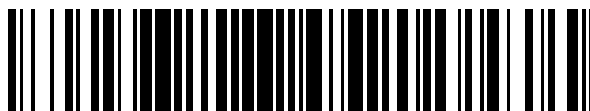


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 832**

51 Int. Cl.:
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06749882 .4**
96 Fecha de presentación: **11.04.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1869011**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.12.2007**

54 Título: **Las 1H-bencimidazol-4-carboxamidas sustituidas en la posición 2 con un carbono cuaternario son potentes inhibidores de PARP**

30 Prioridad:
11.04.2005 US 670204 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.11.2012

73 Titular/es:
ABBOTT LABORATORIES (100.0%)
Dept. 377, Bldg AP6A-1 100 Abbott Park Road
Abbott Park IL 60064-6008, US

72 Inventor/es:
ZHU, GUIDONG;
GONG, JIANCHUN;
GANDHI, VIRAJKUMAR B.;
PENNING, THOMAS D. y
GIRANDA, VINCENT

74 Agente/Representante:
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 391 832 T3

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

DESCRIPCIÓN

Las 1H-bencimidazol-4-carboxamidas sustituidas en la posición 2 con un carbono cuaternario son potentes inhibidores de PARP

Campo técnico

La presente invención se refiere a 1H-bencimidazol-4-carboxamidas sustituidas en la posición 2 con un carbono cuaternario, a su preparación, y a su uso como inhibidores de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa en la preparación de fármacos.

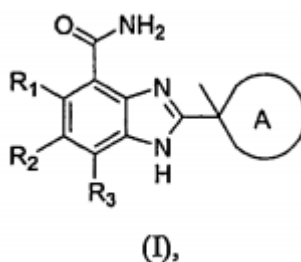
Antecedente de la invención

La poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) o poli(ADP-ribosa)sintasa (PARS) tiene un papel esencial que facilita la reparación del ADN, el control de la transcripción del ARN, la mediación en la muerte celular, y en la regulación de la respuesta inmune. Estas acciones convierten a los inhibidores de PARP en dianas para una amplia gama de trastornos. Los inhibidores de PARP han demostrado su eficacia en numerosos modelos de enfermedad, especialmente en modelos de lesión isquémica por reperfusión, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades degenerativas, protección contra los efectos adversos de compuestos citotóxicos, y la potenciación del tratamiento antineoplásico citotóxico. PARP también está indicado en infecciones por retrovirus y, de este modo, los inhibidores pueden tener uso en el tratamiento antirretrovírico. Los inhibidores de PARP han sido eficaces en la prevención de la lesión isquémica por reperfusión en modelos de infarto de miocardio, ictus, otras lesiones neuronales, trasplante de órganos, así como en reperfusión del ojo, riñón y músculo esquelético. Los inhibidores han sido eficaces en enfermedades inflamatorias tales como artritis, gota, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación del sistema nervioso entérico tal como SM y encefalitis alérgica, sepsis, choque séptico, choque hemorrágico, fibrosis pulmonar y uveítis. Los inhibidores de PARP también han mostrado beneficios en varios modelos de enfermedades degenerativas incluyendo diabetes (así como sus complicaciones) y la enfermedad de Parkinson. Los inhibidores de PARP pueden mejorar la toxicidad hepática tras una sobredosis con acetaminofeno, las toxicidades cardíaca y hepática debidas a tratamientos con agentes antineoplásicos a base de doxorubicina y platino, así como lesiones de la piel secundarias al uso de gas mostaza. En varios modelos del cáncer, los inhibidores de PARP han demostrado que potencian la irradiación y la quimioterapia aumentando la apoptosis de las células cancerosas, limitando el crecimiento del tumor, disminuyendo la metástasis, y prolongando la supervivencia de los animales portadores de tumores.

La presente invención describe el hallazgo de que las 1H-bencimidazol-4-carboxamidas sustituidas con un carbono cuaternario en la posición 2 aumenta la afinidad por la enzima PARP. La presente invención describe derivados de bencimidazol de Fórmula (I) con una afinidad aumentada y que constituyen potentes inhibidores de PARP.

Resumen de la invención

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I)

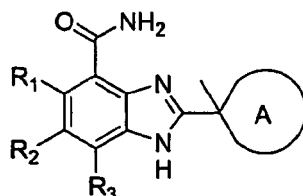


o una de sus sales terapéuticamente aceptables, en la que

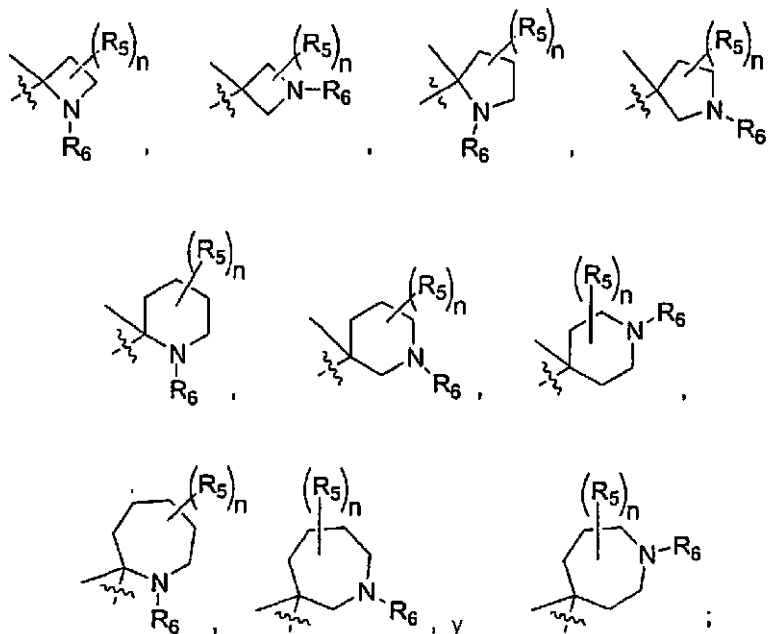
R_1 , R_2 , y R_3 se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquino, ciano, haloalcoxilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, $NR_A R_B$, y $(NR_A R_B)$ carbonilo; A es un anillo no aromático de 4, 5, 6, 7, u 8 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno y, opcionalmente, un átomo de azufre u oxígeno, en donde el anillo no aromático está sustituido opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alqueno, alcoxilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonialquilo, alquilo, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ciano, haloalcoxilo, haloalquilo, halógeno, heterociclo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, oxo, $NR_C R_D$, $(NR_C R_D)$ alquilo, $(NR_C R_D)$ carbonilo, $(NR_C R_D)$ carbonialquilo, y $(NR_C R_D)$ sulfonilo; y R_A , R_B , R_C , y R_D se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y alquicarbonilo.

Descripción detallada de la invención

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I)

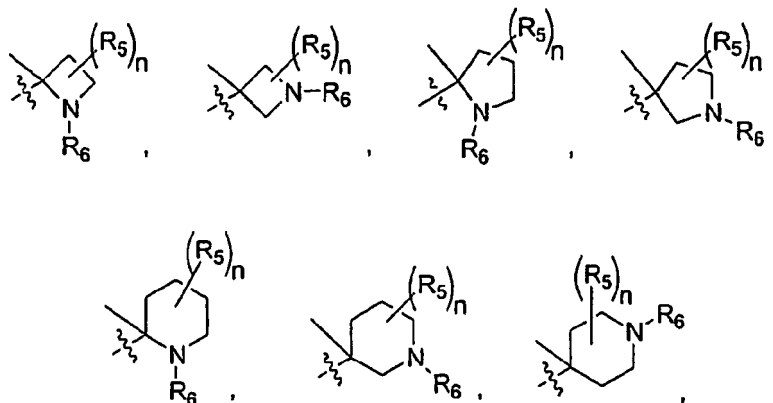


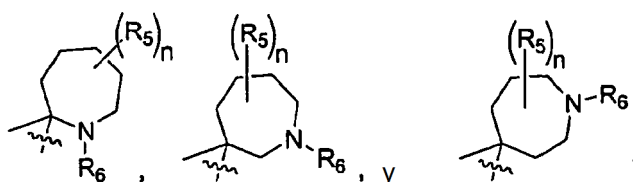
5 o una de sus sales terapéuticamente aceptables en la que R_1 , R_2 , y R_3 se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alqueniilo, alcoxilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquinilo, ciano, haloalcoxilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, $NR_A R_B$, y $(NR_A R_B)$ carbonilo; A se ha seleccionado del grupo que consiste en



10 R_5 se ha seleccionado independientemente del grupo que consiste en alqueniilo, alcoxilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquinilo, haloalcoxilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, $NR_C R_D$, y $(NR_C R_D)$ carbonilo; n es 0, 1, 2, o 3; R_6 se ha seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alqueniilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxialquilo, oxo, $(NR_C R_D)$ alquilo, $(NR_C R_D)$ carbonilo, $(NR_C R_D)$ carbonilalquilo, y $(NR_C R_D)$ sulfonilo; R_A y R_B se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y alquicarbonilo; y R_C y R_D se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

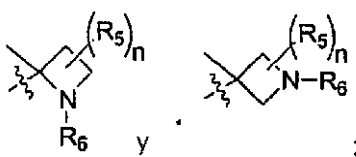
15 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables en la que R_1 , R_2 , y R_3 son hidrógeno; A se ha seleccionado del grupo que consiste en





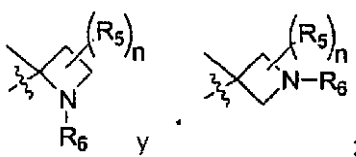
5 n es 0; R₆ se ha seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquenoilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxialquilo, (NR_CR_D)alquilo, (NR_CR_D)carbonilo, (NR_CR_D)carbonilalquilo, y (NR_CR_D)sulfonilo; y R_C y R_D se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) en la que A se ha seleccionado del grupo que consiste en



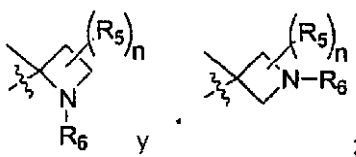
10 y n, R₁, R₂, R₃, R₅ y R₆ son como se han definido en la Fórmula (I).

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) en la que A se ha seleccionado del grupo que consiste en



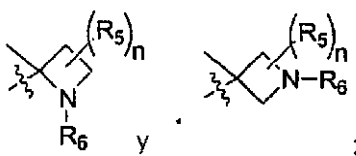
15 n es 0; R₁, R₂, y R₃ son hidrógeno; R₆ se ha seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, (NR_CR_D)sulfonilo, y arilalquilo; y R_C y R_D se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

20 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) en la que A se ha seleccionado del grupo que consiste en



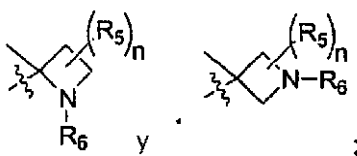
n es 0; R₁, R₂, y R₃ son hidrógeno; y R₆ se ha seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo y cicloalquilalquilo.

25 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) en la que A se ha seleccionado del grupo que consiste en



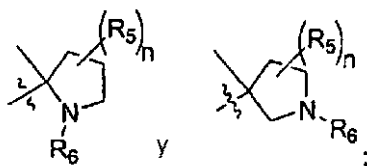
n es 0; R₁, R₂, y R₃ son hidrógeno; y R₆ es heterociclo.

30 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) en la que A se ha seleccionado del grupo que consiste en



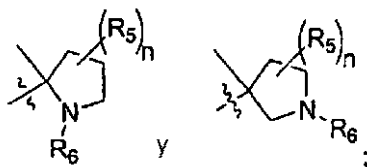
n es 0; R₁, R₂, y R₃ son hidrógeno; y R₆ es heteroarilalquilo.

5 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) en la que A se ha seleccionado del grupo que consiste en



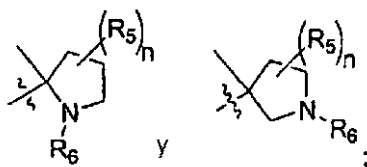
y n, R₁, R₂, R₃, R₅ y R₆ son como se han definido en la Fórmula (I).

10 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) en la que A se ha seleccionado del grupo que consiste en



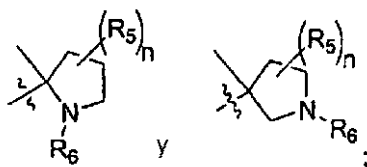
n es 0; R₁, R₂, y R₃ son hidrógeno; R₆ se ha seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, (NR_CR_D)sulfonilo, y arilalquilo; y R_C y R_D se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

15 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) en la que A se ha seleccionado del grupo que consiste en



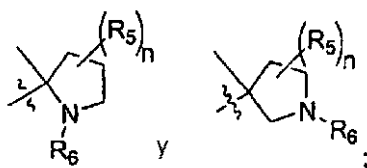
n es 0; R₁, R₂, y R₃ son hidrógeno; y R₆ se ha seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo y cicloalquilalquilo.

20 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) en la que A se ha seleccionado del grupo que consiste en



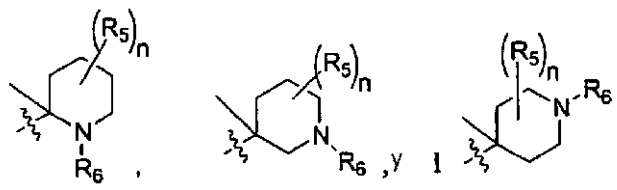
n es 0; R₁, R₂, y R₃ son hidrógeno; y R₆ es heterociclo.

25 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) en la que A se ha seleccionado del grupo que consiste en



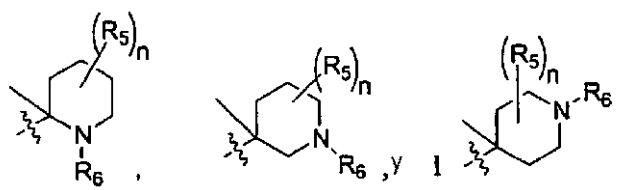
n es 0; R₁, R₂, y R₃ son hidrógeno; y R₆ es heteroarilalquilo.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) en la que A se ha seleccionado del grupo que consiste en



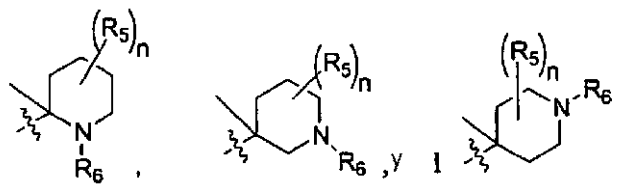
y n , R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y R_6 son como se han definido en la Fórmula (I).

5 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) en la que A se ha seleccionado del grupo que consiste en



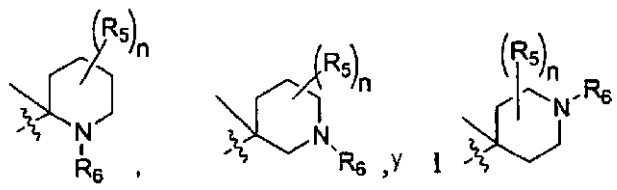
10 n es 0; R_1 , R_2 , y R_3 son hidrógeno; R_6 se ha seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, $(NR_C R_D)$ sulfonilo, y arilalquilo; y R_C y R_D se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) en la que A se ha seleccionado del grupo que consiste en



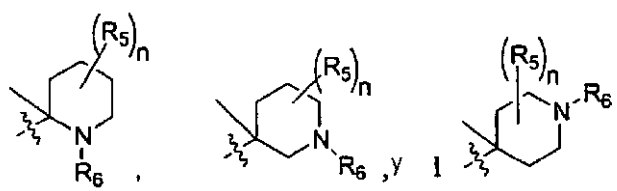
15 n es 0; R_1 , R_2 , y R_3 son hidrógeno; y R_6 se ha seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo, y cicloalquilalquilo.

20 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) en la que A se ha seleccionado del grupo que consiste en



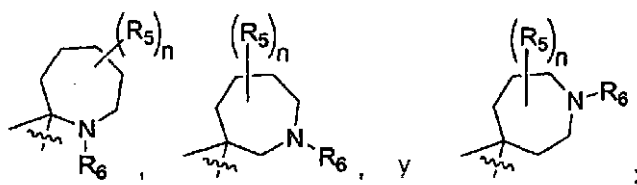
n es 0; R_1 , R_2 , y R_3 son hidrógeno; y R_6 es heterociclo.

25 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II) en la que A se ha seleccionado del grupo que consiste en



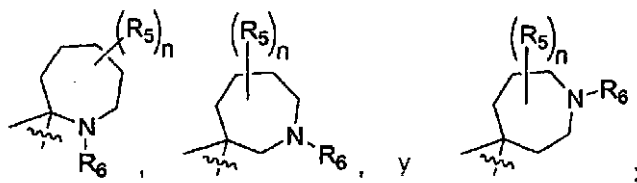
n es 0; R_1 , R_2 , y R_3 son hidrógeno; y R_6 es heteroarilalquilo.

30 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) en la que A se ha seleccionado del grupo que consiste en



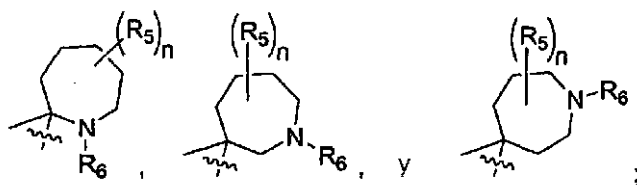
y n , R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , y R_6 son como se han definido en la Fórmula (I).

5 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) en la que A se ha seleccionado del grupo que consiste en



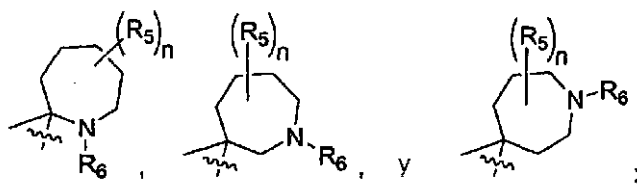
n es 0; R_1 , R_2 , y R_3 son hidrógeno; R_6 se ha seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, $(NR_C R_D)$ sulfonilo, y arilalquilo; y R_C y R_D se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

10 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) en la que A se ha seleccionado del grupo que consiste en



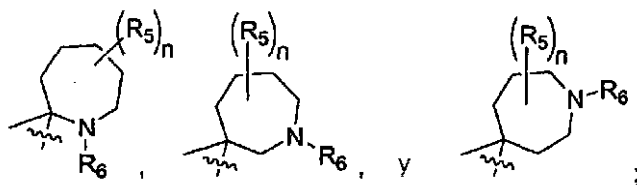
n es 0; R_1 , R_2 , y R_3 son hidrógeno; y R_6 se ha seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo y cicloalquilalquilo.

15 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) en la que A se ha seleccionado del grupo que consiste en



n es 0; R_1 , R_2 , y R_3 son hidrógeno; y R_6 es heterociclo.

20 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) en la que A se ha seleccionado del grupo que consiste en



n es 0; R_1 , R_2 , y R_3 son hidrógeno; y R_6 es heteroarilalquilo.

25 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, combinado con un vehículo terapéuticamente aceptable.

30 En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para inhibir PARP en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

También se describe un procedimiento para tratar el cáncer en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

5 También se describe un procedimiento para tratar leucemia, cáncer de colon, glioblastomas, linfomas, melanomas, carcinomas de mama, o carcinomas de cuello del útero en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

10 También se describe un procedimiento para potenciar el tratamiento del cáncer con citotóxicos en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

15 También se describe un procedimiento para tratar la lesión isquémica por reperfusión asociada con, pero sin limitación, infarto de miocardio, ictus, otras lesiones neuronales, trasplante de órganos, en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

20 También se describe un procedimiento de reperfusión incluyendo, pero sin limitación, reperfusión del ojo, riñón, intestino y músculo esquelético, en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

25 También se describe un procedimiento para tratar enfermedades inflamatorias incluyendo, pero sin limitación, artritis, gota, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación del SNC, esclerosis múltiple, encefalitis alérgica, sepsia, choque séptico, choque hemorrágico, fibrosis pulmonar y uveítis en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

30 También se describe un procedimiento para tratar enfermedades o trastornos inmunes tales como artritis reumatoide y choque séptico en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

35 También se describe un procedimiento para tratar enfermedades degenerativas incluyendo, pero sin limitación, diabetes y enfermedad de Parkinson, en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

40 También se describe un procedimiento para tratar la hipoglucemia en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

45 También se describe un procedimiento para tratar la infección por retrovirus en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

50 También se describe un procedimiento para tratar la toxicidad hepática tras una sobredosis con acetaminofeno en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

55 También se describe un procedimiento para tratar las toxicidades cardíaca y hepática debidas a tratamientos con agentes antineoplásicos a base de doxorubicina y platino en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

60 También se describe un procedimiento para tratar lesiones de la piel secundarias al uso de gas mostaza en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

65 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento para inhibir la enzima PARP en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento para inhibir el crecimiento tumoral en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento.

