

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 709**

51 Int. Cl.:  
**C07D 405/06** (2006.01) **C07D 235/10** (2006.01)  
**A61K 31/4184** (2006.01)  
**A61P 1/00** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01)  
**A61P 25/22** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**C07D 235/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05786553 .7**  
96 Fecha de presentación: **22.09.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1797077**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.06.2007**

54 Título: **Derivados de bencimidazol, composiciones que los contienen, su preparación y usos**

30 Prioridad:  
**24.09.2004 WO PCT/GB2004/004124**  
**30.12.2004 US 640306 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.05.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.05.2012**

73 Titular/es:  
**ASTRAZENECA AB**  
**151 85 Södertälje , SE**

72 Inventor/es:  
**PAGÈ, Daniel;**  
**LIU, Ziping;**  
**TREMBLAY, Maxime;**  
**WALPOLE, Christopher y**  
**YANG, Hua**

74 Agente/Representante:  
**de Elizaburu Márquez, Alberto**

ES 2 380 709 T3

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

**DESCRIPCION**

Derivados de bencimidazol, composiciones que los contienen, su preparación y usos

**Antecedentes de la Invención****1. Campo de la invención**

- 5 La invención se refiere a compuestos terapéuticos, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y a sus usos. En particular, la presente invención se refiere a compuestos que pueden ser eficaces en el tratamiento del dolor, cáncer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, enfermedad de Alzheimer, trastornos de ansiedad, trastornos gastrointestinales y/o trastornos cardiovasculares.

**2. Discusión de Tecnología Relevante**

- 10 El control del dolor se ha estudiado durante muchos años. Se sabe que ligandos de receptores cannabinoides (por ejemplo el receptor CB<sub>1</sub>, el receptor CB<sub>2</sub>) que incluyen agonistas, antagonistas y agonistas inversos producen alivio del dolor en una variedad de modelos animales interaccionando con receptores CB<sub>1</sub> y/o CB<sub>2</sub>. Generalmente, los receptores CB<sub>1</sub> están localizados predominantemente en el sistema nervioso central, mientras que los receptores CB<sub>2</sub> están localizados principalmente en el periférico y están limitados principalmente a las células y tejidos  
15 derivados del sistema inmune.

- Aunque los agonistas de receptores CB<sub>1</sub>, tales como  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) y anadamida, son útiles en modelos antinociceptivos en animales, tienen a ejercer efectos secundarios no deseados en el SNC, por ejemplo efectos secundarios psicoactivos, potencial uso abusivo, drogodependencia y tolerancia, etc. Se sabe que estos efectos secundarios no deseados están mediados por los receptores CB<sub>1</sub> localizados en el SNC. Sin embargo  
20 existen líneas de evidencia que sugieren que agonistas CB<sub>1</sub> que actúan en sitios periféricos o con exposición al SNC limitada pueden controlar el dolor en humanos o animales con perfil in vivo global muy mejorado.

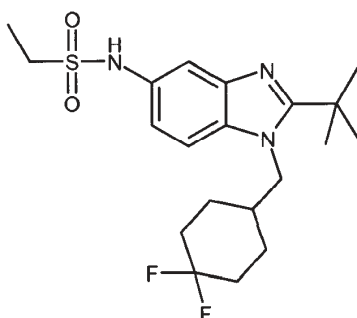
Por tanto, hay una necesidad de nuevos ligandos de receptores CB<sub>1</sub> tales como agonistas que pueden ser útiles en el control del dolor o tratamiento de otros síntomas o enfermedades relacionados, con mínimos o reducidos efectos secundarios no deseados en el SNC.

**DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES**

La presente invención proporciona ligandos de receptores CB<sub>1</sub> que pueden ser útiles en el tratamiento del dolor y/u otros síntomas o enfermedades relacionados.

“RT” o “rt” significa temperatura ambiente.

En un aspecto, una realización de la invención proporciona un compuesto que es



- 30 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Este compuesto de la invención es *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-il}etanosulfonamida o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención abarca también tautómeros de los compuestos anteriores.

- 35 Se entenderá también que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como no solvatadas. Se entenderá además que la presente invención abarca todas las formas solvatadas.

- Dentro del alcance de la invención están también las sales de un compuesto de la invención. Generalmente, sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden obtener usando procedimientos estándar muy  
40 conocidos en la técnica, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico, por ejemplo una

- alquilamina con un ácido adecuado, por ejemplo HCl o ácido acético, para proporcionar un anión fisiológicamente aceptable. También puede ser posible producir una sal correspondiente de metal alcalino (tal como sodio, potasio, o litio) o de un metal alcalinotérreo (tal como calcio) tratando un compuesto de la presente invención que tiene un protón adecuadamente ácido, tal como un ácido carboxílico o un fenol con un equivalente de un hidróxido de metal
- 5 alcalino o metal alcalinotérreo o alcóxido (tal como el etóxido o metóxido), o una amina orgánica adecuadamente básica (tal como colina o meglumina) en un medio acuoso, seguido por técnicas convencionales de purificación.
- En una realización, un compuesto de la invención se puede convertir en una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en particular una sal de adición ácida tal como hidrocloreuro, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato, o *p*-toluensulfonato.
- 10 Hemos descubierto ahora que los compuestos de la invención tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como moduladores o ligandos tales como agonistas, agonistas inversos o antagonistas de receptores CB<sub>1</sub>. Más en particular, los compuestos de la invención presentan actividad selectiva como agonistas de los receptores CB<sub>1</sub> y son útiles en terapia, especialmente para alivio de diversas enfermedades del dolor tales como dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor canceroso, dolor causado por artritis reumatoide, migraña, dolor visceral, etc.
- 15 Sin embargo esta lista no se debe interpretar como exhaustiva. Además, los compuestos de la presente invención son útiles en otros estados de enfermedad donde está presente o implicada la disfunción de receptores CB<sub>1</sub>. Además, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar el cáncer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, enfermedad de Alzheimer, trastornos de ansiedad, trastornos gastrointestinales y trastornos cardiovasculares.
- 20 Los compuestos de la invención son útiles como inmunomoduladores, especialmente para enfermedades autoinmunes tales como artritis, injertos de piel, trasplantes de órganos y necesidades quirúrgicas similares, para enfermedades del colágeno, diversas alergias, para uso como agentes antitumorales y agentes antivirales.
- Los compuestos de la invención son útiles en estados de enfermedad donde la degeneración o disfunción de receptores cannabinoides está presente o implicada en ese paradigma. Esto puede implicar el uso de versiones isotópicamente marcadas de los compuestos de la invención en técnicas de diagnóstico y aplicaciones de imagen tales como la tomografía de emisión de positrones (PET).
- 25 Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de la diarrea, depresión, ansiedad y trastornos relacionados con el estrés tales como trastornos de estrés post-traumático, trastornos del pánico, trastorno de ansiedad generalizada, fobia social, y trastorno compulsivo obsesivo, incontinencia urinaria, eyaculación precoz, diversas enfermedades mentales, tos, edema pulmonar, diversos trastornos gastrointestinales, por ejemplo estreñimiento, trastornos gastrointestinales funcionales tales como síndrome de intestino irritable y dispepsia funcional, enfermedad de Parkinson y otros trastornos motores, lesión cerebral traumática, apoplejía, cardioprotección posterior al infarto de miocardio, lesión de la médula espinal y adicción a las drogas, incluyendo el tratamiento del abuso de alcohol, nicotina, opioides y otras drogas, y para trastornos del sistema nervioso simpático,
- 30 por ejemplo la hipertensión.
- Los compuestos de la invención son útiles como un agente analgésico para usar durante anestesia general y vigilancia anestésica monitorizada. Se usan frecuentemente combinaciones de agentes con diferentes propiedades para conseguir un equilibrio de efectos necesario para mantener el estado anestésico (por ejemplo amnesia, analgesia, relajación muscular y sedación). Incluidos en esta combinación están los anestésicos inhalados, hipnóticos, ansiolíticos, bloqueantes neuromusculares y opioides.
- 35 Los compuestos de la invención son útiles como un agente analgésico para usar durante anestesia general y vigilancia anestésica monitorizada. Se usan frecuentemente combinaciones de agentes con diferentes propiedades para conseguir un equilibrio de efectos necesario para mantener el estado anestésico (por ejemplo amnesia, analgesia, relajación muscular y sedación). Incluidos en esta combinación están los anestésicos inhalados, hipnóticos, ansiolíticos, bloqueantes neuromusculares y opioides.
- También dentro del alcance de la invención está el uso de cualquiera de los compuestos de esta invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades discutidas anteriormente.
- Por tanto, la invención proporciona un compuesto o sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, como se ha definido anteriormente para usar en terapia.
- 45 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, como se ha definido anteriormente, en la fabricación de un medicamento para usar en terapia.
- En el contexto de la presente especificación, el término "terapia" incluye también "profilaxis" a menos que haya indicaciones específicas en sentido contrario. El término "terapéutico" y "terapéuticamente" se deben interpretar en consecuencia. El término "terapia" dentro del contexto de la presente invención abarca además administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, para mitigar un estado de enfermedad preexistente, aguda o crónica, o una enfermedad recurrente. Esta definición abarca también terapias profilácticas para la prevención de enfermedades recurrentes y terapia continua para trastornos crónicos.
- 50 Los compuestos de la presente invención son útiles en terapia, especialmente para la terapia de diversas enfermedades del dolor que incluyen, pero no están limitadas a: dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor de espalda, dolor canceroso, y dolor visceral.
- 55 Los compuestos de la presente invención son útiles en terapia, especialmente para la terapia de diversas enfermedades del dolor que incluyen, pero no están limitadas a: dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor de espalda, dolor canceroso, y dolor visceral.

En el uso terapéutico en un animal de sangre caliente tal como un humano, el compuesto de la invención se puede administrar en forma de una composición farmacéutica convencional por cualquier vía que incluye oral, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intracraneal, transdérmica, intracerebroventricular y por inyección en las articulaciones.

5 En una realización de la invención, la vía de administración puede ser oral, intravenosa o intramuscular.

La dosis dependerá de la vía de administración, la gravedad de la enfermedad, edad y peso del paciente y otros factores normalmente considerados por el médico asistente al determinar el régimen individual y el nivel de dosis más apropiada para un paciente particular.

10 Para preparar composiciones farmacéuticas de los compuestos de esta invención, los vehículos inertes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos y líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos, y supositorios.

Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias, que pueden actuar también como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, ligantes, o agentes disgregadores de comprimidos; también puede ser un material encapsulador.

15 En polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido, que está en una mezcla con el compuesto de la invención finamente dividido, o el componente activo. En comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene las propiedades ligantes necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados.

20 Para preparar composiciones de supositorios, una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao se funde en primer lugar y el ingrediente activo se dispersa en ello agitando, por ejemplo. La mezcla homogénea fundida se vierte después en moldes de tamaño conveniente y se deja enfriar y solidificar.

25 Vehículos adecuados son carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares.

El término composición se entiende también que incluye la formulación del componente activo con material encapsulador como un vehículo que proporciona una cápsula en la que el componente activo (con o sin otros vehículos) está rodeado por un vehículo que está por tanto en asociación con él. Similarmente se incluyen sellos.

30 Se pueden usar comprimidos, polvos, sellos, y cápsulas como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral.

Las composiciones en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, disoluciones de los compuestos activos en agua esterilizada o en propilenglicol acuoso pueden ser preparaciones líquidas adecuadas para administración parenteral. Se pueden formular también composiciones líquidas en disolución en disolución de poli(etilenglicol) acuoso.

35 Se pueden preparar disoluciones acuosas para administración oral disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes adecuados, agentes aromatizantes, estabilizantes, y agentes espesantes según se desee. Se pueden preparar suspensiones acuosas para uso oral dispersando el componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso tal como gomas sintéticas naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica.

40 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica incluirá preferiblemente de 0,05% a 99% (por ciento en peso), más preferiblemente de 0,10 a 50% en peso, del compuesto de la invención, estando todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

45 Se puede determinar una cantidad terapéuticamente eficaz para la práctica de la presente invención mediante el uso de criterios conocidos que incluyen la edad, peso y respuesta del paciente individual, e interpretada en el contexto de la enfermedad que está siendo tratada o que está siendo evitada por uno de los conocimientos prácticos ordinarios de la técnica.

Dentro del alcance de la invención está el uso de cualquier compuesto de esta invención como se ha definido anteriormente para la fabricación de un medicamento.

50 También dentro del alcance de la invención está el uso de cualquier compuesto de esta invención para la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor.

Se proporciona además el uso de cualquier compuesto de esta invención para la fabricación de un medicamento para la terapia de diversas enfermedades del dolor que incluyen, pero no están limitadas a; dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor de espalda, dolor canceroso y dolor visceral.

Además, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 En particular, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable para terapia, más en particular para terapia del dolor.

Además, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en cualquiera de las enfermedades discutidas anteriormente.

### Evaluación Biológica

#### 10 Unión a receptores hCB<sub>1</sub> y hCB<sub>2</sub>

Se descongela a 37°C receptor CB<sub>1</sub> humano de Receptor Biology (hCB<sub>1</sub>) o receptor CB<sub>2</sub> humano de membranas BioSignal (hCB<sub>2</sub>), se pasa 3 veces por una aguja de extremo romo de calibre 25, se diluye en el tampón enlazante cannabinoide (Tris 50 mM, EDTA 2,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, y 0,5 mg/mL de BSA libre de ácidos grasos, pH 7,4) y en placas de 96 pocillos se distribuyen alícuotas que contienen la cantidad apropiada de proteína. La IC<sub>50</sub> de los compuestos de la invención en hCB<sub>1</sub> y hCB<sub>2</sub> se evalúan a partir de curvas dosis-respuesta de 10 puntos obtenidas con <sup>3</sup>H-CP55,940 a 20000 a 25000 dpm por pocillo (0,17-0,21 nM) en un volumen final de 300 µl. La unión total y no-específica se determinan en ausencia y presencia de HU210 0,2 µM respectivamente. Las placas se agitan en vórtice y se incuban durante 60 minutos a temperatura ambiente, se filtran a través de Unifilters GF/B (remojados con antelación en poli(etilenoimina) al 0,1%) con el recolector Tomtec o Packard usando 3 mL de tampón de lavado (Tris 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, 0,5 mg de BSA, pH 7,0). Los filtros se secan durante 1 hora a 55°C. La radioactividad (cpm) se cuenta en un TopCount (Packard) tras añadir 65 µl/pocillo de líquido de centelleo MS-20.

#### Unión de GTPγS a hCB<sub>1</sub> y hCB<sub>2</sub>

Se descongela a 37°C receptor CB<sub>1</sub> humano de Receptor Biology (hCB<sub>1</sub>) o membranas de receptor CB<sub>2</sub> humano (BioSignal), se pasa 3 veces por una aguja de extremo romo de calibre 25 y se diluye en el tampón enlazante de GTPγS (Hepes 50 mM, NaOH 20 mM, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, pH 7,4, BSA al 0,1%). La EC<sub>50</sub> y E<sub>max</sub> de los compuestos de la **invención** se evalúan a partir de curvas dosis-respuesta de 10 puntos realizadas en 300 µl con la cantidad apropiada de proteína de membrana y 100000-130000 dpm de GTPγ<sup>35</sup>S por pocillo (0,11-0,14 nM). La unión basal y máxima estimulada se determina en ausencia y presencia de Win 55,212-22 1 µM (hCB<sub>2</sub>) o 10 µM (hCB<sub>1</sub>), respectivamente. Las membranas se pre-incuban durante 5 minutos con GDP 56,25 µM (hCB<sub>2</sub>) o 112,5 µM (hCB<sub>1</sub>) antes de la distribución en placas (GDP final 15 µM (hCB<sub>2</sub>) ó 30 µM (hCB<sub>1</sub>)). Las placas se agitan en vórtice y se incuban durante 60 minutos a temperatura ambiente, se filtran en Unifilters GF/B (remojados con antelación en agua) con el recolector Tomtec o Packard usando 3 ml de tampón de lavado (Tris 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, NaCl 50 mM, pH 7,0). Los filtros se secan durante 1 hora a 55°C. La radioactividad se cuenta en un TopCount (Packard) tras añadir 65 µl/pocillo de líquido de centelleo MS-20. Se realizaron estudios inversos de antagonistas del mismo modo, excepto que (a) una curva dosis-respuesta de agonista se obtiene en presencia de una concentración constante de antagonista, o (b) una curva dosis-respuesta de antagonista se obtiene en presencia de una concentración constante de agonista.

Sobre la base de los anteriores ensayos, la constante de disociación (K<sub>i</sub>) para un compuesto particular de la invención hacia un receptor particular se determina usando la ecuación siguiente:

$$40 \quad K_i = IC_{50}/(1+[rad]/Kd),$$

Donde IC<sub>50</sub> es la concentración del compuesto de la invención a la que se ha observado 50% de desplazamiento.

[rad] es una concentración de ligando radioactivo de referencia o estándar en ese momento; y

Kd es la constante de disociación del ligando radioactivo hacia el receptor particular.

