperidin-3-il)benzamida**

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 88A sustituyendo el Ejemplo 91A por ácido 4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)benzoico.

#### Ejemplo 91C

#### 4-(1-metilpiperidin-3-il)benzaldehído

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 88B sustituyendo el Ejemplo 91B por el Ejemplo 88A.

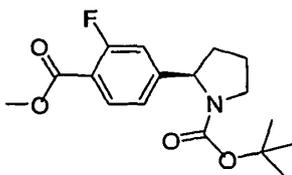
#### Ejemplo 91D

#### 6-fluoro-2-(4-(1-metilpiperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 88C sustituyendo el Ejemplo 91C por el Ejemplo 88B. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice con metanol al 0-10%/diclorometano/hidróxido de amonio al 0,1% para proporcionar el compuesto del título. RMN  $H^1$  (DMSO -  $D_6$ )  $\delta$  9,31 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 10,7, 2,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,82 - 2,91 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,05 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 1,98 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 1,80 - 1,88 (m, 1H), 1,73 (td, J = 6,4, 3,0 Hz, 1H), 1,64 (qt, J = 12,5, 3,7 Hz, 1H) 1,45 (dc, J = 12,2, 4,0 Hz, 1H).

#### Ejemplo 92

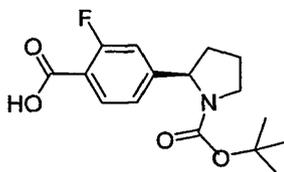
#### (+)(R)-2-(2-fluoro-4-pirrolidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida



#### Ejemplo 92A

#### 2-(3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

A una solución de N-BOC-pirrolidina (3,0 mL, 17,1 mmol) y (-)-esparteína (3,9 mL, 17,1 mmol) en terc-butil metil éter (36 mL) a  $-78^\circ\text{C}$  se le añadió sec-butil litio (solución 1,4 M en ciclohexano, 12,21 mL, 17,1 mmol) y la mezcla se agitó a  $<-70^\circ\text{C}$  durante 3 horas. Se añadió una solución de cloruro de cinc (II) (solución 1M en dietil éter, 10,2 mL, 10,2 mmol), la mezcla se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 30 minutos y a continuación se templó a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se añadieron el Ejemplo 50A (3,32 g, 14,25 mmol), t-butilfosfina-ácido tetrafluorobórico (249 mg, 0,855 mmol) y acetato de paladio (II) (153 mg, 0,69 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió hidróxido de amonio concentrado (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La materia insoluble se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. El producto filtrado se lavó con ácido clorhídrico 0,5 M y agua y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre gel de sílice, utilizando un gradiente de acetato de etilo al 10-30% en hexano para producir el compuesto del título (2,66 g).

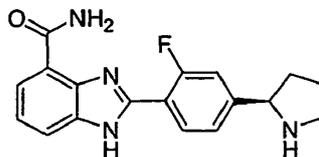


#### Ejemplo 92B

#### ácido (R)-4-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-2-fluorobenzoico

A una solución del Ejemplo 92A (2,65 g, 8,2 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (688 mg, 16,4 mmol) en 20 mL de agua y se añadió metanol hasta que se formó una solución transparente. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se aciduló con ácido clorhídrico 2N a pH 2. La mezcla se concentró hasta aproximadamente 10 mL, se diluyó con agua y se dejó estar a temperatura

ambiente durante la noche. El sólido de color blanco se recogió por medio de filtración, se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título (2,21 g). La recrystalización en metanol y agua produjo 1,61 g del compuesto del título.

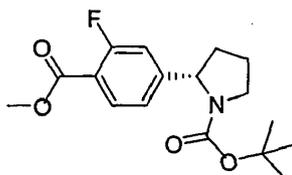


5

**Ejemplo 92C****(R)-2-(2-fluoro-4-(pirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de los Ejemplos 50E y 50F, sustituyendo el Ejemplo 92B por el Ejemplo 50D. La sal trifluoroacetato se disolvió en metanol y diclorometano y se añadió ácido clorhídrico 1M en dietil éter. La concentración proporcionó el compuesto del título en forma de la sal hidrocioruro.  $[\alpha]^{589} = +7,3$  (c= 0,6 en metanol); RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  2,21 - 2,38 (m, 3H), 2,60 - 2,66 (m, 1H), 3,50 - 3,61 (m, 2H), 4,81 - 4,85 (m, 1H), 7,71 - 7,76 (m, 3H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,26 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

15

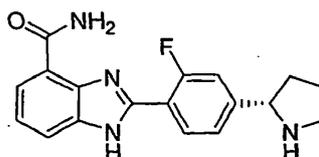
**Ejemplo 93****(-)(S)-2-(2-fluoro-4-pirrolidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

20

**Ejemplo 93A****2-(3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo**

25

El Ejemplo 50C (6,3 g) racémico se resolvió mediante HPLC quiral (Whelk O, hexano/etanol/metanol 95:2,5:2,5) para producir el compuesto del título en forma de la fracción de dilución más rápida (2,6 g, e.e. 100%),  $[\alpha]^{589} = -110,0$  (c= 0,65 en metanol) y Ejemplo 92A en forma de la fracción de dilución más lenta (2,7 g, e.e. 97,5).