5 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento para tratar el cáncer en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento.

10 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento para tratar la leucemia, cáncer de colon, glioblastomas, linfomas, melanomas, carcinomas de mama, o carcinomas de cuello del útero en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento.

15 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento para potenciar el tratamiento del cáncer mediante citotóxicos en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

20 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento para la lesión isquémica por reperfusión asociada con, pero sin limitación, infarto de miocardio, ictus, otras lesiones neuronales y trasplante de órganos, en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

25 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento para tratar la reperfusión incluyendo, pero sin limitación, reperfusión del ojo, riñón, intestino y músculo esquelético, en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

30 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento para tratar enfermedades inflamatorias incluyendo, pero sin limitación, artritis, gota, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación del SNC, esclerosis múltiple, encefalitis alérgica, sepsia, choque séptico, choque hemorrágico, fibrosis pulmonar y uveítis en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

35 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento para tratar enfermedades o trastornos inmunes tales como artritis reumatoide y choque séptico en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

40 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento para enfermedades degenerativas incluyendo, pero sin limitación, diabetes y enfermedad de Parkinson, en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

45 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento para tratar la hipoglucemia en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

50 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento para tratar la infección por retrovirus en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

55 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento para tratar la toxicidad hepática tras una sobredosis con acetaminofeno en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento para tratar las toxicidades cardíaca y hepática debidas a tratamientos con agentes antineoplásicos a base de doxorubicina y platino en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales terapéuticamente aceptables, para preparar un medicamento para lesiones de la piel secundarias al uso de gas mostaza en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

Definiciones

Tal como se usa en la totalidad de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

El término "alqueno" tal como se usa en el presente documento, significa a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono formado por la eliminación de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero sin limitación, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo, y 3-decenilo.

El término "alcoxilo" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular principal mediante un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, pero sin limitación, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, *terc*-butoxilo, pentiloxilo, y hexiloxilo.

El término "alcoxialquilo" tal como se usa en el presente documento, significa al menos un grupo alcoxilo, como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular principal mediante un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero sin limitación, *terc*-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo, y metoximetilo.

El término "alcoxicarbonilo" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alcoxilo, como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular principal mediante un grupo carbonilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, pero sin limitación, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y *terc*-butoxicarbonilo.

El término "alcoxicarbonilalquilo" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alcoxicarbonilo, como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular principal mediante un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento.

El término "alquilo," tal como se usa en el presente documento, significa a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, y *n*-decano.

El término "alquilcarbonilo" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular principal mediante un grupo carbonilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero sin limitación, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo, y 1-oxopentilo.

El término "alquilcarboniloxilo" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilcarbonilo, como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular principal mediante un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alquilcarboniloxilo incluyen, pero sin limitación, acetiloxilo, etilcarboniloxilo, y *terc*-butilcarboniloxilo.

El término "alquiltio" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular principal mediante un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de alquiltio incluyen, pero sin limitación, metiltio, etiltio, *terc*-butiltio, y hexiltio.

El término "alquiltioalquilo" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo tialquilo, como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular principal mediante un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquiltioalquilo incluyen, pero sin limitación, metiltiométilo y 2-(etiltio)etilo.

El término "alquinilo" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero sin limitación, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, y 1-butinilo.

5 El término "arilo," tal como se usa en el presente documento, significa a un grupo fenilo o un grupo naftilo.

Los grupos arilo de la presente invención pueden estar sustituidos de manera opcional con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alqueno, alcoxilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxilo, ciano, formilo, haloalcoxilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NR_E R_F$ y $(NR_E R_F)$ carbonilo.

10 El término "arilalquilo" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo arilo, como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular principal mediante un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 1-metil-3-fenilpropilo, y 2-naft-2-iletilo.

15 El término "carbonilo" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo $-C(O)-$.

20 El término "carboxilo" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo $-CO_2H$.

El término "ciano" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo $-CN$.

25 El término "cicloalquilo" tal como se usa en el presente documento, significa a un hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 8 carbonos, los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

Los grupos cicloalquilo de la presente invención están opcionalmente sustituidos con 1,2,3, o 4 sustituyentes seleccionados entre alqueno, alcoxilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxilo, ciano, formilo, haloalcoxilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, oxo, $-NR_E R_F$, y $(NR_E R_F)$ carbonilo.

30 El término "cicloalquilalquilo" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo cicloalquilo, como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular principal mediante un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de cicloalquilalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilmetilo, 2-ciclobutililetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, y 4-cicloheptilbutilo.

35 El término "formilo" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo $-C(O)H$.

40 El término "halo" o "halógeno" tal como se usa en el presente documento, significa $-Cl$, $-Br$, $-I$, o $-F$.

El término "haloalcoxilo" tal como se usa en el presente documento, significa al menos un halógeno, como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular principal mediante un grupo alcoxilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalcoxilo incluyen, pero sin limitación, clorometoxilo, 2-fluoroetoxilo, trifluorometoxilo, y pentafluoroetoxi.

45 El término "haloalquilo" tal como se usa en el presente documento, significa al menos un halógeno, como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular principal mediante un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, y 2-cloro-3-fluoropentilo.

50 El término "heteroarilo," tal como se usa en el presente documento, significa un anillo heteroarilo monocíclico o un anillo heteroarilo bicíclico. El anillo heteroarilo monocíclico es un anillo de 5 o 6 miembros. El anillo de 5 miembros tiene dos dobles enlaces, y contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O, y S. El anillo de 6 miembros tiene tres dobles enlaces, y contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O, y S. El anillo heteroarilo bicíclico está compuesto del anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado con un grupo fenilo, o bien el anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros está fusionado con otro anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros. Los heteroátomos de nitrógeno incluidos en el heteroarilo pueden estar oxidados opcionalmente a N-óxido. El heteroarilo está vinculado al resto molecular principal mediante cualquier átomo de carbono contenido en el heteroarilo, siempre que se mantenga la valencia correcta. Los ejemplos representativos de heteroarilo incluyen, pero sin limitación, benzotienilo, benzoxadiazolilo, cinnolinilo, furopiridinilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, N-óxido de piridinio, quinolinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienopiridinilo, tienilo, triazolilo, y triazinilo.

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

El término "heteroarilalquilo" tal como se usa en el presente documento, significa un heteroarilo, como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular principal mediante un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de heteroarilalquilo incluyen, pero sin limitación, piridinmetilo.

El término "heterociclo" o "heterocíclico" tal como se usa en el presente documento, significa un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico. El anillo heterocíclico monocíclico consiste en un anillo de 3, 4, 5, 6, 7, u 8 miembros y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre O, N, y S. El anillo de 3 o 4 miembros contiene 1 heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 5 miembros contiene cero o un doble enlace, y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. El anillo de 6 o 7 miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces, y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. El anillo heterocíclico bicíclico consiste en un anillo heterocíclico monocíclico fusionado con un grupo cicloalquilo, o el anillo heterocíclico monocíclico fusionado con un grupo fenilo o el anillo heterocíclico monocíclico fusionado con otro anillo heterocíclico monocíclico. El heterociclo está conectado al resto molecular principal mediante cualquier átomo de carbono o de nitrógeno incluido heterociclo siempre que se mantenga la valencia correcta. Ejemplos representativos de heterociclo incluyen, pero sin limitación, azetidino, azepano, aziridinilo, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditioalano, 1,3-ditiano, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, tetrahidrotieno, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorpholinilo, 1,1-dioxidotiomorpholinilo (tiomorfolina sulfona), tiopirano, y tritiano.

Los heterociclos de la presente invención están sustituidos con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxilo, ciano, formilo, haloalcoxilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NR_E R_F$ y $(NR_E R_F)$ carbonilo.

El término "heterocicloalquilo" tal como se usa en el presente documento, significa un heterociclo, como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular principal mediante un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento.

El término "hidroxilo" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo -OH.

El término "hidroxialquilo" tal como se usa en el presente documento, significa al menos un grupo hidroxilo, como se ha definido en el presente documento, está unido al resto molecular principal mediante un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo, y 2-etil-4-hidroxihexilo.

El término "mercapto" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo -SH.

El término "nitro" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo $-NO_2$.

El término "no aromático" tal como se usa en el presente documento, significa que un anillo no aromático de 4 miembros contiene cero dobles enlaces, un anillo no aromático de 5 miembros contiene cero o un doble enlace, un anillo no aromático de 6, 7, u 8 miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces.

El término " $NR_A R_B$ " tal como se usa en el presente documento, significa dos grupos, R_A y R_B , que están unidos al resto molecular principal mediante un átomo de nitrógeno. R_A y R_B son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, y alquilcarbonilo. Los ejemplos representativos de $NR_A R_B$ incluyen, pero sin limitación, amino, metilamino, acetilamino, y acetilmetilamino.

El término " $(NR_A R_B)$ carbonilo" un anillo no aromático de tal como se usa en el presente documento, significa un grupo $NR_A R_B$, como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular principal mediante un grupo carbonilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de $(NR_A R_B)$ carbonilo incluyen, pero sin limitación, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo, y (etilmetilamino)carbonilo.

El término " $NR_C R_D$ " tal como se usa en el presente documento, significa dos grupos, R_C y R_D , que están unidos al resto molecular principal mediante un átomo de nitrógeno. R_C y R_D son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, y alquilcarbonilo. Los ejemplos representativos de $NR_C R_D$ incluyen, pero sin limitación, amino, metilamino, acetilamino, y acetilmetilamino.

El término "(NR_CR_D)carbonilo" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo NR_CR_D, como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular principal mediante un grupo carbonilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR_CR_D)carbonilo incluyen, pero sin limitación, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo, y (etilmetilamino)carbonilo.

5 El término "(NR_CR_D)carbonilalquilo" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo (NR_CR_D)carbonilo, como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular principal mediante un grupo alquilo, como se ha definido en el presente documento.

10 El término "(NR_CR_D)sulfonilo" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo NR_CR_D, como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular principal mediante un grupo sulfonilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR_CR_D)sulfonilo incluyen, pero sin limitación, aminosulfonilo, (metilamino)sulfonilo, (dimetilamino)sulfonilo, y (etilmetilamino)sulfonilo.

15 El término "NR_ER_F" tal como se usa en el presente documento, significa dos grupos, R_E y R_F, que están unidos al resto molecular principal mediante un átomo de nitrógeno. R_E y R_F son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, y alquilcarbonilo. Los ejemplos representativos de NR_ER_F incluyen, pero sin limitación, amino, metilamino, acetilamino, y acetilmetilamino.

20 El término "(NR_ER_F)carbonilo" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo NR_ER_F, como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular principal mediante un grupo carbonilo, como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR_ER_F)carbonilo incluyen, pero sin limitación, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo, y (etilmetilamino)carbonilo.

25 El término "oxo" tal como se usa en el presente documento, significa un resto =O.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros, en los que están presentes centro asimétricos o quirales. Los estereoisómeros se designan como (R) o (S) dependiendo de la configuración de los sustituyentes que rodean el átomo de carbono quiral. Los términos (R) y (S) usados en la presente memoria representan las configuraciones definidas en las IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., (1976),45: 13-30, que se incorporan al presente documento por referencia. La presente invención contempla varios estereoisómeros y sus mezclas, y están específicamente incluidos dentro de l alcance de la presente invención. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros y mezclas de enantiómeros y diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente invención se pueden preparar de forma sintética a partir de materiales de partida comercialmente disponibles que contienen centros asimétricos o quirales, o mediante la preparación de mezclas racémicas seguidas por resolución bien conocida de los expertos en la técnica. Estos procedimientos de resolución se han ilustrado mediante (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla de diastereómeros resultante por recristalización o cromatografía, y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas de cromatografía quiral.

Los compuestos de la presente invención se han nombrado según la versión 5.06 de ACD/ChemSketch (desarrollado por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá) o se les proporcionaron nombres aparentemente consistentes con la nomenclatura de ACD.

45 Determinación de la actividad biológica

Inhibición de PARP

50 La nicotinamida[2,5',8-3H]adenina dinucleótido y perlas de estreptavidina SPA se adquirieron de Amersham Biosciences (Reino Unido). La Poli(ADP-Ribosa) Polimerasa (PARP) recombinante humana purificada a partir de E. coli y 6-Biotin-17-NAD⁺, se adquirieron de Trevigen, Gaithersburg, MD. NAD⁺, Histona, aminobenzamida, 3-amino benzamida y ADN de timo de ternera (dcDNA) se adquirieron de Sigma, St. Louis, MO. La secuencia de oligonucleótidos del tallo-bucle que contiene MCAT se obtuvo de Qiagen. Los oligonucleótidos se disolvieron en tampón de hibridación 1 mM que contenía Tris HCl 10 mM pH 7,5, EDTA 1mM, y NaCl 50mM, se incubó durante 5 min a 95°C, seguido por hibridación a 45°C durante 45 minutos. La histona H1 (pureza electroforética del 95%) se adquirió de Roche, Indianápolis, IN. La histona H1 biotinilada se preparó tratando la proteína con Sulfo-NHS-LC-Biotin de Pierce Rockford, IL. La reacción de biotinilación se llevó a cabo agregando de manera lenta e intermitente 3 equivalentes de Sulfo-NHS-LC-Biotin 10 mM hasta histona H1 100 μM en solución salina tamponada con fosfato, pH 7,5, a 4°C con vortización suave durante 1 min seguido por la posterior incubación a 4°C durante 1 h. Las microplacas revestidas con estreptavidina (Flash Plate Plus) se adquirieron de Perkin Elmer, Boston, MA.

El ensayo con PARP1 se llevó a cabo en tampón de ensayo PARP que contenía Tris 50 mM pH 8,0, DTT 1mM, MgCl₂ 4 mM. Las reacciones PARP contenían [³H]-NAD⁺ 1,5 μM (1,6 uCi/mmol), histona H1 biotinilada 200 nM, ADNtb 200 nM, y enzima PARP 1 nM. Las autoreacciones mediante detección con perlas SPA se llevó a cabo en volúmenes de 100 μl en placas de 96 pocillos de color blanco. Las reacciones se iniciaron añadiendo 50 μl de una

mezcla de sustrato 2X NAD⁺ a 50 µl de una mezcla 2X de enzima que contenía PARP y ADN. Estas reacciones se finalizaron por adición de 150 µl de benzamida 1,5 mM (1000 veces por encima de su C₁₅₀). 170 µl de las mezclas de reacción detenidas se transfirieron a las placas Flash con estreptavidina, se incubaron durante 1 h, y se contaron mediante un contador de centelleo para microplacas TopCount. Se determinaron los datos de K_i a partir de las curvas de inhibición para varias concentraciones de sustrato, que se muestran en la Tabla 1 para los compuestos de la presente invención representativos y para compuestos no cuaternarios. Los datos de la Tabla 1 indican que los compuestos cuaternarios de la presente invención tienen una afinidad más elevada por la enzima PARP en comparación con los compuestos no cuaternarios. La 2 Tabla muestra los datos de K_i para los compuestos de la presente invención, sin embargo, no se prepararon los correspondientes compuestos no cuaternarios y, por tanto, los únicos datos que contiene esta tabla corresponden a los compuestos de la presente invención (los valores de K_i de la Tabla 2 corresponden a los Ejemplos 45-73).

Tabla 1

Inhibición de PARP Compuesto	K _i para la inhibición de PARP (nM)
2-(2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	4,3
2-[(2R)-pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	8
2-[(2R)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	5,4
2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	28,4
2-[(2S)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	5,1
2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	30,8
2-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	7,3
2-(1,2-dimetilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	6,2
2-[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	49
2-(1-etil-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	6
2-[(2S)-1-propilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	129
2-[(2R)-1-propilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	146
2-(2-metil-1-propilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	18,7
2-[(2R)-1-isopropilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	12,8
2-[(2S)-1-isopropilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	19,3
2-(1-isopropil-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	17,5
2-[(2S)-1-ciclobutilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	338
2-[(2R)-1-ciclobutilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	142
2-(1-ciclobutil-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	31,3
2-pirrolidin-3-il-1H-bencimidazol-4-carboxamida	3,9
2-(3-metilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	3,9
2-(1-propilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	8,1
2-(3-metil-1-propilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	4,2
2-[1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	5,2
2-[1-(ciclopropilmetil)-3-metilpirrolidin-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	5
2-(1-isobutilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	7,4
2-(1-isobutil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	3,8
2-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	9,2
2-(1-isopropil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	4,4
2-(1-ciclobutilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	6,8
2-(1-ciclobutil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	4
2-(1-ciclopentilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	5,5
2-(1-ciclopentil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	3,4
2-(1-ciclohexilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	7
2-(1-ciclohexil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	5,8
2-(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	8,2
2-(3-metil-1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	7,2
2-[1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	14,2
2-[3-metil-1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	8,9
2-[1-(2-feniletil)pirrolidin-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	9,1
2-[3-metil-1-(2-feniletil)pirrolidin-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	10,5
2-[1-(1-metil-3-fenilpropil)pirrolidin-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	13,2
2-[3-metil-1-(1-metil-3-fenilpropil)pirrolidin-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	12
2-azetidín-2-il-1H-bencimidazol-4-carboxamida	34
2-(2-metilazetidín-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	14,1
2-(1-isopropilazetidín-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	118

Inhibición de PARP	
Compuesto	K _i para la inhibición de PARP (nM)
2-(1-isopropil-2-metilazetidín-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	41,6
2-(1-ciclobutilazetidín-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	80
2-(1-ciclobutil-2-metilazetidín-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	33,3
2-(1-ciclopentilazetidín-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	176
2-(1-ciclopentil-2-metilazetidín-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	31,1
2-(1-ciclohexilazetidín-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	245
2-(1-ciclohexil-2-metilazetidín-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	27,7
2-azetidín-3-il-1H-bencimidazol-4-carboxamida	6
2-(3-metilazetidín-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	4,4
2-(1-propilazetidín-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	14,1
2-(3-metil-1-propilazetidín-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	6,9
2-[1-(ciclopropilmetil)azetidín-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	19
2-[1-(ciclopropilmetil)-3-metilazetidín-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	8
2-(1-isobutilazetidín-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	14,4
2-(1-isobutil-3-metilazetidín-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	5,6
2-(1-ciclobutilazetidín-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	16,4
2-(1-ciclobutil-3-metilazetidín-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	6,1
2-(1-ciclopentilazetidín-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	14
2-(1-ciclopentil-3-metilazetidín-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	4
2-(1-ciclohexilazetidín-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	16
2-(1-ciclohexil-3-metilazetidín-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	5,6
2-(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilazetidín-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	45,6
2-(3-metil-1-tetrahidro-2H-piran-4-ilazetidín-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	12,7
2-[1-[(dimetilamina)sulfonil]azetidín-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	16
2-[1-[(dimetilamina)sulfonil]-3-metilazetidín-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	7
2-[(2S)-piperidín-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	46,1
2-[(2R)-piperidín-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	47,4
2-[piperidín-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	32,2
2-(2-metilpiperidín-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	4,6
2-(1-propilpiperidín-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	120
2-(2-metil-1-propilpiperidín-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	18,7
2-[1-[(dimetilamino)sulfonil]piperidín-4-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	31,1
2-[1-[(dimetilamino)sulfonil]-4-metilpiperidín-4-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	8,8
2-(1-ciclobutilpiperidín-4-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	6,3
2-(1-ciclobutil-4-metilpiperidín-4-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	9,2
2-(1-isopropilpiperidín-4-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	6
2-(1-isopropil-4-metilpiperidín-4-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	8
2-(1-propilpiperidín-4-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	8,6
2-(4-metil-1-propilpiperidín-4-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	13,5
2-azepán-4-il-1H-bencimidazol-4-carboxamida	5,7
2-(4-metilazepán-4-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	3,3
2-(1-ciclopentilazepán-4-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	3,9
2-(1-ciclopentil-4-metilazepán-4-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	7,3
2-(1-ciclohexilazepán-4-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	4,8
2-(1-ciclohexil-4-metilazepán-4-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	11,9
2-[(2R)-2-metil-5-oxopirrolidín-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	29
2-[(2R)-5-oxopirrolidín-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	16

Tabla 2

K _i para la inhibición de PARP (nM)							
8,6	10,9	1,8	3,1	172	6,7	3,4	4,3
8,4	44,9	4175	14,9	26,4	24,4	11,1	8,1
5,1	422	9,2	5,5	52	24,8	2,4	4,5
4656	341	9,6	9,7				

Ensayo con células PARP:

Las células C41 se trataron con un compuesto de la presente invención durante 30 minutos en placas de 96 pocillos. A continuación, se activó PARP atacando el ADN con H₂O₂ durante 10 minutos. Las células se lavaron a continuación con PBS enfriado en hielo una vez, y se fijaron con metanol:acetona (7:3) muy fríos a -20°C durante 10 minutos. Tras secado al aire, las placas se rehidrataron con PBS y se bloquearon con leche desnatada al 5% en PBS-tween (0,05%) (solución bloqueante) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las células se incubaron con anticuerpo dirigido contra PAR 10H (1:50) en solución bloqueante a 37°C a temperatura ambiente durante 60 minutos seguido por lavado con PBS-Tween20 5 veces, y se incubaron con anticuerpo de cabra dirigido contra inmunoglobulina de ratón acoplado a fluoresceína 5(6)-isotiocianato de fluoresceína (1:50) y 1 µg/ml de 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) en solución bloqueante a 37°C durante 60 minutos. Tras lavar con PBS-Tween20 5 veces, se llevó a cabo el análisis usando un lector de fluorescencia para microplacas fmax (Molecular Devices, Sunnyvale, CA), configurado a la longitud de onda de activación de 490 nm y longitud de onda de emisión de 528 nm para 5(6)-isotiocianato de fluoresceína (FITC) o la longitud de onda de excitación de 355 nm y longitud de onda de emisión de 460 nm (DAPI). La actividad PARP (señal FITC) se normalizó con respecto al número de células (DAPI).