Usando los ensayos mencionados anteriormente, la constante K<sub>i</sub> hacia receptores CB<sub>1</sub> humanos para ciertos compuestos de la invención está en el intervalo de entre 3 nM y 195 nM. EC<sub>50</sub> para estos compuestos está en el intervalo de entre 2,3 nM y 300 nM. E<sub>max</sub> para estos compuestos está en el intervalo de entre 109% y 144%.

#### Condición del Ensayo para Medir Solubilidad

Se prepara una provisión de la muestra 30 mM en DMSO y después se añade una alícuota de 25 µL a una placa de 96 pocillos y genevac a 40°C durante 4 horas. Al compuesto genevac añadir 250 µL de tampón fosfato sódico (pH 7,4) y después mezclar a 1200 rpm durante 24 h usando un Thermomixer Eppendorf a 25°C. Después de mezclar se transfiere la disolución a una placa de filtros Whatman GF/B de 96 pocillos y después se filtra a vacío. El

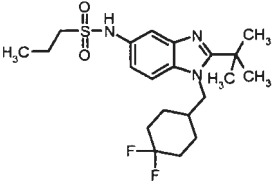
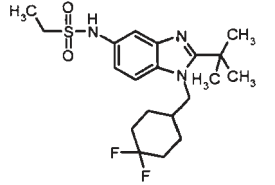
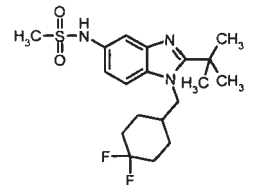
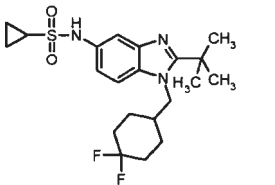
sobrenadante se inyecta después en el LC/MS (cromatógrafo de líquidos/espectrómetro de masas) para análisis y se realiza la determinación cuantitativa usando un calibrado de 1 punto para el compuesto de interés.

#### Ensayos de Estabilidad Metabólica en Microsomas de Hígado Humano y de Rata

5 Una disolución de 500  $\mu\text{l}$  de compuesto 100  $\mu\text{M}$  en DMSO se incuba con microsomas de hígado humano o de rata (843  $\mu\text{l}$  de microsomas de 0,5618 mg/mL en 30 mL de tampón  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,1 M, pH 7,4) a 37°C durante 10 min en una placa de 96 pocillos profundos. Se añade NADPH (46  $\mu\text{L}$ ) a una concentración de 8,33 mg/ml en tampón  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  100 mM, pH 7,4, para iniciar la reacción. Las mezclas de reacción se transfieren a una placa de 384 pocillos que contiene acetonitrilo para extinguir la reacción a tiempo 0, 10, 20, 30 minutos. La placa de 384 pocillos se centrifuga durante 30 min a 9000g, a 4°C, de la que se analizan muestras por LC/MS (modelo: XDB Eclipse C18). Tres referencias se analizan por LC/MS como un control positivo. Los datos se tratan siguiendo un procedimiento estándar. La estabilidad metabólica de compuestos ensayados se expresa como  $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ .

15 Además, se determinan las estabilidades metabólicas (hClint y rClint) y solubilidades (acuosas) de compuestos seleccionados usando uno o más ensayos descritos anteriormente. Se ha descubierto que los compuestos seleccionados tienen estabilidades metabólicas y/o solubilidades en agua mejoradas. Las estabilidades metabólicas y solubilidades para estos compuestos seleccionados se ilustran en la Tabla 1 más abajo.

Tabla 1. Estabilidades metabólicas (hClint y rClint) y solubilidades:

	Solubilidad (M)	hClint (ul/min/mg)	rClint (ul/min/mg)
	3,78945E-06	10,69	8,04
	7,35806E-06	5,76	11,74
	4,3035E-06	7,41	23,38
	Solubilidad (M)	hClint (ul/min/mg)	rClint (ul/min/mg)
	0,00000593	7,77	10,24

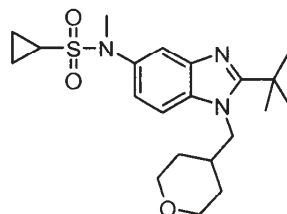
	0,000051855	5,27	< 4.C
	0,000353337	5,72	62,6C
	0,00000061	8,03	15,36
	0,00000051	< 4.000	6,87
	0,00023307	4,00	N/A
	0,00015418	11,51	N/A

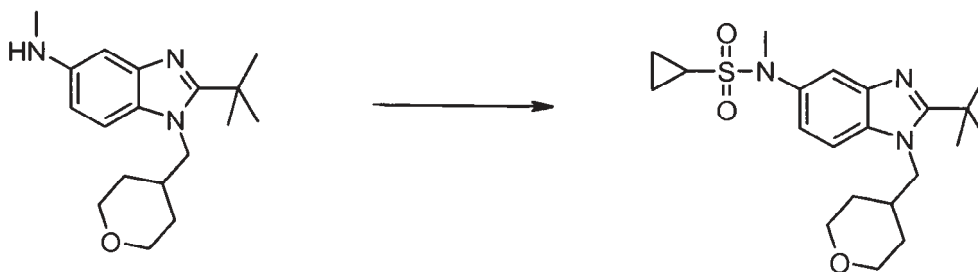
**EJEMPLOS**

La invención se describirá además con más detalle por los siguientes Ejemplos que describen métodos por los que los compuestos de la presente invención se pueden preparar, purificar, analizar y probar biológicamente, y que no se han de interpretar como limitantes de la invención.

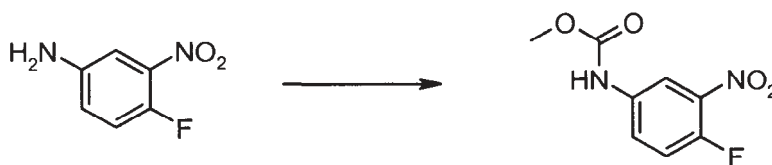
**5 Ejemplo de Referencia 1**

N-[2-terc-butil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-metilciclopropansulfonamida



**Etapas A:** N-[2-*terc*-butil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-metilciclopropanosulfonamida

2-*terc*-butil-N-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-amina (para preparación, ver las siguientes etapas B a F) (50 mg, 0,166 mmoles) y una cantidad catalítica de DMAP se disolvieron en 5 mL de DCM. Se añadió gota a gota cloruro de ciclopropanosulfonilo (30 mg, 0,216 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante una noche. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El producto se purificó por cromatografía HPLC en fase reversa usando 10-70% de CH<sub>3</sub>-CN/H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título como la correspondiente sal de TFA. Rendimiento: 56 mg (65%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 0,90-0,94 (m, 2H), 0,97-1,02 (m, 2H), 1,53-1,59 (m, 2H), 1,59-1,65 (m, 2H), 1,69 (s, 9H), 2,36-2,42 (m, 1H), 2,60-2,65 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,94 (d, J=3,58 Hz, 1H), 3,96 (d, J=3,07 Hz, 1H), 4,55 (d, J=7,68 Hz, 2H), 7,74 (dd, J=8,96, 2,05 Hz, 1H), 7,81 (d, J=1,54 Hz, 1H), 7,98 (d, J=8,96 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 406,0.

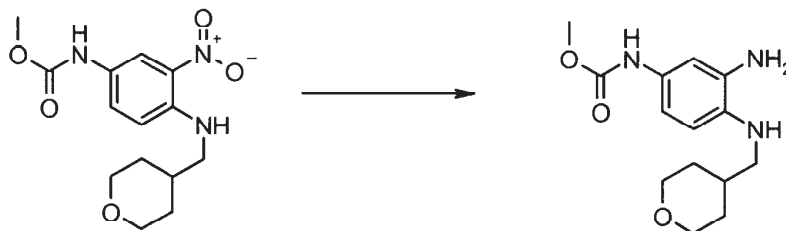
**Etapas B:** (4-fluoro-3-nitrofenil)carbamato de metilo

Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (13,2 mL, 170,2 mmoles) a una disolución fría (0°C) de 4-fluoro-3-nitroanilina (24,15 g, 154,7 mmoles) y DIPEA (35 mL, 201 mmoles) en diclorometano (200 mL). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La disolución se diluyó después con 200 mL de diclorometano y se lavó con HCl 2M, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se concentró y el producto se usó directamente para la próxima etapa sin más purificación. Rendimiento: 35,5 g (99%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 3,81 (s, 3H), 7,02 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,72 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,17 (dd, J=6,35, 2,64 Hz, 1H).

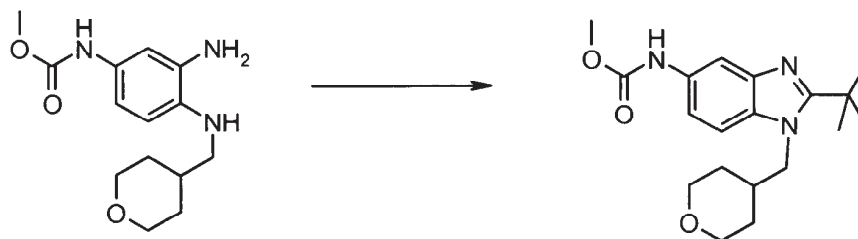
**Etapas C:** {3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}carbamato de metilo

Se agitó (4-fluoro-3-nitrofenil)carbamato de metilo (2,0 g, 9,32 mmoles) y 4-aminometil-tetrahidropirano (1,28 g, 11,2 mmoles) en 50 mL de EtOH que contenía TEA (2,0 mL 14,0 mmoles) a 75°C durante 48 h. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con KHSO<sub>4</sub> acuoso al 5%, disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando hexanos:EtOAc 1:1 como eluyente. Rendimiento: 2,53 g (88%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1,42 (m, 2H), 1,73 (d, J=1,76 Hz, 1H), 1,76 (d, J=1,95 Hz, 1H), 1,88-2,01 (m, 1H), 3,22 (dd, J=6,74, 5,57 Hz, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,01 (d, J=4,30 Hz, 1H), 4,04 (d, J=3,51 Hz, 1H), 6,48 (br.s, 1H), 6,85 (d, J=9,37 Hz, 1H), 7,65 (br.s, 1H), 8,03-8,09 (m, 2H).

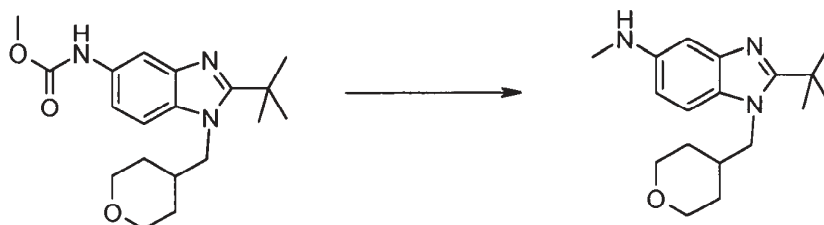


**Etapas D: {3-amino-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}carbamato de metilo**

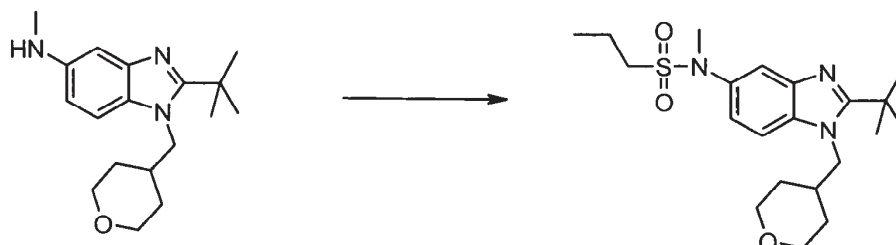
5 Se disolvió {3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}carbamato de metilo (2,53 g, 8,18 mmoles) en 50 mL de EtOAc que contenía una cantidad catalítica de Pd/C al 10%. La disolución se agitó bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (40 psi, 275,79 kPa) usando un aparato de hidrogenación Parr durante una noche a rt. La disolución se filtró a través de Celita y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 2,29 g (99%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1,40 (m, 2H), 1,70-1,74 (m, 1H), 1,74-1,77 (m, 1H), 1,81-1,92 (m, 1H), 2,99 (d, J=6,64 Hz, 2H), 3,34 (br.s, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,99 (d, J=3,51 Hz, 1H), 4,02 (d, J=3,51 Hz, 1H), 6,38 (br.s, 1H), 6,55-6,60 (m, 1H), 6,62-6,68 (m, 1H), 6,95 (br.s, 1H).

**Etapas E: [2-terc-butil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]carbamato de metilo**

10 Se disolvió {3-amino-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}carbamato de metilo (2,29 g, 8,20 mmoles) y DMAP (0,20 g, 1,64 mmoles) en 75 mL de DCM. Se añadió gota a gota cloruro de trimetilacetilo (1,10 mL, 9,02 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante 2 h. La disolución se lavó con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El residuo se disolvió en 25 mL de AcOH y se calentó a 125°C durante 1 h usando un aparato de microondas Personal Chemistry. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando hexanos:acetona 4:3 como eluyente. Rendimiento: 1,81 g (64%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1,48-1,54 (m, 4H), 1,56 (s, 9H), 2,23-2,35 (m, 1H), 3,27-3,35 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,96 (t, J=2,93 Hz, 1H), 3,99 (t, J=3,03 Hz, 1H), 4,18 (d, J=7,42 Hz, 2H), 6,63 (br.s, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,41 (br.s, 1H), 7,61 (d, J=1,95 Hz, 1H).

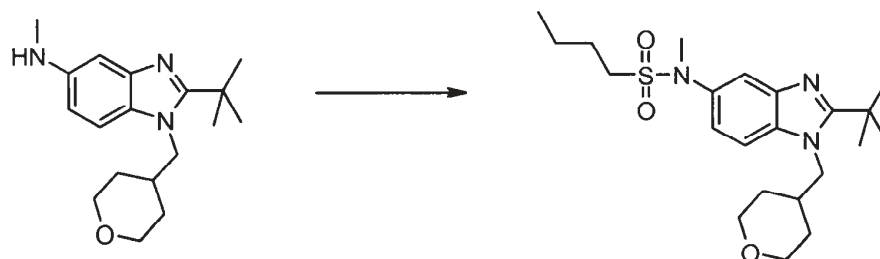
**20 Etapas F: 2-terc-butil-N-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-amina**

25 Se disolvió [2-terc-butil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]carbamato de metilo (1,80 g, 5,21 mmoles) en 75 mL de THF a 0°C. Se añadió gota a gota HCl 1 M/éter (7,3 mL, 7,29 mmoles) y la disolución se agitó a 0°C durante 15 min. Se añadió lentamente LiAlH<sub>4</sub> (988 mg, 26,1 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante una noche. La reacción se extinguió a 0°C por adición de MeOH (5 mL) seguido por agua (10 mL) y la disolución se dejó agitar a ta durante 30 min. Se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro (10 g) y la disolución se agitó a ta durante otros 30 min. Se filtró la disolución y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó. Rendimiento: 1,54 g (98%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1,49-1,53 (m, 4H), 1,53-1,57 (m, 9H), 2,22-2,32 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 3,26-3,35 (m, 2H), 3,95 (t, J=3,03 Hz, 1H), 3,97-4,00 (m, 1H), 4,13 (d, J=7,42 Hz, 2H), 6,61 (dd, J=8,59, 2,15 Hz, 1H), 6,99 (d, J=1,95 Hz, 1H), 7,11 (d, J=8,59 Hz, 1H).

**Ejemplo de Referencia 2****N-[2-*terc*-butil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-metilpropan-1-sulfonamida**

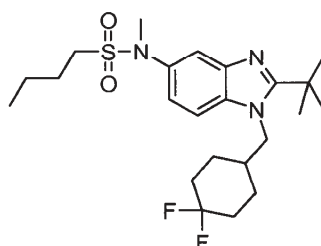
5 En 5 mL de DCM se disolvió 2-*terc*-butil-N-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-amina (para preparación, ver Etapas B a F del Ejemplo de Referencia 1) (50 mg, 0,166 mmoles) y una cantidad catalítica de DMAP. Se añadió gota a gota cloruro de 1-propanosulfonilo (0,024 mL, 0,216 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante 3 h. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El producto se purificó por HPLC en fase reversa usando 10-70% de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O y se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la correspondiente sal de TFA. Rendimiento: 60 mg (69%);

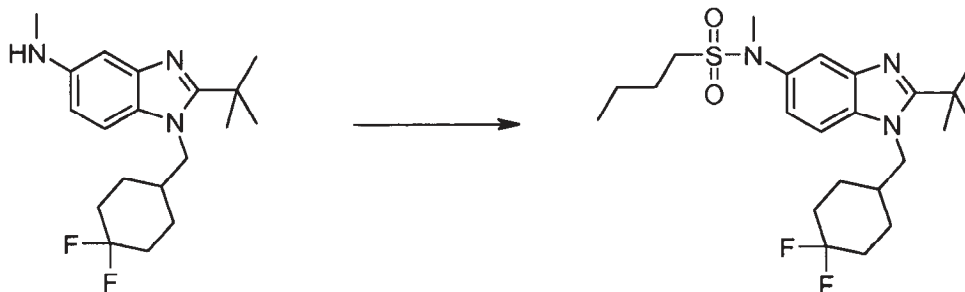
10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 1,02 (t, J=7,42 Hz, 3H), 1,54-1,59 (m, 2H), 1,60-1,66 (m, 2H), 1,69 (s, 9H), 1,76-1,83 (m, 2H), 2,36-2,42 (m, 1H), 3,09-3,13 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,94 (d, J=3,58 Hz, 1H), 3,95 (d, J=3,58 Hz, 1H), 4,55 (d, J=7,68 Hz, 2H), 7,70 (dd, J=8,96 2,05 Hz, 1H), 7,81 (d, J=1,79 Hz, 1H), 7,98 (d, J=8,96 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 408,0.

