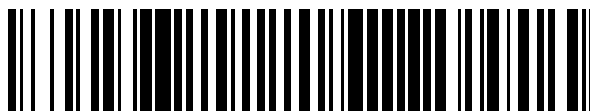


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 287**

51 Int. Cl.:

C07D 235/30	(2006.01)	C07D 409/14	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 403/12	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 403/00	(2006.01)
A61K 31/4184	(2006.01)	C07D 513/04	(2006.01)
A61K 31/4709	(2006.01)	C07D 495/04	(2006.01)
A61K 31/4725	(2006.01)	C07D 491/04	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)		
A61P 25/28	(2006.01)		
C07D 417/14	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2006 E 06738139 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2012 EP 1863771**

54 Título: **Derivados de benzazol, composiciones y procedimientos de uso como inhibidores de β -secretasa**

30 Prioridad:

14.03.2005 US 661349 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

08.04.2013

73 Titular/es:

**HIGH POINT PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)
4170 MENDENHALL OAKS PARKWAY
HIGH POINT, NC 27265, US**

72 Inventor/es:

**MJALLI, ADNAN M.M.;
JONES, DAVID;
GOHIMMUKKULA, DEVI REDDY;
HUANG, GUOXIANG;
ZHU, JEFF;
RAO, MOHAN;
ANDREWS, ROBERT C. y
REN, TAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 400 287 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

Derivados de benzazol, composiciones y procedimientos de uso como inhibidores de β -secretasa.

Declaración de solicitud relacionada

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de EEUU nº 60/661.349, presentada el 14 de marzo de 2005.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de benzazol útiles como inhibidores de β -secretasa, la enzima de ruptura de la proteína precursora de amiloides de sitio β (BACE).

Antecedentes

10 La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por el depósito anómalo de β -amiloides ($A\beta$) en el cerebro en forma de placas extracelulares y madejas neurofibrilares intracelulares. La tasa de acumulación de amiloides es una combinación de las tasas de formación, agregación y salida del cerebro de $A\beta$. En general se acepta que el constituyente principal de las placas amiloides es la proteína amiloide de 4 kD ($\beta A4$, también denominada $A\beta$, proteína- β y βAP), que es un producto proteolítico de una proteína precursora de tamaño mucho mayor.

15 La proteína precursora de amiloides (APP) es una glicoproteína de 695-770 aminoácidos, expresada en las neuronas y células gliales en tejidos periféricos. La APP tiene una estructura similar a un receptor con un ectodominio grande, una región que abarca la membrana, y una cola citoplásmica corta. $A\beta$ es un péptido de 39-42 aminoácidos, constituye parte del ectodominio de APP, y se extiende parcialmente hasta el dominio transmembrana de APP.

20 Existen al menos dos mecanismos secretores que liberan la APP de la membrana y generan formas solubles truncadas de APP (sAPP). Las proteasas que liberan APP y sus fragmentos de la membrana se denominan "secretasas". La mayoría de las sAPP son liberadas por una α -secretasa putativa que produce la ruptura dentro de la proteína $A\beta$ para liberar sAPP α e impide la liberación de los $A\beta$ intactos. Una porción más pequeña de sAPP es liberada por una β -secretasa que produce la ruptura cerca del NH_2 -terminal de APP y produce fragmentos COOH-terminales (CTF) que contiene el dominio $A\beta$ completo.

25 Así, la actividad de la β -secretasa o la enzima de ruptura de la proteína precursora de amiloides de sitio β ("BACE") conduce a una ruptura anómala de APP, a la producción de $A\beta$, y a la acumulación de placas de β -amiloides en el cerebro, que es característico de la enfermedad de Alzheimer. Además, se cree que el procesamiento de APP por la β -secretasa es la etapa que determina la tasa de producción de $A\beta$. Por tanto, unos agentes terapéuticos que puedan inhibir a BACE podrían ser útiles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El documento WO 30 02/069965 describe derivados de benzimidazol útiles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para tratar la enfermedad de Alzheimer mediante la inhibición de la actividad de BACE, evitando o reduciendo con ello la tasa de formación de $A\beta$ insoluble.

Sumario de la invención

35 La presente invención se refiere a compuestos de benzazol que inhiben la enzima de ruptura de la proteína precursora de amiloides de sitio β (BACE), y que pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades en las que está implicada BACE, tales como la enfermedad de Alzheimer. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y a estos compuestos y a composiciones para su uso en la prevención o el tratamiento de estas enfermedades en las que está implicada BACE.

40 En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (Ia), tal como se muestra a continuación. En otro aspecto, la presente invención proporciona procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (Ia).

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (Ia). En una realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula (Ia) y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables, o sus mezclas. En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (Ia).

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos para su uso en procedimientos de tratamiento o prevención que comprenden administrar un compuesto de fórmula (Ia) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (Ia) a un sujeto que tiene un trastorno o una enfermedad o que está en riesgo de padecer un trastorno o una enfermedad, en los que el trastorno o la enfermedad se selecciona del grupo que

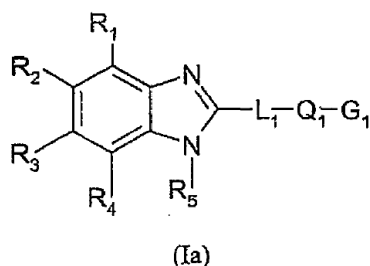
consiste en enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo suave, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés, angiopatía amiloide cerebral, demencia degenerativa, enfermedad de Alzheimer de tipo de cuerpos de Lewis difusos, o enfermedades amiloides centrales o periféricas.

Otras características de la presente invención se describirán a continuación en la presente.

5 **Descripción detallada**

En un primer aspecto, la presente invención proporciona ciertos compuestos de benzazol sustituidos. Estos compuestos son útiles para la reducción de la actividad proteolítica de BACE, tal como se analizará con más detalle a continuación.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ia)



10 en la que:

L₁ es -NH-C(O)-, -NH-, o un enlace directo;

Q₁ es un enlace directo;

G₁ es fenilo, bifenilo, naftilo, indol, isoquinoilo, piridina, o pirimidina;

15 y G₁ está opcionalmente sustituido de 1 a 7 veces, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

a) -halo;

b) -ciano;

c) -nitro;

d) -perhaloalquilo;

20 e) -R₈;

f) -L₂-R₈;

g) -L₂-Q₂-R₈; y

h) -Q₂-L₂-R₈;

en los que

25 R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo, -arilo, y alquilen-arilo;

Q₂ se selecciona del grupo que consiste en alquileno, alquenileno, y alquinileno;

L₂ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -O-, -N(R₉)-, -C(O)-, -CON(R₉)-, -N(R₉)C(O)-, -N(R₉)CON(R₁₀)-, -N(R₉)C(O)O-, -OC(O)N(R₉)-, -N(R₉)SO₂-, -SO₂N(R₉)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂, y -N(R₉)SO₂N(R₁₀)-,

30 en los que R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo, -arilo, y alquilen-arilo;

R₁, R₂, R₃, y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

a) -H;

b) -alquilo;

- c) -arilo;
- d) -alquilen-arilo;
- e) -K-alquilo;
- f) -K-arilo;

5 g) -K-alquilen-arilo; y

h) $-L_3-G_2-G_3$;

en los que al menos uno de R_1 a R_4 es el grupo $-L_3-G_2-G_3$, en el que L_3 se selecciona del grupo que consiste en: a) $-CO_2^-$; b) $-C(O)NH^-$; y c) $-NH^-$;

10 en los que K se selecciona del grupo que consiste en: $-C(O)-O^-$, $-O-C(O)^-$, $-C(O)-NH-NH-C(O)^-$, $-SO_2^-$, $-SO_2-NH^-$, $-NH-SO_2^-$, y $-C(O)^-$;

G_2 es un enlace directo, o alquilen; y

G_3 es imidazol o benzimidazol;

G_3 está opcionalmente sustituido de 1 a 7 veces, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

15 a) -halo;

b) -ciano;

c) -nitro;

d) -perhaloalquilo;

e) $-R_{16}$;

20 f) $-L_4-R_{16}$;

g) $-L_4-Q_4-R_{16}$; y

h) $-Q_4-L_4-R_{16}$;

en los que

R_{16} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo, -arilo, y -alquilen-arilo;

25 Q_4 se selecciona del grupo que consiste en alquilen, alquilenileno, y alquilenileno;

L_4 se selecciona del grupo que consiste en $-CH_2^-$, $-O^-$, $-N(R_{18})^-$, $-C(O)^-$, $-CON(R_{18})^-$, $-N(R_{18})C(O)^-$, $-N(R_{18})CON(R_{19})^-$, $-N(R_{18})C(O)O^-$, $-OC(O)N(R_{18})^-$, $-N(R_{18})SO_2^-$, $-SO_2N(R_{18})^-$, $-C(O)-O^-$, $-O-C(O)^-$, $-S^-$, $-S(O)^-$, $-S(O)_2^-$, y $-N(R_{18})SO_2N(R_{19})^-$;

30 en los que R_{18} y R_{19} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo, -arilo, y alquilen-arilo; y

R_5 se selecciona del grupo que consiste en:

a) -hidrógeno; y

b) -alquilo; y

35 en los que el grupo o grupos arilo y/o alquilo en R_1 a R_{19} , L_1 a L_4 , G_1 a G_3 pueden estar opcionalmente sustituidos 1-4 veces con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en:

a) -H;

b) -halo;

c) -hidroxilo;

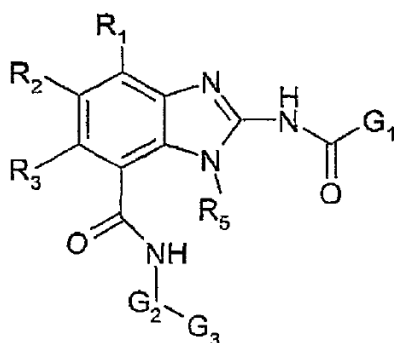
- d) -ciano;
- e) -carbamoilo;
- f) -carboxilo;
- g) -Z-alquilo;
- 5 h) -Z-arilo;
- i) -Z-alquilen-arilo;

en los que Z se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -O-, -N(H)-, -S-, SO₂-, -CON(H)-, NHC(O)-, -NHCON(H)-, -NHSO₂-, -SO₂N(H)-, -C(O)-O-, -NHSO₂NH-, y -O-CO-,

o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

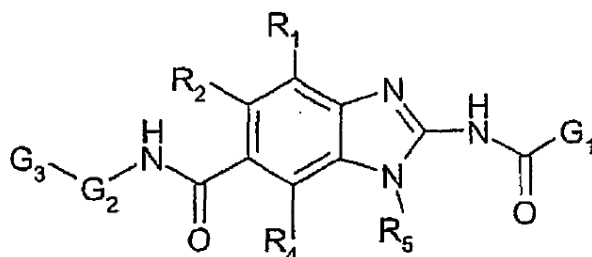
- 10 En otra realización del compuesto de fórmula (Ia), G₁ es isoquinolina.

En otra realización del compuesto de fórmula (Ia), el compuesto de fórmula (Ia) tiene la fórmula



en la que R₁, R₂, R₃, R₅, G₁, G₂, y G₃ son como se definió anteriormente para el compuesto de fórmula (Ia).

En otra realización del compuesto de fórmula (Ia), el compuesto de fórmula (Ia) tiene la fórmula



en la que R₁, R₂, R₃, R₅, G₁, G₂, y G₃ son como se definió anteriormente para el compuesto de fórmula (Ia).

- 15 En los compuestos de fórmula (Ia), debe entenderse que los diversos grupos funcionales representados tienen un punto de unión en el grupo funcional que tiene el hifeno. En otras palabras, en el caso de -alquilen C₁₋₁₀-arilo, debe entenderse que el punto de unión es el grupo alquilen; un ejemplo sería bencilo. En el caso de un grupo tal como -C(O)-NH-alquilen C₁₋₁₀-arilo, el punto de unión es el carbono carbonílico.