El ensayo celular mide la formación de poliADP-ribosa mediante PARP dentro de las células, y demuestra que los compuestos de la presente invención atraviesan las membranas celulares e inhiben PARP en células intactas. Los valores de CE₅₀ de los compuestos de la presente invención representativos se han incluido en la Tabla 3.

Tabla 3

Actividad celular				
CE ₅₀ (nM)				
5,5	9,3	6,3	2,2	26
0,8	1,1	1,3	2,2	2,4
5,0	32,6	1,0	2,3	1,9
14	12,6	29,0	137	4,8
1,6	4,3	16,1	2,8	6,1
13,3	21,0	2,0	12,5	12,7
5,2	3,2	3,5	3,5	2,8
31	3,9	7,9	590	10,9
2,7	1,2	1,5	53	8,8
5,8	6,7	9,8	15	1
2	13,5	2	13	2,4
7,4	5,2	3,2	8	13
17	1,2	2		

Muertes tras exposición al lipopolisacárido (LPS)

Ratones BALB/c hembra se dosificaron oralmente dos veces al día con vehículo (HPMC al 0,2%), o fármaco a 30 mg/kg/día o 100 mg/kg/día. Los ratones recibieron una inyección de 20 mg/kg de LPS a 30 minutos tras la primera dosis de tratamiento. Se observó su supervivencia durante 72 horas o hasta observar un 80-90% de letalidad. La tabla 4 proporciona los datos de letalidad para un compuesto representativo de la presente invención y un compuesto no cuaternario, 2-(1-propilpiperidin-4-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida.

Tabla 4

Compuesto	0 (mg/kg)	30 (mg/kg)	100 (mg/kg)
2-[(2S)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida	9/10	8/10	4/10*
2-(1-propilpiperidin-4-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida	8/10	8/10	9/10
* Indica la significancia estadística, p < 0,05			

Disminución porcentual en el flujo de células inflamatoria o en los niveles de IL-1 en el ensayo del peritoneo tras exposición a Zymosan

Los compuestos se administraron oralmente antes de una inyección intraperitoneal de zymosan (2 mg/animal). Cuatro horas tras la inyección de zymosan, se lavó la cavidad peritoneal y se analizó el fluido de lavado para determinar el flujo de células y los niveles de IL-1. La tabla 4 proporciona la disminución porcentual del flujo de células y los niveles de IL-1 relativos al control para los compuestos de la presente invención representativos y un compuesto no cuaternario, 2-(1-propilpiperidin-4-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida.

Los datos indican que los compuestos de la presente invención representativos reducen o evitan la inflamación.

Tabla 4

compuesto	0 mg/g		30 mg/kg		100 mg/kg	
	Influjo de células	Nivel de IL-1	Influjo de células	Nivel de IL-1	Influjo de células	Nivel de IL-1
2-[(2R)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	0	0	38%	55%*	64%*	60%*
2-[(2S)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida	0	0	39%	54%*	66%*	65%*
2-(1-propilpiperidin-4-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida	0	0	0	32%	23%	47%*

* Indica la significancia estadística, $p < 0,05$

Como inhibidores de PARP, los compuestos de la presente invención tienen numerosas aplicaciones terapéuticas relacionadas con la lesión isquémica por reperfusión, enfermedades inflamatorias, enfermedades degenerativas, protección de los efectos adversos de los compuestos citotóxicos, y potenciación del tratamiento con citotóxicos contra el cáncer. En particular, los compuestos de la presente invención potencian la radioterapia y la quimioterapia mediante un aumento de la apoptosis de las células cancerosas, limitando el crecimiento tumoral, disminuyendo la metástasis, y prolongando la supervivencia de los animales que tienen tumores. Los compuestos de fórmula (I) pueden tratar la leucemia, cáncer de colon, glioblastomas, linfomas, melanomas, carcinomas de mama, y carcinomas cervicales.

Otras aplicaciones terapéuticas incluyen, pero sin limitación, infección por retrovirus, artritis, gota, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación del SNC, esclerosis múltiple, encefalitis alérgica, sepsis, choque séptico, choque hemorrágico, fibrosis pulmonar, uveítis, diabetes, enfermedad de Parkinson, infarto de miocardio, ictus o tras lesiones neuronales, trasplante de órganos, reperfusión del ojo, reperfusión del riñón, reperfusión del intestino, reperfusión de la musculatura esquelética, toxicidad hepática tras sobredosis con acetaminofeno, toxicidades cardíaca y renal debidas agentes antineoplásicos a base de doxorubicina y platino, y lesiones de la piel secundarias al uso de gas mostaza. (G. Chen y col. Cancer Chemo. Pharmacol. 22 (1988), 303; C. Tiemermann y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94 (1997), 679-683 D. Weltin y col. Int. J. Immunopharmacol. 17 (1995), 265- 271; H. Kroger y col. Inflammation 20 (1996), 203-215; W. Ehrlich y col. Rheumatol. Int. 15 (1995), 171-172; C. Szabo y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998), 3867-3872; S. Cuzzocrea y col. Eur. J. Pharmacol. 342 (1998), 67-76; V. Burkhart y col., Nature Medicine (1999), 5314-19).

Cuando se usan en uno de los anteriores o en otros tratamientos, se puede emplear una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos de la presente invención en forma de ion híbrido o como sal farmacéuticamente aceptable. Por "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la invención se entiende una cantidad suficiente del compuesto para tratar o evitar una enfermedad o trastorno mejorados mediante un inhibidor PARP con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico a cargo del paciente en el ámbito de su criterio clínico. El nivel de dosis eficaz terapéuticamente específico para cualquier paciente concreto dependerá de diferentes factores entre los que se encuentran el trastorno que se va a tratar y la gravedad del mismo, la actividad del compuesto específico usado, la composición específica usada, la edad, peso corporal, salud general, género y dieta del paciente; el momento de administración, la ruta de administración y tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidente con el compuesto específico empleado; y factores análogos bien conocidos en medicina. Por ejemplo, la persona experto en la técnica sabe perfectamente cómo iniciar dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado, e incrementar la dosis gradualmente hasta que se consiga el efecto deseado.

Por "sal farmacéuticamente aceptable" se entienden aquellas sales que, en el ámbito del criterio clínico, se consideren adecuadas para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y estén comprendidas en un relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y la purificación de los compuestos de la presente invención o bien de forma independiente haciendo reaccionar la base libre de un compuesto de la presente invención con un ácido adecuado. Los ácidos representativos incluyen, pero sin limitación los ácidos acético, cítrico, aspártico, benzoico, bencenosulfónico, butírico, fumárico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, láctico, maleico, metanosulfónico, pamoico, pectínico, piválico, propiónico, succínico, tartárico, fósforo, glutámico, y p-toluenosulfónico. Análogamente los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; dialquilsulfatos tales como dimetilsulfato, dietilsulfato, dibutilsulfato y diamilsulfato; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. De esta forma, se obtienen productos solubles en agua o en sustancias orgánicas.

Un compuesto de la presente invención se puede administrar como una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la presente invención combinado con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Un

vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable se refiere a una carga, diluyente, material encapsulante o coadyuvante de formulación que no sean tóxicos, en forma sólida, semisólida o líquida, de cualquier tipo. Las composiciones se pueden administrar parenteralmente, intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, tópicamente (en forma de polvo, pomada, gotas, o parche transdérmico), rectalmente u oralmente. El término "parenteral" tal como se usa en el presente documento se refiere a modos de administración que incluyen inyección intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, cutánea e intraarticular y la perfusión.

Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes del uso. Entre los ejemplos de vehículo, diluyentes, solventes o vehículos acuosos o no acuoso se incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de la misma, aceites vegetales (como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables como oleato de etilo. Se debe mantener la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones pueden también contener coadyuvantes tales como conservantes, agentes mojantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. Se puede garantizar la prevención de la acción de los microorganismos mediante la inclusión de diferentes agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. Puede también ser deseable incluir agentes isotónicos como azúcares, cloruro de sodio, y similares. Al absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede conseguir mediante la inclusión de agentes que retrasen la absorción, como monostearato de aluminio y gelatina.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de liposomas. Como es sabido en la técnica, los liposomas por lo general se derivan de fosfolípidos y otras sustancias lípidas. Los liposomas se forman con cristales líquidos hidratados monolamelares o multilamelares dispersados en un medio acuoso. Se puede usar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes, y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos, y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticas. Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica, Consultar por ejemplo, Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, Nueva York, N.Y. (1976), p. 33 y siguientes.

La dosificación diaria total de las composiciones de la invención a administrar a un ser humano u otro hospedador mamífero en dosis unitarias o divididas puede estar en cantidades, por ejemplo entre 0,0001 y 300 mg/kg de peso corporal diariamente, y más usualmente de 1 a 300 mg/kg de peso corporal. La dosis, entre 0,0001 y 300 mg/kg de peso corporal se puede administrar dos veces al día.

Las abreviaturas que se han usado en la descripción de los ejemplos siguientes son: OBU para 1,8-diazabicyclo [5,4,0]undec-7-eno; OMF para N,N-dimetilformamida OMSO para dimetilsulfóxido; Et₂O para dietil éter; EtOAc para acetato de etilo; EtOH para etanol; HPLC para cromatografía líquida de alta presión; LDA para diisopropilamida de litio; MeOH para metanol; psi para libras por pulgada cuadrada; TFA para ácido trifluoroacético; THF para tetrahidrofurano, y TMS para trimetilsilano.

Los siguientes Ejemplos están previstos como ilustración y no como limitación del alcance de la invención según se ha definido en las reivindicaciones adjuntas. Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante diferentes rutas sintéticas.

Ejemplo 1

2-(2-metilpirrolidin-2-il-1H-bencimidazol-4-carboxamida

Ejemplo 1A

2-metil 2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo

Una solución de 2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo (15,0 g, 57 mmol) y yodometano (7,11 ml, 114 mmol) en THF (100 ml) se trató con NaN(TMS)₂ (solución 1,0 M en THF, 114 ml, 114 mmol) a -75°C en atmósfera de nitrógeno. A continuación, la temperatura del baño refrigerante se aumentó lentamente hasta 20°C durante 1 h y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante otras 3 h. Tras desactivar con agua, la mezcla se acidificó con HCl 2N (~100 ml) y se repartió entre agua (400 ml) y EtOAc (400 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, EtOAc/hexano) para dar el Ejemplo 1A (15,15 g, Rendimiento: 96%). MS (DCI/NH₃) m/z 278 (M+H)⁺.

Ejemplo 1Bácido 1-[(benciloxilcarbonil)-2-metilpirrolidina-2-carboxílico

5 Una solución del Ejemplo 1A (15,15 g, 54,63 mmol) en una mezcla de THF (100 ml) y agua (50 ml) se trató con LiOH.H₂O (4,58 g, 109,26 mmol) en agua (50 ml). Se añadió metanol hasta que se formó una solución transparente (60 ml). Esta solución se calentó a 60°C durante la noche y los solventes orgánicos se eliminaron a vacío. La solución acuosa residual se acidificó con HCl 2N hasta pH 2 y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el Ejemplo 1B como un sólido de color blanco (13,72 g, rendimiento del 95,4%). MS (DCI/NH₃) m/z 264 (M+H)⁺.

Ejemplo 1C2-([2-amino-3-(aminocarbonil)fenil]amino)carbonil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo

15 Una solución del Ejemplo 1B (13,7 g, 52 mmol) en una mezcla de piridina (60 ml) y DMF (60 ml) se trató con 1,1'-carbonyldiimidazol (9,27 g, 57,2 mmol) a 45°C durante 2 h. Se añadió clorhidrato de 2,3-diamino-benzamida (11,66 g, 52 mmol), que se había sintetizado como se ha descrito en la solicitud de patente W00026192 anterior y la mezcla se agitó a ta durante la noche. Tras concentrar a vacío, el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa diluida de bicarbonato de sodio. El material sólido ligeramente amarillento se recogió por filtración, se lavó con agua y acetato de etilo, y se secó para dar el Ejemplo 1C (16,26 g). La extracción de la fase acuosa con acetato de etilo seguido por concentración, filtración y lavado con agua-EtOAc, proporcionó 1,03 g más del Ejemplo 1C. Rendimiento combinado: 84%. MS (APCI) m/z 397 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 1D2-[4-(aminocarbonil)-1H-bencimidazol-2-il]-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo

30 Una suspensión del Ejemplo 1C (17,28 g, 43,6 mmol) en ácido acético (180 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Tras enfriar, la solución se concentró y el aceite residual se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 3-15 % CH₃OH en EtOAc/hexano 2:1) para dar el Ejemplo 10 (16,42 g, Rendimiento: 99%). MS (APCI) m/z 379 (M+H)⁺.

Ejemplo 1E2-(2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

40 Una solución del Ejemplo 1D (15,0 g, 40 mmol) en metanol (250 ml) se trató con Pd/C al 10% (2,8 g) bajo 60 psi (413,4 kPa) de hidrógeno durante la noche. El material sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró. El sólido residual se recristalizó en metanol para dar 7,768 g del Ejemplo 1E como base libre. La sal de bisclorhidrato se preparó disolviendo la base libre en metanol caliente y tratando con 2 equivalentes de HCl en éter (10,09 g). MS (APCI) m/z 245 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, D₂O): δ 1,92 (s, 3 H), 2,00-2,09 (m, 1 H), 2,21-2,29 (m, 1 H), 2,35-2,41 (m, 1 H), 2,52-2,57 (m, 1 H), 3,54-3,65 (m, 2 H), 7,31 (t, J=7,93 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J=8,24, 0,92 Hz, 1 H), 7,72 (dd, J=7,63, 0,92 Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₃H₁₆N₄O·2 HCl: C, 49,22; H, 5,72; N, 17,66. Encontrado: C, 49,30; H, 5,60; N, 17,39.

Ejemplo 32-[(2R)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamidaEjemplo 3A(2R)-2-[4-(aminocarbonil)-1H-bencimidazol-2-il]-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo

55 El Ejemplo 10 (1,05 g, 2,8 mmol) se resolvió en HPLC quiral (Chiralcel OD, 80/10/10 hexano/EtOH/MeOH). Se recogió el pico que se eluyó más rápidamente y se concentró para dar el Ejemplo 3A (99,4% e.e., 500 mg). MS (APCI) m/z 379 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 3B2-[(2R)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

65 Una solución del Ejemplo 3A (500 mg, 1,32 mmol) en metanol (10 ml) se trató con Pd/C al 10% (150 mg) bajo atmósfera de hidrógeno durante la noche (globo). El material sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró.

El sólido residual se purificó adicionalmente mediante HPLC (Zorbax C-18, CH₃CN/H₂O/ TFA al 0,1%) y se convirtió en la sal de bisclorhidrato para dar el Ejemplo 4 (254 mg). La cristalización simultánea de la base libre con 1 equivalente de ácido L-tartárico en metanol dio un monocristal adecuado para estudio por rayos X. La estructura con el ácido L-tartárico se asignó a la configuración R. MS (APCI) m/z 245 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, D₂O): 02,00 (s, 3 H), 2,10-2,19 (m, 1 H), 2,30-2,39 (m, 1 H), 2,45-2,51 (m, 1 H), 2,61-2,66 (m, 1 H), 3,64-3,73 (m, 2 H), 7,40 (t, J=7,95 Hz, 1 H), 7,77 (d, J=8,11 Hz, 1 H), 7,80 (d, J=7,49 Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₃H₁₆N₄O·2 HCl: C, 49,22; H, 5,72; N, 17,66. Encontrado: C, 49,10; H, 5,52; N, 17,61.

Ejemplo 4 (A-861696)

2-[(2S)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El Ejemplo 4 se preparó como en el Ejemplo 3 pos separación quiral del Ejemplo 1D seguido por hidrogenación. MS (APCI) m/z 245 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, D₂O): δ 1,99 (s, 3 H), 2,09-2,19 (m, 1 H), 2,30-2,38 (m, 1 H), 2,44-2,50 (m, 1 H), 2,61-2,66 (m, 1 H), 3,63-3,73 (m, 2 H), 7,40 (t, J=7,95 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J=8,11, 0,94 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J=7,80, 0,94 Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₃H₁₆N₄O·2 HCl: C, 49,22; H, 5,72; N, 17,66. Encontrado: C, 49,27; H, 5,60; N, 17,61.

Ejemplo 5

2-(1,2-dimetilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

Una solución de la base libre del Ejemplo 1E (300 mg, 1,22 mmol) en metanol (20 ml) se trató con formaldehído (37 % en peso en agua, 228 µl, 3,07 mmol) a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se añadió cianoborohidruro de sodio (193 mg, 3,07 mmol) y la solución se agitó a rt for 3 h. Tras concentración a presión reducida, el residuo se disolvió en una mezcla de ácido trifluoroacético y agua y se purificó mediante HPLC (Zorbax C-8, TFA al 0,1%/CH₃CN/H₂O). El compuesto del título en forma de sal de TFA se convirtió en su sal de clorhidrato disolviendo en metanol y tratando con HCl en éter (317 mg, 91 %). MS (APCI) m/z 259 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 1,94 (s, 3 H), 2,25-2,43 (m, 2 H), 2,49-2,56 (m, 1 H), 2,61-2,68 (m, 1 H), 2,91 (br s, 3 H), 3,49-3,61 (m, 1 H), 3,79-3,99 (m, 1 H), 7,40 (t, J=7,98 Hz, 1 H), 7,76 (d, J=8,29 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=7,67 Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₄H₁₈N₄O·1,7 HCl: C, 52,50; H, 6,20; N, 17,49. Encontrado: C, 52,37; H, 6,10; N, 17,42.

Ejemplo 6

2-(1-etil-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5, sustituyendo acetaldehído por formaldehído. MS (APCI) m/z 273 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, 020): δ 1,26-1,36 (m, 3 H), 1,93 (br s, 3 H), 2,32-2,44 (m, 2 H), 2,45-2,56 (m, 2 H), 3,19-3,27 (m, 1 H), 3,41-3,52 (m, 1 H), 3,64-3,72 (m, 1 H), 3,98-4,09 (m, 1 H), 7,43 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,80 (d, J=7,98 Hz, 1 H), 7,86 (d, J=7,36 Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₅H₂₀N₄O·2 HCl: C, 52,18; H, 6,42; N, 16,23. Encontrado: C, 52,47; H, 6,44; N, 16,69.