**Ejemplo de Referencia 3****15 N-[2-*terc*-butil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-metilbutan-1-sulfonamida**

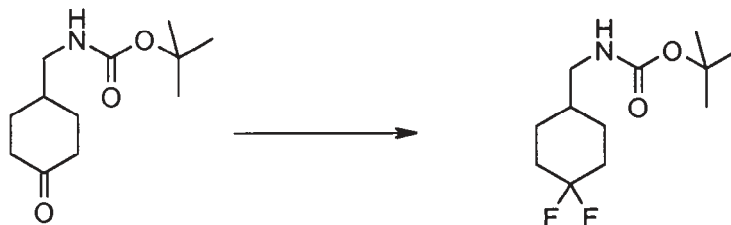
20 2-*terc*-butil-N-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-amina (para la preparación, ver las Etapas B, C, D, E y F del Ejemplo de Referencia 1) (38 mg, 0,126 mmoles) y cloruro de 1-butanosulfonilo (0,025 mL, 0,189 mmoles) se agitaron en 3 ml de DCM que contenía una cantidad catalítica de DMAP, a ta durante una noche. El disolvente se evaporó y el producto se purificó por HPLC en fase reversa usando 10-60% de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título como la correspondiente sal de TFA. Rendimiento: 39 mg (58%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 0,88-0,94 (m, 3H), 1,43 (m, 2H), 1,53-1,59 (m, 2H), 1,59-1,66 (m, 2H), 1,69 (s, 9H), 1,71-1,77 (m, 2H), 2,35-2,42 (m, 1H), 3,10-3,16 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,93 (d, J=3,12 Hz, 1H), 3,96 (d, J=3,71 Hz, 1H), 4,54 (d, J=7,42 Hz, 2H), 7,69 (dd, J=8,98, 2,15 Hz, 1H), 7,81 (d, J=1,56 Hz, 1H), 7,97 (d, J=8,98 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 422,2; Anal. Calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S + 1,3 TFA + 1,2 H<sub>2</sub>O: C, 49,96; H, 6,60; N, 7,10.

25 Encontrado: C, 49,98; H, 6,67; N, 6,83.

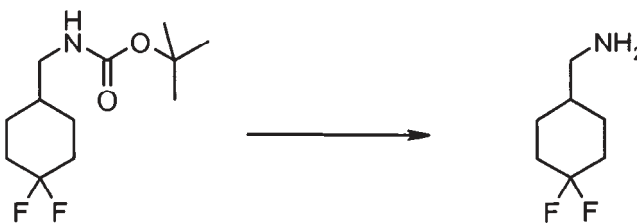
**Ejemplo de Referencia 4****N-12-*terc*-butil-1-(4,4-difluorociclohexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il]-N-metilbutan-1-sulfonamida**

**Etapas A:** *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-il}-*N*-metilbutan-1-sulfonamida

5 2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-*N*-metil-1*H*-benzimidazol-5-amina (para la preparación, ver las siguientes Etapas B, C, D, E, F y G) (46 mg, 0,137 mmoles) y cloruro de 1-butanosulfonilo (0,063 mL, 0,411 mmoles) se agitaron en 3 mL de DCM que contenía una cantidad catalítica de DMAP, a ta durante 6 h. El disolvente se evaporó y el producto se purificó por HPLC en fase reversa usando 10-75% de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título como la correspondiente sal de TFA. Rendimiento: 48 mg (62%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 0,92 (t, *J*=7,32 Hz, 3H), 1,43 (m, 2H), 1,52-1,63 (m, 2H), 1,69 (s, 9H), 1,70-1,76 (m, 4H), 1,76-1,84 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 2H), 2,22-2,31 (m, 1H), 3,10-3,17 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 4,56 (d, *J*=7,62 Hz, 2H), 7,69 (dd, *J*=8,98, 2,15 Hz, 1H), 7,82 (d, *J*=1,76 Hz, 1H), 7,96 (d, *J*=9,18 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 456.

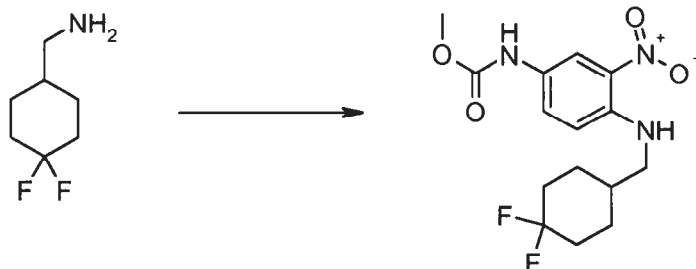
10 **Etapas B:** [(4,4-difluorociclohexil)metil]carbamato de *tert*-butilo

15 En 30 mL de DCM a 0°C se disolvió 4-*N*-Boc-aminometil-ciclohexanona (1,00 g, 4,4 mmoles). Se añadió gota a gota DAST (trifluoruro de dietilaminoazufre) (1,45 mL, 11,0 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante una noche. La disolución se lavó con disolución acuosa de KHSO<sub>4</sub> al 5%, disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando hexanos:EtOAc 3:1 como eluyente. Rendimiento: 508 mg (46%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1,19-1,36 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,51-1,56 (m, 1H), 1,59-1,75 (m, 2H), 1,75-1,84 (m, 2H), 2,01-2,16 (m, 2H), 3,03 (t, *J*=6,54 Hz, 2H), 4,62 (br.s, 1H).

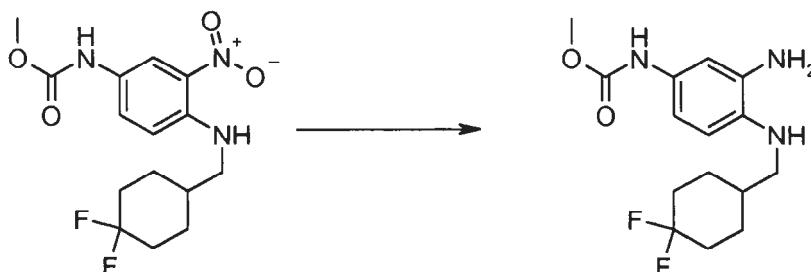
**Etapas C:** Hidrocloruro de [(4,4-difluorociclohexil)metil]amina

20 En 5 mL de HCl 1 M/AcOH a ta durante 2 h se agitó [(4,4-difluorociclohexil)metil]carbamato de *tert*-butilo (505 mg, 2,03 mmoles). El disolvente se evaporó. El residuo se lavó con éter, se filtró y secó. Rendimiento: 330 mg (88%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 1,28-1,40 (m, 2H), 1,71-1,82 (m, 2H), 1,84 (d, *J*=3,12 Hz, 2H), 1,86-1,89 (m, 1H), 2,03-2,15 (m, 2H), 2,85 (d, *J*=7,03 Hz, 2H).

25

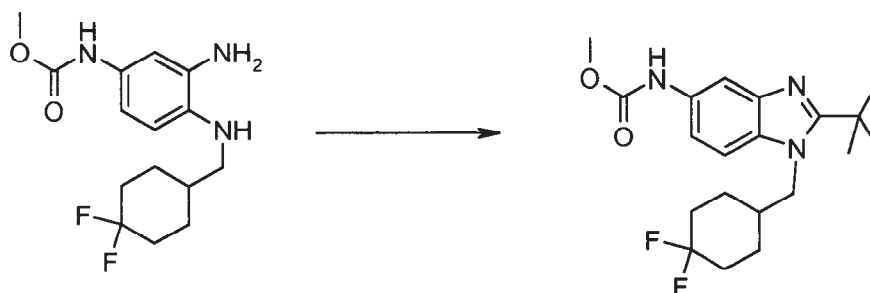
**Etapa D: (4-[[4,4-difluorociclohexil]metil]amino}-3-nitrofenil)carbamato de metilo**

5 Se sigue el mismo procedimiento que en la Etapa C del Ejemplo de Referencia 1 usando hidrocloreto de [(4,4-difluorociclohexil)metil]amina (210 mg, 1,12 mmoles), (4-fluoro-3-nitrofenil)carbamato de metilo (200 mg, 0,934 mmoles) y TEA (0,390 mL, 2,80 mmoles) en 10 mL de EtOH. El producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando 5% de éter/DCM como eluyente. Rendimiento: 200 mg (62%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,34-1,47 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,78-1,85 (m, 1H), 1,90-1,93 (m, 1H), 1,94-1,97 (m, 1H), 2,10-2,21 (m, 2H), 3,23 (dd, J=6,64, 5,66 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,48 (br.s, 1H), 6,83 (d, J=9,18 Hz, 1H), 7,66 (br.s, 1H), 8,05 (br.s, 1H), 8,07 (d, J=2,54 Hz, 1H).

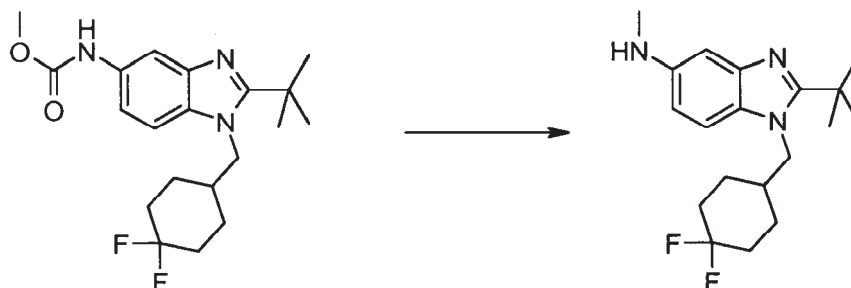
**10 Etapa E: (3-amino-4-[[4,4-difluorociclohexil]metil]amino}fenil)carbamato de metilo**

Se sigue el mismo procedimiento que en la Etapa D del Ejemplo de Referencia 1 usando (4-[[4,4-difluorociclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil)carbamato de metilo (200 mg, 0,583 mmoles) y una cantidad catalítica de 10% de Pd/C en 20 mL de EtOAc. Rendimiento: 185 mg (99%).

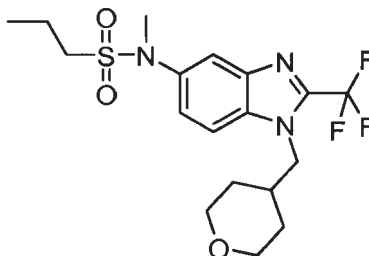
15 MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 314,29.

**Etapa F: (2-*terc*-butil-1-[[4,4-difluorociclohexil]metil]-1*H*-benzimidazol-5-il)carbamato de metilo**

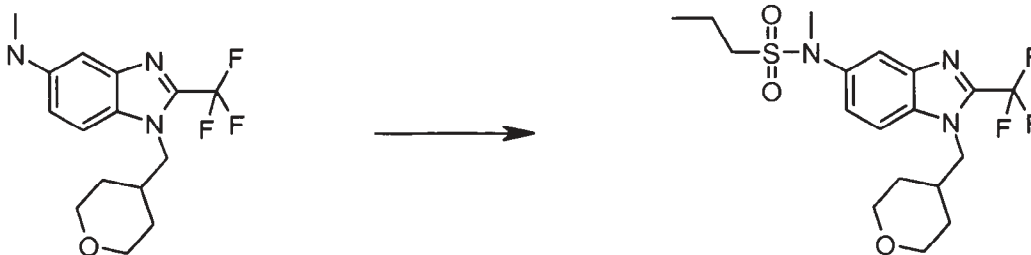
20 En 10 mL de DCM se disolvió (3-amino-4-[[4,4-difluorociclohexil]metil]amino}fenil)carbamato de metilo (185 mg, 0,590 mmoles) y DMAP (15 mg, 0,118 mmoles). Se añadió gota a gota cloruro de trimetilacetilo (0,080 mL, 0,649 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante 2 h. La disolución se lavó con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se concentró. El residuo se disolvió en 4 mL de DCE y se añadió P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (catalítico) y la disolución se calentó a 125°C durante 1 h usando un aparato de microondas Personal Chemistry. La disolución se lavó con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando 50 a 75% de EtOAc/hexanos. Rendimiento: 122 mg (54%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,43-1,52 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,57-1,66 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 2H), 2,08-2,18 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,19 (d, J=7,42 Hz, 2H), 6,63 (br.s, 1H), 7,23 (d, J=8,79 Hz, 1H), 7,37-7,46 (m, 1H), 7,62 (d, J=1,76 Hz, 1H).

**Etapas G: 2-*terc*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-*N*-metil-1*H*-benzimidazol-5-amina**

En 10 mL de THF a 0°C se disolvió (2-*terc*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-il}carbamato de metilo (115 mg, 0,303 mmoles). Se añadió HCl 1 M/éter (0,425 mL, 0,424 mmoles) y la disolución se agitó a 0°C durante 15 min. Se añadió lentamente LiAlH<sub>4</sub> (57 mg, 1,52 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante una noche. La reacción se extinguió a 0°C por adición de MeOH (1 mL) y agua (2 mL). Se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro (5,0 g) y la disolución se agitó a ta durante 30 min. La disolución se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. Rendimiento: 95 mg (93%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,41-1,51 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,57-1,67 (m, 2H), 1,68-1,76 (m, 3H), 2,07-2,17 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 4,15 (d, *J*=7,42 Hz, 2H), 6,61 (dd, *J*=8,59, 2,34 Hz, 1H), 7,01 (d, *J*=1,95 Hz, 1H), 7,09 (d, *J*=8,59 Hz, 1H).

**Ejemplo de Referencia 5*****N*-metil-*N*-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1*H*-benzimidazol-5-il]propan-1-sulfonamida**

15 **Etapas A: *N*-metil-*N*-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1*H*-benzimidazol-5-il]propan-1-sulfonamida**



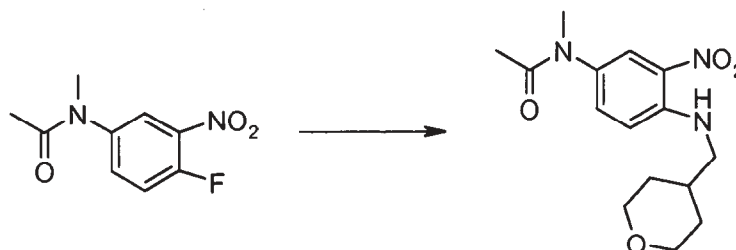
Se añadió cloruro de propano-1-sulfonilo (27 uL, 34 mg, 0,24 mmoles) a una disolución de *N*-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1*H*-benzimidazol-5-amina (63 mg, 0,20 mmoles) (ver las siguientes etapas B, C, D, E, F y G para la preparación), DIPEA (49 uL, 36 mg, 0,28 mmoles) y DMAP (5 mg, 0,04 mmoles) en DCM (6 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (50 mL), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 10 mL) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El producto bruto se purificó por MPLC (cromatografía líquida de media presión) usando Hex/EtOAc (1:1) sobre gel de sílice para dar 40 mg (47%) de un sólido blanco como el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>): δ 1,00 (t, *J*=7,42 Hz, 3H), 1,38-1,53 (m, 4H), 1,70-1,88 (m, 2H), 2,15-2,30 (m, 1H), 3,01-3,11 (m, 2H), 3,28-3,33 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,88-3,91 (m, 2H), 4,30 (d, *J*=7,62 Hz, 2H), 7,55 (dd, *J*=8,79, 1,76 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=8,98 Hz, 1H), 7,82 (d, *J*=1,56 Hz, 1H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> = 420,0. Anal. Calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S + 0,20 H<sub>2</sub>O + 0,30 CH<sub>3</sub>OH (432,68): C, 50,80; H, 5,96; N, 9,71; encontrado: C, 50,79; H, 5,91; N, 9,69.

**Etapas B: N-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamida**

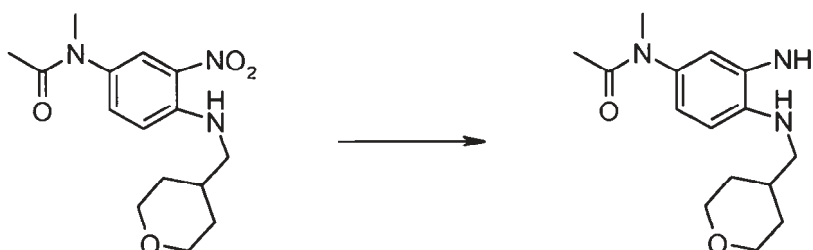
5 Se añadió 4-fluoro-3-nitroanilina (45,0 g, 0,288 moles) en porciones a anhídrido acético (150 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido blanco se recogió y secó a vacío para dar el compuesto del título (42,0 g, 70%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 2,23 (s, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,50 (s ancho, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,23 (dd, J=6,44, 2,73 Hz, 1H).