- 20 La expresión "inhibidor de BACE" se emplea para indicar un compuesto que tiene una estructura según se define en la presente, que es capaz de interaccionar con BACE e inhibir su actividad enzimática. La inhibición de la actividad enzimática de BACE significa reducir la capacidad de BACE para romper la APP cerca del N₂ terminal de APP y producir fragmentos COOH-terminales (CTF) que contienen el dominio Aβ completo. En diversas realizaciones, esta reducción de la actividad BACE es al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 99%. En diversas

- 25 realizaciones, la concentración del inhibidor de BACE requerida para reducir la actividad enzimática de BACE es menos de aproximadamente 30 μM, menos de aproximadamente 10 μM, o menos de aproximadamente 1 μM.

En el alcance de la invención también se incluyen los enantiómeros individuales de los compuestos representados

5 por la fórmula (Ia) anterior, así como cualquiera de sus formas total o parcialmente racémicas. La presente invención también incluye los enantiómeros individuales de los compuestos representados por la fórmula (Ia) anterior en forma de mezclas con sus diastereoisómeros, en los que uno o más estereocentros está invertido. A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en la presente también pretende incluir compuestos que se diferencian sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen la presente estructura excepto por la sustitución de un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de un átomo de carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C , están dentro del alcance de la invención.

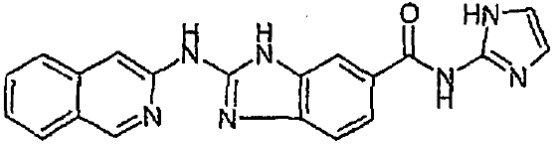
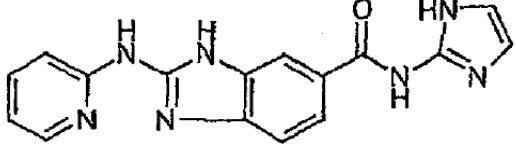
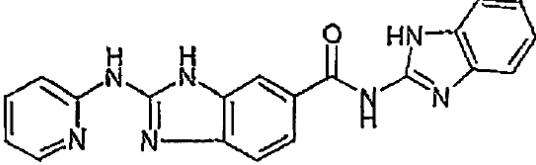
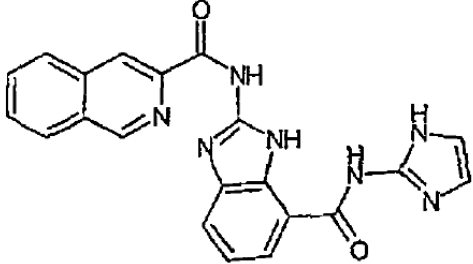
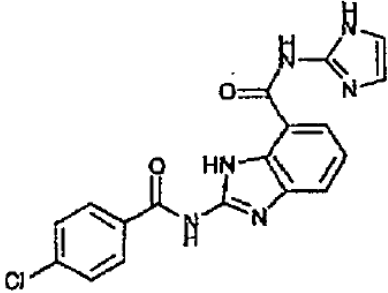
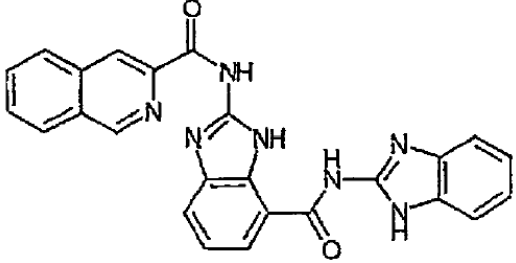
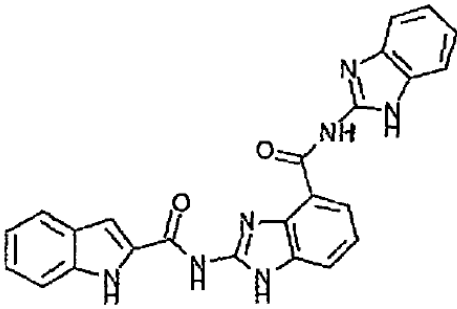
10 En otro aspecto, la presente invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de fórmula (Ia). Un ejemplo de un profármaco comprende un éster biohidrolizable o una amida biohidrolizable de un compuesto de fórmula (Ia).

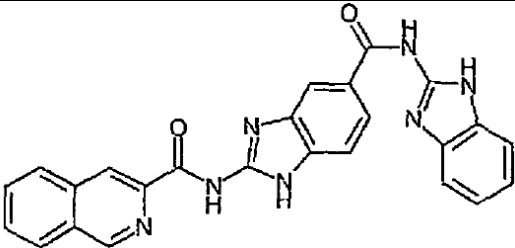
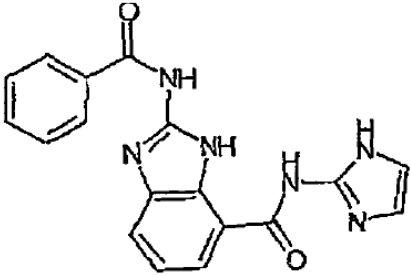
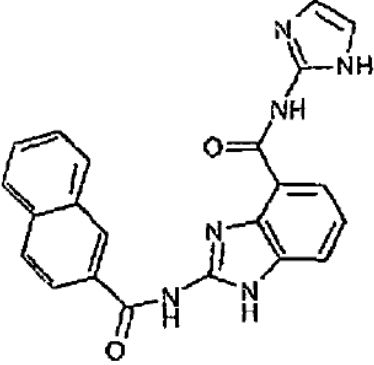
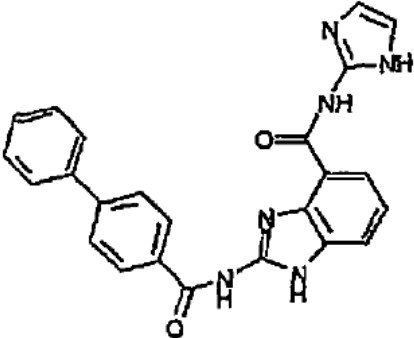
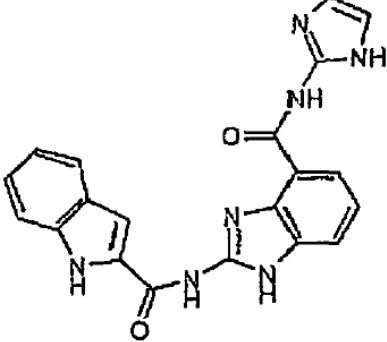
15 Los ejemplos de compuestos de fórmula (Ia) de la presente invención que tienen una actividad biológica potencialmente útil se listan con su nombre en la siguiente tabla 1. Se estableció la capacidad de los compuestos de fórmula (Ia) para inhibir la actividad proteolítica de BACE con compuestos representativos de fórmula (Ia) listados en la tabla 1 utilizando el ensayo enzimático descrito en la sección de ejemplos. Los compuestos de fórmula (Ia) en la tabla 1 inhiben BACE en el ensayo enzimático con una CI_{50} menor o igual a $30\ \mu\text{M}$.

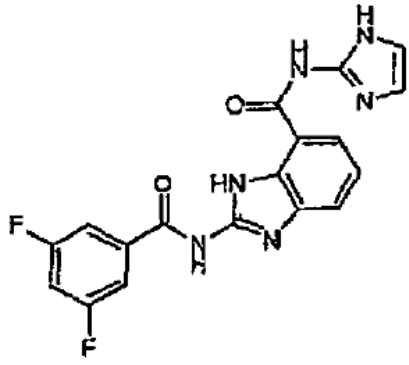
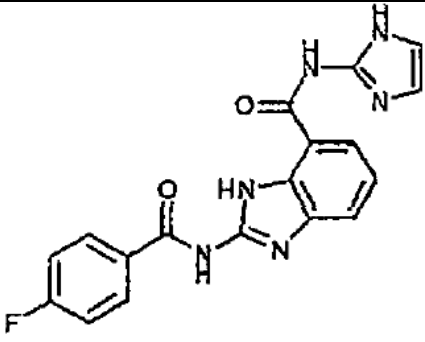
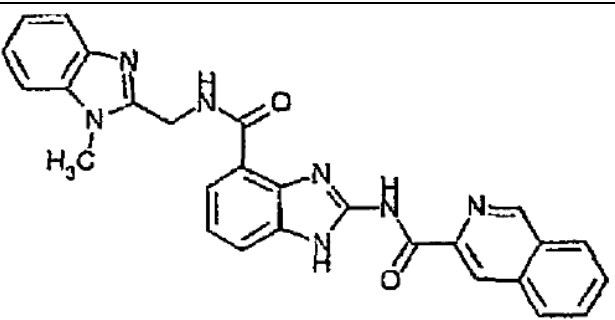
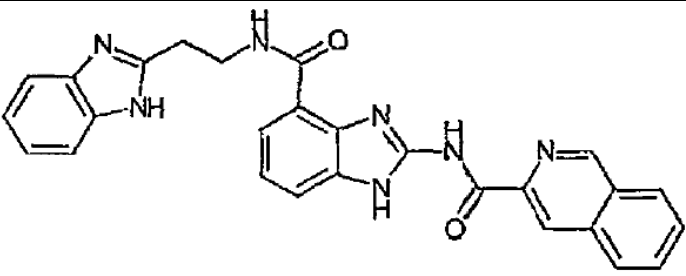
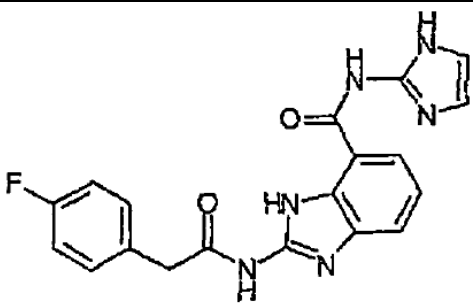
Los ejemplos de compuestos de fórmula (Ia) de la presente invención se muestran en la tabla 1 y en la sección de ejemplos.

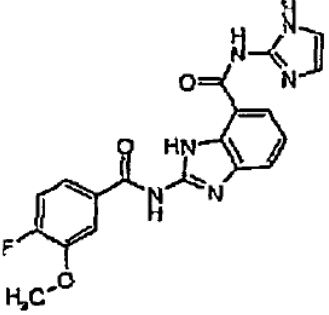
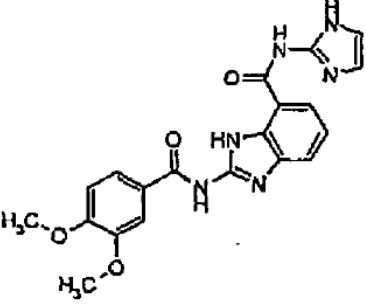
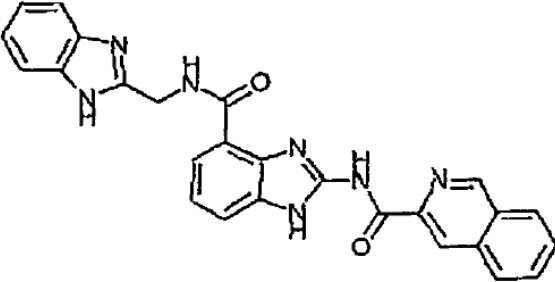
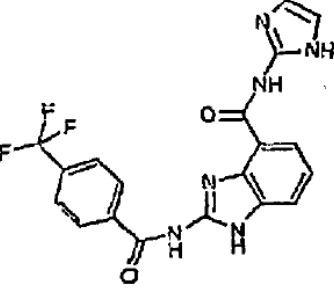
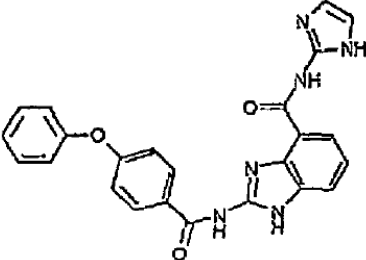
Tabla 1