Ejemplo 7

2-(2-metil-1-propilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5, sustituyendo propionaldehído por formaldehído. MS (APCI) m/z 287 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, 020): 00,94 (t, J=7,36 Hz, 3 H), 1,64-1,81 (m, 3H), 1,94 (s, 3 H), 2,29-2,45 (m, 2 H), 2,48-2,57 (m, 2 H), 3,10-3,19 (m, 1 H), 3,47-3,62 (m, 1 H), 3,91-4,06 (m, 1 H), 7,42 (t, J=7,98 Hz, 1 H), 7,79 (d, J=7,98 Hz, 1 H), 7,85 (d, J=7,67 Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₆H₂₂N₄O·2,5 HCl: C, 50,90; H, 6,54; N, 14,84. Encontrado: C, 50,86; H, 6,80; N, 14,67.

Ejemplo 8

2-(1-isopropil-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5, sustituyendo acetona por formaldehído. MS (APCI) m/z 287 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, 020): 0 0,89 (d, J=4,91 HZ, 3 H), 1,42 (br s, 3 H), 2,01 (br s, 3 H), 2,34 (m, 2 H), 2,43-2,53 (m, 1 H), 2,55-2,65 (m, 1 H), 3,54-3,63 (m, 1 H), 3,71 (m, 1 H), 3,97-4,07 (m, 1 H), 7,43 (t, J=7,67 Hz, 1 H), 7,81 (d, J=7,98 Hz, 1 H), 7,87 (d, J=7,67 Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₆H₂₂N₄O·2,7 HCl: C, 49,94; H, 6,47; N, 14,56. Encontrado: C, 50,00; H, 6,30; N, 13,69.

Ejemplo 9

2-(1-ciclobutil-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5, sustituyendo ciclobutanona por formaldehído. MS (APCI) m/z 299 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, 020): δ 1,60-1,70 (m, 3 H), 1,78-1,84 (m, 1 H), 1,97 (br s, 3 H), 2,08-2,16 (m, 1 H), 2,24-2,38 (m, 3 H), 2,45 (ddd, J=13,50, 6,75, 6,75 Hz, 1 H), 2,85 (q, J=8,90 Hz, 1 H), 3,44-3,53 (m, 1 H), 3,69-3,85 (m, 2 H), 7,43 (t, J=7,98 Hz, 1 H), 7,79 (d, J=7,98 Hz, 1 H), 7,86 (d, J=7,67 Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₇H₂₂N₄O·2,8 HCl: C, 50,99; H, 6,24; N, 13,99. Encontrado: C, 51,00; H, 6,40; N, 13,52.

Ejemplo 10

2-(3-metilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

Ejemplo 10A

1-bencil 3-metil 3-metilpirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo

Una solución de 3-metil pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo (4,0 g, 15,2 mmol) y yodometano (2,0 ml) en THF (50 ml) se trató con NaN(TMS)₂ en THF (1,0 M, 32 ml, 32 mmol) a -70°C en atmósfera de nitrógeno. La temperatura del baño refrigerante se subió lentamente hasta -20 °C durante 1 h y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h más. Tras desactivar con agua, la mezcla se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna para dar el Ejemplo 10A (4,1 g, 97%). MS (OCI/NH₃) m/z 278 (M+H)⁺.

Ejemplo 10B

ácido 1-[(benciloxi)carbonil]-3-metilpirrolidina-3-carboxílico

Una solución del Ejemplo 10A (4,1 g, 14,8 mmol) en una mezcla de THF (20 ml) y agua (30 ml) se trató con LiOH·H₂O (0,93 g, 22,2 mmol) en agua (10 ml). Se añadió metanol hasta que se formó una solución transparente (20 ml). Esta solución se calentó a 60°C durante la noche y los solventes orgánicos se eliminaron a vacío. La solución acuosa residual se acidificó con HCl 2N hasta pH 2 y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el Ejemplo 10B como un sólido de color blanco (3,8 g, rendimiento del 97%). MS (DCI/NH₃) m/z 264 (M+H)⁺.

Ejemplo 10C

3-([2-amino-3-(aminocarbonil)fenil]amino)carbonil-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo

Una solución del Ejemplo 10B (1,0 g, 3,8 mmol) en una mezcla de piridina (10 ml) y DMF (10 ml) se trató con 1,1'-carbonyldiimidazol (0,74 g, 4,6 mmol) a 45 °C durante 2 h. Se añadió clorhidrato de 2,3-diamino-benzamida (0,9 g, 3,8 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. Tras concentrar a vacío, el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa diluida de bicarbonato de sodio. El material sólido formado ligeramente amarillento se recogió por filtración, se lavó con agua y acetato de etilo, y se secó para dar el Ejemplo 10C (1,2 g). Rendimiento: 80%. MS (APCI) m/z 397 (M+H)⁺.

Ejemplo 10D

3-[4-(aminocarbonil) 1H-bencimidazol-2il]-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo

Una suspensión del Ejemplo 10C (1,2 g, 3,0 mmol) en ácido acético (50 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Tras enfriar, la solución se concentró y el aceite residual se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna para dar el Ejemplo 10D (1,1 g, Rendimiento: 99%). MS (APCI) m/z 379 (M+H)⁺.

Ejemplo 10E

2-(3-metilpirrolidi n-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

Una solución del Ejemplo 10D (1,1 g, 2,9 mmol) en metanol (50 ml) se trató con Pd/C al 10% (100 mg) bajo atmósfera de hidrógeno durante la noche. El material sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró. El sólido residual se recrystalizó en metanol para dar 0,5 g del Ejemplo 10E. Rendimiento: 71%. MS (APCI) m/z 245 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CDO₃D): δ 1,73 (s, 3 H), 2,29-2,36 (m, 1 H), 2,69-2,76 (m, 1 H), 3,40-3,48 (m, 2 H), 3,55-3,62 (m, 1 H), 4,21 (d, J=11,90 Hz, 1 H), 7,38 (t, J=7,78 Hz, 1 H), 7,73 (d, J=7,93 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=6,71 Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₃H₁₆N₄O·2,0 TFA: C, 45,29; H, 4,04; N, 13,20. Encontrado: C, 45,14; H, 3,99; N, 12,55.

Ejemplo 11

2-(3-metil-1-propilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

Una solución de la base libre del Ejemplo 10E (70 mg, 0,3 mmol) en metanol (5 ml) se trató con propionaldehído (25 mg, 0,4 mmol) a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (254 mg, 1,2 mmol) y la solución se agitó a rt por 3 h. Tras concentrar a vacío, el residuo se separó mediante HPLC (Zorbax C-8, TFA al 0,1%/CH₃CN/H₂O) para dar 55 mg del producto deseado. Rendimiento: 35%. MS (APCI) m/z 287 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): 00,89 (t, J=7,33 Hz, 2 H), 1,60 (s, 3 H), 1,63-1,77 (m, 2 H), 2,12-2,40 (m, 1 H), 2,59-2,73 (m, 1 H), 3,03-3,40 (m, 5 H), 3,69 (s, 1 H), 3,96-4,50 (m, 1 H), 7,21 (t, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H); Anál. calc. para C₁₆H₂₂N₄O·2,0 TFA: C, 46,70; H, 4,70; N, 10,89. Encontrado: C, 46,89; H, 4,68; N, 10,98.

Ejemplo 12

2-[1-(ciclopropilmetil)-3-metilpirrolidin-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11, sustituyendo ciclopropilacetadehído por propionaldehído. MS (APCI) m/z 299 (M+H)⁺;

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): 0 0,43-0,52 (m, 2 H), 0,77 (d, J=7,18 Hz, 2 H), 1,13-1,24 (m, 2 H), 1,76 (s, 3 H), 2,30-2,56 (m, J=21,53 Hz, 1 H), 2,77-2,89 (m, 1 H), 3,23 (s, 2 H), 3,30-3,59 (m, 1 H), 3,79-3,97 (m, 1 H), 4,15-4,73 (m, 5 J=218,06 Hz, 1 H), 7,37 (t, J=7,96 Hz, 1 H), 7,73 (d, J=8,11 Hz, 1 H), 7,92 (d, J=7,80 Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₇H₂₂N₄O·2 TFA: C, 47,91; H, 4,60; N, 10,64. Encontrado: C, 47,88; H, 6,40; N, 10,23.

Ejemplo 13

2-(1-isobutil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11, sustituyendo 2-metilpropanal por propionaldehído. MS (APCI) m/z 301 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,08 (d, J=6,55 Hz, 6 H), 1,08-1,17 (m, 1 H), 1,78 (s, 3 H), 2,09-2,23 (m, 1 H), 2,27-2,54 (m, 1 H), 2,68-2,85 (m, 1 H), 3,12-3,24 (m, 2 H), 3,28-3,57 (m, 1 H), 3,72-3,95 (m, 1 H), 4,20-4,70 (m, 1 H), 7,34-7,40 (m, 1 H), 7,72 (d, J=8,11 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=7,18 Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₇H₂₄N₄O·2,5 TFA: C, 45,92; H, 4,55; N, 9,74. Encontrado: C, 46,39; H, 4,67; N, 10,03.

Ejemplo 14

2-(1-isopropil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 sustituyendo acetona por propionaldehído. MS (APCI) m/z 287 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CDO₃D): δ 1,43 (d, J=5,93 Hz, 6 H), 1,78(s, 3 H), 2,29-2,48 (m, J=34,94 Hz, 1 H), 2,72-2,91 (m, 1 H), 3,33-3,66 (m, 3 H), 3,69-3,92 (m, 1 H), 4,17-4,57 (m, J=121,98 Hz, 1 H), 7,37 (t, J=7,80 Hz, 1 H), 7,73 (d, J=7,80 Hz, 1 H), 7,92 (d, J=7,18 Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₆H₂₂N₄O·2,4 TFA: C, 45,03; H, 4,53; N, 10,50. Encontrado: C, 45,49; H, 4,50; N, 10,41,

Ejemplo 15

2-(1-ciclobutil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 sustituyendo ciclobutanona por propionaldehído. MS (APCI) m/z 299 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CDO₃D): δ 1,73 (s, 3 H), 1,82-2,01 (m, 2 H), 2,18-2,33 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,75-2,85 (m, 1 H), 3,14-3,26 (m, J=1,53 Hz, 1 H), 3,33-3,69 (m, 1 H), 3,69-3,84 (m, 1 H), 3,92-4,01 (m,1 H), 4,04-4,54 (m, 1 H), 7,37 (t, J=7,78 Hz, 1 H), 7,72 (d, J=7,93 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=7,32 Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₇H₂₂N₄O·1,7 TFA: C, 50,21; H, 4,85; N, 11,71, Encontrado: C, 51,16; H, 4,97; N, 11,62.

Ejemplo 16

2-(1-ciclopentil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11, sustituyendo ciclopentanona por propionaldehído. MS (APCI) m/z 313 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CDO₃D): δ 1,73 (s, 3 H), 1,61-1,94 (m, 7 H), 2,20 (s, 2 H), 2,29-2,54 (m, J=58,59 Hz, 1 H), 2,74-2,96 (m, 1 H), 3,28-3,63 (m, 3 H), 3,67-3,95 (m, 3 H), 4,16-4,63 (m, J=160,20 Hz, 1 H), 7,37 (t, J=7,93 Hz, 1 H), 7,73 (d, J=7,93 Hz, 1 H), 7,92 (d, J=6,71 Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₈H₂₄N₄O·1,7 TFA: C, 50,22; H, 5,12; N, 11,38. Encontrado: C, 51,48; H, 5,12; N, 11,01,

Ejemplo 17

2-(1-ciclohexil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11, sustituyendo ciclohexanona por propionaldehído. MS (APCI) m/z 327 (M+H)⁺; RMN ¹H . (500 MHz, CDO₃D): δ 1,73 (s, 3 H), 1,25 (t, J=12,36 Hz, 1 H), 1,30-1,57 (m, 4 H), 1,68-1,81 (m, 4 H), 1,84-2,02 (m, 2 H), 2,11-2,52 (m, 3 H), 2,80 (s, 1 H), 3,21-3,48 (m, 2 H), 3,49-3,78 (m, J=8,24 Hz, 1 H), 3,72-3,89 (m, 1 H), 4,24-4,59 (m, J=113,36, 11,14 Hz, 1 H), 7,37 (t, J=7,78 Hz, 1 H), 7,73 (d, J=7,93 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H); Anál. calc. para C₁₉H₂₅N₄O·1,7: C, 52,28; H, 5,18; N, 11,08. Encontrado: C, 52,08; H, 5,32; N, 11,59.

Ejemplo 18

10 2-(3-metil-1-tetrahydro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 sustituyendo tetrahydro-4H-piran-4-ona por propionaldehído. MS (APCI) m/z 329 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CDO₃D): δ 1,75 (s, 3 H), 1,74-1,89 (m, 2 H), 2,04-2,21 (m, J=11,54 Hz, 2 H), 2,31-2,48 (m, 1 H), 2,75-2,93 (m, 1 H), 3,39-3,50 (m, 3 H), 3,49-3,60 (m, 2 H), 3,61-3,90 (m, 1 H), 4,06 (d, 2 H), 4,26-4,59 (m, 1 H), 7,37 (t, J=7,80 Hz, 1 H), 7,73 (d, J=7,80 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=7,49 Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₈H₂₄N₄O·2,1,7 TFA: C, 41,13; H, 5,28; N, 11,29. Encontrado: C, 41,58; H, 5,30; N, 11,55.

Ejemplo 19

20 2-[3-metil-1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11, sustituyendo isonicotinaldehído por propionaldehído. MS (APCI) m/z 336 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CDO₃D): DELTA 1,78 (s, 3 H), 2,34-2,48 (m, 1 H), 2,66-2,79 (m, 1 H), 3,34-3,49 (m, 2 H), 3,49-3,60 (m, 1 H), 4,16 (d, 1 H), 4,60 (dd, 2 H), 7,47 (t, 1 H), 7,80 (d, J=7,32 Hz, 1 H), 7,96 (d, J=7,63 Hz, 1 H), 8,12 (d, J=6,41 HZ, 2 H), 8,86 (d, J=6,41 Hz, 2 H); Anál. calc. para C₁₉H₂₁N₅O·2TFA: C, 49,03; H, 4,11; N, 12,43. Encontrado: C, 49,54; H, 4,08; N, 11,97.

Ejemplo 20

30 2-[3-metil-1-(2-feniletilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 sustituyendo fenilacetaldehído por propionaldehído. MS (APCI) m/z 349 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDO₃D): DELTA 1,75 (s, 3 H), 2,44 (s, 1 H), 2,75-2,89 (m, 1 H), 3,02-3,17 (m, 2 H), 3,50-3,64 (m, 3 H), 3,78 (s, 2 H), 4,37-4,80 (m, 1 H), 7,23-7,42 (m, 6 H), 7,72 (d, J=7,98 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=7,67 Hz, 1 H).

Ejemplo 21

40 2-[3-metil-1-(1-metil-3-fenilpropil)pirrolidin-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 sustituyendo 4-fenilbutan-2-ona por propionaldehído. MS (APCI) m/z 377 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDO₃D): DELTA 1,50 (d, J=6,44 Hz, 3 H), 1,72 (d, J=2,76 Hz, 3 H), 1,83-2,00 (m, 1 H), 2,13-2,26 (m, 1 H), 2,27-2,45 (m, 1 H), 2,60-2,71 (m, 1 H), 2,73-2,91 (m, 2 H), 3,35-3,48 (m, 2 H), 3,49-3,86 (m, 2 H), 4,16-4,56 (m, 1 H), 7,15-7,33 (m, 5 H), 7,36 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,72 (d, J=7,98 Hz, 1 H), 7,92 (d, J=7,06 Hz, 1 H).

Ejemplo 22

50 3 2-(2-metilazetidina-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

Ejemplo 22A

azetidina-1,2-dicarboxilato de dibencilo

55 Una suspensión de azetidina-2-carboxilato de bencilo (4,0 g, 21 mmol) y carbonato de potasio (5 g, 36 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (25 ml) y agua (30 ml) se trató con cloroformiato de bencilo (3 ml, 21 mmol) a temperatura ambiente por 6 horas. Se añadió piperazina (5 gotas) y la mezcla se agitó 0,5 horas más. Los volátiles orgánicos se eliminaron a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución HCl 2N. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. La eliminación de los solventes dio el Ejemplo 22A (6,8 g, Rendimiento: 96%). MS (DCI/NH₃) m/z 278 (M+H)⁺.

Ejemplo 22B

65 2-metilazetidina-1,2-dicarboxilato de dibencilo

Una solución del Ejemplo 22A (325 mg, 1 mmol) y yodometano (0,12 ml, 2,0 mmol) en THF (5 ml) se trató con $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ en THF (1,0 M, 2 ml, 2,0 mmol) a -70°C en atmósfera de nitrógeno. La temperatura del baño refrigerante se subió lentamente hasta -20°C durante 1 h y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h más. Tras desactivar con agua, la mezcla se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna para dar el Ejemplo 228. (250 mg, rendimiento del 77%). MS (DCI/ NH_3) m/z 340 (M+H)⁺.

Ejemplo 22C

ácido 1-[(benciloxilcarbonil]-2-metilazetidina-2-carboxílico

Una solución del Ejemplo 22B (339 mg, 1,0 mmol) en una mezcla de THF (5 ml) y agua (3 ml) se trató con $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (84 mg, 2,0 mmol) en agua (3 ml). Se añadió metanol hasta que se formó una solución transparente (1 ml). Esta solución se calentó a 60°C durante la noche y los solventes orgánicos se eliminaron a vacío. La solución acuosa residual se acidificó con HCl 2N hasta pH 2 y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para dar el Ejemplo 22C (310 mg, rendimiento del 88%). MS (DCI/ NH_3) m/z 250 (M+H)⁺.

Ejemplo 22D

2-([2-amino-3-(aminocarbonil)fenil]amino)carbonil]-2-metilazetidina-1-carboxilato de bencilo

Una solución del Ejemplo 22C (1,67 g, 6,55 mmol) en una mezcla de piridina (15 ml) y DMF (15 ml) se trató con 1,1'-carbonyldiimidazol (1,27 g, 7,86 mmol) a 45°C durante 2 h. Se añadió clorhidrato de 2,3-diamino-benzamida (1,47 g, 6,55 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. Tras concentrar a vacío, el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa diluida de bicarbonato de sodio. The el material sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y acetato de etilo, y se secó para dar el Ejemplo 22D (1,88 g). Rendimiento: 75%. MS (APCI) m/z 383 (M+H)⁺.

Ejemplo 22E

2-[4-faminocarbonil]-1H-bencimidazol-2-il]-2-metilazetidina-1-carboxilato de bencilo

Una suspensión del Ejemplo 22D (1,88 g, 4,9 mmol) en ácido acético (50 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Tras enfriar, la solución se concentró y el aceite residual se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna para dar el Ejemplo 22E (350 mg, Rendimiento: 22%). MS (APCI) m/z 365 (M+H)⁺.

Ejemplo 22F

2-(2-metilazetidín-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

Una solución del Ejemplo 22E (0,35 g, 1,0 mmol) en metanol (5 ml) se trató con Pd/C al 10% (8 mg) bajo atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar un sólido que se recristalizó en metanol para dar 0,21 g del Ejemplo 22F. Rendimiento: 93%. MS (APCI) m/z 231 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,81 (s, 3 H), 2,36-2,44 (m, 2 H), 2,88-2,99 (m, 1 H), 3,00-3,12 (m, 1 H), 7,40 (t, $J=7,67$ Hz, 1 H), 7,77 (d, $J=8,29$ Hz, 1 H), 7,95 (d, $J=7,67$ Hz, 1 H).

Ejemplo 23

2-(1-isopropil-2-metilazetidín-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 sustituyendo el Ejemplo 22F por el Ejemplo 10E y acetona por propionaldehído. MS (APCI) m/z 305 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD_3OD): δ 1,30 (d, $J=6,55$, 6 H), 1,81 (s, 3 H), 2,30-2,56 (m, 2 H), 2,92-3,06 (m, 1 H), 3,08-3,23 (m, 1 H), 3,33-3,50 (m, 1 H), 7,40 (t, $J=7,80$ Hz, 1 H), 7,77 (d, $J=8,11$ Hz, 1 H), 7,94 (d, 1 H).