**Etapas C: N-(4-fluoro-3-nitrofenil)-N-metilacetamida**

10 Se añadió hidruro sódico (4,22 g, 60%, 106 mmoles) en porciones a una disolución de N-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamida (13,9 g, 70 mmoles) en THF (200 mL) a 0°C. Se agitó durante 20 min, se añadió yodometano (18,5 g, 130 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se extinguió con NaHCO<sub>3</sub> saturado (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (2 x 50 mL). Tras filtrar y concentrar se obtuvieron 13,1 g (88%) del compuesto del título como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,92 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,95 (s, 1H).

**15 Etapas D. N-metil-N-{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}acetamida**

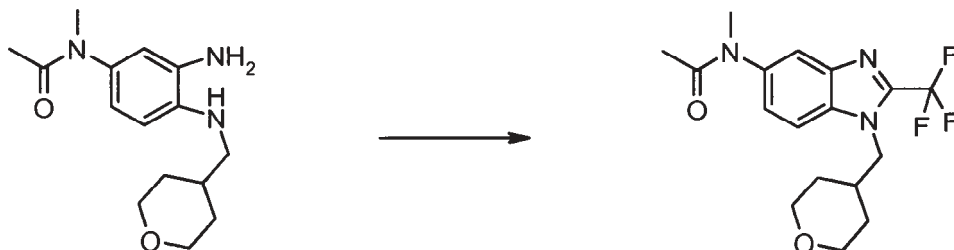
20 Se añadió 4-aminometiltetrahidropirano (10,0 g, 86,5 mmoles) a una mezcla de N-(4-fluoro-3-nitrofenil)-N-metilacetamida (15,6 g, 73,3 mmoles) y TEA (15,3 mL, 11,1 g, 110 mmoles) en EtOH (300 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó durante 6 h a reflujo. Tras evaporación del etanol, el residuo se disolvió en EtOAc (400 mL), se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x 50 mL), NaCl saturado (3 x 50 mL), y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar y concentrar se obtuvieron 21,7 g (96%) del compuesto del título como un sólido rojo-anaranjado. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,38-1,52 (m, 2H), 1,72-1,81 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,93-2,02 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,23-3,27 (m, 2H), 3,36-3,49 (m, 2H), 4,01-4,07 (m, 2H), 6,91 (d, J=9,18 Hz, 1H), 7,29 (dd, J=9,08, 2,64 Hz, 1H), 8,05 (d, J=2,34 Hz, 1H), 8,22 (t, J=5,37 Hz, 1H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> = 309,12.

**Etapas E. N-{3-amino-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-N-metilacetamida**

25 Se hidrogenó N-metil-N-{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}acetamida (21,7 g, 70,5 mmoles) en acetato de etilo (500 mL) catalizada por 10% de Pd/C (1,0 g) a 30-40 psi (206,84-275,79 kPa) en agitador Parr durante 18 h a temperatura ambiente. Tras filtrar a través de celia y concentrar, se obtuvieron 19,6 g (100%) de un sólido púrpura. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,35-1,50 (m, 2H), 1,67 (s, 1H), 1,73-1,81 (m, 2H), 1,88 (s,

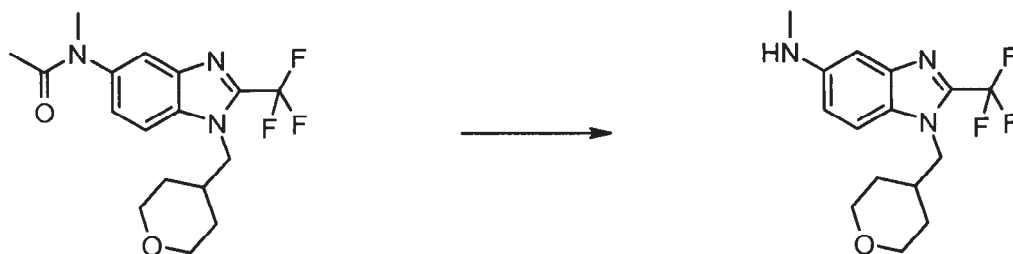
3H), 1,88-1,99 (m, 1H), 3,04 (d,  $J=6,64$  Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,33-3,48 (m, 4H), 3,97-4,08 (m, 2H), 6,54 (d,  $J=1,76$  Hz, 1H), 6,60-6,63 (m, 2H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>: 278,7

**Etapa F. *N*-metil-*N*-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1*H*-benzimidazol-5-il]acetamida**



5 Una disolución de hidrocloreto de *N*-[3-amino-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil]-*N*-metilacetamida (2,77 g, 10 mmoles) en ácido trifluoroacético (60 mL) se calentó a reflujo durante 18 h. Tras evaporar el disolvente, el residuo se disolvió en EtOAc (200 mL), se lavó con NaOH 2N (2 x 10 mL) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El producto bruto se purificó por MPLC usando EtOAc sobre gel de sílice para dar 3,18 g (90%) de un sólido blanco como el compuesto del título. MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> = 356,02.

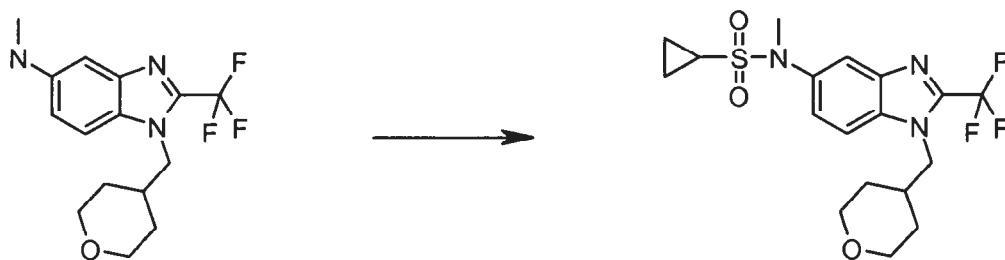
10 **Etapa G. *N*-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1*H*-benzimidazol-5-amina**



15 Se disolvió *N*-metil-*N*-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1*H*-benzimidazol-5-il]acetamida (3,18 g, 8,95 mmoles) en ácido clorhídrico (37%, 60 mL) y después se calentó durante una noche a 95°C. Tras concentrar, el residuo se trató con 20 mL de NaOH 2N, se extrajo con EtOAc (4 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de evaporar, se obtuvieron 2,80 g (100%) de un sólido blanco púrpura como el producto del título, que se usó directamente para la etapa H. MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> = 314,20.

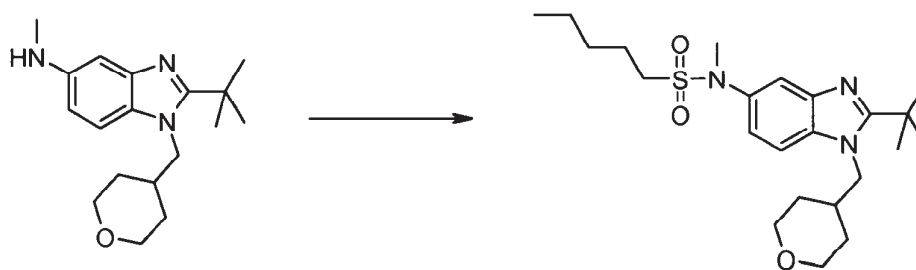
**Ejemplo de Referencia 6**

***N*-metil-*N*-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1*H*-benzimidazol-5-il]ciclopropanosulfonamida**

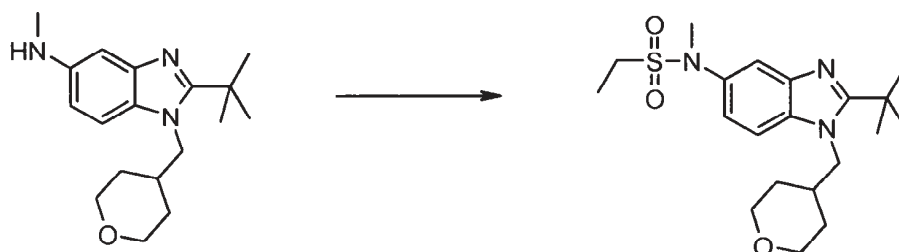


20 Se sigue el procedimiento del Ejemplo de Referencia 5, usando cloruro de ciclopropanosulfonilo (34 mg, 0,24 mmoles), *N*-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1*H*-benzimidazol-5-amina (63 mg, 0,20 mmoles) (para la preparación, ver la etapa G en el ejemplo 1), DIPEA (49 μL, 36 mg, 0,28 mmoles) y DMAP (5 mg, 0,04 mmoles) en DCM (6 mL) a 0°C. El producto bruto se purificó por MPLC usando Hex/EtOAc (1:1) sobre gel de sílice para dar 81 mg (97%) de un sólido blanco como el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>): δ 0,85-0,92 (m, 2H), 0,93-1,01 (m, 2H), 1,37-1,52 (m, 4H), 2,18-2,31 (m, 1H), 2,55-2,65 (m, 1H), 3,30-3,36 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,86-3,95 (m, 2H), 4,32 (d,  $J=7,62$  Hz, 2H), 7,58 (dd,  $J=8,89, 2,05$  Hz, 1H), 7,76 (d,  $J=8,79$  Hz, 1H), 7,86 (d,  $J=1,95$  Hz, 1H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> = 418,0. Anal. Calcd. Para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S + 0,10 H<sub>2</sub>O + 0,20 CH<sub>3</sub>OH (425,66): C, 51,36; H, 5,45; N, 9,87; encontrado: C, 51,39; H, 5,49; N, 9,92.

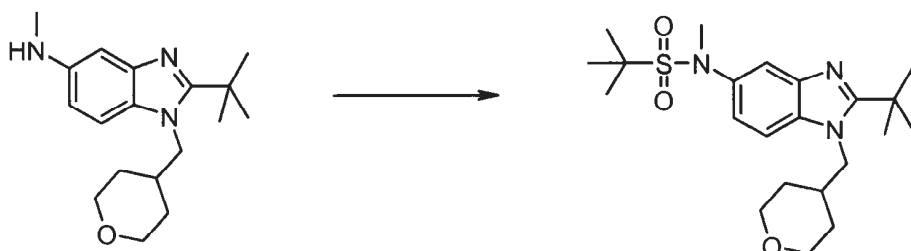
30 **Ejemplo de Referencia 7**

***N*-[2-*terc*-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metilpentan-1-sulfonamida**

En 3 mL de DCE se disolvió 2-*terc*-butil-*N*-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-amina (65 mg, 0,216 mmoles) y una cantidad catalítica de DMAP. Se añadió cloruro de *n*-pentilsulfonilo (44 mg, 0,259 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante 4 h. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó y el producto se purificó por HPLC en fase reversa usando 10-70% de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título como la correspondiente sal de TFA. Rendimiento: 89 mg (75%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>): δ 0,89 (t, *J*=7,13 Hz, 3H), 1,26-1,34 (m, 2H), 1,34-1,43 (m, 2H), 1,52-1,58 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 2H), 1,69 (s, 9H), 1,71-1,80 (m, 2H), 2,34-2,43 (m, 1H), 3,09-3,16 (m, 2H), 3,36 (td, *J*=1,47, 2,64 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,93 (d, *J*=3,12 Hz, 1H), 3,95-3,97 (m, 1H), 4,55 (d, *J*=7,62 Hz, 2H), 7,69 (dd, *J*=9,08, 2,05 Hz, 1H), 7,81 (d, *J*=1,56 Hz, 1H), 7,97 (d, *J*=8,59 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 436,0; Anal. Calcd. (%) para C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S + 1,1 TFA + 0,9 H<sub>2</sub>O; C, 52,43; H, 6,97; N, 7,28. Encontrado: C, 52,39; H, 6,96; N, 7,43.

**Ejemplo de Referencia 8*****N*-[2-*terc*-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metiletanosulfonamida**

En 3 mL de DCE se disolvió 2-*terc*-butil-*N*-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-amina (50 mg, 0,166 mmoles) y una cantidad catalítica de DMAP. Se añadió cloruro de etanosulfonilo (0,020 mL, 0,215 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante 12 h. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó y el producto se purificó por HPLC en fase reversa usando 10-70% de CH<sub>3</sub>-CN/H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título como la correspondiente sal de TFA. Rendimiento: 70 mg (83%). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,31 (t, *J*=7,30 Hz, 3H), 1,53-1,58 (m, 2H), 1,58-1,65 (m, 2H), 1,69 (s, 9H), 2,35-2,42 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,94 (d, *J*=3,84 Hz, 1H), 3,95 (d, *J*=3,84 Hz, 1H), 4,54 (d, *J*=7,68 Hz, 2H), 7,69 (dd, *J*=9,09, 1,92 Hz, 1H), 7,81 (d, *J*=1,79 Hz, 1H), 7,97 (d, *J*=8,96 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 394,0; Anal. Calcd. Para C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S + 1,4 TFA: C, 49,50; H, 5,90; N, 7,60. Encontrado: C, 49,51; H, 6,00; N, 7,24.

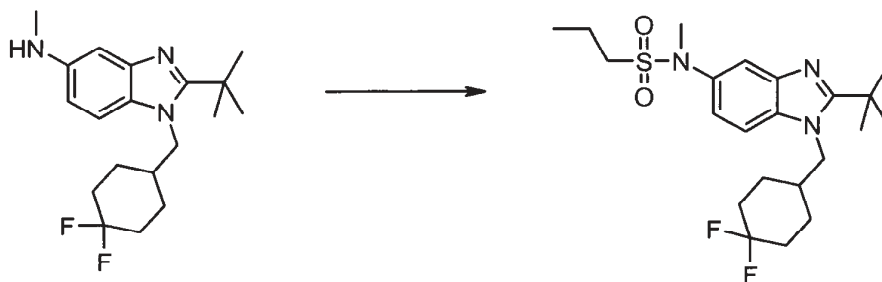
**Ejemplo de Referencia 9*****N*-[2-*terc*-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*,2-dimetilpropan-2-sulfonamida**



En 3 mL de DCM se disolvió 2-*tert*-butil-*N*-metil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-amina (50 mg, 0,166 mmoles) y DMAP (20 mg, 0,166 mmoles). Se añadió cloruro de *t*-butilsulfinilo (0,027 mL, 0,215 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante 2 h. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. Se añadió ácido 3-cloroperoxisulfónico (37 mg, 0,166 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante 1 h. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El producto se purificó por HPLC en fase reversa usando 10-70% de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título como la correspondiente sal de TFA. Rendimiento: 34 mg (38%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>): δ 1,37 (s, 9H), 1,52-1,58 (m, 2H), 1,59-1,66 (m, 2H), 1,69 (s, 9H), 2,34-2,44 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,93 (d, *J*=3,32 Hz, 1H), 3,95-3,97 (m, 1H), 4,54 (d, *J*=7,62 Hz, 2H), 7,78 (dd, *J*=9,08, 2,05 Hz, 1H), 7,92 (d, *J*=2,15 Hz, 1H), 7,96 (d, *J*=9,18 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 422,0.

#### Ejemplo de Referencia 10

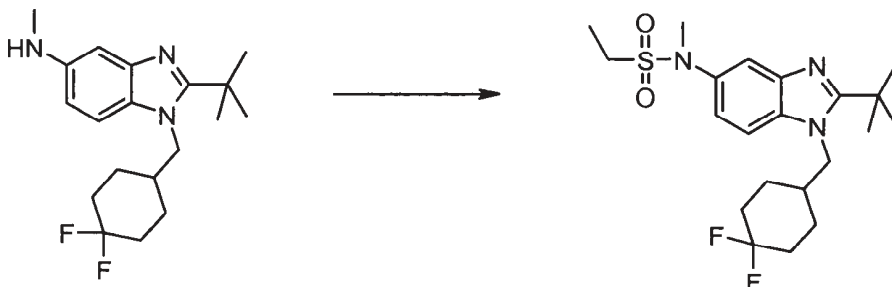
##### *N*-[2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metilpropan-1-sulfonamida



En 3 mL de DCE se disolvió 2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-*N*-metil-1*H*-benzimidazol-5-amina (45 mg, 0,134 mmoles) y una cantidad catalítica de DMAP. Se añadió cloruro de propanosulfonilo (0,020 mL, 0,174 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante 4 h. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó y el producto se purificó por HPLC en fase reversa usando 10-70% de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título como la correspondiente sal de TFA. Rendimiento: 55 mg (74%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>): δ 1,00 (t, *J*=7,42 Hz, 3H), 1,51-1,60 (m, 2H), 1,66 (s, 9H), 1,68-1,73 (m, 2H), 1,73-1,81 (m, 4H), 2,00-2,11 (m, 2H), 2,18-2,29 (m, 1H), 3,06-3,12 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 4,54 (d, *J*=7,62 Hz, 2H), 7,67 (dd, *J*=9,08, 2,05 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*=1,56 Hz, 1H), 7,94 (d, *J*=8,98 Hz, 1H); MD (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 442,0; Anal. Calcd. (%) para C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SF<sub>2</sub> + 1,0 TFA + 1,6 H<sub>2</sub>O: C, 49,32; H, 6,42; N, 7,10. Encontrado: C, 49,39; H, 6,66; N, 6,71.