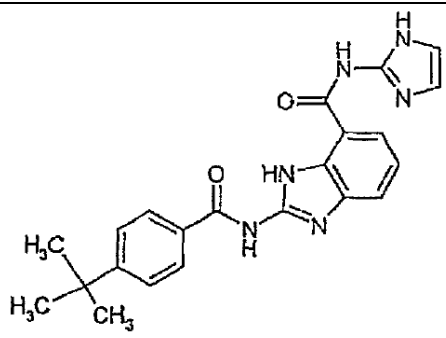
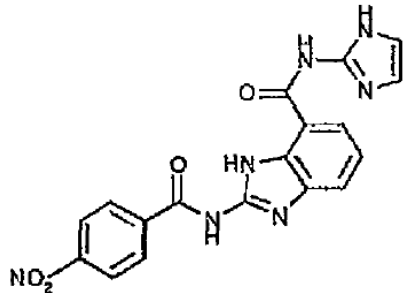
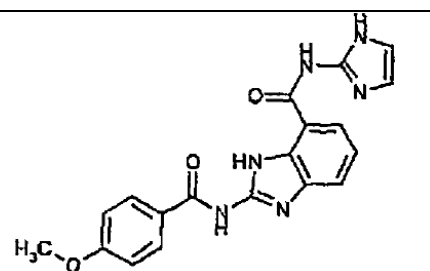
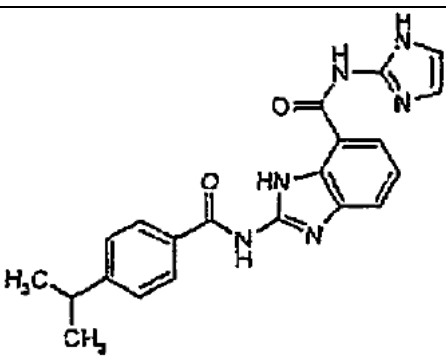
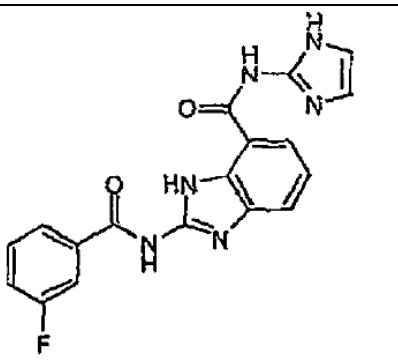
Ej.	Estructura	Nombre
1		(4-fenil-1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
3		(1H-benzoimidazol-2-il)amida del ácido 2-piridin-2-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
4		(1H-benzoimidazol-2-il)amida del ácido 2-naftalen-2-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
47		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzoimidazol-4-carboxílico

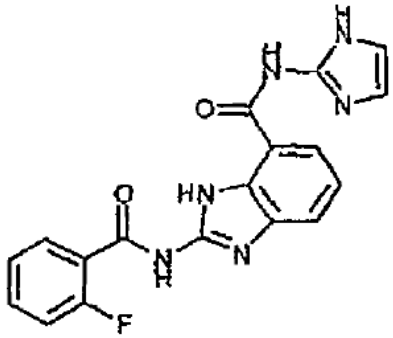
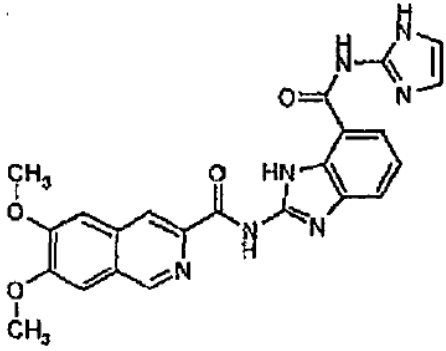
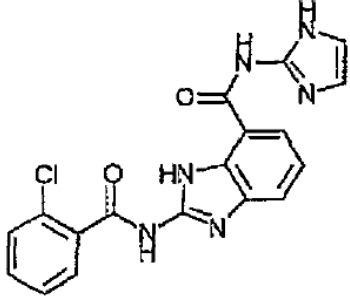
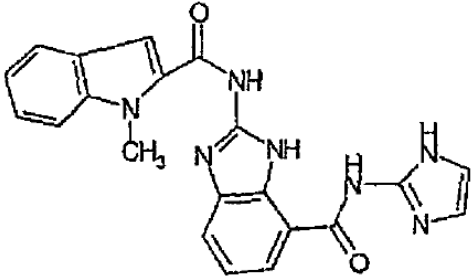
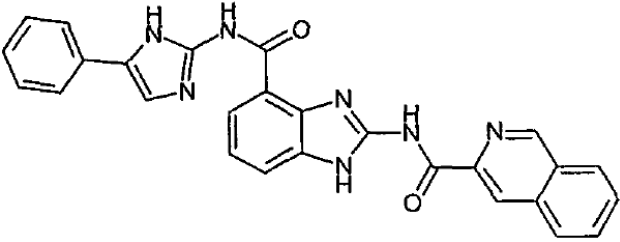
48		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzimidazol-5-carboxílico
51		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(piridin-2-ilamino)-3H-benzimidazol-5-carboxílico
55		(1H-benzimidazol-2-il)amida del ácido 2-(piridin-2-ilamino)-3H-benzimidazol-5-carboxílico
58		[7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico
59		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(4-clorobenzoilamino)-3H-benzimidazol-4-carboxílico
60		[7-(1H-benzimidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico
65		(1H-benzimidazol-2-il)amida del ácido 2-[(1H-indol-2-carbonil)amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico

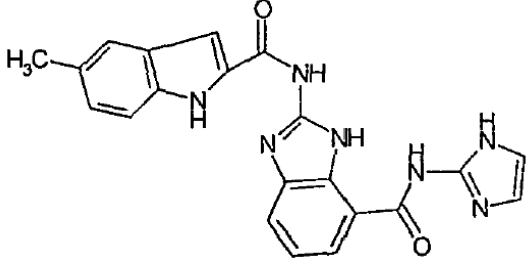
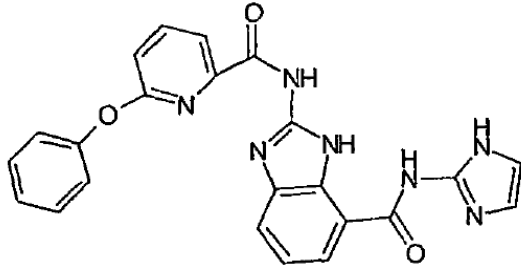
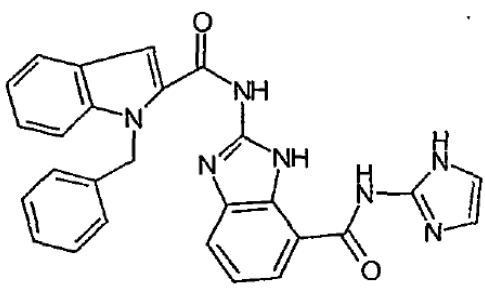
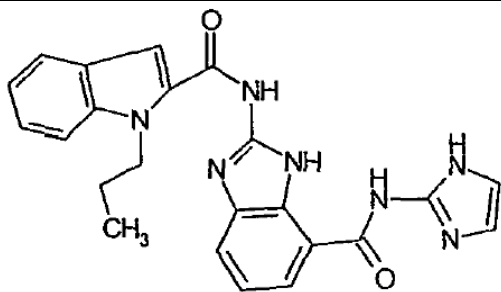
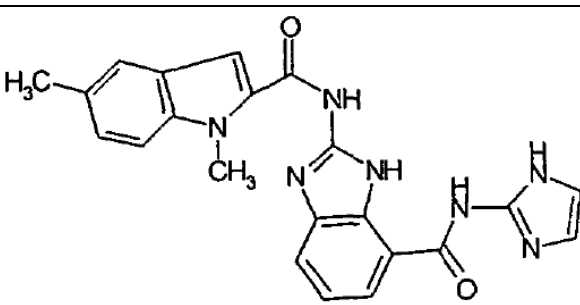
66		[5-(1H-benzoimidazol-2-ylcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-yl]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico
71		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-benzoilamino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico
79		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(naftalen-2-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
80		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(bifenil-4-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
81		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(1H-indol-2-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico

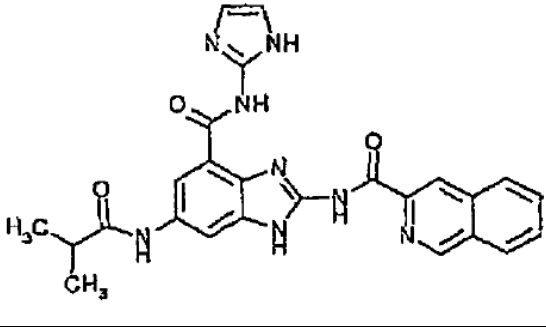
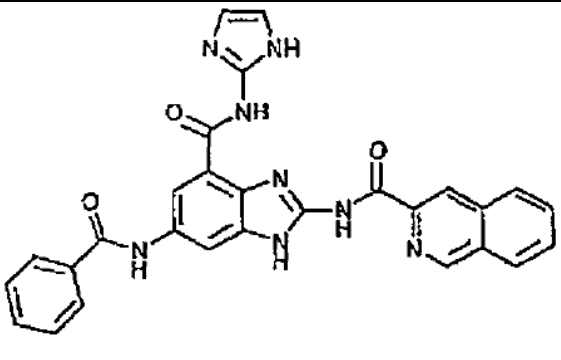
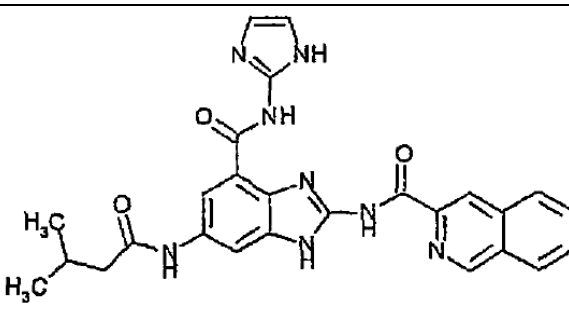
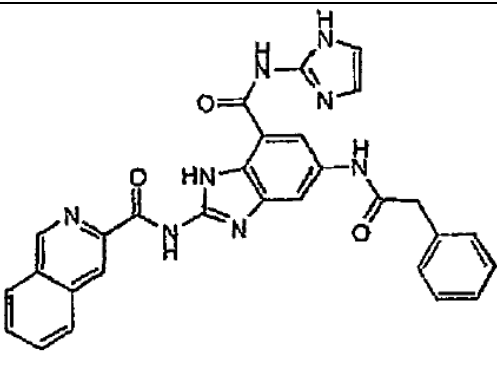
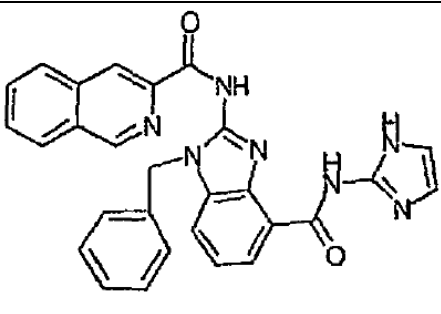
<p>82</p>		<p>(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(3,5-difluorobenzoilamino)-3H-benzimidazol-4-carboxílico</p>
<p>83</p>		<p>(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(4-fluorobenzoilamino)-3H-benzimidazol-4-carboxílico</p>
<p>96</p>		<p>{4-[(1-metil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)carbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico</p>
<p>97</p>		<p>{4-[2-(1H-benzimidazol-2-il)etilcarbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico</p>
<p>98</p>		<p>(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[2-(4-fluorofenil)acetilamino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico</p>