Ejemplo 24

2-(1-ciclobutil-2-metilazetidín-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 sustituyendo el Ejemplo 22F por el Ejemplo 10E y ciclobutanona por propionaldehído. MS (APCI) m/z 317 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD_3OD): δ 1,79 (s, 3 H), 1,84-1,95 (m, 2 H), 2,09-2,21 (m, 2 H), 2,24-2,34 (m, 2 H), 2,35-2,46 (m, 2 H), 2,82-2,92 (m, 1 H), 2,99-3,08 (m, 1 H), 3,70-3,80 (m, 1 H), 7,40 (t, 1 H), 7,76 (d, $J=6,86$ Hz, 1 H), 7,94 (d, $J=7,49$ Hz, 1 H).

Ejemplo 252-(1-ciclopentil-2-metilazetidín-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 sustituyendo el Ejemplo 22F por el Ejemplo 10E y ciclopentanona por propionaldehído. MS (DCI) m/z 299 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CDO₃D): δ 1,57-1,69 (m, 3 H), 1,75-1,82 (m, 2 H), 1,81 (s, 3 H), 2,03-2,12 (m, 2 H), 2,41-2,49 (m, 2 H), 2,95-3,01 (m, 1 H), 3,13-3,19 (m, 1 H), 3,30-3,32 (m, 1 H), 3,51-3,58 (m, 1 H), 7,42 (t, J=7,96 Hz, 1 H), 7,78 (d, J=8,11 Hz, 1 H), 7,95 (d, J=7,80 Hz, 1 H).

10

Ejemplo 262-(1-ciclohexil-2-metilazetidín-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 sustituyendo el Ejemplo 22F por el Ejemplo 10E y ciclohexanona por propionaldehído. MS (APCI) m/z 345 (N₄+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CDO₃D): δ 1,14-1,25 (m, 1 H), 1,26-1,39 (m, 4 H), 1,69 (d, J=12,79 Hz, 1 H), 1,81 (s, 3 H), 1,82-1,90 (m, 2 H), 2,05 (s, 2 H), 2,34-2,50 (m, 2 H), 2,94-3,09 (m, 2 H), 3,11-3,23 (m, 1 H), 7,41 (t, J=7,80 Hz, 1 H), 7,78 (d, J=8,11 Hz, 1 H), 7,95 (d, J=7,80 Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₈H₂₄N₄O·2,8 TFA: C, 45,55; H, 4,32; N, 9,24. Encontrado: C, 45,15; H, 4,82; N, 8,87.

20

Ejemplo 272-(3-metilazetidín-3-yl)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

25

Ejemplo 27Aácido 1-[(benciloxi)carbonil]azetidina-3-carboxílico

30 Una suspensión de ácido azetidina-3-carboxílico (2,5 g, 24,75 mmol) y carbonato de potasio (4,0 g) en una mezcla de 1,4-dioxano (25 ml) y agua (50 ml) se trató con cloroformiato de bencilo (4,0 ml, 27,23 mmol) a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió piperazina (5 gotas) y la mezcla se agitó durante 0,5 h más. Los volátiles orgánicos se eliminaron y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución HCl 2N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró para dar el Ejemplo 27A (4,8g, Rendimiento: 83%). MS (DCI/NH₃) m/z 236 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 27B3-metil azetidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo

40

Una solución del Ejemplo 27A (4,8 g, 20,3 mmol) en éter (100 ml) se trató con diazometano (100 ml en éter, 60 mmol) a temperatura ambiente durante 4 horas. La eliminación de los volátiles dio el Ejemplo 27B (4,8 g Rendimiento: 98%). MS (DCI/NH₃) m/z 250 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 27C3-metil 3-metilazetidina-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo

50 Una solución del Ejemplo 27B (250 mg, 1 mmol) y yodometano (0,12 ml, 2,0 mmol) en THF (5 ml) se trató con NaN(TMS)₂ en THF (1,0 M, 2 ml, 2,0 mmol) a -70°C en atmósfera de nitrógeno. La temperatura del baño refrigerante se subió lentamente hasta -20°C durante 1 h y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h más. Tras desactivar con agua, la mezcla se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea para dar el Ejemplo 27C (220 mg, rendimiento del 85%). MS (DCI/NH₃) m/z 264 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 27Dácido 1-[(benciloxi)carbonil]azetidina-3-carboxílico

60 Una solución del Ejemplo 27C (2,6 g, 10,0 mmol) en una mezcla de TH F (20 ml) y agua (10 ml) se trató con LiOH·H₂O (830 mg, 20,0 mmol) en agua (5 ml). Se añadió metanol hasta que se formó una solución transparente (1 ml). Esta solución se calentó a 60°C durante la noche y los solventes orgánicos se eliminaron a vacío. La solución acuosa residual se acidificó con HCl 2N hasta pH 2 y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el Ejemplo 27D (2,3 g, rendimiento del 90%). MS (DCI/NH₃) m/z 235 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 27E3-([2-amino-3-(aminocarbonil)fenil]amino)carbonil)-3-metilazetidina-1-carboxilato de bencilo

5 Una solución del Ejemplo 27D (250 mg, 1,0 mmol) en una mezcla de piridina (5 ml) y DMF (5 ml) se trató con 1,1'-
 carbonildiimidazol (194 mg, 1,2 mmol) a 45°C durante 2 h. Se añadió clorhidrato de 2,3-diamino-benzamida (224 mg,
 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. Tras concentrar a vacío, el residuo se repartió entre acetato de
 etilo y solución acuosa diluida de bicarbonato de sodio. El material sólido ligeramente amarillento formado se recogió
 10 por filtración, se lavó con agua y acetato de etilo, y se secó para dar el Ejemplo 27E (270 mg). Rendimiento: 71%.
 MS (APCI) m/z 383 (M+H)⁺.

Ejemplo 27F3-[4-(aminocarbonil)-1H-bencimidazol-2-il]-3-metilazetidina-1-carboxilato de bencilo

15 Una suspensión del Ejemplo 27E (280 mg, 0,73 mmol) en ácido acético (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Tras
 enfriar, la solución se concentró y el aceite residual se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa de
 bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó mediante
 20 cromatografía instantánea en columna para dar el Ejemplo 27F (250 mg, Rendimiento: 96%). MS (APCI) m/z 365
 (M+H)⁺.

Ejemplo 27G2-(3-metilazetidín-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

25 Una solución del Ejemplo 27F (0,25 g, 0,7 mmol) en metanol (5 ml) se trató con Pd/C al 10% (8 mg) bajo atmósfera
 de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar un sólido que se recristalizó en
 metanol para dar 0,110 g del Ejemplo 27G. Rendimiento: 69%. MS (APCI) m/z 231 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz,
 30 CDO₃D): DELTA1,91 (br s, 3 H), 4,22 (d, J=11,54 Hz, 2 H), 4,69 (d, J=11,54 Hz, 2 H), 7,39 (t, J=7,80 Hz, 1 H), 7,74
 (d, J=8,11 Hz, 1 H), 7,95 (d, J=7,49 Hz, 1 H).

Ejemplo 282-(3-metil-I-propilazetidín-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 sustituyendo el Ejemplo 27G por
 el Ejemplo 10E. MS (APCI) m/z 273 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDO₃D): DELTA1,02 (t, J=7,52 Hz, 3 H), 1,59-1,73
 (m, 2 H), 1,92 (s, 3 H), 3,25-3,31 (m, 2 H), 4,28-4,46 (m, 2 H), 4,63-4,80 (m, 2 H), 7,39 (t, J=7,98 Hz, 1H), 7,75 (d,
 40 J=7,06 Hz, 1 H), 7,95 (d, J=7,67 Hz, 1 H).

Ejemplo 292-[1-(ciclopropilmetil)-3-metilazetidín-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 sustituyendo el Ejemplo 27G por
 el Ejemplo 10E y ciclopropanocarbaldehído por propionaldehído. MS (APCI) m/z 285 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz,
 CDO₃D): DELTA0,40-0,48 (m, 2 H), 0,67-0,76 (m, 2 H), 1,02-1,14 (m, J=7,49 Hz, 1 H), 1,81-2,05 (m, 4 H), 3,24 (d,
 J=7,18 Hz, 2 H), 4,31-4,49 (m, 2 H), 4,68-4,94 (m, 1 H), 7,39 (t, 1 H), 7,75 (d, J=8,11 Hz, 1 H), 7,95 (d, J=7,49 Hz, 1
 50 H); Anál. calc. para C₁₆H₂₀N₄O·1,8 TFA: C, 49,14; H, 4,56; N, 12,06. Encontrado: C, 48,80; H, 4,75; N, 11,83.

Ejemplo 302-(1-isobutil-3-metilazetidín-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 sustituyendo el Ejemplo 27G por
 el Ejemplo 10E y 2-metilpropionaldehído por propionaldehído. MS (APCI) m/z 287 (M+H)⁺; ¹HNM R (400 MHz,
 CDO₃D): δ 1,03 (d, J=6,75 Hz, 6 H), 1,92 (brs, 3 H), 1,96-2,10 (m, 1 H), 3,23 (d, J=7,36 Hz, 2 H), 4,34-4,52 (m, 2 H),
 4,68-4,82 (m, 2 H), 7,39 (t, J=7,98 Hz, 1 H), 7,75 (d, J=7,98 Hz, 1 H), 7,95 (d, J=7,06 Hz, 1 H); Anál. calc. para
 60 C₁₆H₂₂N₄O·2,4 TFA: C, 45,03; H, 4,53; N, 10,50. Encontrado: C, 45,52; H, 4,72; N, 10,40.

Ejemplo 312-(1-ciclobutil-3-metilazetidín-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 sustituyendo el Ejemplo 27G por
 el Ejemplo 10E y ciclobutanona por propionaldehído. MS (APCI) m/z 285 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CDO₃D): δ

1,83-2,01 (m, 4 H), 2,14-2,26 (m, 2 H), 2,28-2,42 (m, 2 H), 4,07-4,14 (m, 2 H), 4,30 (d, $J=9,36$ Hz, 2 H), 4,59-4,83 (m, 2 H), 7,38 (t, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,95 (d, $J=7,49$ Hz, 1 H).

Ejemplo 32

5

2-(1-ciclopentil-3-metilazetidín-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 10E y ciclopentanona por propionaldehído. MS (APCI) m/z 299 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃O₂D): δ 1,57-1,66 (m, 1 H), 1,67-1,76 (m, 2 H), 1,76-1,85 (m, 2 H), 1,86-2,00 (m, 3 H), 2,05-2,17 (m, 2 H), 3,90-3,97 (m, 1 H), 4,31-4,44 (m, 2 H), 4,63-4,79 (m, 2 H), 7,39 (t, $J=7,95$ Hz, 1 H), 7,75 (d, $J=7,80$ Hz, 1 H), 7,95 (d, $J=7,80$ Hz, 1 H).

Ejemplo 33

2-(1-ciclohexil-3-metilazetidín-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 10E y ciclohexanona por propionaldehído. MS (APCI) m/z 313 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃O₂D): δ 1,22 (t, $J=12,43$ Hz, 3 H), 1,29-1,44 (m, 2 H), 1,73 (d, $J=12,89$ Hz, 1 H), 1,88 (brs, 3H), 1,79-2,02 (m, 2 H), 2,09 (d, $J=10,74$ Hz, 2 H), 3,23-3,34 (m, 1 H), 4,36 (s, 2 H), 4,71-4,84 (m, 2 H), 7,39 (t, $J=7,82$ Hz, 1 H), 7,75 (d, $J=7,98$ Hz, 1 H), 7,95 (d, $J=7,67$ Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₈H₂₄NaO₂·3 TFA: C, 44,04; H, 4,16; N, 8,56. Encontrado: C, 44,96; H, 4,30; N, 8,56.

Ejemplo 34

25

2-(3-metil-1-tetrahydro-2H-piran-4-ilazetidín-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 10E y tetrahydro-4H-piran-4-ona por propionaldehído. MS (APCI) m/z 315 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, 4 CD₃O₂D): δ 1,46-1,61 (m, 2 H), 1,90 (br s, 3 H), 2,02 (dd, $J=11,39, 2,96$ Hz, 2 H), 3,42 (t, 2 H), 3,52-3,63 (m, 1 H), 4,06 (dd, $J=11,70, 4,52$ Hz, 2 H), 4,39 (d, $J=1,061$ Hz, 2 H), 4,79-4,83 (m, 2 H), 7,39 (t, 1 H), 7,75 (d, $J=8,11$ Hz, 1 H), 7,95 (d, $J=6,55$ Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₇H₂₂N₄O₂·7 TFA: C, 43,43; H, 3,98; N, 9,21. Encontrado: C, 43,05; H, 4,26; N, 8,98.

Ejemplo 35

2-{1-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metilazetidín-3-il}-1H-bencimidazol-4-carboxamida

A una suspensión del Ejemplo 27G (50 mg, 0,23 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió cloruro de dimetilsulfailo (50 μ l, 0,46 mmol) y trietilamina (80 μ l, 0,46 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se concentró la solución homogénea. La cromatografía instantánea en columna del residuo (2-15 % CH₃OH en CH₂Cl₂) dio como resultado el Ejemplo 35 (42 mg, rendimiento del 54%). MS (APCI) m/z 338 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃O₂D): δ 1,89 (s, 3 H), 2,84 (s, 6 H), 4,01 (d, $J=7,98$ Hz, 2 H), 4,46 (d, $J=7,98$ Hz, 2 H), 7,50 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H), 7,83 (d, $J=7,36$ Hz, 1 H), 7,98 (d, $J=7,67$ Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₄H₁₉N₅O₃S_{1,7} TFA: C, 39,46; H, 3,90; N, 13,53. Encontrado: C, 39,79;

Ejemplo 36

2-(2-metilpiperidín-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

50

Ejemplo 36A

2-metil piperidina-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo

Una solución de ácido 1-[(benciloxi)carbonil]piperidina-2-carboxílico (5 g) y yodometano (2,5 ml) en DMF (40 ml) se trató con bicarbonato de potasio (3,8 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y el aceite residual se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar el Ejemplo 36A (4,88 g, Rendimiento: 93%). MS (DCI/NH₃) m/z 278 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 36B

2-metil 2-metilpiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1A sustituyendo el Ejemplo 36A por 2-metil pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1- bencilo. MS (DCI/NH₃) m/z 292 (M+H)⁺.

Ejemplo 36C

5

ácido 1-[(benciloxi)carbonil]-2-metilpiperidina-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 18 sustituyendo el Ejemplo 36B por el Ejemplo 1A. MS (DCI/NH₃) m/z 278 (M+H)⁺

10

Ejemplo 36D

2-([(2-amino-3-(aminocarbonil)fenil]amino)carbonil)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1C sustituyendo el Ejemplo 36C por el Ejemplo 18. MS (DCI/NH₃) m/z 411 (M+H)⁺.

Ejemplo 36E

20 2-[4-(aminocarbonil)-1H-bencimidazol-2-il]-2-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10 sustituyendo el Ejemplo 36D por el Ejemplo 1C. MS (DCI/NH₃) m/z 393 (M+H)⁺

25 Ejemplo 36F

2-(2-metilpiperidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1E sustituyendo el Ejemplo 36E por el Ejemplo 10. MS (DCI/NH₃) m/z 245 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDO₃D) δ 1,53-1,63 (m, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,84-1,90 (m, 2H), 1,91-1,99 (m, 1H), 2,14-2,26 (m, 1H), 2,45 (dd, J=14,88, 7,21 Hz, 1H), 3,37-3,51 (m, 2H), 7,44 (t, J=7,82 Hz, 1H), 7,77 (d, J=7,98 Hz, 1H), 8,01 (d, J=6,75 Hz, 1H).

35 Ejemplo 37

2-(2-metil-1-propilpiperidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 sustituyendo el Ejemplo 36F por el Ejemplo 10E. MS (DCI/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDO₃D) δ 0,91 (t, J=7,36 Hz, 3H), 1,79-1,93 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 2,02-2,07 (m, 2H), 2,16-2,25 (m, 2H), 2,83-2,98 (m, 1H), 3,02-3,18 (m, 1H), 3,33-3,49 (m, 1H), 3,73-3,84 (m, 1H), 7,45 (t, J=7,83 Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,29 Hz, 1H), 8,03 (d, J=7,67 Hz, 1H).

Ejemplo 38

45 2-{1-[(dimetilamino)sulfonyl]-4-metilpiperidin-4-il}-1H-bencimidazol-4-carboxamida

Ejemplo 38A

50 1-bencil 4-etil piperidina-1,4-dicarboxilato de bencilo

Una solución de piperidina-4-carboxilato de etilo (30 g) en THF/agua 1:1 (300 ml) se trató con carbonato de cesio (74,5 g) y cloroformiato de bencilo (32,2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y se concentró la capa orgánica. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para dar el Ejemplo 38A (50,87 g, Rendimiento: 92%). MS (DCI/NH₃) m/z 292 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 38B

60 4-etil 4-metilpiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo

60

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1A sustituyendo el Ejemplo 38A por 2-metil pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1- bencilo (1,5 g, Rendimiento: 41 %). MS (DCI/NH₃) m/z 306 (M+H)⁺.

Ejemplo 38C

65

ácido 1-[(benciloxi)carbonil]-4-metilpiperidina-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 18 sustituyendo el Ejemplo 388 por el Ejemplo 1A (1,37 g, Rendimiento: 99%). MS (DCI/NH₃) m/z 278 (M+H)⁺

Ejemplo 38D

4-([2-amino-3-(aminocarbonil)fenil]amino)carbonil-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 3-bencilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1C sustituyendo el Ejemplo 38C por el Ejemplo 18. MS (DCI/NH₃) m/z 411 (M+H)⁺.

Ejemplo 38E

4-[4-(aminocarbonil)-1H-bencimidazol-2-il]-4-metilpiperidina-1-carboxilato de 1-bencilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1D, sustituyendo el Ejemplo 38D por el Ejemplo 1C (0,9 g, Rendimiento: 88%). MS (DCI/NH₃) m/z 393 (M+H)⁺.

Ejemplo 38F

2-(4-metilpiperidin-4-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1E sustituyendo el Ejemplo 38E por el Ejemplo 1D (0,6 g, 99%). MS (DCI/NH₃) m/z 259 (M+H)⁺

Ejemplo 38G

2-{1-[(dimetilamino)sulfonil]-4-metilpiperidin-4-il}-1H-bencimidazol-4-carboxamida

A una solución del Ejemplo 38F (75 mg) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió trietilamina (81 µl) y cloruro de dimetilsulfamilo (38 µl) a temperatura ambiente. Se añadió metanol (1 ml) hasta que se formó una solución transparente. A continuación, la solución se agitó at rt durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC (Zorbax C-8, TFA al 0,1 %/CH₃CN/H₂O) para dar el compuesto del título como una sal de TFA (52 mg, 49%). MS (DCI/NH₃) m/z 366 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, piridina-d₅) δ 1,44 (s, 3H), 1,84-1,95 (m, 2H), 2,54-2,64 (m, 2H), 2,70-2,78 (m, 6H), 3,33-3,45 (m, 2H), 3,56-3,69 (m, 2H), 7,39 (t, J=7,67 Hz, 1H), 7,64 (d, J=7,67 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,62 (d, J=7,67 Hz, 1H), 10,08 (s, 1H); Anál. calc. para C₁₆H₂₃N₅O₃S, 1,3 TFA: C, 43,49; H, 4,77; N, 13,63. Encontrado: C, 43,31; H, 4,95; N, 13,42.

Ejemplo 39

2-(1-ciclobutil-4-metilpiperidin-4-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11, sustituyendo el Ejemplo 38F por el Ejemplo 10E y ciclobutanona por propionaldehído (30 mg, Rendimiento: 33%). MS (DCI/NH₃) m/z 313 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, piridina-d₅) δ 1,47 (s, 3H), 1,49-1,55 (m, 1H), 1,59-1,73 (m, 1H), 1,99 (q, J=8,18 Hz, 2H), 2,38-2,65 (m, 4H), 2,73-2,98 (m, 4H), 3,18-3,41 (m, 3H), 7,41 (t, J=7,82 Hz, 1H), 7,69 (d, J=7,98 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,61 (d, J=7,67 Hz, 1H), 9,89 (s, 1H); Anál. calc. para C₁₅H₂₄N₄O·2,8 TFA: C, 44,87; H, 4,28; N, 8,87. Encontrado: C, 45,04; H, 4,50; N, 9,01.