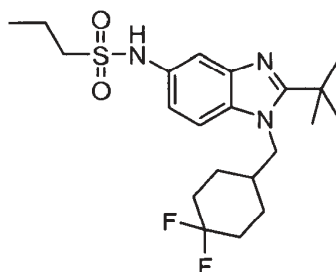
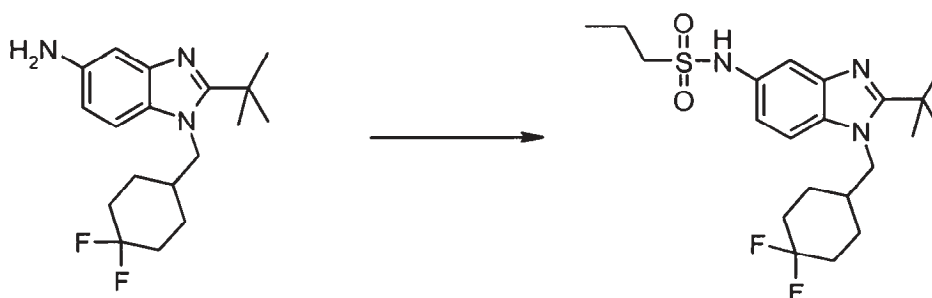
#### Ejemplo de Referencia 11

##### *N*-[2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metiletanosulfonamida



En 3 mL de DCM se disolvió 2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-*N*-metil-1*H*-benzimidazol-5-amina (49 mg, 146 mmoles) y una cantidad catalítica de DMAP. Se añadió cloruro de etanosulfonilo (0,018 mL, 0,190 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante 12 h. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó y el producto se purificó por HPLC en fase reversa usando 10-70% de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título como la correspondiente sal de TFA. Rendimiento: 58 mg (73%). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, MeOD): δ 1,31 (t, *J*=7,42 Hz, 3H), 1,34-1,41 (m, 2H), 1,54-1,62 (m, 2H), 1,69 (s, 9H), 1,72-1,80 (m, 2H), 2,03-2,11 (m, 2H), 2,23-2,30 (m, 1H), 3,17 (q, *J*=7,25 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 4,56 (d, *J*=7,68 Hz, 2H), 7,70 (dd, *J*=8,96, 2,05 Hz, 1H), 7,82 (d, *J*=2,05 Hz, 1H), 7,96 (d, *J*=8,96 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 428,0.

## Ejemplo de Referencia 12

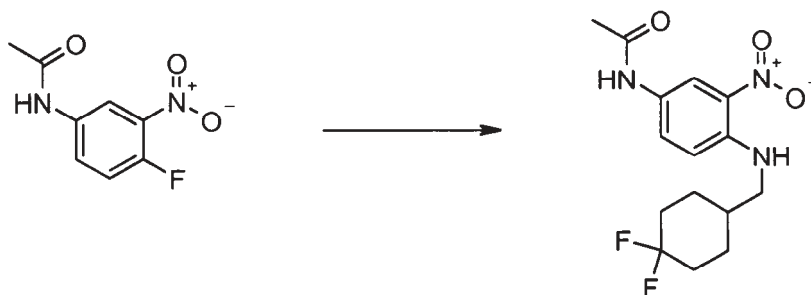
***N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-il}propan-1-sulfonamida****Etapa A: *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-il}propan-1-sulfonamida**

5

10

En 3 mL de DCM se disolvió 2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-amina (para la preparación, ver las siguientes etapas B a E) (45 mg, 0,140 mmoles) y una cantidad catalítica de DMAP. Se añadió cloruro de propanosulfonilo (0,020 mL, 0,182 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante 4 h. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó y el producto se purificó por HPLC en fase reversa usando 10-70% de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título como la correspondiente sal de TFA. Rendimiento: 39 mg (51%). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,00 (t, *J*=7,55 Hz, 3H), 1,53-1,61 (m, 2H), 1,67 (s, 9H), 1,70-1,77 (m, 3H), 1,77-1,85 (m, 3H), 2,02-2,11 (m, 2H), 2,22-2,29 (m, 1H), 3,08-3,13 (m, 2H), 4,53 (d, *J*=7,42 Hz, 2H), 7,41 (dd, *J*=9,09, 1,92 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=1,79 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*=9,22 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 428,0.

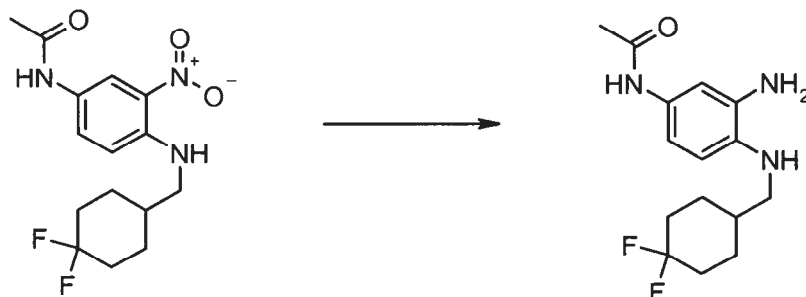
15

**Etapa B: *N*-(4-[[[(4,4-difluorociclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil]acetamida**

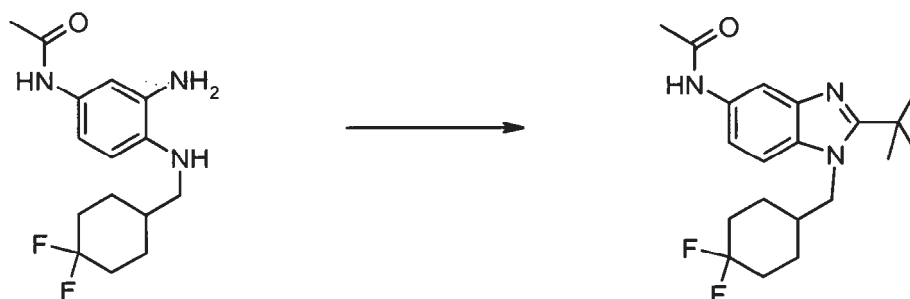
20

*N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamida (1,15 g, 5,84 mmoles) e hidrocloreuro de [(4,4-difluorociclohexil)metil]amina (1,30 g, 7,59 mmoles) se agitaron en 30 mL de EtOH que contenía TEA (2,40 mL, 17,5 mmoles) a 80°C durante 48 h. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con disolución acuosa de KHSO<sub>4</sub> al 5%, disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El producto se cristalizó en EtOAc. El líquido madre restante se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando 2:1 / hexanos:acetona como eluyente. Rendimiento: 1,50 g (78%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,33-1,47 (m, 2H), 1,66-1,77 (m, 2H), 1,77-1,86 (m, 1H), 1,89-1,93 (m, 1H), 1,93-1,97 (m, 1H), 2,10-2,17 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 3,23 (dd, *J*=6,74, 5,76 Hz, 2H), 6,83 (d, *J*=9,37 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,80 (dd, *J*=9,18, 2,54 Hz, 1H), 8,09 (d, *J*=2,54 Hz, 2H).

25

**Etapas C: N-(3-amino-4-[(4,4-difluorociclohexil)metil]amino}fenil) acetamida**

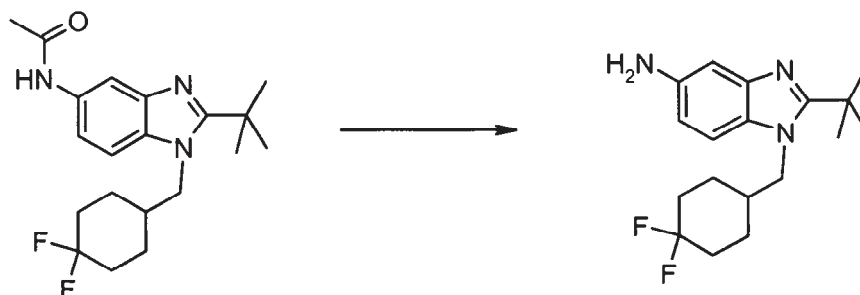
5 Se disolvió N-(3-amino-4-[(4,4-difluorociclohexil)metil]amino}fenil)acetamida (1,48 g, 4,52 mmoles) en 50 mL de EtOAc que contenía una cantidad catalítica de 10% de Pd/C. La disolución se agitó en un aparato de hidrogenación Parr bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (45 psi, 310,26 kPa) a ta durante 24 h. La disolución se filtró a través de Celita y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1,32 g (98%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1,31-1,43 (m, 2H), 1,64-1,73 (m, 2H), 1,74-1,82 (m, 1H), 1,89-1,93 (m, 1H), 1,93-1,96 (m, 1H), 2,08-2,17 (m, 5H), 3,00 (d, J=6,64 Hz, 2H), 3,27-3,46 (m, 2H), 6,55 (d, J=8,40 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=8,40, 2,34 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,13 (d, J=2,34 Hz, 1H).

**Etapas D: N-(2-terc-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il)acetamida**

10 Se disolvió N-(3-amino-4-[(4,4-difluorociclohexil)metil]amino}fenil) acetamida (1,32 g, 4,44 mmoles) en 100 mL de DCM que contenía DMAP (108 mg, 0,89 mmoles). Se añadió gota a gota cloruro de trimetilacetilo (0,60 mL, 4,88 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante 2 h. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Parte del producto precipitó durante los lavados y se filtró. La fase orgánica se evaporó y se combinó con el precipitado. El producto se disolvió en 30 mL de AcOH y se colocó en 6 tubos sellados (5 mL/tubo). Cada tubo se calentó a 150°C en un instrumento de microondas Personal Chemistry durante 2,5 h. Las fracciones se reunieron y el disolvente se evaporó. El producto se disolvió en EtOAc y se lavó con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El producto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando 2:1 / acetona:hexanos como eluyente. Rendimiento: 1,11 g (68%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 1,40-1,49 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,60-1,65 (m, 2H), 1,67-1,77 (m, 1H), 1,96-2,06 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,15-2,23 (m, 1H), 4,28 (d, J=7,62 Hz, 2H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,85 (d, J=1,76 Hz, 1H).

15

20

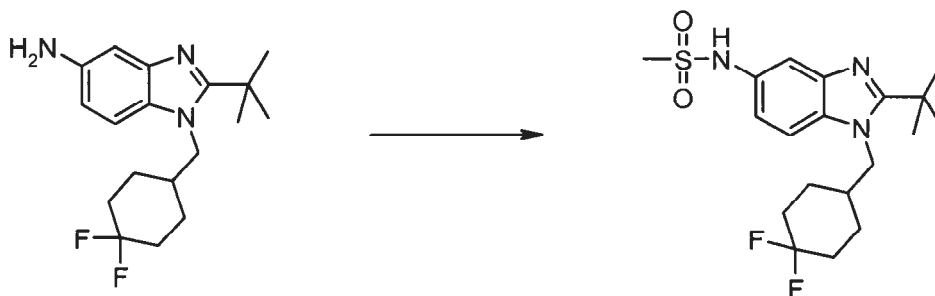
**Etapas E: 2-terc-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1H-benzimidazol-5-amina**

25 En 10 mL de 1:1 / EtOH:HCl 2 M se disolvió N-(2-terc-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il)acetamida (500 mg, 1,37 mmoles). La disolución se dividió en dos tubos sellados (5 mL/tubo). Cada tubo se calentó a 120°C un instrumento de microondas Personal Chemistry durante 1 h. Las fracciones se reunieron y el

disolvente se evaporó. El residuo se diluyó con NaOH 2M y se extrajo (3X) con EtOAc. La fase orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó. Rendimiento: 440 mg (99%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1,40-1,52 (m, 2H), 1,52-1,54 (m, 9H), 1,56-1,66 (m, 4H), 1,68-1,75 (m, 2H), 2,07-2,17 (m, 3H), 4,14 (d, J=7,62 Hz, 2H), 6,65 (dd, J=8,50, 2,25 Hz, 1H), 7,04-7,09 (m, 2H).

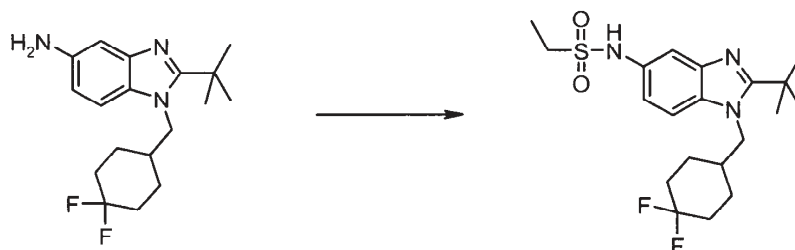
### 5 Ejemplo de Referencia 13

#### *N*-{2-*terc*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-il}metanosulfonamida



En 3 mL de DCM se disolvió 2-*terc*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-amina (40 mg, 0,124 mmoles) y una cantidad catalítica de DMAP. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,012 mL, 0,149 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante 2 h. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó y el producto se purificó por HPLC en fase reversa usando 10-70% de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título como la correspondiente sal de TFA. Rendimiento: 50 mg (79%). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, MeOD) δ 1,53-1,61 (m, 2H), 1,67 (s, 9H), 1,71-1,76 (m, 3H), 1,76-1,82 (m, 1H), 2,04-2,11 (m, 2H), 2,23-2,29 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 4,54 (d, J=7,68 Hz, 2H), 7,42 (dd, J=9,22, 2,05 Hz, 1H), 7,75 (d, J=1,79 Hz, 1H), 7,91 (d, J=8,96 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 400,0; Anal. Calcd.(%) para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SF<sub>2</sub> + 1,9 TFA + 0,1 H<sub>2</sub>O: C, 44,32; H, 4,75; N, 6,80. Encontrado: C, 44,34; H, 4,78; N, 6,55.

#### Ejemplo 14 *N*-{2-*terc*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-il}etanosulfonamida

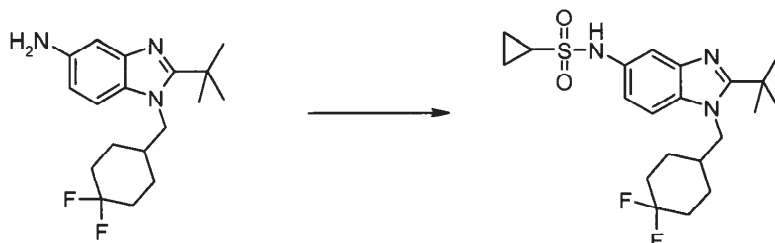


En 50 ml de DCM se disolvió 2-*terc*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-amina (440 mg, 1,37 mmoles) y DMAP (165 mg, 1,37 mmoles). Se añadió gota a gota cloruro de etanosulfonilo (0,170 mL, 1,78 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante 2,5 h. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El producto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando EtOAc como eluyente. Las fracciones concentraron y el residuo se disolvió en 25 mL de MeOH. Se añadió gota a gota TFA (0,155 mL, 2,06 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante 30 min. El disolvente se evaporó y el producto precipitó en éter, proporcionando el compuesto del título como su correspondiente sal de TFA. Rendimiento: 565 mg (78%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 1,29 (t, J=7,42 Hz, 3H), 1,48-1,60 (m, 2H), 1,64 (s, 9H), 1,66-1,72 (m, 2H), 1,73-1,82 (m, 2H), 1,99-2,09 (m, 2H), 2,18-2,28 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 4,50 (d, J=7,62 Hz, 2H), 7,38 (dd, J=9,08, 2,05 Hz, 1H), 7,72 (d, J=2,15 Hz, 1H), 7,85 (d, J=8,98 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 414,0.

30

35

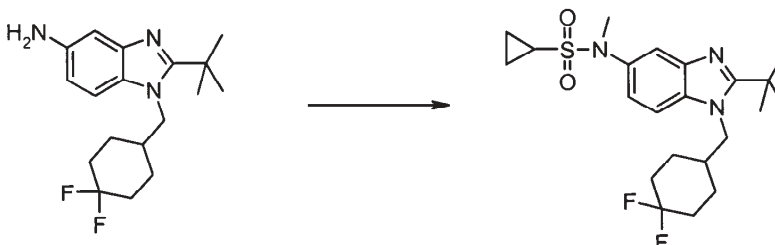
## Ejemplo de Referencia 15

***N*-[2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-il]ciclopropanosulfonamida**

5 En 10 mL de DCM se disolvió 2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-amina (300 mg, 0,934 mmoles) y DMAP (115 mg, 0,934 mmoles). Se añadió cloruro de ciclopropanosulfonilo (170 mg, 1,21 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante 2 h. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El producto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando EtOAc como eluyente. Las fracciones se concentraron y el residuo se disolvió en 25 mL de MeOH. Se añadió gota a gota TFA (0,143 mL, 1,86 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante 30 min. El disolvente se evaporó y el producto precipitó en éter, proporcionando el compuesto del título como su correspondiente sal de TFA. Rendimiento: 390 mg (77%).