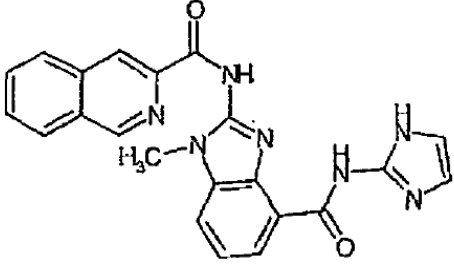
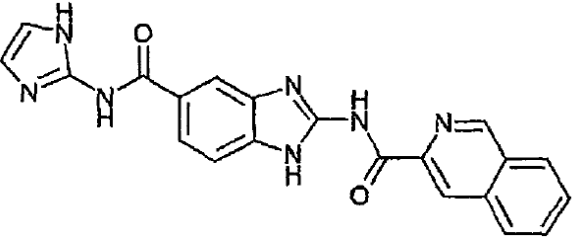
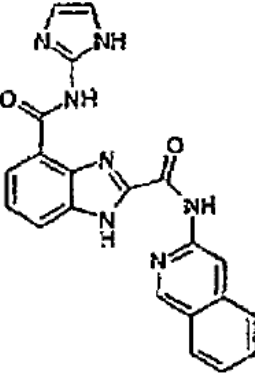
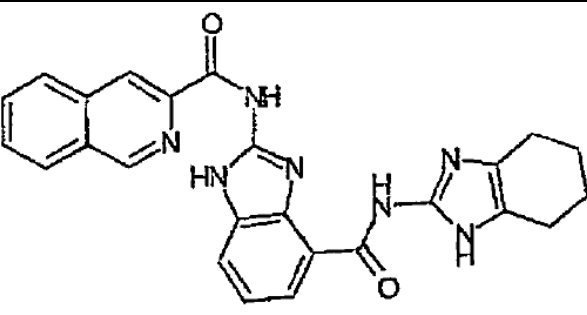
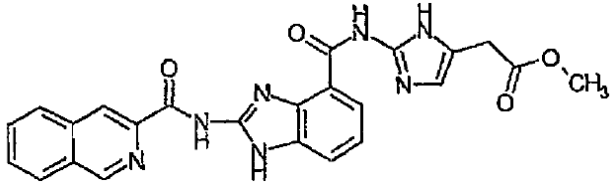
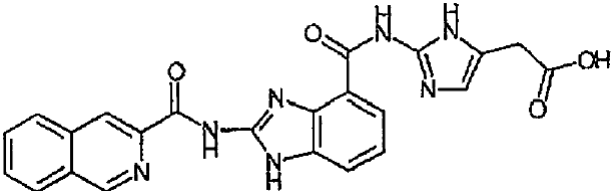
99		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(4-fluoro-3-metoxibenzoilamino)-3H-benzimidazol-4-carboxílico
100		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(3,4-dimetoxibenzoilamino)-3H-benzimidazol-4-carboxílico
102		{4-[(1H-benzimidazol-2-ilmetil)carbamoil]-1H-benzimidazol-2-il}amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico
103		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(4-trifluorometilbenzoilamino)-1H-benzimidazol-4-carboxílico
104		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(4-fenoxibenzoilamino)-1H-benzimidazol-4-carboxílico

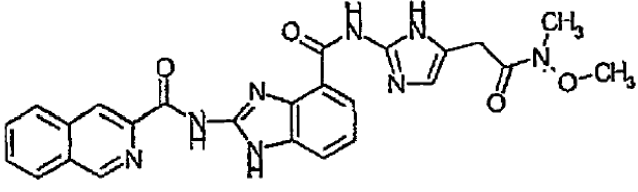
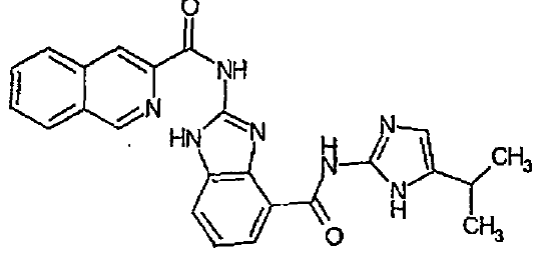
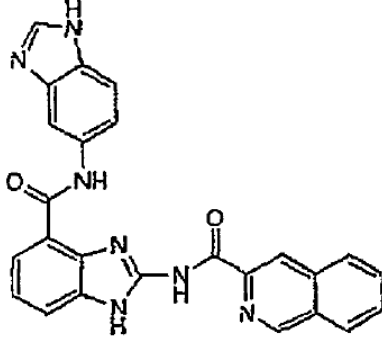
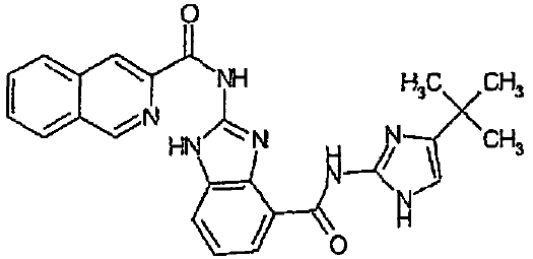
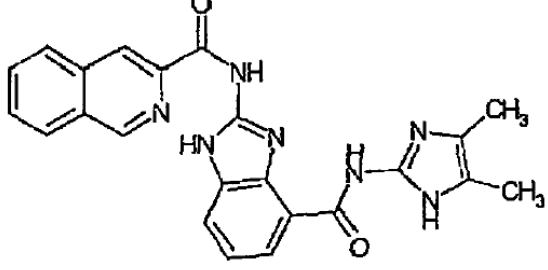
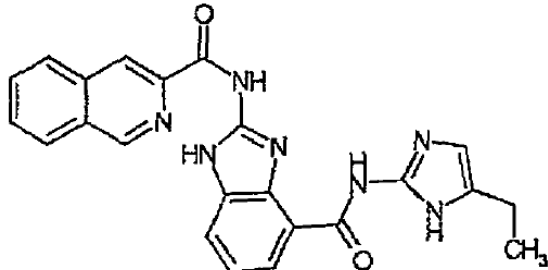
108		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(4-terc-butilbenzoilamino)-3H-benzoimidazol-4-carboxílico
109		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(4-nitrobenzoilamino)-3H-benzoimidazol-4-carboxílico
110		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(4-metoxibenzoilamino)-3H-benzoimidazol-4-carboxílico
112		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(4-isopropilbenzoilamino)-3H-benzoimidazol-4-carboxílico
113		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(3-fluorobenzoilamino)-3H-benzoimidazol-4-carboxílico

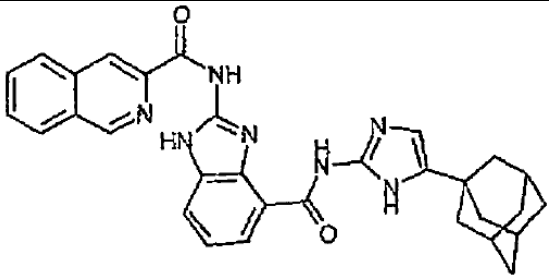
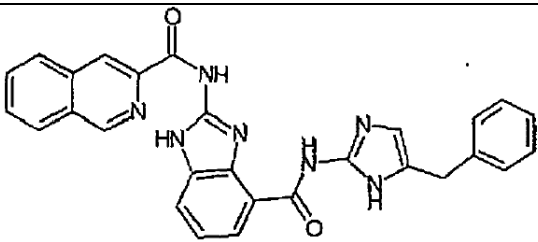
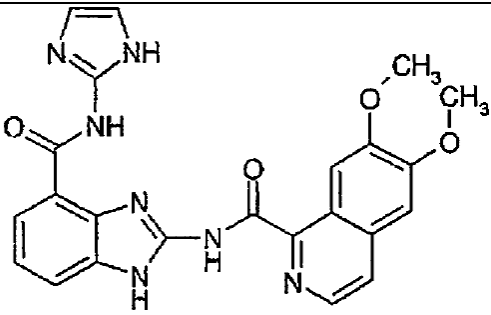
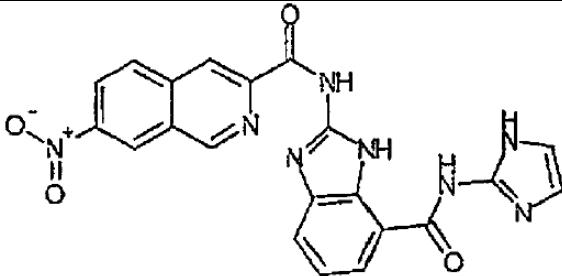
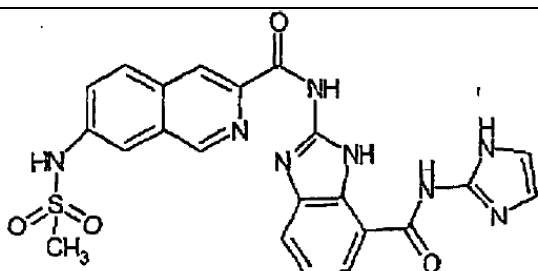
114		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(2-fluorobenzoilamino)-3H-benzimidazol-4-carboxílico
116		[7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]amida del ácido 6,7-dimetoxiisoquinolin-3-carboxílico
118		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(2-clorobenzoilamino)-3H-benzimidazol-4-carboxílico
120		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(1-metil-1H-indol-2-carbonil)amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico
122		[4-(5-fenil-1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico

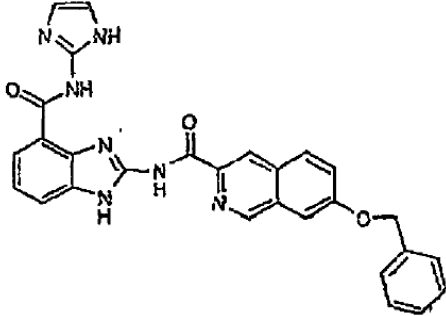
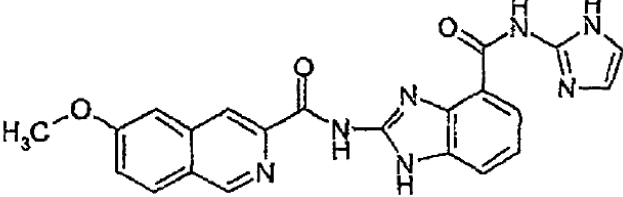
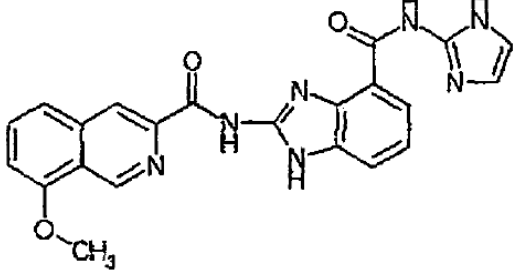
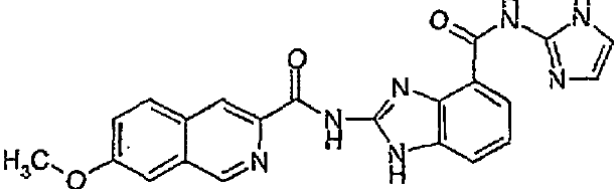
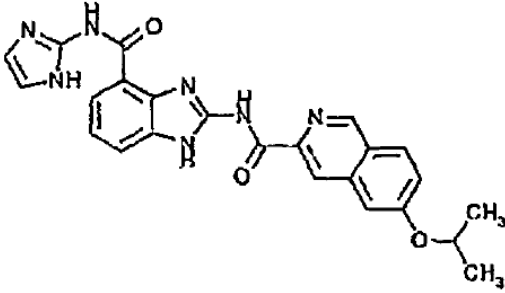
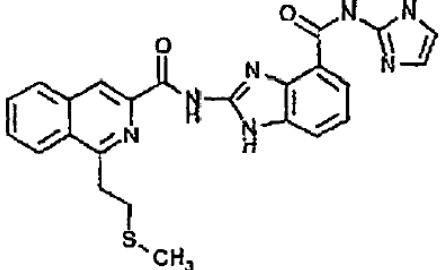
123		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(5-metil-1H-indol-2-carbonil)amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico
124		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(6-fenoxipiridin-2-carbonil)amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico
125		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(1-bencil-1H-indol-2-carbonil)amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico
126		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(1-propil-1H-indol-2-carbonil)amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico
127		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(1,5-dimetil-1H-indol-2-carbonil)amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico

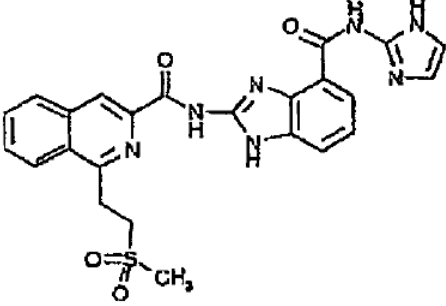
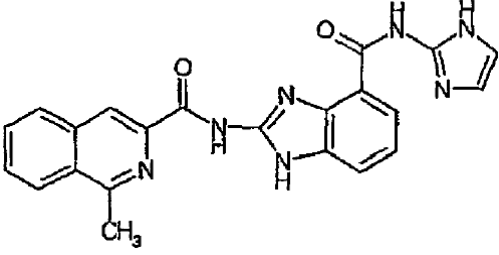
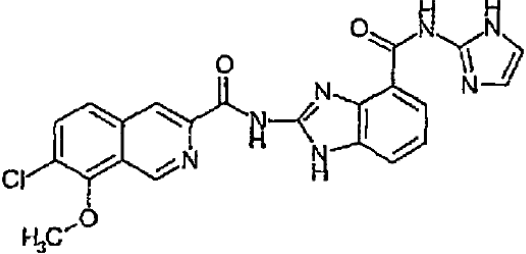
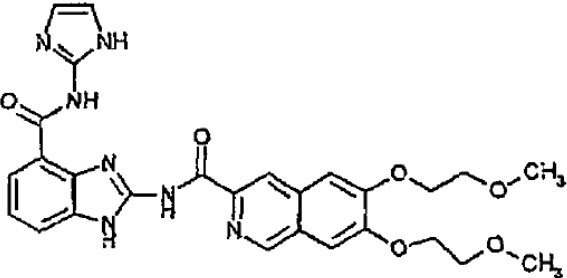
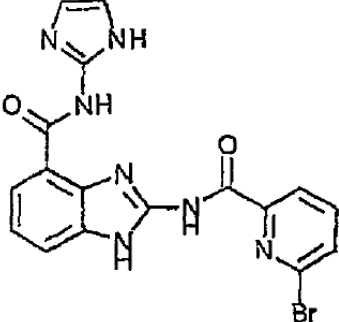
<p>130</p>		<p>[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-6-isobutirylamino-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico</p>
<p>131</p>		<p>[6-benzoylamino-4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico</p>
<p>132</p>		<p>[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-6-(3-metilbutirilamino)-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico</p>
<p>133</p>		<p>[7-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-5-fenilacetilamino-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico</p>
<p>135</p>		<p>[1-bencil-4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico</p>

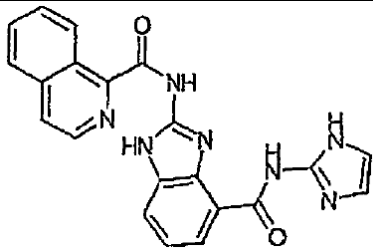
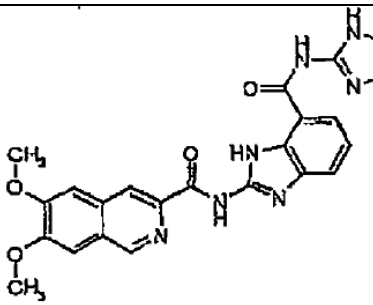
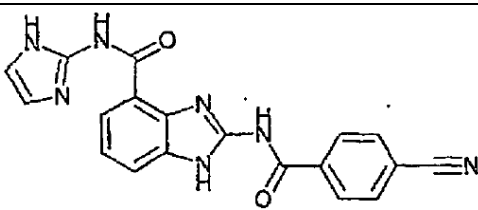
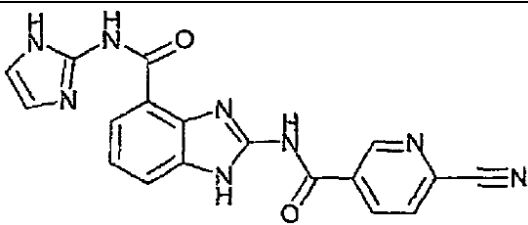
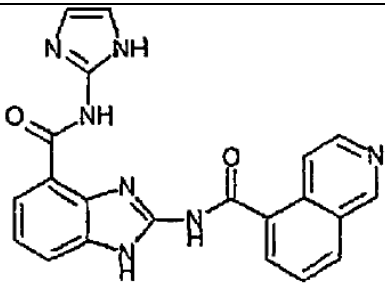
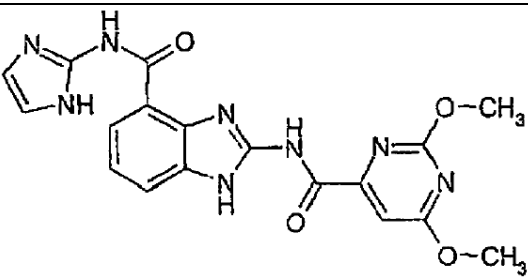
136		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1-metil-1H-benzimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico
140		[5-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico
144		4-[(1H-imidazol-2-il)amida]-2-isoquinolin-3-ilamida del ácido 1H-benzimidazol-2,4-dicarboxílico
156		[4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzimidazol-2-ilcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico
157		éster metílico del ácido 2-({2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-1H-benzimidazol-4-carbonil}amino)-3H-imidazol-4-il]acético
158		ácido [2-({2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-1H-benzimidazol-4-carbonil}amino)-3H-imidazol-4-il]acético

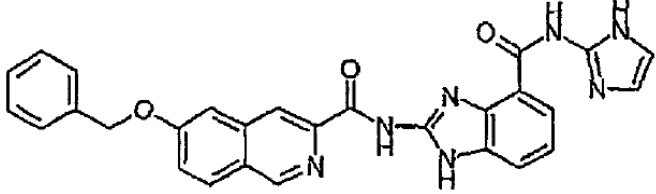
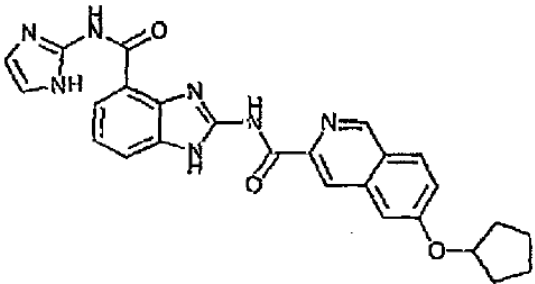
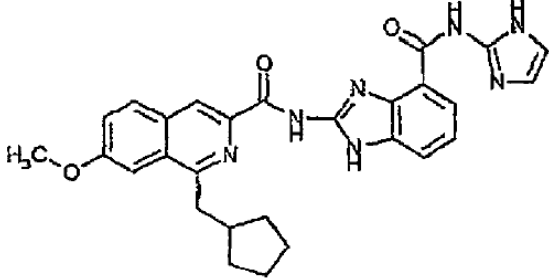
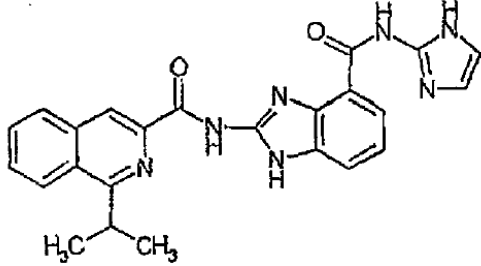
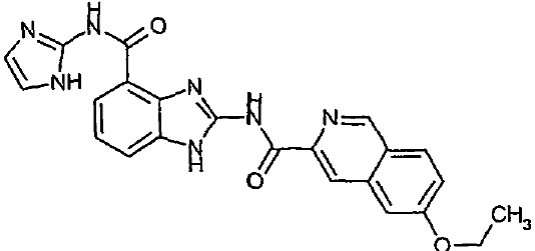
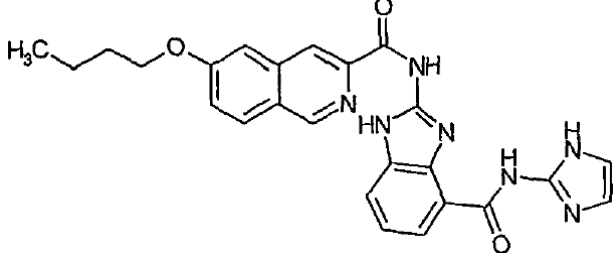
159		(4-{5-[(metoximetilcarbamoil)metil]-1H-imidazol-2-ilcarbamoil}-1H-benzoimidazol-2-il)amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico
160		[4-(5-isopropil-1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico
189		[4-(1H-benzoimidazol-5-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico
192		[4-(4-terc-butil-1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico
193		[4-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico
194		[4-(5-etil-1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico

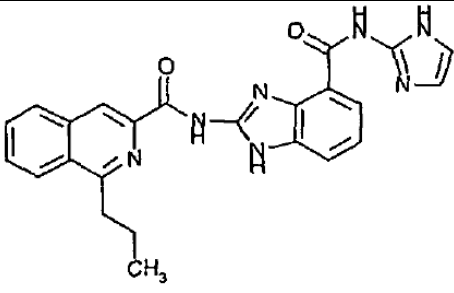
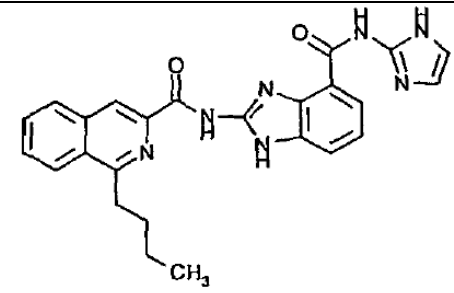
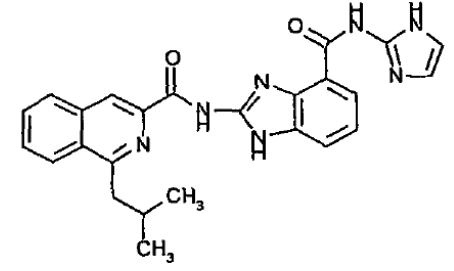
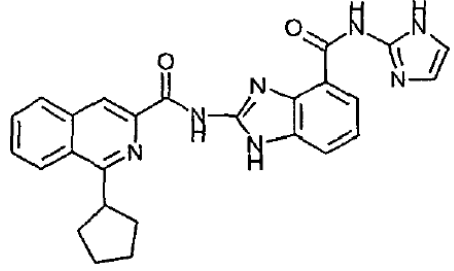
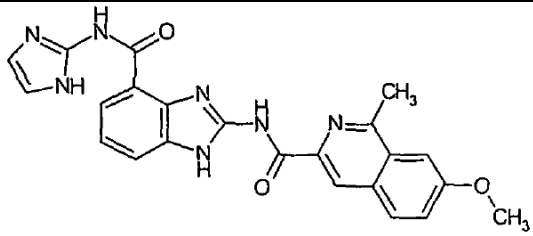
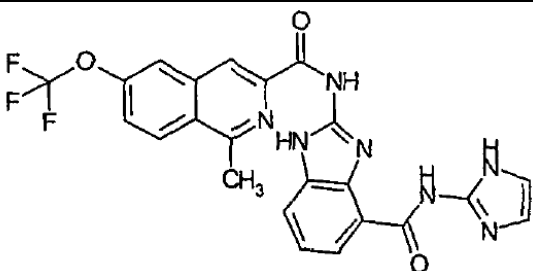
195		[4-(5-adamantan-1-yl-1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico
196		[4-(5-bencil-1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico
289		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido 6,7-dimetoxiisoquinolin-1-carboxílico
290		[7-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido 7-nitroisoquinolin-3-carboxílico
291		[7-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido 7-metansulfonilaminoisoquinolin-3-carboxílico