Ejemplo 40

2-(1-isopropil-4-metilpiperidin-4-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 sustituyendo el Ejemplo 38F por el Ejemplo 10E y acetona por propionaldehído (43 mg, Rendimiento: 49%). MS (DCI/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, piridina-d₅) 0,120 (d, J=6,44 Hz, 6H), 1,51 (s, 3H), 2,48-2,70 (m, 2H), 2,73-2,91 (m, 2H), 3,15-3,32 (m, 2H), 3,33-3,52 (m, 3H), 7,39 (t, J=7,82 Hz, 1H), 7,70 (d, J=7,98 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,59 (d, J=7,67 Hz, 1H), 9,88 (s, 1H).

Ejemplo 41

2-(4-metil-1-propilpiperidin-4-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 sustituyendo el Ejemplo 38F por el Ejemplo 10E (46 mg, 53%). MS (DCI/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, piridina-dg) 0,74 (t, J=7,36 Hz, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,66-1,84 (m, 2H), 2,39-2,63 (m, 2H), 2,76-2,93 (m, 4H), 3,04-3,26 (m, 2H), 3,41-3,62 (m, 2H), 7,40 (t, J=7,67 Hz, 1H), 7,70 (d, J=7,67 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,60 (d, J=7,06 Hz, 1H), 9,89 (s, 1H).

Ejemplo 422-(4-metilazepan4-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida5 Ejemplo 42A4-etil 5-oxoazepano-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo

10 Se disolvió 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de *terc*-butilo (10 g, 50,19 mmol) en Et₂O (100 ml) y se enfrió hasta -78 °C. Se añadieron secuencialmente diazoacetato de etilo (7,3 ml, 70,26 mmol) y BF₃·EtO durante 30 min. Tras agitar a la misma temperatura durante 2 h, la reacción se detuvo por adición cuidadosa de bicarbonato de potasio acuoso, durante la que se retiró el baño de refrigeración. Tras calentar a temperatura ambiente, la capa orgánica se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. La purificación mediante cromatografía instantánea proporcionó el compuesto del título (13 g, Rendimiento: 91%). MS (DCI/NH₃) m/z 286 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 42B4-etil 5-hidroiazepano-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo

20 Una solución del Ejemplo 42A (7,0 g, 24,56 mmol) en MeOH (60 ml) se trató con NaBH₄ (933 mg, 24,56 mmol) en varias porciones a 0° C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h más y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (EtOAc al 60% en Hexano) para dar el producto deseado (3,2g, Rendimiento: 46%). MS (DCI/NH₃) m/z 288 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 42C4-etil 5-[(metilsulfonyl)oxil]azepano-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo

30 Una solución del Ejemplo 42B (250 mg, 1 mmol) y yodometano (0,12 ml, 2,0 mmol) en THF (5 ml) se trató con NaN(TMS)₂ en THF (1,0 M, 2 ml, 2,0 mmol) a -78°C en atmósfera de nitrógeno. La temperatura del baño refrigerante se subió lentamente hasta -20 °C durante 1 h y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h más. Tras desactivar con agua, la mezcla se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna para dar el Ejemplo 42C (220 mg, rendimiento del 85%). MS (DCI/NH₃) m/z 264 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 42D4-etil 2,3,6,7 -tetrahidro-1H-azepine-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo

40 Una solución del Ejemplo 42C (0,77 g, 2,1 mmol) en 30 ml de benceno se trató con DBU (0,9 ml) a 60°C durante 1 hora. Tras enfriar, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (30 % EtOAc en hexano) para dar el producto del título (540 mg, rendimiento del 95%). MS (DCI/NH₃) m/z 270 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 42E4-etil azepano-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo

50 Una solución del Ejemplo 420 (0,54 g, 2,0 mmol) en 20 ml de MeOH se trató con Pd/C al 10% (50 mg) bajo atmósfera de hidrógeno durante la noche. El material sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (20% EtOAc en hexano) para dar el producto del título (310 mg, rendimiento del 55%). MS (DCI/NH₃) m/z 272 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 42F4-etil 4-metilazepane-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo

60 Una solución del Ejemplo 42E (1,7 g, 6,27 mmol) y yodometano (0,8 ml, 12,55 mmol) en TH F (15 ml) se trató con LOA (solución 2,0 M en THF, 6,3 ml, 12,55 mmol) a -78°C en atmósfera de nitrógeno. La temperatura del baño refrigerante se subió lentamente hasta -20 °C durante 1 h y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h más. Tras desactivar con agua, la mezcla se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (EtOAc al 20-40% en hexano) para dar el producto del título (1,2 g, rendimiento del 67%). MS (DCI/NH₃) m/z 286 (M+H)⁺.

Ejemplo 42G4-metilazepane-4-carboxilato de etilo

5 Una solución del Ejemplo 42F (1,4 g, 5,6 mmol) en THF (50 ml) se trató con TFA (2,0 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La eliminación de los volátiles proporcionó el Ejemplo 42G como una sal de TFA que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (DCI/NH₃) m/z 186 (M+H)⁺.

Ejemplo 42H10 4-etil 4-metilazepano-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo

15 Una suspensión del Ejemplo 42G (1,0 g, 5,6 mmol) y carbonato de potasio (3,0 g) en una mezcla de dioxano (25 ml) y agua (50 ml) se trató con cloruro de bencilo (0,82 ml, 5,6 mmol) a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió piperazina (5 gotas) y la mezcla se agitó durante 0,5 h más. El solvente orgánico se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución de HCl 2N. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró para dar el compuesto deseado (1,48 g, Rendimiento: 85%). MS (DCI/NH₃) m/z 306 (M+H)⁺.

Ejemplo 42I20 ácido 1-[(benciloxi)carbonil]-4-metilazepane-4-carboxílico

25 Una solución del Ejemplo 42H (1,6 g, 5,0 mmol) en una mezcla de THF (20 ml) y agua (10 ml) se trató con LiOH·H₂O (530 mg, 12,2 mmol) en agua (5 ml). Se añadió metanol hasta que se formó una solución transparente (5 ml). Esta solución se calentó a 60°C durante la noche y los solventes orgánicos se eliminaron a vacío. La solución acuosa residual se acidificó con HCl 2N hasta pH 2 y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el Ejemplo 42I (0,9 g, 62% rendimiento del %). MS (DCI/NH₃) m/z 292 (M+H)⁺.

Ejemplo 42J30 4-([2-amino-3-(aminocarbonilifenil)amino]carbonil)-4-metilazepano-1-carboxilato de bencilo

35 Una solución del Ejemplo 42I (291 mg, 1,0 mmol) en una mezcla de piridina (5 ml) y DMF (5 ml) se trató con 1,1'-carbonyldiimidazol (194 mg, 1,2 mmol) a 45°C durante 2 h. Se añadió diclorhidrato de 2,3-diamino-benzamida (224 mg, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. Tras concentrar a vacío, el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa diluida de bicarbonato de sodio. El material sólido ligeramente amarillento formado se recogió por filtración, se lavó con agua y acetato de etilo, y se secó para dar el Ejemplo 42J (288 mg). Rendimiento: 68%. MS (APCI) m/z 425 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 42K4-[4-(aminocarbonil)-1H-bencimidazol-2-il]-4-metilazepane-1-carboxilato de bencilo

45 [Una suspensión del Ejemplo 42J (288 mg, 0,68 mmol) en ácido acético (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Tras enfriar, la solución se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna para dar el Ejemplo 42K (233 mg, Rendimiento: 80%). MS (APCI) m/z 407 (M+H)⁺.

Ejemplo 42L50 2-(4-metilazepan-4-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

55 Una solución del Ejemplo 42K (70 mg, 0,17 mmol) en metanol (5 ml) se trató con Pd/C al 10% (8 mg) bajo atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC (Zorbax C-18, TFA al 0,1%/CH₃CN/H₂O) para dar el producto deseado (55 mg, rendimiento del 57%). MS (APCI) m/z 273 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,56 (s, 3 H), 1,88-1,97 (m, 1 H), 1,97-2,05 (m, 1 H), 2,05-2,13 (m, 1 H), 2,16-2,26 (m, 1 H), 2,57 (dd, J=14,97, 8,11 Hz, 1 H), 2,82 (dd, J=16,22, 6,86 Hz, 1 H), 3,22-3,29 (m, 1 H), 3,29-3,33 (m, 1 H), 3,34-3,49 (m, 2 H), 7,43 (t, J=7,80 Hz, 1 H), 7,78 (d, J=8,11 Hz, 1 H), 7,95 (d, J=6,86 Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₅H₂₀N₄O·2,8 TFA: C, 42,41; H, 3,91; N, 9,89. Encontrado: C, 41,90; H, 4,09; N, 9,41.

60 Ejemplo 432-(1-ciclopentil-4-metilazepan-4-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

65

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11, sustituyendo el Ejemplo 42L por el Ejemplo 10E y ciclopentanona por propionaldehído. MS (APCI) m/z 341 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CDO₃D): δ 1,50-1,53 (m, 3 H), 1,54-1,60 (m, 1 H), 1,62-1,78 (m, 4 H), 1,85 (s, 2 H), 1,90-2,07 (m, 3 H), 2,07-2,28 (m, 3 H), 2,30-2,67 (m, 1 H), 2,69-3,02 (m, 1 H), 3,11-3,28 (m, 1 H), 3,35-3,49 (m, 1 H), 3,50-3,79 (m, 2 H), 7,40 (t, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,94 (d, $J=6,86$ Hz, 1 H).

Ejemplo 44

amida del ácido 2-(1-ciclohexil-4-metil-azepan-4-il)-H-benzoimidazol-4-carboxilílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11, sustituyendo el Ejemplo 42L por el Ejemplo 10E y ciclohexanona por propionaldehído. MS (APCI) m/z 355 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CDO₃D): δ 1,15 - 1,77 (m, 8 H), 1,55 (s, 3H), 1,87 - 2,22 (m, 8H), 2,30 - 2,82 (m, 1H), 2,46 - 2,96 (m, 1H), 3,22 - 3,50 (m, 2H), 3,38 - 3,60 (m, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,75 (d, $J=8,11$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=7,49$ Hz, 1H).

Ejemplo 45

2-[1-(2-fluorobencil)-3-metilpirrolidin-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

Una solución del Ejemplo 10 (50 mg, 0,18 mmol) en metanol (10 ml) se trató con 2-fluorobenzaldehído (45 mg, 0,36 mmol) a ta durante la noche. Se añadió a continuación triacetoxiborohidruro de sodio (84 mg, 0,40 mmol) y la solución se agitó a rt durante 3 h. Tras concentrar, el residuo se separó mediante HPLC (Zorbax C-18, TFA al 0,1%/CH₃CN/H₂O) para dar el compuesto del título como una sal de TFA (26 mg). MS (DCI) m/z 353 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CDO₃D): δ 1,74 (s, 3 H); 2,43 (m, 1 H), 2,82 (m, 1 H); 3,62 (m, 2 H); 3,70 (m, 1 H); 4,44 (d, $J=12,21$ Hz, 1 H); 4,62 (s, 2 H); 7,36 (m, 3 H); 7,52 (m, 1 H); 7,63 (m, 1 H); 7,71 (d, $J=7,32$ Hz, 1 H); 7,92 (d, $J=7,63$ Hz, 1 H).

Ejemplo 46

6-cloro-2-(3-metilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

Ejemplo 46A

2-Amino-5-cloro-3-nitro-benzamida

Una solución de 2-amino-3-nitro-benzamida (4,0 g, 22,08 mmol), que se sintetizó tal como se ha descrito en la solicitud de patente WO0026192 anterior, en acetonitrilo anhidro (1250 ml) se trató con N-clorosuccinimida (3,1 g, 23,18 mmol) a 60°C durante la noche. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, el material cristalino formado de color naranja se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó para dar 2,95 g del Ejemplo 46A. El licor madre se concentró y el residuo se recrystalizó en acetonitrilo (300 ml). El material cristalino formado material se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo, y se secó para dar el Ejemplo 46A (800 mg, rendimiento total: 79%). MS (DCI/NH₃) m/z 216 (M+H)⁺.

Ejemplo 46B

Clorhidrato de 2,3-diamino-5-cloro-benzamida

Una solución del Ejemplo 46A (650 mg, 3,0 mmol) en una mezcla de THF (100 ml) y etanol (100 ml) se trató con níquel Raney (50% en agua, 300 mg) bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. El material sólido se eliminó por filtración. El filtrado se trató con HCl en éter (1,0 M, 6 ml) y se concentró para dar el Ejemplo 468 (780 mg, 100%). MS (DCI/NH₃) m/z 186 (M+H)⁺.

Ejemplo 46C

6-cloro-2-(3-metilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

Una solución del Ejemplo 108 (500 mg, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,17 ml, 1,9 mmol) y 2 gotas de DMF a rt durante 1 hora. Se eliminaron los volátiles y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (20 ml). A continuación se añadió una solución de cloruro de acilo en una solución del Ejemplo 468 (353 mg, 1,9 mmol) y trietilamina (1 ml) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche y se concentró. El residuo se trató con 10 ml of ácido acético a 80°C durante la noche. Tras concentrar, el residuo se separó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, EtOAc) para dar el Ejemplo 46C (690 mg, 88%).

Ejemplo 46D

6-cloro-2-(3-metilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

Una solución del Ejemplo 46C (690 mg) en 20 ml de TFA se calentó a reflujo durante 6 horas. Tras enfriar, se eliminaron los volátiles y el residuo se purificó mediante HPLC (Zorbax C-18, TFA al 0,1%/CH₃CN/H₂O) para dar el Ejemplo 460 como una sal de TFA (340 mg). La sal de clorhidrato se preparó disolviendo la sal de TFA en una mezcla de cloruro de metileno y metanol y tratando con una solución de HCl 1 M s en éter. La eliminación de los volátiles proporcionó el compuesto del título como sal de clorhidrato. MS (DCI) m/z 279 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDO₃D): δ 1,72 (s, 3 H); 2,35 (m, 1 H); 2,73 (m, 1 H); 3,35 (d, J=11,66 Hz, 1 H); 3,48 (m, 1 H); 3,61 (m, 1 H); 4,21 (d, J=11,66 Hz, 1 H); 7,66 (d, J=2,15 Hz, 1 H); 7,80 (d, J=1,84 Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₃H₁₅CIN₄O·2,0TFA: C, 40,29; H, 3,38; N, 11,06. Encontrado: C, 40,72; H, 3,28; N, 11,10.

10 Ejemplo 47

6-cloro-2-(1,3-dimetilpirrolidi n-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

15 Una solución del Ejemplo 46D como sal de clorhidrato (80 mg, 0,22 mmol) en metanol (5 ml) se trató con trietilamina (92 µl, 0,66 mmol) y formaldehído (37 % en peso en agua, 80 µl, 1,08 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se añadió cianoborohidruro de sodio 67 mg, 1,08 mmol) y la solución se calentó a 50°C durante 5 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se separó mediante HPLC (columna Zorbax, C-18, 250 x 2,54, fase móvil A: TFA al 0,1% en H₂O; B: 0 TFA al 0,1% en CH₃CN; gradiente 0-100%) para dar el Ejemplo 47 como una sal de TFA. Este material se disolvió en 3 ml de una mezcla 1:1,1 de cloruro de metileno y metanol y se trató con HCl en éter (1,0 M, 10 ml). La eliminación de los volátiles dio como resultado el Ejemplo 47 como la sal de clorhidrato (70 mg, 83%). MS (APCI) m/z 293 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CDO₃D): δ 1,82 (s, 3 H), 2,50 (m, 0,5 H), 2,60 (m, 0,5 H), 2,83 - 2,98 (m, 1,5 H), 3,07 (s, 1,5 H), 3,31 (s, 1,5 H), 3,40 - 3,52 (m, 2 H), 3,85 - 4,10 (m, 2 H), 4,51 (d, J=12,21 Hz, 0,5 H), 7,88 (s, 0,5 H), 7,92 (s, 0,5 H), 7,99 (s, 0,5 H), 8,03 (s, 0,5 H); Anál. calc. para C₁₄H₁₇CIN₄O·2,5 HCl: C, 43,80; H, 5,12; N, 14,59. Encontrado: C, 43,73; H, 5,44; N, 14,27.

25 Ejemplo 48

6-cloro-2-(1-isopropil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

30 El compuesto del título como una sal de TFA se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47, sustituyendo acetona por formaldehído. Rendimiento: 50%. MS (APCI) m/z 321 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CDO₃D): δ 1,38 - 1,47 (m, 6 H), 1,73 (s, 3 H), 2,26 - 2,33 (m, 0,5 H), 2,38 - 2,43 (m, 0,5 H), 2,73 - 2,84 (m, 1 H), 3,34 - 3,40 (m, 1 H), 3,52 - 3,62 (m, 2 H), 3,71 - 3,82 (m, 2 H), 4,25 (d, J=12,21 Hz, 0,5 H), 4,47 (d, J=11,60 Hz, 0,5 H), 7,70 (s, 1 H), 7,86 (s, 0,5 H), 7,88 (s, 0,5 H); Anál. calc. para C₁₆H₂₁CIN₄O·2,15 TFA: C, 43,08; H, 4,12; N, 9,90. Encontrado: C, 43,04; H, 4,13; N, 9,82.

35 Ejemplo 49

2-(2-metilpirrolidin-2-il) -6- (trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

40 Ejemplo 49A

éster bencílico del ácido 2-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidina-1-carboxílico

45 Una solución del Ejemplo 1B (1,0 g, 3,8 mmol) en una mezcla de piridina (15 ml) y DMF (15 ml) se trató con 1,1'-carbonyldiimidazol (739 mg, 4,6 mmol) a 40°C for 30 minutos. Se añadió 2,3-diamino-1-bromo-5-trifluorometilbenceno (969 mg, 3,8 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. Tras concentrar a vacío, el residuo se suspendió en 20 ml de ácido acético. Esta mezcla se calentó a 80°C durante la noche. Tras enfriar, el ácido acético se eliminó en un rotavapor y el residuo se separó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, EtOAc) para dar el Ejemplo 49A (500 mg, 30%). MS (DCI/NH₃) m/z 483 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 49B

éster bencílico del ácido 2-(4-ciano-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidina-1-carboxílico

55 Una suspensión del Ejemplo 49A (482 mg, 1,0 mmol), cianuro de cinc (293 mg, 1,2 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) en DMF anhidro (15 ml) se calentó en atmósfera de nitrógeno a 90°C durante la noche. Tras enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se lavó con salmuera, agua y se concentró. El residuo se separó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, acetato de etilo) para dar el Ejemplo 49B (320 mg, 75%). MS (DCI/NH₃) m/z 429 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 49C

2-(2-metilpirrolidin-2-il) -6- (trifluorometil)- H-becimidazol-4-carboxamida

65

Una solución del Ejemplo 49B (50 mg, 0,12 mmol) en HBr al 38% en ácido acético (10 ml) se envejeció a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se eliminaron removed y el residuo se separó mediante HPLC (columna Zorbax, C-18, 250 x 2,54, Fase móvil A: TFA al 0,1% en H₂O; B: TFA al 0,1% en CH₃CN; gradiente 0-100%) para dar el Ejemplo 49C como una sal de TFA (24 mg). MS (DCI): m/z 313 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDO₃D): δ 1,97 (s, 3 H); 2,12 (m, 1 H); 2,33 (m, 1 H); 2,43 (m, 1 H); 2,63 (m, 1 H); 3,65 (m, 2 H); 8,06 (s, 1 H); 8,24 (s, 1 H); Anál. calc. para C₁₄H₁₅F₃N₄O·1,8 TFA: C, 40,85; H, 3,27; N, 10,83. Encontrado: C, 40,76; H, 3,33; N, 10,99.

Ejemplo 50

10 2-(1,2-dimetilpirrolidi n-2-il)-6-trifluorometil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título como una sal de TFA se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47, sustituyendo el Ejemplo 49C por el Ejemplo 46D. MS (DCI) m/z 327 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CDO₃D) δ 1,97 (s, 3 H); 2,36 (m, 2 H); 2,58 (m, 2 H) 2,99 (s, 3 H); 3,58 (m, 1 H); 3,90 (m, 1 H); 8,08 (s, 1 H); 8,25 (s, 1 H); Anál. calc. para C₁₅H₁₇F₃N₄O·1,8 TFA: C, 42,03; H, 3,56; N, 10,54. Encontrado: C, 41,87; H, 3,44; N, 10,54.