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 0,91-0,97 (m, 2H), 1,02-1,08 (m, 2H), 1,48-1,60 (m, 2H), 1,65 (s, 9H), 1,67-1,75 (m, 3H), 1,75-1,82 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,18-2,28 (m, 1H), 2,53-2,61 (m, 1H), 4,50 (d, *J*=7,42 Hz, 2H), 7,42 (dd, *J*=8,98, 2,15 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*=1,56 Hz, 1H), 7,85 (d, *J*=8,79 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 426,0; Anal. Calcd.(%) para C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SF<sub>2</sub> + 1,0 TFA; C, 51,20; H, 5,60; N, 7,79. Encontrado: C, 51,38; H, 5,66; N, 7,56.

## 15 Ejemplo de Referencia 16

***N*-[2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metilciclopropanosulfonamida**

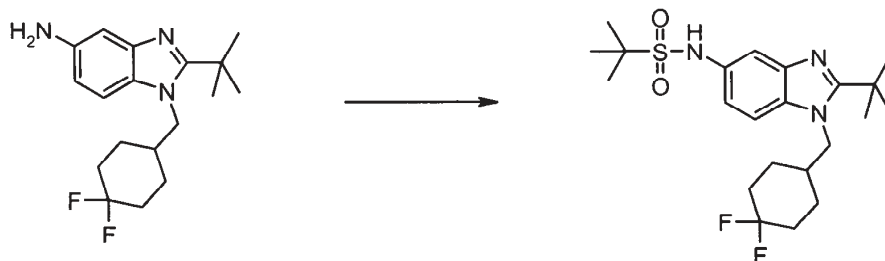
20 En 5 mL de DCM se disolvió 2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-amina (65 mg, 0,202 mmoles) y una cantidad catalítica de DMAP. Se añadió cloruro de ciclopropanosulfonilo (34 mg, 0,242 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante 6 h. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en 5 mL de DMF a 0°C y se añadió NaH (12 mg, 0,303 mmoles). La disolución se agitó a 0°C durante 15 min. Se añadió yoduro de metilo (0,025 mL, 0,404 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante 2 h. La reacción se extinguió con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y el disolvente se evaporó. El producto se disolvió en EtOAc y se lavó con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó y el producto se purificó por HPLC en fase reversa usando 10-70% de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título como la correspondiente sal de TFA. Rendimiento: 60 mg (54%).

25 <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>DO) δ 0,90-0,94 (m, 2H), 0,97-1,01 (m, 2H), 1,54-1,62 (m, 2H), 1,68 (s, 9H), 1,73-1,81 (m, 4H), 2,03-2,11 (m, 2H), 2,23-2,30 (m, 1H), 2,59-2,65 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 4,56 (d, *J*=7,68 Hz, 2H), 7,72 (d, *J*=9,47 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,95 (d, *J*=8,96 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 440,0.

30

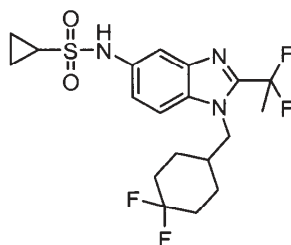
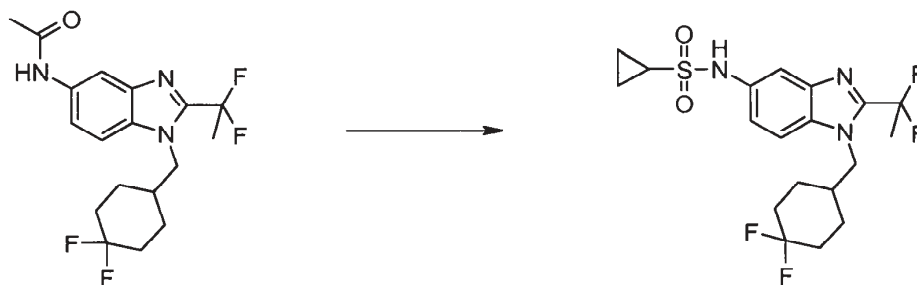
35

## Ejemplo de Referencia 17

***N*-[2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-il]-2-metilpropan-2-sulfonamida**

5 En 5 mL de DCM se disolvió 2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-amina (66 mg, 0,205 mmoles) y DMAP (25 mg, 0,205 mmoles). Se añadió cloruro de *t*-butilsulfinilo (0,031 mL, 0,246 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante 2 h. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (90 mg, 0,410 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante 12 h. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El producto se purificó por HPLC en fase reversa usando 10-70% de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título como la correspondiente sal de TFA. Rendimiento: 55 mg (48%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 1,35 (s, 9h), 1,49-1,60 (m, 2H), 1,64 (s, 9H), 1,68-1,75 (m, 3H), 1,76-1,82 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 2H), 2,19-2,28 (m, 1H), 4,50 (d, *J*=7,42 Hz, 2H), 7,42 (dd, *J*=9,09, 2,05 Hz, 1H), 7,81-7,86 (m, 2H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 442,0; Anal. Calcd.(%) para C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SF<sub>2</sub> +1,2 TFA + 0,2 H<sub>2</sub>O: C, 50,35; H, 5,99; N, 7,22. Encontrado: C, 50,36; H, 5,73; N, 7,08.

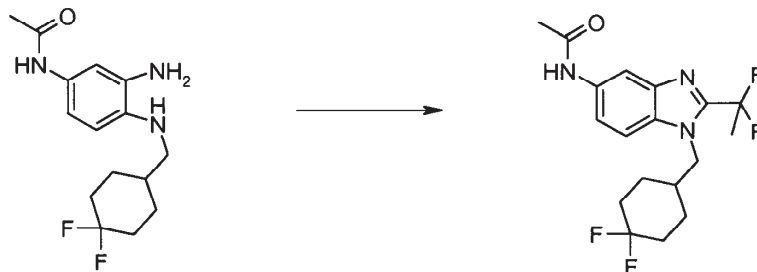
## 15 Ejemplo de Referencia 18

***N*-[1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-2-(1,1-difluoroetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]ciclopropanosulfonamida****Etapa A: *N*-[1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-2-(1,1-difluoroetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]ciclopropanosulfonamida**

20 Se calentó *N*-[1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-2-(1,1-difluoroetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]acetamida (para la preparación, ver la siguiente etapa B) (95 mg, 0,256 mmoles) en 5 mL de 1:1 / HCl 2M:EtOH a 120°C durante 1 h usando un instrumento de microondas Personal Chemistry. El disolvente se evaporó. El residuo se basificó con NaOH 2M y se extrajo (3X) con EtOAc. La fase orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó. El producto se disolvió en 5 mL de DCM que contenía DMAP (31 mg, 0,256 mmoles) y se añadió cloruro de ciclopropanosulfinilo (53 mg, 0,384 mmoles). La disolución se agitó a ta durante 3 h. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó y el producto se purificó por HPLC en fase reversa usando 10-70% de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título como la correspondiente sal de TFA. Rendimiento: 35 mg (25%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 0,88-0,95 (m, 2H), 0,98-1,03 (m, 2H), 1,39-1,51 (m, 2H), 1,61-1,68 (m,3H), 1,70-1,79 (m, 1H), 2,03 (s, 2H), 2,15 (s, 1H), 2,23 (m, 3H), 2,47-2,55 (m, 1H), 4,35 (d, *J*=7,62 Hz, 2H), 7,39 (dd, *J*=8,79,

1,95 Hz, 1H), 7,65 (d,  $J=8,79$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J=2,15$  Hz, 1H); MS (ESI)  $(M+H)^+$  434,0; Anal. Calcd.(%) para  $C_{19}H_{23}N_3O_2SF_4 + 0,7$  TFA; C, 47,74; H, 4,65; N, 8,19. Encontrado: C, 47,88; H, 4,68; N, 8,19.

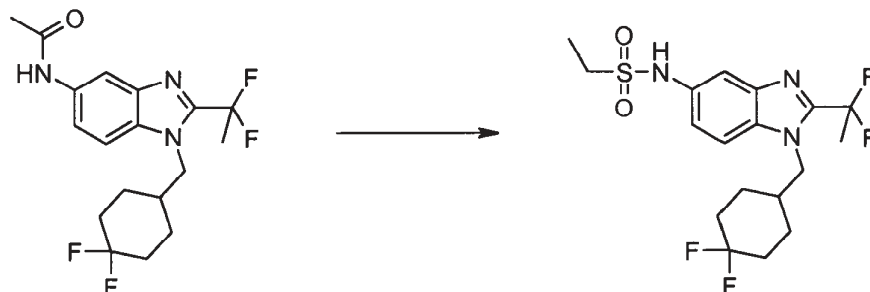
**Etapla B: *N*-[1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-2-(1,1-difluoroetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]acetamida**



- 5 En 5 mL de DMF a ta y durante 1 h se agitó *N*-(3-amino-4-[(4,4-difluorociclohexil)metil]amino)fenil acetamida (99 mg, 0,333 mmoles), DIPEA (0,087 mL, 0,500 mmoles), HATU (140 mg, 0,366 mmoles) y ácido 2,2-difluoropropiónico (40 mg, 0,366 mmoles). El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en 3 mL de AcOH glacial y se calentó a 80°C durante 2 h. El disolvente se evaporó. El producto se disolvió en EtOAc y se lavó con disolución acuosa de  $NaHCO_3$ , disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro. El producto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando EtOAc como eluyente. Rendimiento: 100 mg (81%).  $^1H$  NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  1,39-1,52 (m, 2H), 1,57-1,63 (m, 1H), 1,64-1,71 (m, 3H), 2,06-2,16 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,29 (m, 3H), 4,25 (d,  $J=7,42$  Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,35 (d,  $J=8,79$ , 1H), 7,60 (dd,  $J=8,89$ , 1,86 Hz, 1H), 7,86 (d,  $J=1,76$  Hz, 1H).

**Ejemplo de Referencia 19**

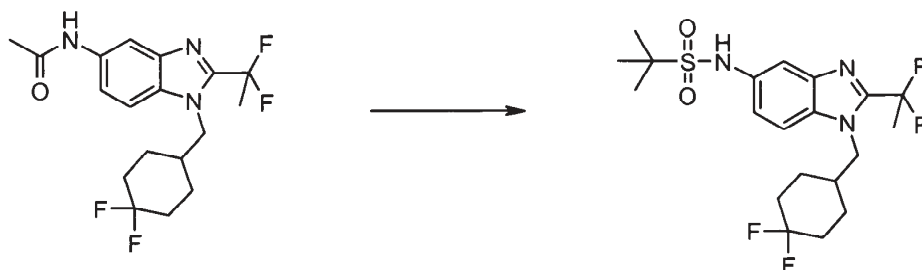
***N*-[1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-2-(1,1-difluoroetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]etanosulfonamida**



- 15 Se calentó *N*-[1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-2-(1,1-difluoroetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]acetamida (80 mg, 0,215 mmoles) en 5 mL de HCl 2M:EtOH / 1:1 a 120°C durante 1 h usando un instrumento de microondas Personal Chemistry. El disolvente se evaporó. El residuo se basificó con NaOH 2M y se extrajo (3X) con EtOAc. La fase orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro. El disolvente se evaporó. El producto se disolvió en 5 mL de DCM que contenía DMAP (31 mg, 0,256 mmoles) y se añadió cloruro de etanosulfonilo (0,026 mL, 0,280 mmoles). La disolución se agitó a ta durante 2 h. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ , salmuera y se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro. El disolvente se evaporó y el producto se purificó por HPLC en fase reversa usando 10-70% de  $CH_3CN/H_2O$  y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título como la correspondiente sal de TFA. Rendimiento: 22 mg (19%).  $^1H$  NMR (400 MHz, METANOL- $D_4$ )  $\delta$  1,29 (t,  $J=7,42$  Hz, 3H), 1,36-1,49 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 3H), 1,67-1,78 (m, 1H), 1,96-2,06 (m, 2H), 2,11-2,15 (m, 1H), 2,21 (m, 3H), 3,04 (m, 2H), 4,33 (d,  $J=7,62$  Hz, 2H), 7,34 (dd,  $J=8,98$ , 1,95 Hz, 1H), 7,64 (dd,  $J=5,47$ , 3,32 Hz, 2H); MS (ESI)  $(M+H)^+$  421,9; Anal. Calcd.(%) para  $C_{18}H_{23}N_3O_2SF_4 + 0,8$  TFA + 0,1  $H_2O$ : C, 45,76; H, 4,70; N, 8,17. Encontrado: C, 45,73; H, 4,52; N, 7,80.

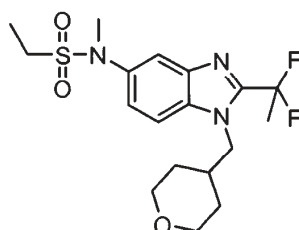
30

## Ejemplo de Referencia 20

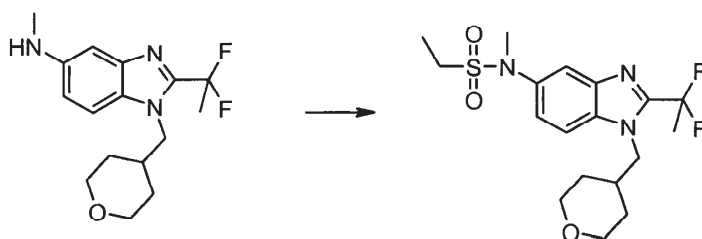
***N*-[1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-2-(1,1-difluoroetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-2-metilpropan-2-sulfonamida**

5 Se calentó *N*-[1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-2-(1,1-difluoroetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]acetamida (185 mg, 0,498 mmoles) en 5 mL de HCl 2M:EtOH / 1:1 a 120°C usando un instrumento de microondas Personal Chemistry. El disolvente se evaporó. El residuo se basificó con NaOH 2M y se extrajo (3X) con EtOAc. La fase orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en 5 mL de DCM y se añadió cloruro de *t*-butilsulfinilo (0,075 mL, 0,598 mmoles) y DMAP (25 mg, 0,498 mmoles). La disolución se agitó a ta durante 1 h. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (225 mg, 0,996 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante 4 h. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El producto se purificó por HPLC en fase reversa usando 10-70% de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título como la correspondiente sal de TFA. Rendimiento: 70 mg (25%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 1,33 (s, 9H), 1,37-1,49 (m, 2H), 1,60-1,65 (m, 3H), 1,68-1,78 (m, 1H), 1,97-2,06 (m, 2H), 2,11-2,14 (m, 1H), 2,21 (m, 3H), 4,32 (d, *J*=7,62 Hz, 2H), 7,40 (dd, *J*=8,89, 2,05 Hz, 1H), 7,59 (d, *J*=8,79 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=1,95 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 449,8.

## Ejemplo de Referencia 21

***N*-[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metiletanosulfonamida**

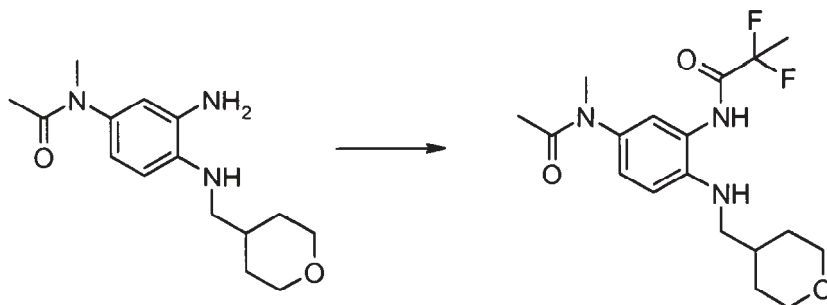
20 **Etapa A.** *N*-[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metiletanosulfonamida



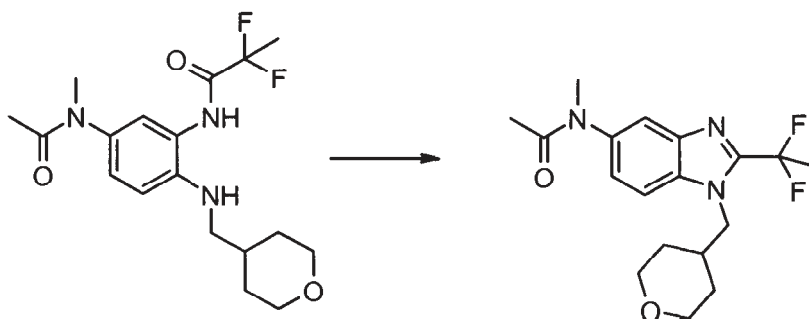
25 Se añadió cloruro de etanosulfinilo (55 µL, 0,58 mmoles) a una disolución de 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-amina (150 mg, 0,48 mmoles) y DMAP (71 mg, 0,58 mmoles) en DCM (15 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y el disolvente se concentró. El producto se purificó por HPLC preparativa en fase reversa usando gradiente de 10 a 90% de MeCN en agua para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título como sólido blanco. Rendimiento: 70 mg (28%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,24-1,37 (m, 3H), 1,36-1,53 (m, 4H), 2,12-2,32 (m, 3H), 3,05-3,17 (m, 2H), 3,25-3,31 (m, 2H), 3,33 (d, *J*=3,71 Hz, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 4,33 (d, *J*=7,42 Hz, 2H), 7,49 (dd, *J*=8,79, 1,95 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=8,98 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=1,76 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 402,0.