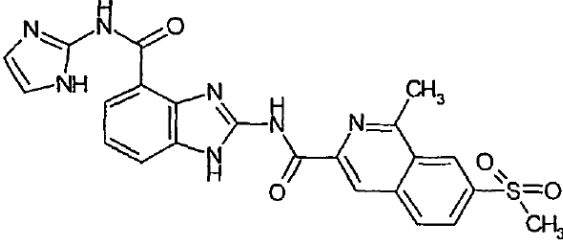
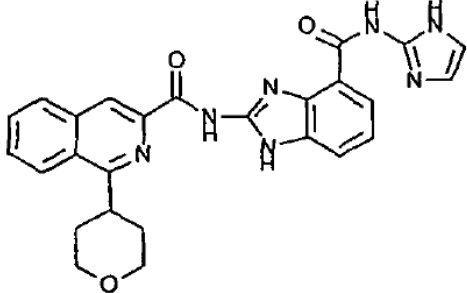
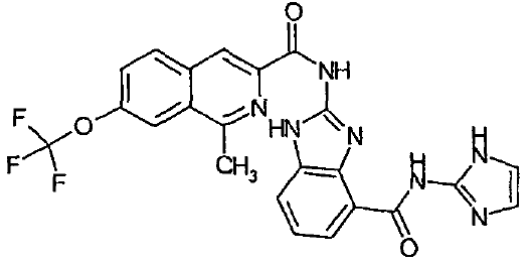
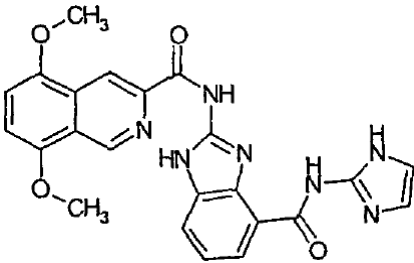
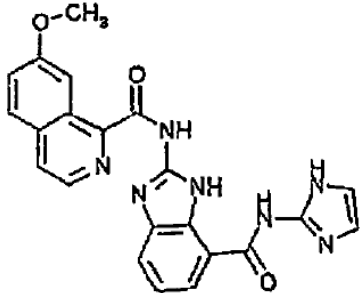
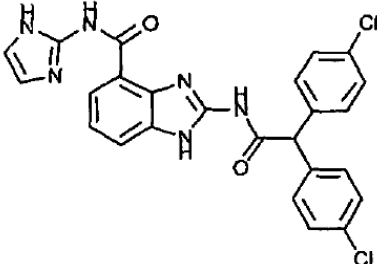
293		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]amida del ácido 7-benciloxiisoquinolin-3-carboxílico
294		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]amida del ácido 6-metoxiisoquinolin-3-carboxílico
295		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]amida del ácido 8-metoxiisoquinolin-3-carboxílico
296		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]amida del ácido 7-metoxiisoquinolin-3-carboxílico
297		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]amida del ácido 6-isopropoxiisoquinolin-3-carboxílico
298		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]amida del ácido 1-(2-metilsulfaniletíl)isoquinolin-3-carboxílico

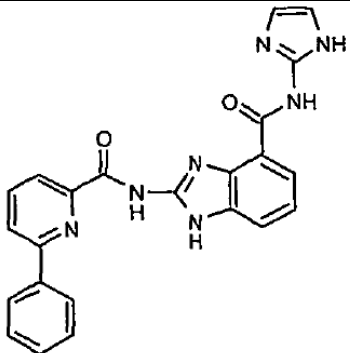
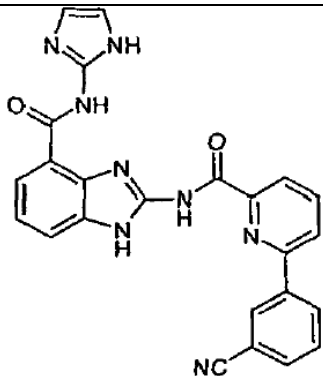
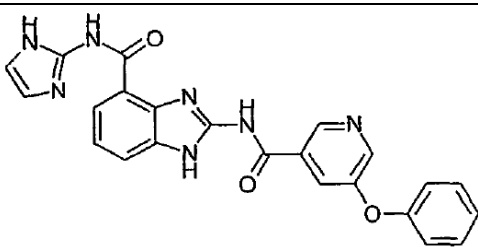
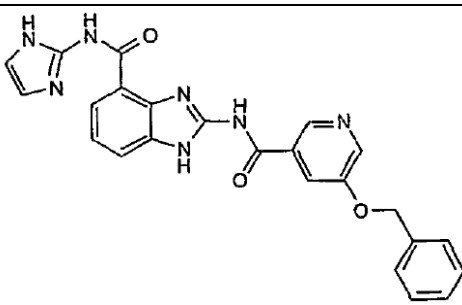
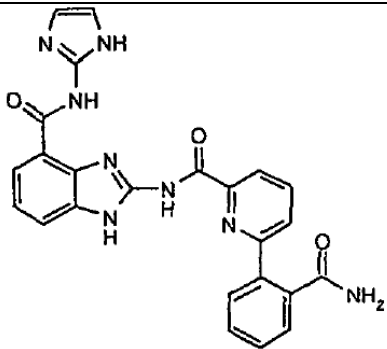
299		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]amida del ácido 1-(2-metansulfoniletil)isoquinolin-3-carboxílico
300		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]amida del ácido 1-metilisoquinolin-3-carboxílico
301		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]amida del ácido 7-cloro-8-metoxiisoquinolin-3-carboxílico
306		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]amida del ácido 6,7-bis-(2-metoxietoxi)isoquinolin-3-carboxílico
309		(1H-imidazol-2-yl)amida del ácido 2-[(6-bromopiridin-2-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico

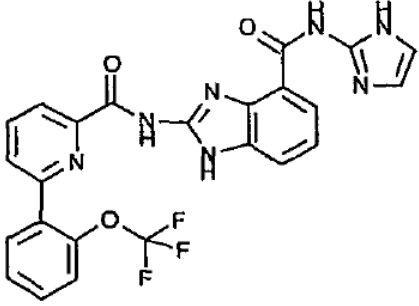
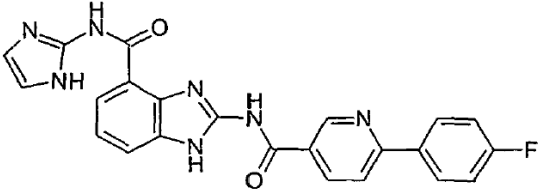
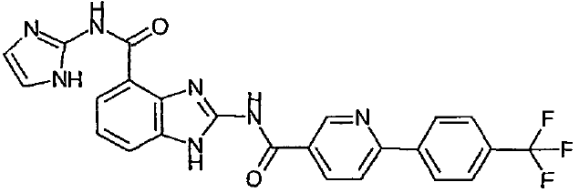
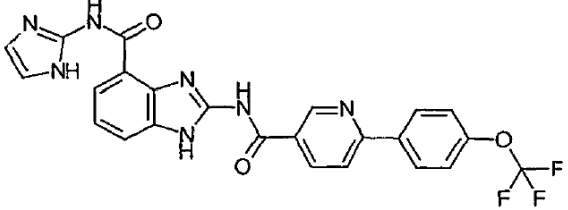
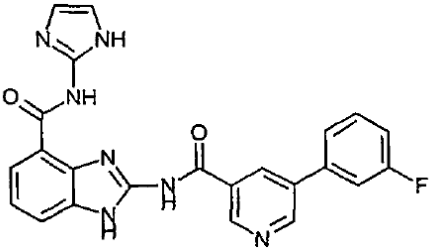
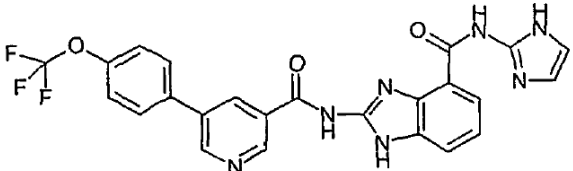
311		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido isoquinolin-1-carboxílico
312		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido 6,7-dimetoxiisoquinolin-3-carboxílico
313		(1H-imidazol-2-yl)amida del ácido 2-[(4-cianobenzoylamino)-1H-benzimidazol-4-carboxílico
314		(1H-imidazol-2-yl)amida del ácido 2-[(6-cianopiridin-3-carbonil)amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico
315		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido isoquinolin-5-carboxílico
316		(1H-imidazol-2-yl)amida del ácido 2-[(2,6-dimetoxipirimidin-4-carbonil)amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico

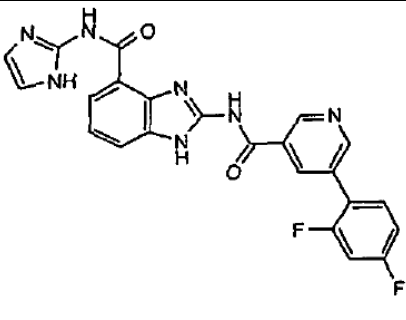
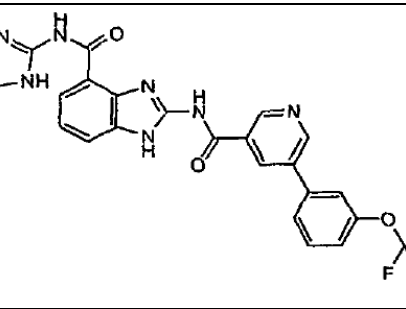
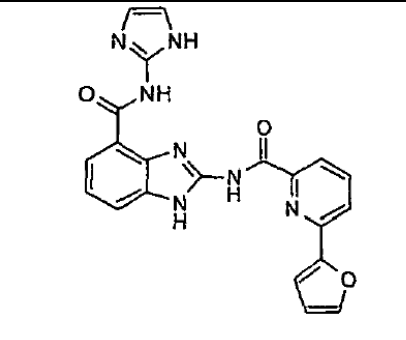
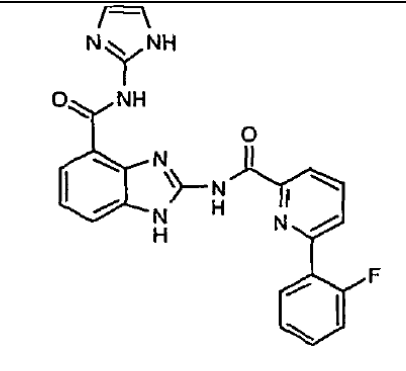
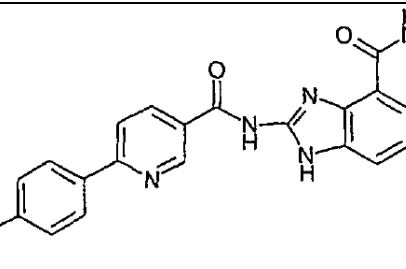
317		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]amida del ácido 6-benciloxiisoquinolin-3-carboxílico
320		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]amida del ácido 6-ciclopentiloxiisoquinolin-3-carboxílico
321		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]amida del ácido 1-ciclopentilmetil-7-metoxiisoquinolin-3-carboxílico
322		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]amida del ácido 1-isopropilisoquinolin-3-carboxílico
323		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]amida del ácido 6-etoxiisoquinolin-3-carboxílico
324		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]amida del ácido 6-butoxiisoquinolin-3-carboxílico