Ejemplo 51

20 6-fluoro-2-(2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

Ejemplo 51 A

2-Bromo-4-fluoro-6-nitro-fenilamina

25 A una solución de 4-fluoro-2-nitroanilina (40,0 g, 0,256 mol) en una mezcla de diclorometano (900 ml) y ácido acético (300 ml) se agregó bromo (39,4 ml, 0,768 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h y a temperatura ambiente durante 18 h. Tras concentrar, el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con solución de bisulfito de sodio (300 ml), agua y se concentró. El sólido residual se recristalizó en hexanos/diclorometano (10: 1) para dar el Ejemplo 51A (48 g, 79%). MS (DCI/NH₃) m/z 236 (M+H)⁺.

Ejemplo 51 B

2-Amino-5-fluoro-3-nitro-benzonitrilo

35 Una suspensión del Ejemplo 51A (35,0 g, 0,15 mol), cianuro de cinc (34,98 g, 0,3 mol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (12,05 g, 10 mmol) en DMF anhidro (420 ml) se calentó en atmósfera de nitrógeno a 95°C durante 22 h. Tras enfriar, insoluble material se eliminó por filtración y el filtrado se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El sólido residual se recristalizó en metanol para dar el Ejemplo 51 B (24 g, 89%). MS (DCI/NH₃) m/z 182 (M+H)⁺.

Ejemplo 51C

2,3-Diamino-5-fluoro-benzonitrilo

45 Una solución del Ejemplo 51 B (1,4 g, 7,72 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (60 ml) y etanol (60 ml) se trató con níquel Raney (50% en agua, 0,8 g) bajo atmósfera de hidrógeno for 4 horas. The el material sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para dar el Ejemplo 51C (1,17 g, 100%). MS (DCI/NH₃) m/z 152 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 51D

éster bencílico del ácido 2-(4-ciano-6-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidina-1-carboxílico

55 Una solución del Ejemplo 1B (574 mg, 2,18 mmol) en cloruro de metileno (8 ml) se trató con cloruro de oxalilo (285 µl, 3,27 mmol) y una gota de DMF a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras concentrar, el residuo se disolvió en cloruro de metileno (8 ml) y la solución se añadió a una solución del Ejemplo 51 C (329 mg, 2,18 mmol) y trietilamina (364 µl, 2,62 mmol) en THF (8 ml). Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrar. El residuo se disolvió en 15 ml de ácido acético y esta solución se calentó a 100°C durante 1 hora. Tras enfriar, el ácido acético eliminó en rotavapor y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio, agua y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, gradiente 20 - 70% EtOAc en hexano) para dar el Ejemplo 510 (679 mg, 82%). MS (DCI/NH₃) m/z 379 (M+H)⁺.

Ejemplo 51 E

65 6-fluoro-2-(2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

Una solución del Ejemplo 51 D (460 mg, 1,21 mmol) en ácido acético (3 ml) se trató con HBr al 30% /ácido acético (6 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con hexanos (2 x 50 ml). La solución acuosa transparente se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC (columna Zorbax, C-18, 250 x 2,54, Fase móvil A: TFA al 0,1% en agua; B: TFA al 0,1% en acetonitrilo, gradiente 0-100%) para dar el Ejemplo 51 como una sal de TFA. Este producto se disolvió en una mezcla de cloruro de metileno y metanol y se trató con solución de HCl 1M en éter. La eliminación de los volátiles proporcionó el Ejemplo 51 E como sal de clorhidrato (327 mg, 75%). MS (DCI/NH₃) m/z 263 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDO₃D): δ 1,98 (s, 3 H), 2,09 - 2,19 (m, 1 H), 2,29 - 2,38 (m, 1 H), 2,42 - 2,48 (m, 1 H), 2,55 - 2,64 (m, 1 H), 3,61 - 3,74 (m, 2 H), 7,33 (dd, J= 8,24, 2,44 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=8,24,2,45 Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₃H₁₅FN₄O·2,6 HCl: C, 43,73; H, 4,97; N, 15,69. Encontrado: C, 43,68; H, 5,30; N, 15,81,

Ejemplo 52

6-cloro-2-(2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título como sal de clorhidrato se preparó de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 46C y 46D, sustituyendo el Ejemplo 1B por el Ejemplo 10B usado en el Ejemplo 46C. MS (APCI/NH₃) m/z 277 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CDO₃D): δ 1,94 (s, 3 H), 2,05 - 2,13 (m, 1 H), 2,26 - 2,34 (m, 1 H), 2,36 - 2,43 (m, 1 H), 2,54 - 2,60 (m, 1 H), 3,55 - 3,62 (m, 1 H), 3,62 - 3,69 (m, 1 H), 7,77 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=2,14 Hz, 1 H), Anál. calc. para C₁₃H₁₅ClN₄O·2,55 HCl: C, 42,21; H, 4,77; N, 15,15. Encontrado: C, 42,65; H, 5,48; N, 14,51,

Ejemplo 53

6-cloro-2-[(2R)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título como una sal de TFA se preparó de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 46C y 46D, sustituyendo el éster bencílico del ácido (R)-2-metil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Overberger, C. G.; Jon, Y. S. J. Polimer Science 1977, 15, 1413 -1421) por el Ejemplo 10B usado en el Ejemplo 46C. MS (DCI) m/z 279 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDO₃D): δ 1,95 (s, 3 H); 2,10 (m, 1H); 2,28 (m, 1 H); 2,40 (m, 1 H); 2,60 (m, 1 H); 3,65 (m, 2 H); 7,73 (s, 1 H); 7,88 (s, 1 H); Anál. calc. para C₁₃H₁₅ClN₄O·1,5 TFA: C, 42,73; H, 3,59; N, 12,45. Encontrado: C, 42,94; H, 3,69; N, 12,60.

Ejemplo 54

6-cloro-2-[(2S)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título como una sal de TFA se preparó de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 46C y 46D, sustituyendo el éster 1-bencílico del ácido (S)-2-metil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Overberger, C. G.; Jon, Y. S. J. Polimer Science 1977, 15, 1413 -1421) por el Ejemplo 10B usado en el Ejemplo 46C. MS (DCI) m/z 279 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,94 (s, 3 H); 2,10 (m, 1 H); 2,30 (m, 1 H); 2,42 (m, 1 H); 2,58 (m, 1 H); 3,65 (m, 2 H); 7,75 (s, 1 H); 7,90 (s, 1 H); Anál. calc. para C₁₃H₁₅ClN₄O·1,6 TFA: C, 43,70; H, 3,67; N, 12,78. Encontrado: C, 43,82; H, 3,78; N, 12,98.

Ejemplo 55

6-fluoro-2-[(2S)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título como una sal de TFA se preparó de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 510 y 51 E, sustituyendo el éster 1-bencílico del ácido (S)-2-metil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Overberger, C. G.; Jon, Y. S. J. Polimer Science 1977, 15, 1413 -1421) por el Ejemplo 1B usado en el Ejemplo 510. MS (DCI/NH₃) m/z 263 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,93 (s, 3 H), 2,03 - 2,15 (m, 1 H), 2,25 - 2,32 (m, 1 H), 2,35 - 2,42 (m, 1 H), 2,53 - 2,62 (m, 1 H), 3,54 - 3,60 (m, 1 H), 3,62 - 3,69 (m, 1 H), 7,49 (dd, J=8,29, 2,46 Hz, 1 H), 7,72 (dd, J=1 0,59,2. Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₃H₁₅FN₄O·1,5 TFA: C, 44,35; H, 3,72; N, 12,92. Encontrado: C, 44,93; H, 3,78; N, 13,21,

Ejemplo 56

6-fluoro-2-[(2R)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

Ejemplo 56A

éster bencílico del ácido (R)-2-Metil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

Una solución del Ejemplo 740 (20 g) en diclorometano (150 ml) se trató con TFA (80 ml) at 0 °C. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió acetonitrilo y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (150 ml) y agua (150 ml). A continuación se

añadieron CS₂CO₃ (170,5 g) y cloroformiato de bencilo (14,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró. El residuo se diluyó con solución de NaOH 0,5 N y se extrajo con éter al 20% en hexanos. La capa acuosa se acidificó con solución de HCl 2N hasta a pH 3 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, gradiente 5%-90% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título (22,7 g, 99%). MS (DCI/NH₃) m/z 264 (M+H)⁺.

Ejemplo 56B

10 6-fluoro-2-[(2R)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título como sal de clorhidrato se preparó de acuerdo con los procedimientos de los Ejemplos 51D y 51 E, sustituyendo Ejemplo 56A por el Ejemplo 1 B usado en el Ejemplo 51 D. MS (DCI/NH₃) m/z 263 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,96 (s, 3H), 2,05 - 2,14 (m, 1 H), 2,26 - 2,36 (m, 1 H), 2,38 - 2,47 (m, 1 H), 2,56 - 2,65 (m, 1 H), 3,57 - 3,63 (m, 1 H), 3,64 - 3,70 (m, 1 H), 7,52 (dd, J=8,24, 2,44 Hz, 1 H), 7,72 (dd, J=10,37, 2,44 Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₃H₁₅FN₄O·2,5 HCl·0,25 H₂O: C, 43,62; H, 5,07; N, 15,65. Encontrado: C, 43,85; H, 5,47; N, 15,43.

Ejemplo 57

20 6-cloro-2-[(2R)-1,2-dimetilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título como una sal de TFA se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47, sustituyendo el Ejemplo 53 por el Ejemplo 460. MS (DCI) m/z 293 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,93 (s, 3 H); 2,23 (m, 1 H); 2,33 (m, 1 H); 2,54 (m, 2 H); 3,00 (s, 3 H); 3,54 (m, 1 H); 3,98 (m, 1 H); 7,77 (s, 1 H); 7,93 (s, 1 H); Anál. calc. para C₁₄H₁₇ClN₄O·1,4·TFA: C, 44,56; H, 4,10; N, 12,38. Encontrado: C, 44,46; H, 4,20; N, 12,59

Ejemplo 58

30 6-cloro-2-[(2 R)-1-isopropil-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título como una sal de TFA se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47, sustituyendo el Ejemplo 53 por el Ejemplo 460 y acetona por formaldehído. MS (DCI) m/z 321 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,09 (br s, 3 H); 1,45 (br s, 3 H); 2,02 (s, 3 H); 2,36 (m, 2 H); 2,54 (m, 2 H); 3,62 (m, 1 H); 3,81 (m, 1 H); 3,98 (m, 1 H); 7,77 (s, 1 H); 7,93 (s, 1 H); Anál. calc. para C₁₆H₂₁ClN₄O·1,7 TFA: C, 45,23; H, 4,41; N, 10,88. Encontrado: C, 45,55; H, 4,32; N, 11,00.

Ejemplo 59

40 6-cloro-2-[(2R)-1-ciclopentil-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título como una sal de TFA se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47, sustituyendo el Ejemplo 53 por el Ejemplo 46D y ciclopentanona por formaldehído. MS (DCI) m/z 347 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,12 (m, 1 H); 1,59 (m, 3 H); 1,75 (m, 1 H); 1,77 (m, 1 H); 2,03 (s, 3 H); 2,16 (m, 1 H); 2,36 (m, 2 H); 2,49 (m, 2 H); 2,70 (m, 1 H); 3,63 (m, 1 H); 3,81 (m, 1 H); 3,98 (m, 1 H); 7,78 (s, 1 H); 7,94 (s, 1 H); Anál. calc. para C₁₈H₂₃ClN₄O·1,8 TFA: C, 42,76; H, 3,50; N, 11,87. Encontrado: C, 42,65; H, 3,33; N, 11,78.

Ejemplo 60

50 6-cloro-2-[(2S)-1,2-dimetilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título como una sal de TFA se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47, sustituyendo el Ejemplo 54 por el Ejemplo 46D. MS (DCI) m/z 293 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,95 (s, 3 H); 2,27 (m, 2 H); 2,54 (m, 2 H); 2,99 (s, 3 H); 3,57 (m, 1 H); 3,90 (m, 1 H); 7,75 (d, J=1,84 Hz, 1 H), 7,90 (d, J=1,84 Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₄H₁₇ClN₄O·1,4 TFA: C, 44,56; H, 4,07; N, 12,38. Encontrado: C, 44,66; H, 4,10; N, 12,66.

Ejemplo 61

60 6-cloro-2-[(2S)-1-isopropil-2-metilpirrolidi n-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título como una sal de TFA se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47, sustituyendo el Ejemplo 54 por el Ejemplo 46D y acetona por formaldehído. MS (DCI) m/z 321 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,08 (br s, 3 H); 1,44 (br s, 3 H); 2,02 (s, 3 H); 2,34 (m, 2 H); 2,54 (m, 2 H); 3,63 (m, 1 H); 3,81 (m, 1 H); 3,97 (m, 1 H); 7,78 (s, 1 H); 7,94 (s, 1 H); Anál. calc. para C₁₆H₂₁ClN₄O·1,7 TFA: C, 45,23; H, 4,41; N, 10,88. Encontrado: C, 45,51; H, 4,30; N, 11,01,

65

Ejemplo 626-cloro-2-[(2S)-1-ciclopentil-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

5 El compuesto del título como una sal de TFA se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47, sustituyendo el Ejemplo 54 por el Ejemplo 46D y ciclopentanona por formaldehído. MS (DCI) m/z 347 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,14 (m, 1 H); 1,59 (m, 3 H); 1,74 (m, 1 H); 1,88 (m, 1 H); 2,03 (s, 3 H); 2,16 (m, 1 H); 2,35 (m, 2 H); 2,50 (m, 2 H); 2,68 (m, 1 H); 3,64 (m, 1 H); 3,80 (m, 1 H); 3,98 (m, 1 H); 7,78 (s, 1 H); 7,92 (s, 1 H); Anál. calc. para C₁₈H₂₃ClN₄O·1,9 TFA: C, 46,43; H, 4,42; N, 9,94. Encontrado: C, 46,19; H, 4,39; N, 10,33.

10

Ejemplo 632-[(2S)-1,2-dimetilpirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-bencimidazol-4-carboxamida

15 [0240] El compuesto del título como una sal de TFA se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47, sustituyendo el Ejemplo 55 por el Ejemplo 46D. MS (APCI) m/z 277 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,93 (s, 3 H); 2,35 (m, 2 H); 2,53 (m, 2 H); 2,98 (s, 3 H); 3,55 (m, 1 H); 3,88 (m, 1 H); 7,49 (d, J=8,00 Hz, 1 H) 7,71 (d, J=8,00 Hz, 1 H).

Ejemplo 646-fluoro-2-[(2S)-1-isopropil-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

25 El compuesto del título como una sal de TFA se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47, sustituyendo el Ejemplo 55 por el Ejemplo 46D y acetona por formaldehído. MS (DCI) m/z 305 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,09 (br s, 3 H); 1,44 (br s, 3 H); 2,01 (s, 3 H); 2,35 (m, 2 H); 2,48 (m, 2 H); 3,62 (m, 1 H); 3,81 (m, 1 H); 3,97 (m, 1 H); 7,51 (dd, J=7,98, 2,45 Hz, 1 H); 7,75 (dd, J= 10,43,2,46 Hz, 1 H).

Ejemplo 652-[(2 S)-1-ciclopentil-2-metilpirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-bencimidazol-4-carboxamida

30 El compuesto del título como una sal de TFA se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47, sustituyendo el Ejemplo 55 por el Ejemplo 46D y ciclopentanona por formaldehído. MS (DCI) m/z 331 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,13 (m, 1 H); 1,60 (m, 3 H); 1,80 (m, 2 H); 2,01 (s, 3 H); 2,15 (m, 1 H); 2,33 (m, 2 H); 2,47 (m, 2 H); 2,68 (m, 1 H); 3,62 (m, 1 H); 3,79 (m, 1 H); 3,97 (m, 1 H); 7,51 (dd, J=7,98, 2,45 Hz, 1 H); 7,74 (dd, J=1 0,43,2,4 Hz, 1 H).

Ejemplo 662-[(2R)-1,2-dimetilpirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-bencimidazol-4-carboxamida

40 El compuesto del título como una sal de TFA se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47, sustituyendo el Ejemplo 568 por el Ejemplo 46D. MS (DCI) m/z 277 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,96 (s, 3 H); 2,33 (m, 2 H); 2,53 (m, 2 H); 3,00 (s, 3 H); 3,59 (m, 1 H); 3,90 (m, 1 H); 7,51 (dd, J=7,98, 2,45 Hz, 1 H); 7,74 (dd, J=1 0,43,2,4 Hz, 1 H).

Ejemplo 676-fluoro-2-[(2R)-1-isopropil-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

50 El compuesto del título como una sal de TFA se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47, sustituyendo el Ejemplo 56B por el Ejemplo 46D y acetona por formaldehído. MS (DCI) m/z 305 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,07 (br s, 3 H); 1,43 (br s, 3 H); 2,00 (s, 3 H); 2,35 (m, 2 H); 2,49 (m, 2 H); 3,61 (m, 1 H); 3,79 (m, 1 H); 3,94 (m, 1 H); 7,50 (dd, J=7,98, 2,15 Hz, 1 H); 7,73 (dd, J=1 0,43,2,4 Hz, 1 H).

55

Ejemplo 682-[(2R)-1-ciclopentil-2-metilpirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-bencimidazol-4-carboxamida

60 El compuesto del título como una sal de TFA se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47, sustituyendo el Ejemplo 568 por el Ejemplo 46D y ciclopentanona por formaldehído. MS (DCI) m/z 331 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,14 (m, 1 H); 1,58 (m, 3 H); 1,83 (m, 2 H); 2,03 (s, 3 H); 2,15 (m, 1 H); 2,35 (m, 2 H); 2,50 (m, 2 H); 2,70 (m, 1 H); 3,64 (m, 1 H); 3,79 (m, 1 H); 3,98 (m, 1 H); 7,51 (dd, J=7,98, 2,45 Hz, 1 H); 7,73 (dd, J=1 0,43,2,4 Hz, 1 H).

65

Ejemplo 692-[(2R)-1-etil-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

5 Una solución del Ejemplo 3B como sal bis de clorhidrato (50 mg, 0,15 mmol) en metanol (3 ml) se trató con trietilamina (63 μ l, 0,45 mmol) y acetaldehído (32 % en peso en agua, 80 μ l, 0,75 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se añadió cianoborohidruro de sodio (47 mg, 0,75 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a 50°C durante 5 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se separó mediante HPLC (columna Zorbax, C-18, 250 x 2,54, Fase móvil A: 0,1 % TFA en H₂O; 8: 0,1 % TFA en CH₃CN; gradiente 0-100%) para dar el Ejemplo 69 como una sal de TFA. Este material se disolvió en 3 ml de una mezcla 1:1 de cloruro de metileno y metanol y se trató con HCl en éter (1,0 M, 10 ml). La eliminación de los volátiles dio como resultado el Ejemplo 69 como sal de clorhidrato (57 mg, 96%). MS (APCI/NH₃) m/z 273 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,42 (t, J=6,90 Hz, 3 H), 1,97 (s, 3 H), 2,39 (m, 2 H), 2,55 (m, 2 H), 3,22 - 3,33 (m, 1 H), 3,55 (m, 2 H), 4,05 (m, 1 H), 7,48 (t, J= 7,98 Hz, 1H), 7,84 (d, J=7,98 Hz, 1 H), 8,03 (d, J=7,67 Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₅H₂₀N₄O·2,9 HCl: C, 47,65; H, 6,10; N, 14,82. Encontrado: C, 47,72; H, 6,58; N, 14,42.