30

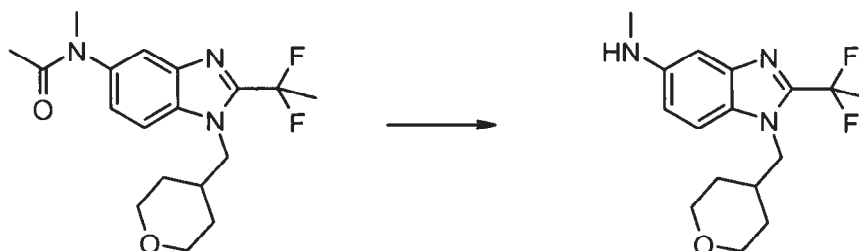


**Etapa B. *N*-{5-[acetil(metil)amino]-2-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-2,2-difluoropropanamida**

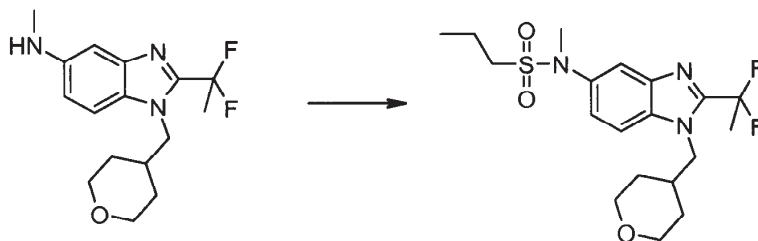
5 Se añadió HATU (1,44 g, 3,78 mmoles) y *N*-{3-amino-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-*N*-metilacetamida (1,00 g, 3,60 mmoles) (para la preparación, ver el Ejemplo 1, etapas B a E) a una disolución de ácido 2,2-difluoropropanoico (0,40 g, 3,60 mmoles) y DIPEA (0,75 mL, 4,32 mmoles) en DMF (100 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. El disolvente se concentró y el producto bruto se recuperó en EtOAc. La parte orgánica se lavó con agua, disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El disolvente se concentró dando el compuesto del título, que se usó para la etapa siguiente sin más purificación. Rendimiento: 1,00 g (75%); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>: 370,2.

**Etapa C. *N*-[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metilacetamida**

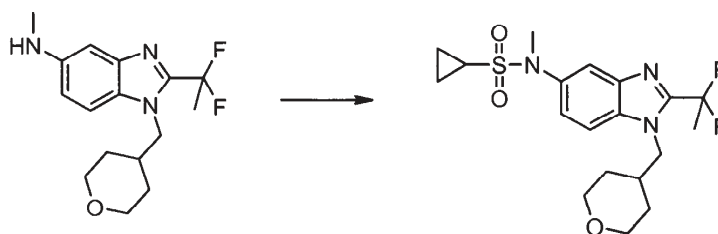
10 Se calentó *N*-{5-[acetil(metil)amino]-2-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-2,2-difluoropropanamida (1,00 g, 2,70 mmoles) a 90°C durante una noche en ácido acético (20 mL). El disolvente se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice, usando MeOH al 3,5% y acetona al 8% en DCM como eluyente, dando el compuesto del título. Rendimiento: 0,48 g (50%); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>: 352,0.

**15 Etapa D. 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-amina**

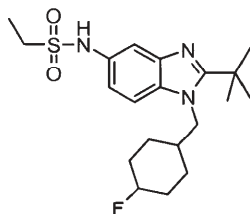
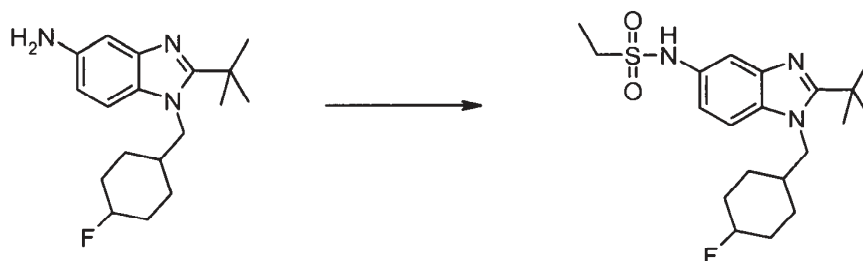
20 Se calentó *N*-[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metilacetamida (0,48 g, 1,37 mmoles) a 80°C durante una noche en HCl concentrado (80 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se llevó a pH ligeramente básico usando disolución de NaOH. El compuesto se extrajo con EtOAc (3X) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El disolvente se concentró, dando el compuesto del título que se usó para la etapa siguiente sin más purificación. Rendimiento: 0,42 g (98%); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>: 310,2.

**Ejemplo de Referencia 22*****N*-[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metilpropan-1-sulfonamida**

5 Siguiendo el procedimiento de la etapa A del ejemplo 21 y usando cloruro de propanosulfonilo (65  $\mu$ L, 0,58 mmoles) se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 68 mg (26%);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,02 (t,  $J=7,42$  Hz, 3H), 1,40-1,54 (m, 4H), 1,74-1,87 (m, 1H), 2,17-2,34 (m, 3H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,32-3,37 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,85-3,97 (m, 2H), 4,35 (d,  $J=7,62$  Hz, 2H), 7,50 (dd,  $J=8,89$ , 2,05 Hz, 1H), 7,71 (d,  $J=8,79$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J=1,95$  Hz, 1H); MS (ESI) (M+H) $^+$  416,0; Anal. Calcd. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + 0,1$  MeCN: C, 54,96; H, 6,56; N, 10,35. Encontrado: C, 55,02; H, 6,40; N, 10,24.

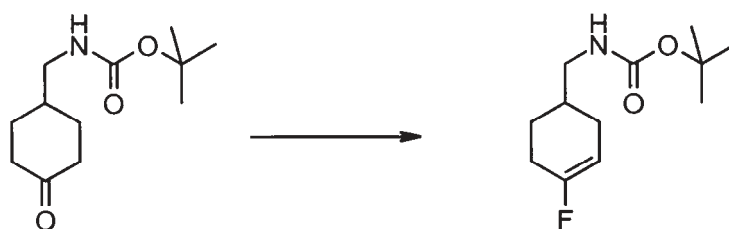
**Ejemplo de Referencia 23*****N*-[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metilciclopropanosulfonamida**

15 Siguiendo el procedimiento de la etapa A del ejemplo de referencia 21 usando cloruro de ciclopropanosulfonilo (81  $\mu$ L, 0,58 mmoles) y calentando a 60°C durante una noche, se obtuvo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 135 mg (52%);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0,85-0,93 (m, 2H), 0,93-1,03 (m, 2H), 1,39-1,55 (m, 4H), 2,24 (m, 3H), 2,55-2,66 (m, 1H), 3,31-3,38 (m, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,86-3,97 (m, 2H), 4,36 (d,  $J=7,42$  Hz, 2H), 7,52 (dd,  $J=8,79$ , 2,15 Hz, 1H), 7,70 (d,  $J=8,79$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J=2,15$  Hz, 1H); MS (ESI) (M+H) $^+$  414,0; Anal. Calcd. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + 0,1$   $\text{H}_2\text{O}$ : C, 54,95; H, 6,12; N, 10,12. Encontrado: C, 54,91; H, 6,09; N, 9,68.

**Ejemplo de Referencia 24*****N*-[2-*terc*-butil-1-[(4-fluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-il]etanosulfonamida****20 Etapa A: *N*-[2-*terc*-butil-1-[(4-fluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-il]etanosulfonamida**

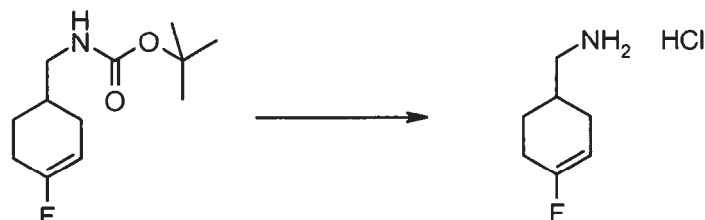
En 5 mL de DCM se disolvió 2-*tert*-butil-1-[(4-fluorociclohexil)metil]-1H-benzimidazol-5-amina (para la preparación, ver las siguientes etapas B a F) (60 mg, 0,198 mmoles) y DMAP (24 mg, 0,198 mmoles). Se añadió cloruro de etanosulfonilo (0,025 mL, 0,257 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante 2 h. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó y el producto se purificó por HPLC en fase reversa usando 10-70% de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título como la correspondiente sal de TFA. Rendimiento: 50 mg (50%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 1,29 (t, J=7,42 Hz, 3H), 1,34-1,41 (m, 2H), 1,43-1,51 (m, 1H), 1,53-1,62 (m, 1H), 1,63-1,66 (m, 9H), 1,69-1,75 (m, 2H), 1,96-2,04 (m, 1H), 2,06-2,12 (m, 2H), 3,12 (q, J=7,42 Hz, 2H), 4,44-4,49 (m, 2H), 7,39 (dd, J=9,08, 2,05 Hz, 1H), 7,73 (d, J=2,15 Hz, 1H), 7,85 (d, J=9,18 Hz, 0,7H), 7,85-7,88 (d, J=9,18 Hz, 0,3H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 396,0; Anal. Calcd.(%) para C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SF + 1,3 TFA + 0,5 H<sub>2</sub>O: C, 49,11; H, 5,89; N, 7,60. Encontrado: C, 49,10; H, 5,84; N, 7,52.

#### Etapas B: [(4-fluorociclohex-3-en-1-il)metil]carbamato de *tert*-butilo



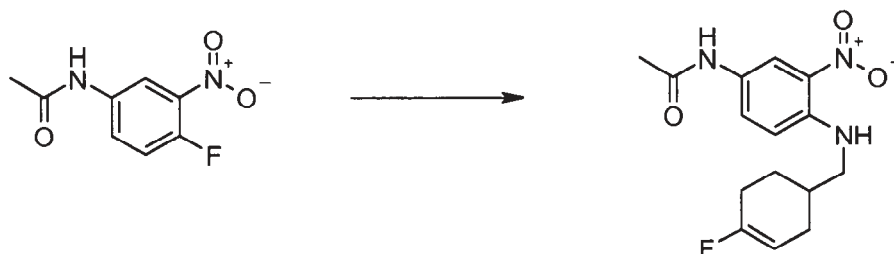
En 80 mL de THF se disolvió 4-N-Boc-aminometil-ciclohexanona (4,95 g, 21,8 mmoles). Se añadió gota a gota DAST (4,3 mL, 32,7 mmoles) y la disolución se agitó a 50°C durante 5 h. El disolvente se concentró y el producto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando hexanos:EtOAc / 3:1 como eluyente. Rendimiento: 1,62 g (30%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1,36-1,42 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 1H), 2,09-2,17 (m, 1H), 2,17-2,29 (m, 2H), 3,04-3,11 (m, 2H), 4,61 (s, 1H), 5,11-5,15 (m, 0,5H), 5,16-5,19 (m, 0,5H).

#### Etapas C: hidrocloreto de [(4-fluorociclohex-3-en-1-il)metil]amina



Se agitó [(4-fluorociclohex-3-en-1-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (1,62 g, 7,06 mmoles) en 25 mL de HCl 1M/AcOH a ta durante 2 h. El disolvente se evaporó y el producto precipitó en éter, se filtró y secó a vacío. Rendimiento: 1,13 g (97%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 1,44-1,53 (m, 1H), 1,80-1,89 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 1H), 2,16-2,23 (m, 2H), 2,26-2,34 (m, 1H), 2,88 (d, J=6,25 Hz, 2H), 5,12-5,19 (m, 1H).

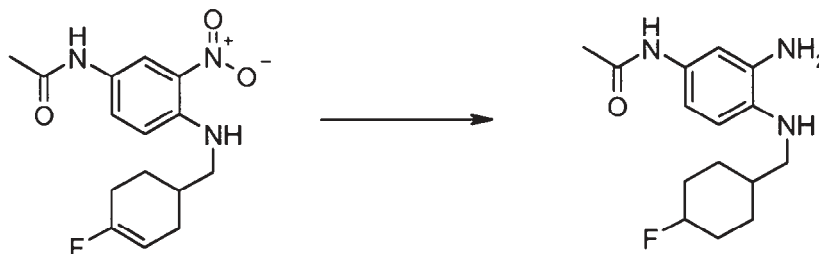
#### Etapas C: N-(4-[(4-fluorociclohex-3-en-1-il)metil]amino)-3-nitrofenil)acetamida



Se agitó N-(4-(4-fluorociclohex-3-en-1-il)amino)-3-nitrofenil)acetamida (460 mg, 2,32 mmoles) e hidrocloreto de [(4-fluorociclohex-3-en-1-il)metil]amina (350 mg, 2,11 mmoles) en 20 mL de EtOH que contenía TEA (0,735 mL, 5,28 mmoles) a 75°C durante 48 h. El disolvente se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con KHSO<sub>4</sub> acuoso al 5%, disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando hexanos:acetona 2:1 como eluyente. Rendimiento: 553 mg (85%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1,51-1,61 (m, 1H), 1,84-1,93 (m, 1H), 1,96-2,03 (m, 2H), 2,16-2,18 (m, 3H),

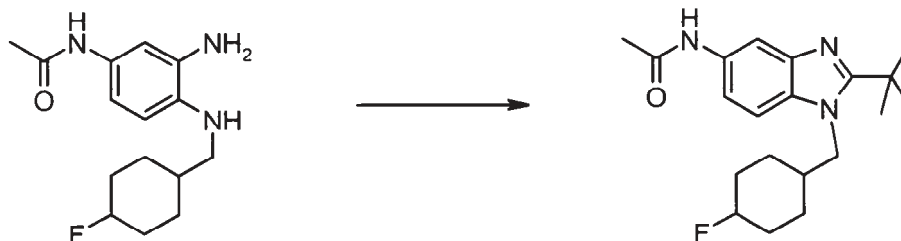
2,22-2,32 (m, 3H), 3,26 (m, 2H), 5,19 (m, 1H), 6,84 (d,  $J=9,37$  Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,79 (dd,  $J=9,18, 2,54$  Hz, 1H), 8,09 (d,  $J=2,54$  Hz, 2H).

**Etapa D: *N*-(3-amino-4-[[4-fluorociclohexil]metil]amino)fenil)acetamida**



5 Se disolvió *N*-(4-[[4-fluorociclohex-3-en-1-il]metil]amino)-3-nitrofenil)acetamida (340 mg, 1,11 mmoles) en 25 mL de EtOAc que contenía una cantidad catalítica de 10% de Pd/C. La disolución se agitó bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (40 psi, 275,79 kPa) usando un aparato de hidrogenación Parr a ta durante 48 h. La disolución se filtró a través de celita y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 308 mg (99%). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 279,95.

**Etapa E: *N*-(2-terc-butil-1-[[4-fluorociclohexil]metil]-1*H*-benzimidazol-5-il)acetamida**

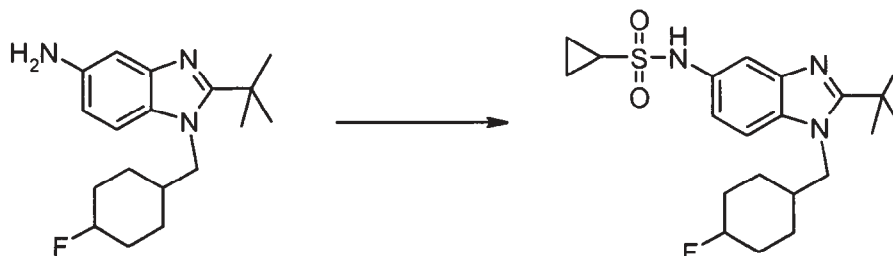


10 En 10 mL de DCM se disolvió *N*-(3-amino-4-[[4-fluorociclohexil]metil]amino)fenil)acetamida (300 mg, 1,07 mmoles) y DMAP (25 mg, 0,214 mmoles). Se añadió gota a gota cloruro de trimetilacetilo (0,145 mL, 1,18 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante 1 h. La disolución se lavó con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El residuo se disolvió en 5 mL de AcOH y se calentó a 150°C durante 2,5 h usando un aparato de microondas Personal Chemistry. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El producto bruto se purificó por  
15 cromatografía flash en gel de sílice usando acetona:hexanos / 2:1 como eluyente. Rendimiento: 196 mg (53%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1,14-1,25 (m, 2H), 1,37-1,45 (m, 1H), 1,43-1,51 (m, 1H), 1,54-1,57 (m, 9H), 1,70-1,78 (m, 2H), 1,70-1,77 (m, 1H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,10-2,17 (m, 1H), 2,19-2,21 (m, 3H), 4,12-4,19 (m, 2H), 4,53 (m, 0,3H), 4,73 (m, 0,3H), 4,78 (m, 0,2H), 4,90 (m, 0,2H), 7,21-7,29 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,50-7,57 (m, 1H), 7,64-7,67 (m, 1H).