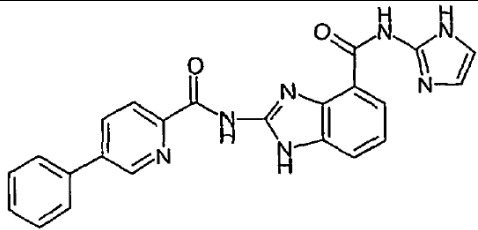
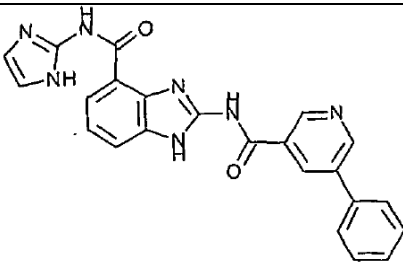
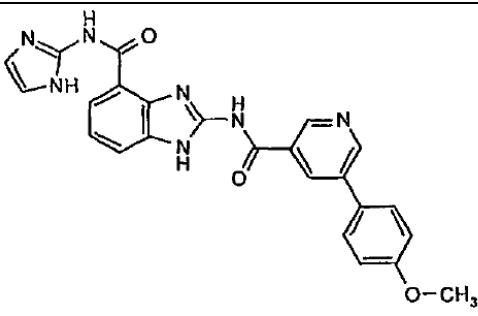
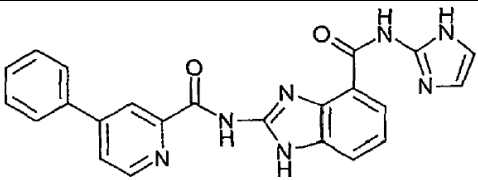
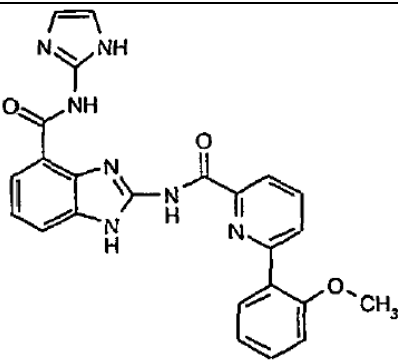
325		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]amida del ácido 1-propilisoquinolin-3-carboxílico
326		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]amida del ácido 1-butilisoquinolin-3-carboxílico
327		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]amida del ácido 1-isobutilisoquinolin-3-carboxílico
328		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]amida del ácido 1-ciclopentilisoquinolin-3-carboxílico
329		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]amida del ácido 7-metloxi-1-metilisoquinolin-3-carboxílico
330		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazol-2-yl]amida del ácido 1-metil-6-trifluorometoxiisoquinolin-3-carboxílico

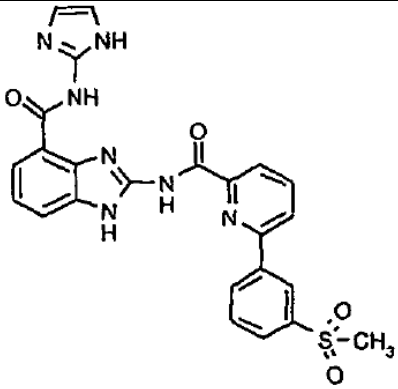
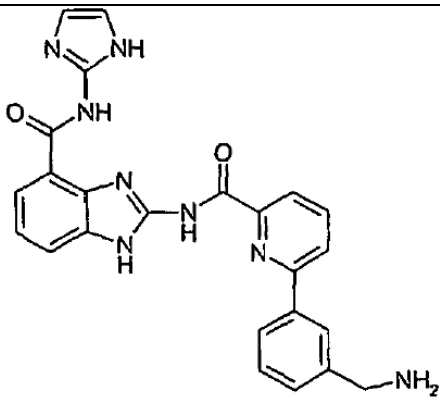
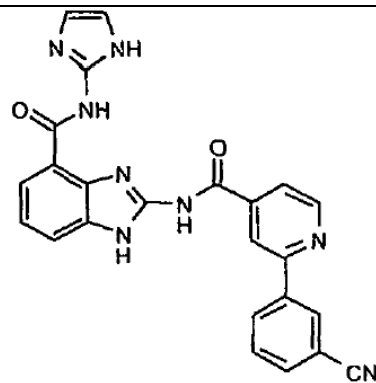
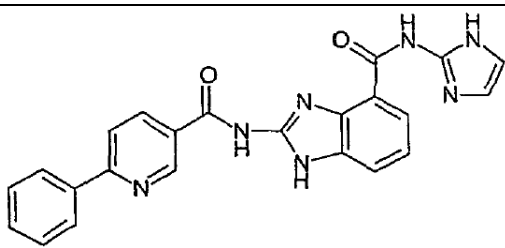
331		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido 7-metansulfonil-1-metilisoquinolin-3-carboxílico
332		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido 1-(tetrahidropiran-4-il)isoquinolin-3-carboxílico
333		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido 1-metil-7-trifluorometoxiisoquinolin-3-carboxílico
334		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido 5,8-dimetoxiisoquinolin-3-carboxílico
336		[7-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido 7-metoxiisoquinolin-1-carboxílico
341		(1H-imidazol-2-yl)amida del ácido 2-[2,2-bis(4-clorofenil)acetilamino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico

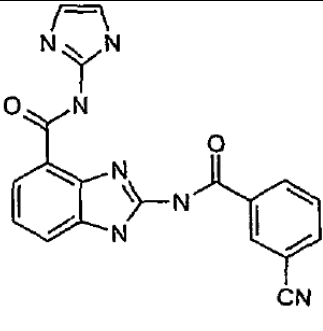
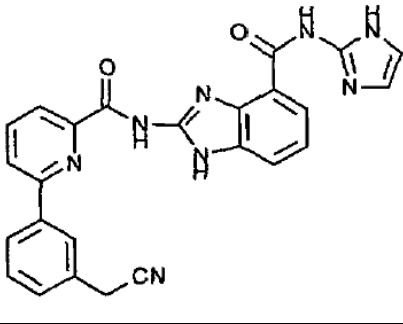
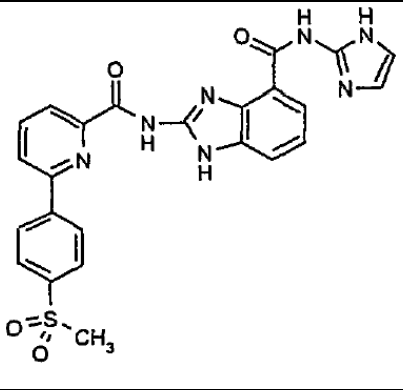
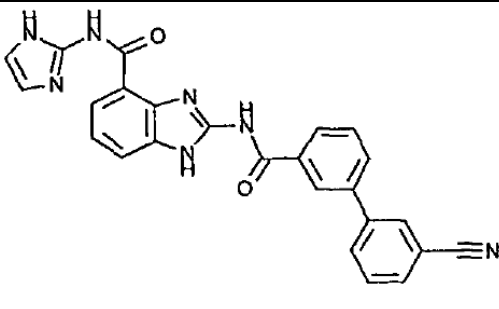
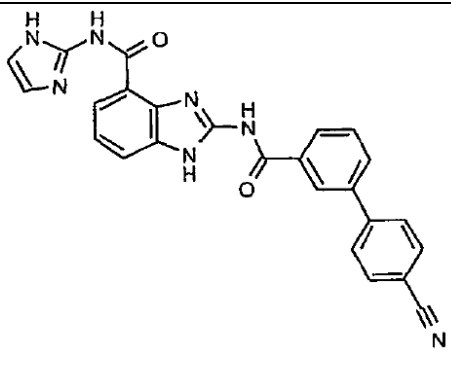
342		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(6-fenilpiridin-2-carbonil)amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico
343		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(3-cianofenil)piridin-2-carbonil]amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico
344		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(5-fenoxipiridin-3-carbonil)amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico
345		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(5-benciloxipiridin-3-carbonil)amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico
346		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(2-carbamoilfenil)piridin-2-carbonil]amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico

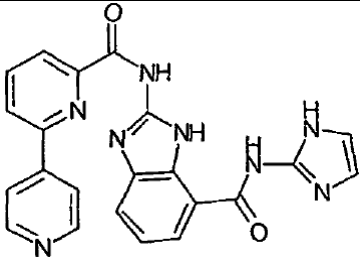
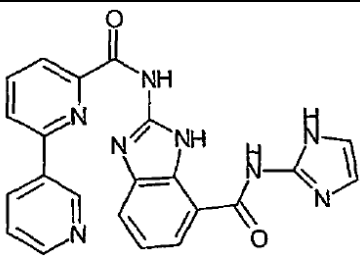
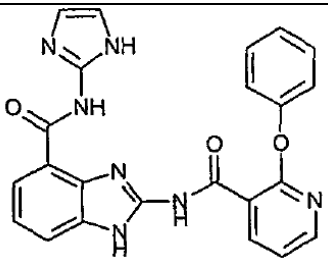
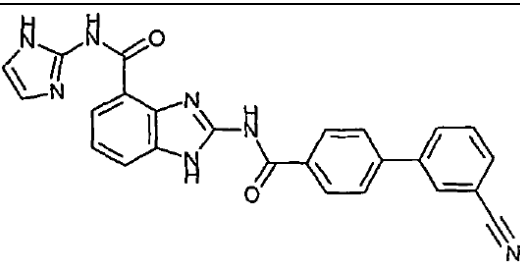
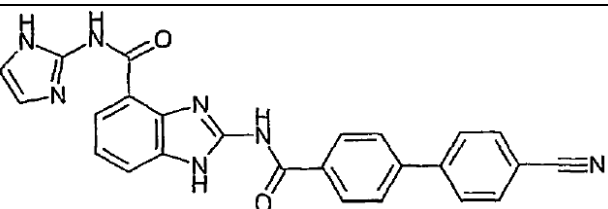
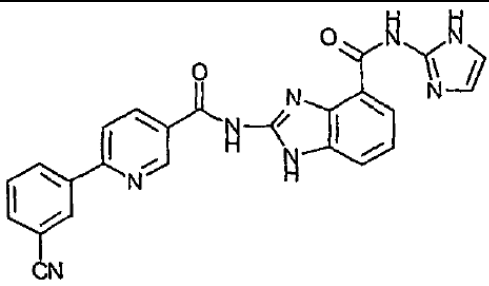
347		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-{{6-(2-trifluorometoxifenil)piridin-2-carbonil}amino}-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
348		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-{{6-(4-fluorofenil)piridin-3-carbonil}amino}-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
349		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-{{6-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-carbonil}amino}-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
350		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-{{6-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carbonil}amino}-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
351		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-{{5-(3-fluorofenil)piridin-3-carbonil}amino}-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
352		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-{{5-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-carbonil}amino}-1H-benzoimidazol-4-carboxílico

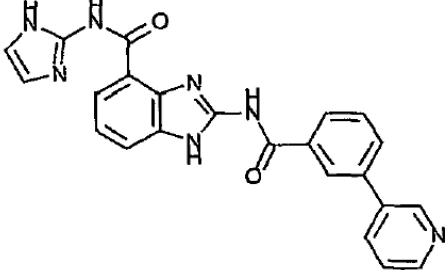
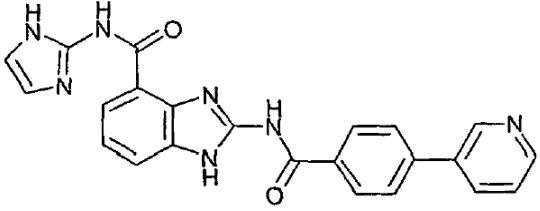
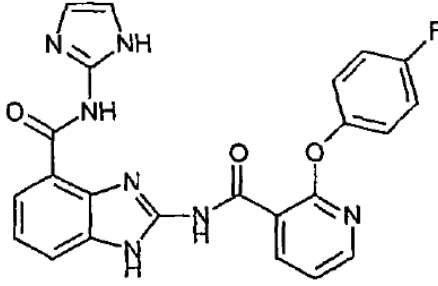
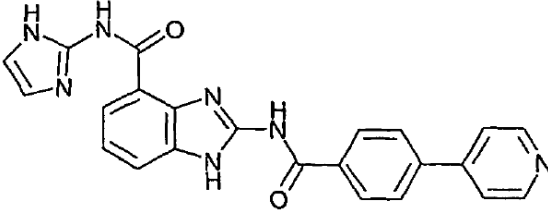
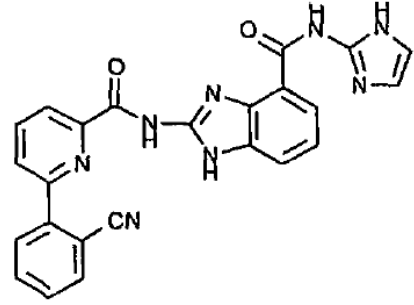
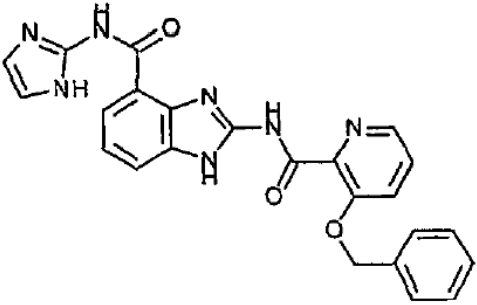
<p>353</p>		<p>(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[[5-(2,4-difluorofenil)piridin-3-carbonil]amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico</p>
<p>354</p>		<p>(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[[5-(3-trifluorometoxifenil)piridin-3-carbonil]amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico</p>
<p>355</p>		<p>(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[[6-furan-2-ilpiridin-2-carbonil]amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico</p>
<p>356</p>		<p>(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[[6-(2-fluorofenil)piridin-2-carbonil]amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico</p>
<p>357</p>		<p>(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[[6-(4-metoxifenil)piridin-3-carbonil]amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico</p>