Ejemplo 702-[(2S)-1-etil-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

20 El compuesto del título como sal de clorhidrato se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 69, sustituyendo el Ejemplo 4 por el Ejemplo 38. Rendimiento: 85%. MS (DCI/NH₃) m/z 273 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,42 (t, J=6,90 Hz, 3 H), 1,94 (s, 3 H), 2,40 (m, 2 H), 2,53 (m, 2 H), 3,23 (m, 1 H), 3,52 (m, 2 H), 4,06 (m, 1 H), 7,46 (t, J=7,83 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=7,98 Hz, 1 H), 8,02 (d, J=7,67 Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₅H₂₀N₄O·2,7 HCl: C, 48,35; H, 6,15; N, 15,04. Encontrado: C,

Ejemplo 716-cloro-2-(1-etil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

30 [0248] El compuesto del título como sal de clorhidrato se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 69, sustituyendo el Ejemplo 460 por el Ejemplo 38. Rendimiento: 95%. MS (OCI/NH₃) m/z 307 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,38 - 1,45 (m, 3 H), 1,82 (s, 3 H), 2,44 - 2,53 (m, 0,5 H), 2,54 - 2,62 (m, 0,5 H), 2,86 - 2,95 (m, 1 H), 3,37 - 3,54 (m, 3 H), 3,85 - 4,10 (m, 2,5 H), 4,51 (d, J=12,21 Hz, 0,5 H), 7,91 (d, J=1 0,37 Hz, 1 H), 8,01 (d, J=8,85 Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₅H₁₉ClN₄O·2,5 HCl: C, 45,27; H, 5,45; N, 14,08. Encontrado: C, 45,45; H, 5,67; N, 13,78.

Ejemplo 722-[(2R)-1,2-dimetilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

40 El compuesto del título como sal de clorhidrato se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 47, sustituyendo el Ejemplo 38 por el Ejemplo 460. Rendimiento: 69%. MS (OCI/NH₃) m/z 259 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,97 (s, 3 H), 2,24 (m, 1 H), 2,32 - 2,41 (m, 2 H), 2,51 - 2,66 (m, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 3,57 (m, 1 H), 3,91 (m, 1 H), 7,47 (t, J=7,78 Hz, 1 H), 7,83 (d, J=7,93 Hz, 1 H), 8,02 (d, J=7,63 Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₄H₁₈N₄O·3 HCl: C, 45,73; H, 5,76; N, 15,24. Encontrado: C, 45,49; H, 6,37; N, 14,86.

Ejemplo 732-[(2 R)-2-metil-5-oxopirrolidi n-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamidaEjemplo 73A1-terc-butil éster del ácido (R)-2-Metil-5-oxo-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

55 A una solución del Ejemplo 740 (348 mg, 1,52 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (3 ml), tetracloruro de carbono (3 ml) y agua (4,6 ml) se añadió peryodato de sodio (1,3 g, 6,08 mmol) y cloruro de rutenio (III) hidrato (64 mg, 0,30 mmol). Esta mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 días. El material sólido se eliminó por filtración y el filtrado se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se concentró y el residuo se separó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice gradiente, 0-15% de metanol en EtOAc/hexano 2:1) para dar el compuesto del título (122 mg, 32%). MS (OCI/NH₃) m/z 244 (M+H)⁺.

Ejemplo 73B2-[(2 R)-2-metil-5-oxopirrolidi n-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

65

Una solución del Ejemplo 73A (120 mg, 0,49 mmol) en una mezcla de piridina (3 ml) y DMF (3 ml) se trató con 1,1'-carbonildiimidazol (88 mg, 0,54 mmol) a 45°C durante 2 h. Se añadió 2,3-diamino-benzamida diclorhidrato (110 mg, 0,49 mmol, sintetizado como se ha descrito en la solicitud de patente WO0026192 anterior), y la mezcla se agitó a ta durante la noche. Tras concentrar a vacío, el residuo se disolvió en ácido acético (6 ml) y se calentó a 80°C durante 3 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se separó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, gradiente 0-15% de MeOH en CH₂Cl₂) para dar el producto bruto. Este material se purificó adicionalmente mediante HPLC (columna Zorbax, C-18, 250 x 2,54, Fase móvil A: 0,1 % TFA en H₂O; 8: 0,1 % TFA en CH₃CN; gradiente 0-100%) para dar el Ejemplo 738 como una sal de TFA (80 mg, 36%). MS (OCI/NH₃) m/z 259 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,88 (s, 3 H), 2,41 - 2,48 (m, 1 H), 2,50 - 2,55 (m, 2 H), 2,58 - 2,66 (m, 1 H), 7,48 (t, J= 7,67 Hz, 1 H), 7,81 (d, J= 7,98 Hz, 1 H), 7,97 (d, J=7,67 Hz, 1 H); Anál. calc. para C₁₃H₁₄N₄O₂·1,75 TFA: C, 43,29; H, 3,47; N, 12,24. Encontrado: C, 43,29; H, 3,85; N, 12,38.

Ejemplo 74

15 1-*terc*-butil éster del ácido (R)-2-metil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

Ejemplo 74A

Clorhidrato del éster bencílico de L-alanina (24,0 g), acetonitrilo (96 ml), 1-bromo-3-cloropropano (70,6 g) y N,N-diisopropiletilamina (43,2 g) se introdujeron en un reactor. La mezcla de reacción se calentó a 30 °C durante 74 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20° C y se inactivó mediante ácido cítrico 2N (112 g). La fase acuosa se extrajo dos veces con heptano (72 g cada). El pH de la fase acuosa se ajustó a pH 5,8-6,0 con solución NaOH 4N. El producto se extrajo de la fase acuosa con metil *terc*-butil éter (dos veces con 122 ml después una vez con 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio (76 ml) y salmuera al 25% (48 ml). La fase orgánica se secó haciéndola pasar por un lecho de sulfato de sodio y destilando hasta aproximadamente la mitad de su volumen original, y se usó sin purificación adicional (el rendimiento del ensayo fue 20,9 g, 73%).

Ejemplo 74B

El Ejemplo 74A (10,2 g, como solución en 81 ml de metil *terc*-butil éter) se introdujo en un reactor que contenía carbonato de di-*terc*-butilo (10,0 g). Esta mezcla se agitó a 25°C durante la noche. A continuación se introdujo N,N-dimetiletildiamina (1,15 g) para reaccionar con el carbonato de di-*terc*-butilo en exceso. Tras mezclar a 25°C durante la noche, se tomó una muestra para análisis mediante RMN. A continuación, la mezcla de reacción se lavó dos veces con solución de H₃PO₄ 1N (27 g cada), a continuación con NaHCO₃ al 5% (28 g), agua (27 g), y salmuera (36 g). La solución de producto se secó con Na₂SO₄ y se concentró a continuación. Tras una destilación tipo Chase con tolueno, la solución de producto fue 13,9 g (rendimiento del 96%). La solución se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 74C

El Ejemplo 74B (solución al 60 % en peso en tolueno, 50,0 g, 30,0 g ensayo) se diluyó con DMF (240 ml) y se añadió a lo anterior, y la solución se enfrió hasta <-20 °C. Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (al 25 % en peso en THF, 70 g) de forma continua durante -3 horas, de forma que se mantuvo la temperatura interna. La reacción se inactivó con NH₄Cl ac. al 10% en peso (250 g). La mezcla resultante se extrajo dos veces con heptano (225 ml cada). Las capas de heptano combinadas se lavaron con solución de NaCl al 10% (206 g) y después con solución de NaCl al 20% (201 g). La capa de heptano se destiló, después se agregó acetato de isopropilo (175 ml) y se destiló. Se añadió más acetato de isopropilo (175 ml) y la solución se filtró, después se usó más acetato de isopropilo (0,7 kg / kg SM) para lavar. Finalmente el acetato de isopropilo se destiló a -40 g, y se usó sin purificación adicional en un ensayo de 27,4 g (102%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), como una mezcla -2:1 de rotámeros δ ppm 1,35 (s, 6 H) 1,41 (s, 3 H) 1,54 (s, 2 H) 1,60 (s, 1 H) 1,77 - 1,97 (m, 3 H) 2,08 - 2,22 (m, 1 H) 3,39 - 3,64 (m, 2 H) 5,02 - 5,24 (m, 2 H) 7,26 - 7,3 8 (m, 5 H)

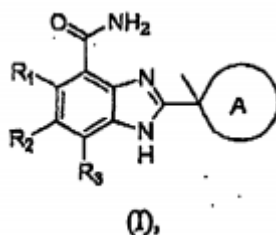
Ejemplo 74D

55 1-*terc*-butil éster del ácido (R)-2-metil-pirrolidina-1,2-dicarboxílico

En un reactor presurizado se introdujo paladio al 5% sobre carbono (2,56 g) y se purgó con nitrógeno. Se añadió el Ejemplo 74G (solución al -60 % en peso en acetato de isopropilo, 83,1 g ensayo), junto con EtOH desnaturalizado (335 g). El reactor se presurizó con hidrógeno (40 psig 278,8 kPa). La hidrogenolisis continuó manteniendo una temperatura de reacción inferior a 40°C. El catalizador se eliminó por filtración para dar un rendimiento del ensayo del 97%, con un producto del 93,9% ee. Los solventes se destilaron a vacío, y se eliminaron con acetato de isopropilo (240 g). La solución resultante se trató adicionalmente con heptano (200 g), después se añadió más heptano (500 g) y se calentó a reflujo hasta que todos los sólidos se disolvieron. Tras enfriar hasta 20 °C, los sólidos se recogieron por filtración, y se lavaron con heptano (80 g) y se secaron para dar 54,8 g (rendimiento del 88%) del Ejemplo 740. RMN ¹H (400 MHz, GDCl₃, mezcla de rotámeros) δ ppm 1,42 (s) y 1,47 (s), (9 H); 1,52 (s) y 1,61 (s) (2 H); 1,73 - 2,05 (m, 3 H) 2,19 - 2,38 (m) y 2,46-2,67 (m) (1H); 3,26 - 3,71 (m, 2 H).

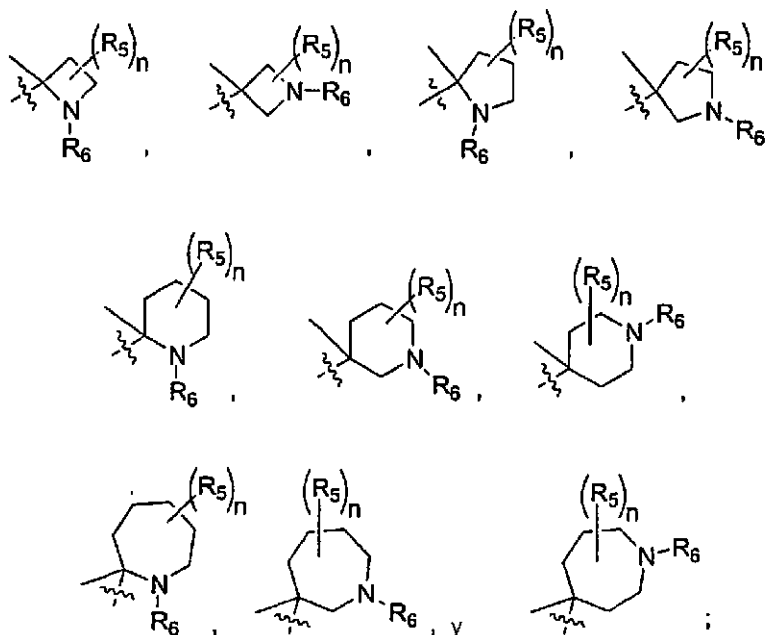
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



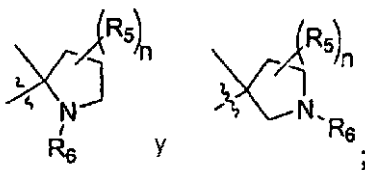
5 o una de sus sales terapéuticamente aceptables, en la que
 R₁, R₂, y R₃ se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquenoilo, alcoxilo, alcoxycarbonil alquilo, alquinilo, ciano, haloalcoxilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, NR_AR_B, y (NR_AR_B)carbonilo;
 A es un anillo no aromático de 4, 5, 6, 7, u 8 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno y, opcionalmente, un átomo de azufre o de oxígeno, en la que el anillo no aromático está sustituido
 10 opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquenoilo, alcoxilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ciano, haloalcoxilo, haloalquilo, halógeno, heterociclo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, NR_CR_D, (NR_CR_D)alquilo, (NR_CR_D)carbonilo, (NR_CR_D)carbonilalquilo, (NR_CR_D) sulfonilo, y oxo; y
 15 R_A, R_B, R_C, y R_D se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y alquicarbonilo.

20 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que
 R₁, R₂, y R₃ se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquenoilo, alcoxilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquinilo, ciano, haloalcoxilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, NR_AR_B, y (NR_AR_B)carbonilo; A se ha seleccionado del grupo que consiste en



25 R₅ se ha seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquenoilo, alcoxilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquinilo, haloalcoxilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, NR_CR_D, y (NR_CR_D)carbonilo; n es 0, 1, 2, o 3;
 R₆ se ha seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquenoilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxialquilo, (NR_CR_D)alquilo, (NR_CR_D)carbonilo, (NR_CR_D)carbonilalquilo, y (NR_CR_D)sulfonilo;
 30 R_A y R_B se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y alquicarbonilo; y
 R_C y R_D se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que A se ha seleccionado del grupo que consiste en



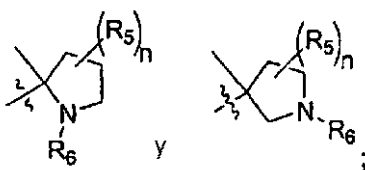
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que R₁, R₂, R₃ son hidrógeno;

5 n es 0

R₆ se ha seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclo, heteroarilalquilo, y (NR_CR_D)sulfonilo; y

R_C y R_D se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

10 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en la que A se ha seleccionado del grupo que consiste en



6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el que

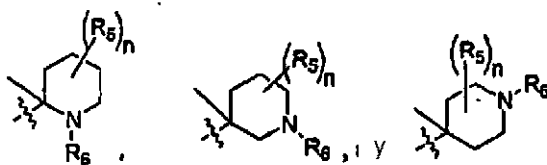
R₁, R₂, R₃ son hidrógeno;

15 n es 0;

R₆ se ha seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclo, heteroarilalquilo, y (NR_CR_D)sulfonilo; y

R_C y R_D se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

20 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en la que A se ha seleccionado del grupo que consiste en



8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en el que

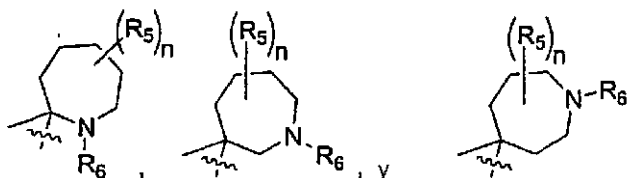
R₁, R₂, R₃ son hidrógeno;

n es 0;

25 R₆ se ha seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclo, heteroarilalquilo, y (NR_CR_D)sulfonilo; y

R_C y R_D se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en la que A se ha seleccionado del grupo que consiste en



30

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en el que

R₁, R₂, R₃ son hidrógeno;

n es 0;

35 R₆ se ha seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclo, heteroarilalquilo, y (NR_CR_D)sulfonilo; y

R_C y R_D se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

40 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en 2-(2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida 2-[(2R)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida; 2-[(2S)-2-

- metilpirrolidin-2-il]-1 H-bencimidazol-4-carboxamida; 2-(1 ,2-dimetilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida; 2-(1-etil-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida; 2-(2-metil-1-propilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida; 2-(1-isopropil-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida; 2-(1-ciclobutil-2-metil-pirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida; 2-(3-metilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida; 2-(3-metil-1-propilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida; 2-[1-(ciclopropilmetil)-3-metilpirrolid-en-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
- 5 2-(1-isobutil-3-metilpirrolidi n-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
2-(1-isopropil-3-metilpirrolidi n-3-il)-1 H -bencimidazol-4-carboxamida;
2-(1-ciclobutil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
- 10 2-(1-ciclopentil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxemide;
2-(1-ciclohexil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
2-(3-metil-1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
2-[3-metil-1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
- 15 2-[3-metil-1-(2-feniletil)pirrolidin-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
2-[3-metil-1-(1-metil-3-fenilpropil)pirrolidin-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
2-(2-metilazetidín-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
2-(1-isopropil-2-metilazetidín-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
2-(1-ciclobutil-2-metilazetidín-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
2-(1-ciclopentil-2-metilazetidín-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
- 20 2-(1-ciclohexil-2-metilazetidín-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
2-(3-metilazetidín-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
2-(3-metil-1-propilazetidín-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamido;
2-[1-(ciclopropilmetil)-3-metilazetidín-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
2-(1-isobutil-3-metilazetidín-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
- 25 2-(1-ciclobutil-3-metilazetidín-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
2-(1-ciclopentil-3-metilazetidí n-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
2-(1-ciclohexil-3-metilazetidín-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
2-(3-metil-1-tetrahidro-2H-piran-4-ilazetidín-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
2-{1-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metilazetidín-3-il}-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
- 30 2-(2-metilpiperidín-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
2-(2-metil-1-propilpiperidín-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
2-{ 1-[(dimetilamino)sulfonil]-4-metilpiperidín-4-il}-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
2-(1-ciclobutil-4-metilpiperidí n-4-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
2-(1-isopropil-4-metilpiperidín-4-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
- 35 2-(4-metil-1-propilpiperidín-4-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
2-(4-metilazepan4-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
2-(1-ciclopentil-4-metilazepan-4-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida; y
Amida del ácido 2-(1-Ciclohexil-4-metil-azepane-4-il)-H-benzoimidazol-4-carboxílico.
- 40 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales terapéuticamente aceptables, junto a un vehículo terapéuticamente aceptable.
- 45 13. Uso de un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales terapéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para inhibir la poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento por administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicha sal terapéuticamente aceptable del mismo.
- 50 14. Uso de un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales terapéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para tratar la inflamación en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento por administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicha sal terapéuticamente aceptable del mismo.
- 55 15. Uso de un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales terapéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para tratar la sepsia en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento por administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicha sal terapéuticamente aceptable del mismo.
- 60 16. Uso de un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales terapéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para tratar el choque séptico en un mamífero con necesidad reconocida de dicho tratamiento por administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicha sal terapéuticamente aceptable del mismo.
- 65 17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en
2-[1-(2-fluorobencil)-3-metilpirrolidin-3-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
6-cloro-2-(3-metilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida;
6-cloro-2-(1 ,3-dimetilpirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida;

6-cloro-2-(1-isopropil-3-metilpirrolidino-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
 2-(2-metilpirrolidino-2-il)-6-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
 2-(1,2-dimetilpirrolidino-2-il)-6-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
 6-fluoro-2-(2-metilpirrolidino-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
 5 6-cloro-2-(2-metilpirrolidino-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
 6-cloro-2-[(2R)-2-metilpirrolidino-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
 6-cloro-2-[(2S)-2-metilpirrolidino-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
 6-fluoro-2-[(2S)-2-metilpirrolidino-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
 6-fluoro-2-[(2R)-2-metilpirrolidino-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
 10 6-cloro-2-[(2R)-1,2-dimetilpirrolidino-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
 6-cloro-2-[(2R)-1-isopropil-2-metilpirrolidino-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
 6-cloro-2-[(2R)-1-ciclopentil-2-metilpirrolidino-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
 6-cloro-2-[(2S)-1,2-dimetilpirrolidino-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
 6-cloro-2-[(2S)-1-isopropil-2-metilpirrolidino-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
 15 6-cloro-2-[(2S)-1-ciclopentil-2-metilpirrolidino-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
 2-[(2S)-1,2-dimetilpirrolidino-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
 6-fluoro-2-[(2S)-1-isopropil-2-metilpirrolidino-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
 2-[(2S)-1-ciclopentil-2-metilpirrolidino-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
 2-[(2R)-1,2-dimetilpirrolidino-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
 20 6-fluoro-2-[(2R)-1-isopropil-2-metilpirrolidino-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
 2-[(2R)-1-ciclopentil-2-metilpirrolidino-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
 2-[(2R)-1-etil-2-metilpirrolidino-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
 2-[(2S)-1-etil-2-metilpirrolidino-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
 6-cloro-2-(1-etil-3-metilpirrolidino-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida;
 25 2-[(2R)-1,2-dimetilpirrolidino-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida; y
 2-[(2R)-2-metil-5-oxopirrolidino-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es 2-(2-metilpirrolidino-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el compuesto es 2-[(2R)-2-metilpirrolidino-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida, o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el compuesto es 2-[(2S)-2-metilpirrolidino-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida, o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en el que la sal terapéuticamente aceptable es clorhidrato.

22. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende 2-[(2R)-2-metilpirrolidino-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida o una de sus sales terapéuticamente aceptables combinado con un vehículo terapéuticamente aceptable.