20 **Etapa F: 2-terc-butil-1-[[4-fluorociclohexil]metil]-1*H*-benzimidazol-5-amina**

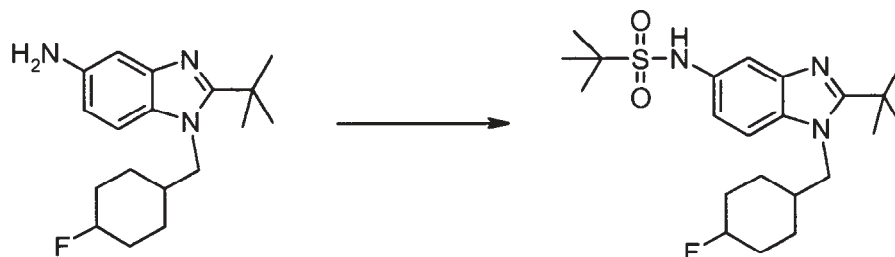


25 Se calentó *N*-(2-terc-butil-1-[[4-fluorociclohexil]metil]-1*H*-benzimidazol-5-il)acetamida (190 mg, 0,550 mmoles) en 5 mL de HCl 2M:EtOH / 1:1 a 120°C durante 1 h usando un aparato de microondas Personal Chemistry. El disolvente se evaporó. El residuo se basificó con NaOH 2M y se extrajo (3X) con EtOAc. La fase orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de NaCl y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó. Rendimiento: 154 mg (92%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 1,28-1,39 (m, 2H), 1,41-1,50 (m, 1H), 1,53-1,59 (m, 1H), 1,61-1,64 (m, 9H), 1,69 (d,  $J=7,81$  Hz, 2H), 1,95-2,03 (m, 0,7H), 2,05-2,11 (m, 2H), 2,13-2,22 (m, 0,3H), 4,37-4,44 (m, 2,7H), 4,47-4,56 (m, 0,3H), 7,11 (t,  $J=2,05$  Hz, 0,5H), 7,13 (t,  $J=2,05$  Hz, 0,5H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,67-7,73 (m, 1H).

**Ejemplo de Referencia 25*****N*-{2-*tert*-butil-1-[(4-fluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-il}ciclopropanosulfonamida**

5 En 5 mL de DCM se disolvió 2-*tert*-butil-1-[(4-fluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-amina (56 mg, 0,199 mmoles) y DMAP (25 mg, 0,199 mmoles). Se añadió cloruro de ciclopropanosulfonilo (42 mg, 0,298 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante 3 h. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó y el producto se purificó por HPLC en fase reversa usando 10-70% de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título como la correspondiente sal de TFA. Rendimiento: 58 mg (56%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 0,91-0,98 (m, 2H), 1,03-1,09 (m, 2H), 1,32-1,43 (m, 2H), 1,45-1,52 (m, 1H), 1,54-1,62 (m, 1H), 1,64-1,67 (m, 9H), 1,68-1,76 (m, 1H), 1,97-2,05 (m, 1H), 2,06-2,13 (m, 2H), 2,54-2,62 (m, 1H), 4,44-4,50 (m, 2H), 4,53 (m, 0,5H), 4,73 (m, 0,5H), 7,43 (dd, *J*=9,08, 2,05 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=1,95 Hz, 1H), 7,83-7,89 (m, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 408,0.

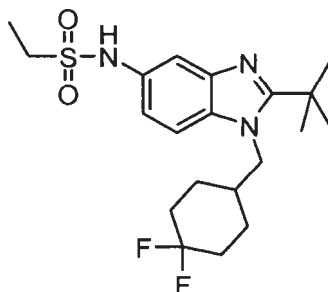
10

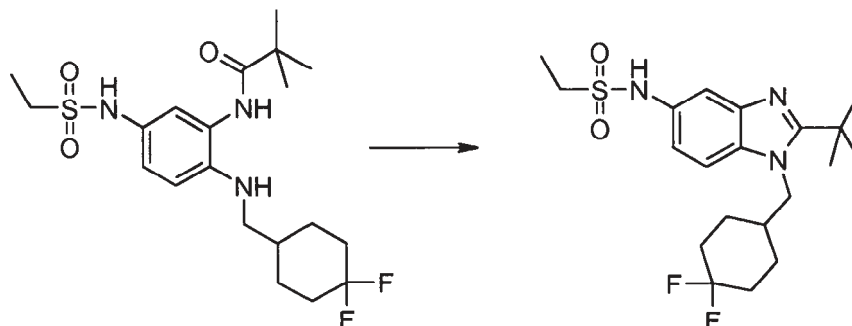
**Ejemplo de Referencia 26*****N*-{2-*tert*-butil-1-[(4-fluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-il}-2-metilpropan-2-sulfonamida**

15 En 5 mL de DCM se disolvió 2-*tert*-butil-1-[(4-fluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-amina (53 mg, 0,175 mmoles) y DMAP (21 mg, 0,175 mmoles). Se añadió cloruro de *t*-butilsulfonilo (0,026 mL, 0,210 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante 1 h. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (78 mg, 0,350 mmoles) y la disolución se agitó a ta durante 2 h. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El producto se purificó por HPLC en fase reversa usando 10-70% de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O y se liofilizó, proporcionando el compuesto del título como la correspondiente sal de TFA. Rendimiento: 47 mg (50%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 1,36 (s, 9H), 1,38-1,44 (m, 2H), 1,44-1,51 (m, 1H), 1,54-1,60 (m, 1H), 1,63-1,66 (m, 9H), 1,69-1,75 (m, 2H), 1,96-2,04 (m, 1H), 2,06-2,14 (m, 2H), 4,42-4,48 (m, 2H), 4,53 (m, 0,5H), 4,72 (m, 0,5H), 7,42 (dd, *J*=8,98, 2,15 Hz, 1H), 7,79-7,86 (m, 2H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 424,0.

20

25

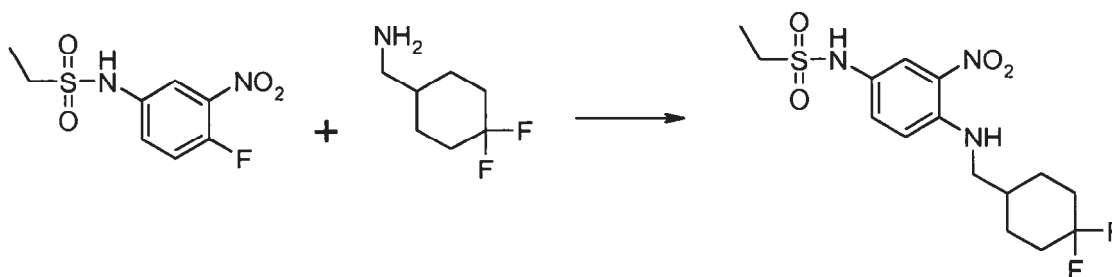
**Ejemplo 27 *N*-{2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-il}etanosulfonamida**

**Etapas A. *N*-{2-*terc*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-il}etanosulfonamida**

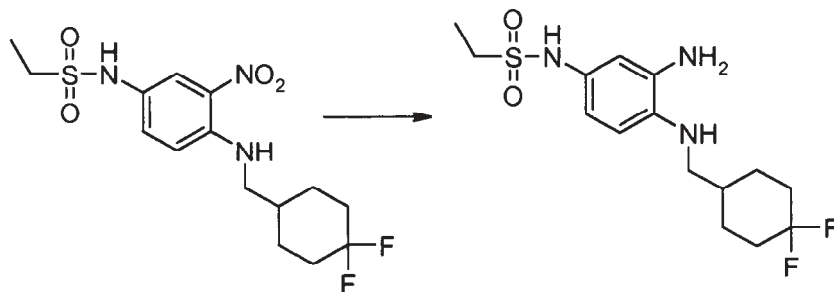
5 *N*-{2-[(4,4-difluorociclohexil)metil]amino}-5-[(etilsulfonyl)amino]fenil}-2,2-dimetilpropanamida (22,3 g, 0,051 moles) (para la preparación, ver las siguientes etapas B a E), PTSA\*H<sub>2</sub>O (10,8 g, 0,057 moles) y DMSO (100 mL) se mezclaron conjuntamente y se calentaron a 120°C durante una noche. La mezcla de reacción enfriada a temperatura ambiente se vertió en agua fría (600 mL). El producto se extrajo con DCM (5 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (4 x 200 mL), salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se separó y el producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (EtOAc:hexano 1:1) (y se trató con carbón vegetal activo) para proporcionar *N*-{2-*terc*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-il}etanosulfonamida (18,4 g) como sólido blanco.

**Etapas B. *N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)etanosulfonamida**

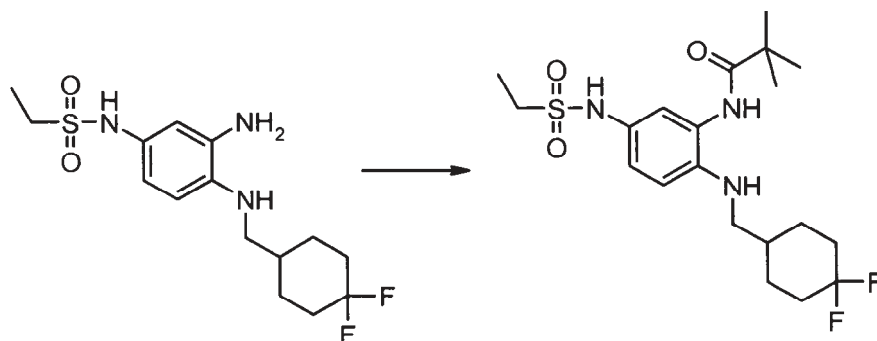
15 Se añadió gota a gota EtSO<sub>2</sub>Cl (21,5 mL, 0,22 moles) a una mezcla de 4-fluoro-3-nitroanilina (29,6 g, 0,19 moles) y piridina (100 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con con EtOAc (1 L). La disolución resultante se lavó con HCl 2N (4 x 200 mL), disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (4 x 200 mL) y agua (4 x 200 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se separó para proporcionar el producto del título como sólido beige (46,3 g).

**Etapas C. *N*-(4-[(4,4-difluorociclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil)etanosulfonamida**

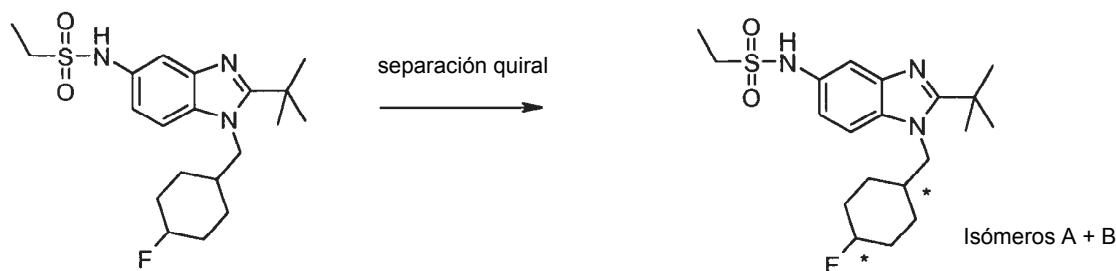
20 *N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)etanosulfonamida (26 g, 0,107 moles), [(4,4-difluorociclohexil)metil]amina (aprox. 15 g), DIPEA (20 mL) y DMSO (100 mL) se mezclaron conjuntamente y se calentaron a 65°C durante una noche. Se añadió etanolamina (5 g) y la mezcla de reacción se agitó hasta completa desaparición de *N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)etanosulfonamida (aprox. 4-5 h). La mezcla de reacción enfriada a temperatura ambiente se vertió en agua fría (900 mL). El producto se extrajo con DCM (5 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 2N (3 x 200 mL) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se separó y el producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (este material se puede recrystalizar usando una mezcla de EtOAc y hexano) para proporcionar el producto del título (24,2 g) como un sólido anaranjado.

**Etapa D. *N*-(3-amino-4-[[4,4-difluorociclohexil]metil]amino)fenil)etanosulfonamida**

5 *N*-(4-[[4,4-difluorociclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil)etanosulfonamida (23,4 g) y 10% de Pd/C en EtOAc (800 mL) se agitaron conjuntamente durante una noche bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (50 psi, 344,73 kPa) en un aparato de hidrogenación Parr. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (400 mL) y se filtró sobre un lecho de celita. El disolvente se separó para proporcionar el deseado producto del título (22,2 g) como sólido beige.

**Etapa E. *N*-(2-[[4,4-difluorociclohexil]metil]amino)-5-[(etilsulfonyl)amino]fenil)-2,2-dimetilpropanamida**

10 Una disolución de *t*-BuCOCl (7,6 g, 0,063 moles) en DCM (150 mL) se añadió lentamente a una disolución de *N*-(3-amino-4-[[4,4-difluorociclohexil]metil]amino)fenil)etanosulfonamida (22 g, 0,063 moles) y Et<sub>3</sub>N (9,7 mL, 0,069 moles) en DCM (500 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 0°C. Se añadió DCM (300 mL) y agua (200 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (3 x 200 mL), salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se separó y el producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (EtOAc:hexano 1:1) para proporcionar el producto del título (23,3 g) como sólido beige.

**15 Ejemplo de Referencia 28. *N*-(2-*tert*-butil-1-[(4-fluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-il)etanosulfonamida (isómeros)**

20 *N*-(2-*tert*-butil-1-[(4-fluorociclohexil)metil]-1*H*-benzimidazol-5-il)etanosulfonamida (60 mg, sal de TFA, 0,117 mmoles) se separó en una columna AD quiral usando 10% de EtOH / hexanos (0,1% de dietilamina) dando respectivamente el isómero A (16 mg) e isómeero B (31 mg).

**Isómero A:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 1,30 (t, *J*=7,42 Hz, 3H), 1,41-1,52 (m, 3H), 1,54-1,63 (m, 3H), 1,65 (s, 9H), 1,97-2,05 (m, 2H), 2,15-2,24 (m, 1H), 3,13 (q, *J*=7,29 Hz, 2H), 4,47 (d, *J*=7,62 Hz, 2H), 4,72 (s, 0,5H), 4,85 (s, 0,5H), 7,38 (dd, *J*=8,98, 2,15 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=1,95 Hz, 1H), 7,85 (d, *J*=8,98 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> 395,8; Chiral AD, 15% de EtOH/hexanos (0,1% de DEA) *k'* = 2,97.

25 **Isómero B:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ 1,30 (t, *J*=7,32 Hz, 3H), 1,34-1,39 (m, 2H), 1,39-1,45 (m, 2H), 1,65 (s, 9H), 1,70-1,75 (m, 2H), 2,06-2,13 (m, 3H), 3,13 (q, *J*=7,42 Hz, 2H), 4,37-4,43 (m, 0,5H), 4,45 (d, *J*=7,62 Hz, 2H), 4,49-4,56 (m, 0,5H), 7,39 (dd, *J*=9,08, 2,05 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=2,15 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*=9,18 Hz, 1H); MS (ESI)

ES 2 380 709 T3

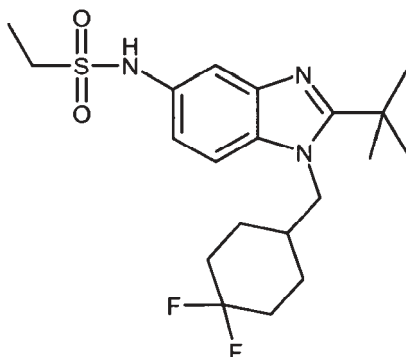
(M+H)<sup>+</sup> 395,8; Anal. Calcd. para C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SF + 1,2 TFA +0,2 H<sub>2</sub>O: C, 50,20; H, 5,94; N, 7,84. Encontrado: C, 50,13; H, 5,81; N, 7,74; Chiral AD, 15% de EtOH/hexanos (0,1% de DEA) k' = 3,81.

<b>Isómero</b>	<b>Ki hCB1 (nM)</b>	<b>EC50 hCB1 (nM)</b>	<b>Emax hCB1 (%)</b>	<b>Disoluc. pH 7,4 (mM)</b>	<b>hClint (mL/min/mg)</b>
A	148	---	---	64	---
B	14,8	4,9	103	381	7,7



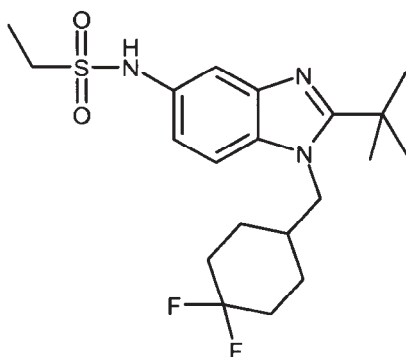
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es



3. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar como un medicamento.

10 5. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor.

6. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de ansiedad.

15 7. El uso de compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, enfermedad de Alzheimer, trastornos gastrointestinales y trastornos cardiovasculares.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como un medicamento para la terapia del dolor.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como un medicamento para el tratamiento de trastornos de ansiedad.

25 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como un medicamento para el tratamiento del cáncer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, enfermedad de Alzheimer, trastornos gastrointestinales y trastornos cardiovasculares.