30

**Ejemplo 93B****(-)(S)-2-(2-fluoro-4-pirrolidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida**

35

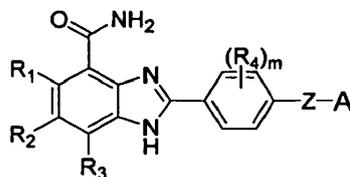
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92, sustituyendo el Ejemplo 93A por el Ejemplo 92A.  $[\alpha]^{589} = -6,8$  (c= 0,7 en metanol); RMN  $H^1$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  2,22 - 2,37 (m, 3H), 2,60 - 2,65 (m, 1H), 3,50 - 3,61 (m, 2H), 4,81 - 4,86 (m, 1H), 7,71 - 7,77 (m, 3H), 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,26 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

40

Se pretende que los ejemplos precedentes ilustren la invención pero no la limiten. Se pretende que las variaciones y cambios obvios para un experto en la técnica estén dentro del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I)



(I),

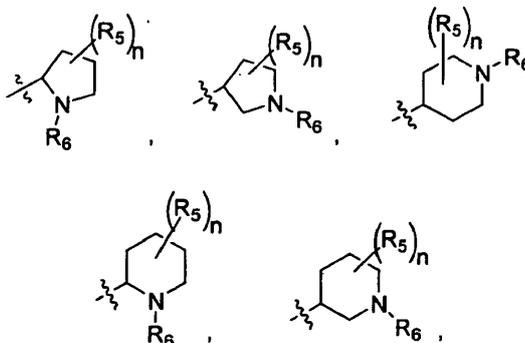
o una de sus sales terapéuticamente aceptables, donde

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, alquino, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>, y (NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)carbonilo;

cada R<sub>4</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, y haloalquilo; m es 4;

Z es un enlace;

A se selecciona del grupo que consiste en



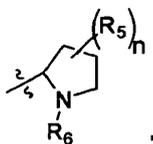
cada R<sub>5</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, heterociclo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>, (NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)alquilo, (NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)carbonilo, (NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)carbonilalquilo, y (NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)sulfonilo;

R<sub>6</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxialquilo, (NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)alquilo, (NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)carbonilo, (NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)carbonilalquilo, y (NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)sulfonilo;

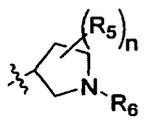
R<sub>A</sub>, y R<sub>B</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, y cicloalquilo;

R<sub>C</sub> y R<sub>D</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y cicloalquilo; y n es 0, 1, 2, o 3.

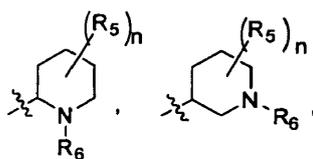
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde A se selecciona del grupo que consiste en



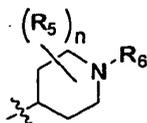
y



3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde A se selecciona del grupo que consiste en



y



- 5 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde  $R_1$ ,  $R_2$ , y  $R_3$  son hidrógeno.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde  $R_2$  es halógeno.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde cada  $R_4$  es hidrógeno.
- 10 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 15 2-(4-piperidin-4-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
2-(4-piperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
2-(4-(1-metil-piperidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
2-(4-(1-etilpiperidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
2-(4-(1-isopropil-piperidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
- 20 2-(4-piperidin-3-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
2-(4-(1-isopropil-piperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
2-(4-(1-metil-piperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
2-(4-(1-etil-piperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
2-(4-(1-bencil-piperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
2-(4-(1-fenil-piperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
- 25 4-(3-(4-(4-carbamoil-1H-benzimidazol-2-il)fenil)piperidin-1-ilmetil)-1-carboxilato de bencilo;  
2-(4-(1-(4-morfolin-4-il-bencil)piperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
2-(4-(1-(4-piperidin-1-ilbencil)piperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
2-(4-(1-piperidin-4-ilmetil-piperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
2-(4-(1-etil-piperidin-4-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
- 30 4-(4-(4-carbamoil-1H-benzimidazol-2-il)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo);  
2-(4-(1-metil-piperidin-4-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
2-(4-(1-isopropil-piperidin-4-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
2-(4-(4-carbamoil-1H-benzimidazol-2-il)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo;  
2-(4-(1-isopropilpirrolidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
- 35 2-(4-(1-ciclopentilpirrolidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
2-(4-(1-ciclohexilpirrolidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
2-(2-fluoro-4-piperidin-4-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
2-(2-fluoro-4-piperidin-3-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
2-(4-(1-isopropilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
- 40 2-(4-(1-ciclopropilmetilpirrolidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
2-(4-(1-ciclopentilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
2-(4-(1-ciclohexilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
2-(4-pirrolidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
2-(4-(1-propilpirrolidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
- 45 2-(4-(1-ciclopropilmetilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
2-(4-(1-propilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
2-(2-fluoro-4-piperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
3-(4-pirrolidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
2-(4-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
- 50 2-(4-(1-metilpirrolidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
2-(2-fluoro-4-(1-isopropilpiperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
2-(4-piperidin-3-il-3-trifluorometilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
2-(2-fluoro-4-(1-metilpiperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
6-cloro-2-(4-pirrolidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;

- 6-Fluoro-2-(4-pirrolidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-cloro-2-(4-(1-isopropil-pirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-cloro-2-(4-(1-ciclopentil-pirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-Cloro-2-(4-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 5 6-fluoro-2-(4-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-etilpirrolidin-2-il)-2-fluorofenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(2-fluoro-4-(1-isopropilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-Ciclobutilpirrolidin-2-il)-2-fluorofenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(2-Fluoro-4-(1-propilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 10 2-(4-(1-ciclopropilmetilpirrolidin-2-il)-2-fluorofenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-fluoro-2-(2-fluoro-4-pirrolidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-fluoro-2-(2-fluoro-4-(1-isopropilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-Etilpirrolidin-2-il)-2-fluorofenil)-6-fluoro-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-Fluoro-2-(2-fluoro-4-(1-metilpirrolidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 15 6-fluoro-2-(2-fluoro-4-piperidin-3-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-cloro-2-(2-fluoro-4-piperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-fluoro-2-(2-fluoro-4-piperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-fluoro-2-(2-fluoro-4-(1-metilpiperidin-3-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-etilpiperidin-2-il)-2-fluorofenil)-6-fluoro-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 20 6-fluoro-2-(2-fluoro-4-(1-isopropil-piperidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-ciclobutilpiperidin-2-il)-2-fluorofenil)-6-fluoro-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-cloro-2-(2-fluoro-4-(1-metilpiperidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-cloro-2-(4-(1-etilpiperidin-2-il)-2-fluorofenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-cloro-2-(4-(1-ciclopropilmetil-piperidin-2-il)-2-fluorofenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 25 2-(4-(1-etilpiperidin-3-il)-2-fluorofenil)-6-fluoro-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-ciclopropilmetilpiperidin-2-il)-2-fluorofenil)-6-fluoro-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-fluoro-2-(2-fluoro-4-(1-metilpiperidin-2-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-cloro-2-(2-fluoro-4-piperidin-3-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-cloro-2-(4-piperidin-4-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 30 2-(2-fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-cloro-2-(4-piperidin-3-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-fluoro-2-(4-piperidin-3-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-fluorofenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 2-(2-fluoro-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 35 6-cloro-2-(4-(1-ciclopropilmetilpiperidin-3-il)-2-fluorofenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-Fluoro-2-(2-fluoro-4-piperidin-4-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-Cloro-2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-fluoro-2-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 6-fluoro-2-(4-piperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 40 6-fluoro-4-(1-metilpiperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;  
 (S)-2-(2-fluoro-4-piperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida; y  
 (R)-2-(2-fluoro-4-piperidin-2-ilfenil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida.
8. Una composición que comprende un compuesto que tiene la fórmula (I) de la reivindicación 1, o una sal del mismo, y un portador terapéuticamente aceptable.  
 45
9. Un compuesto que tiene la fórmula (I), o una sal del mismo, de la reivindicación 1 para el tratamiento de la inflamación en un mamífero por medio de la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto, o sal del mismo.  
 50
10. Un compuesto que tiene la fórmula (I), o una sal del mismo, de la reivindicación 1 para el tratamiento de la sepsis en un mamífero por medio de la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto, o sal del mismo.
- 55 11. Un compuesto que tiene la fórmula (I), o una sal del mismo, de la reivindicación 1 para el tratamiento de choque séptico en un mamífero por medio de la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto, o sal del mismo.
- 60 12. Un compuesto que tiene la fórmula (I), o una sal del mismo, de la reivindicación 1 para el tratamiento del cáncer en un mamífero por medio de la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto, o sal del mismo.