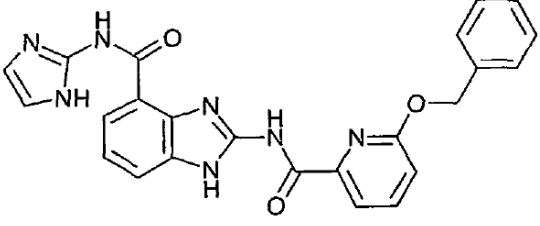
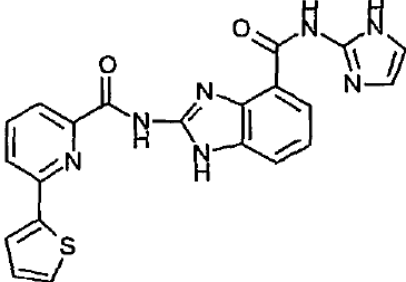
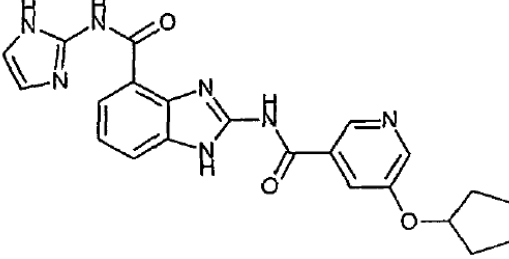
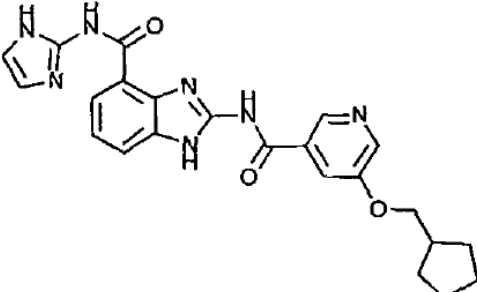
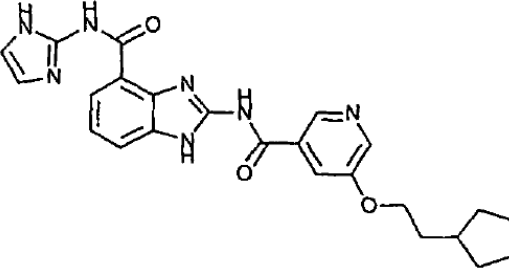
358		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(5-fenilpiridin-2-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
359		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(5-fenilpiridin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
360		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(4-metoxifenil)piridin-3-carbonil]amino}-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
361		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(4-fenilpiridin-2-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
362		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(6-(2-metoxifenil)piridin-2-carbonil]amino}-1H-benzoimidazol-4-carboxílico

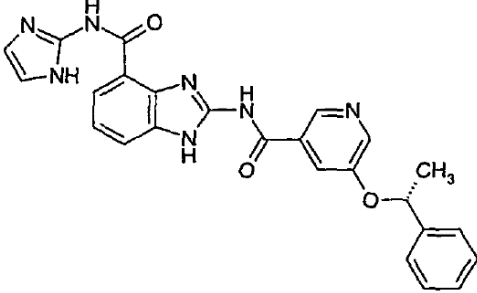
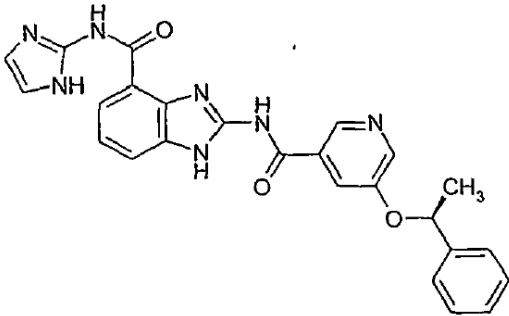
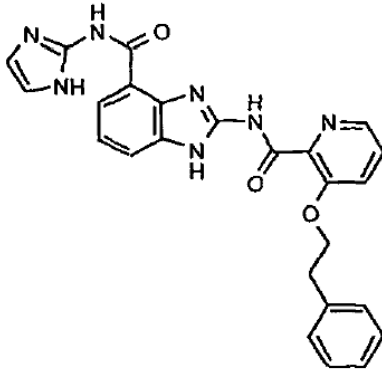
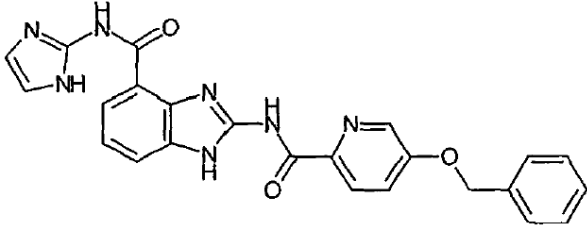
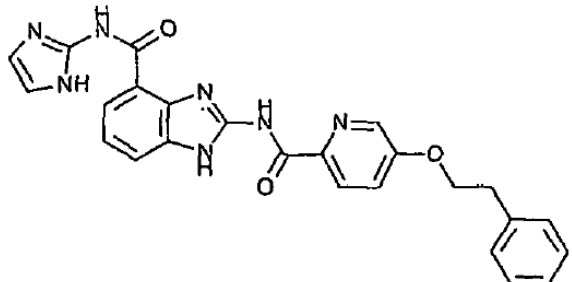
363	 <p>The structure shows a 1H-imidazole ring attached to the 2-position of a 1H-benzimidazole-4-carboxylic acid moiety. The 4-position of the benzimidazole is linked via an amide bond to the 2-position of a 6-(3-methylsulfonylphenyl)pyridin-2-yl group.</p>	(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[[6-(3-metansulfonil-fenil)piridin-2-carbonil]amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
364	 <p>The structure shows a 1H-imidazole ring attached to the 2-position of a 1H-benzimidazole-4-carboxylic acid moiety. The 4-position of the benzimidazole is linked via an amide bond to the 2-position of a 6-(3-aminomethylphenyl)pyridin-2-yl group.</p>	(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[[6-(3-aminometil-fenil)piridin-2-carbonil]amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
365	 <p>The structure shows a 1H-imidazole ring attached to the 2-position of a 1H-benzimidazole-4-carboxylic acid moiety. The 4-position of the benzimidazole is linked via an amide bond to the 2-position of a 4-(3-cyanophenyl)pyridin-2-yl group.</p>	(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[[2-(3-cianofenil)piridin-4-carbonil]amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
366	 <p>The structure shows a 1H-imidazole ring attached to the 2-position of a 1H-benzimidazole-4-carboxylic acid moiety. The 4-position of the benzimidazole is linked via an amide bond to the 3-position of a 6-phenylpyridin-2-yl group.</p>	(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(6-fenilpiridin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico

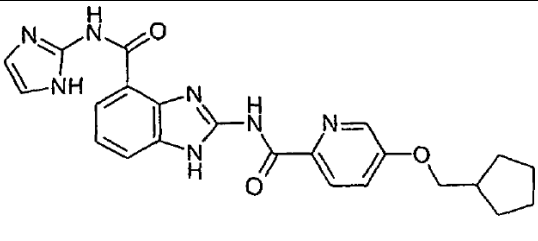
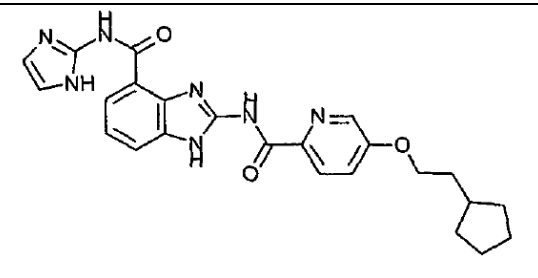
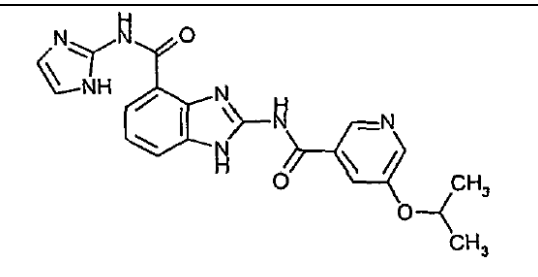
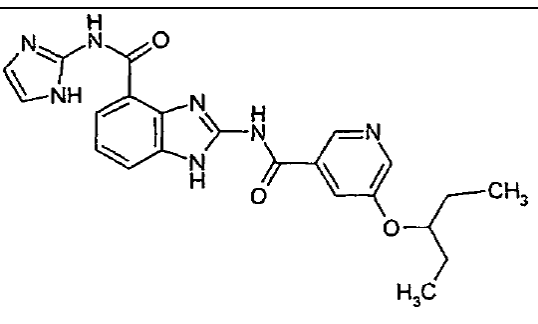
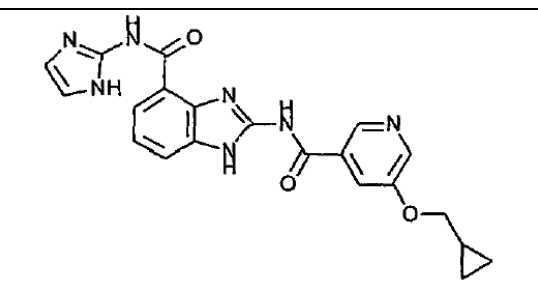
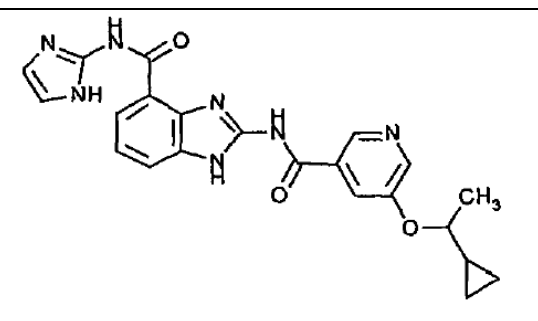
367		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(3-cianobenzoylamino)-1H-benzimidazol-4-carboxílico
368		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[[6-(3-cianometilfenil)piridin-2-carbonil]amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico
369		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[[6-(4-metansulfonilfenil)piridin-2-carbonil]amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico
370		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(3'-cianobifenil-3-carbonil)amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico
371		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(4'-cianobifenil-3-carbonil)amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico

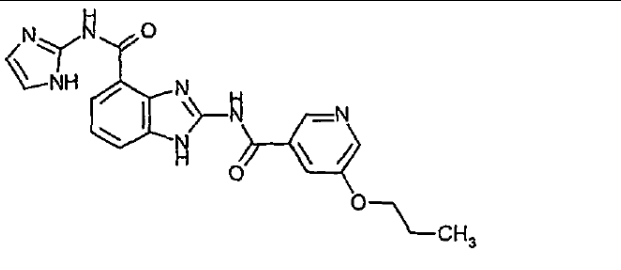
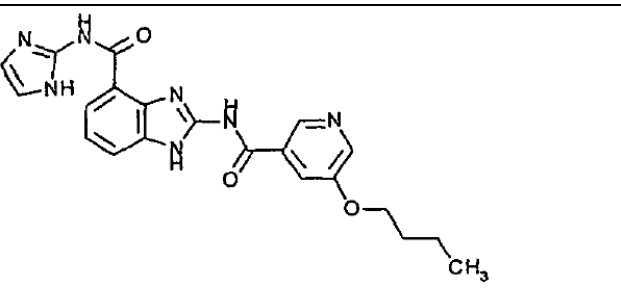
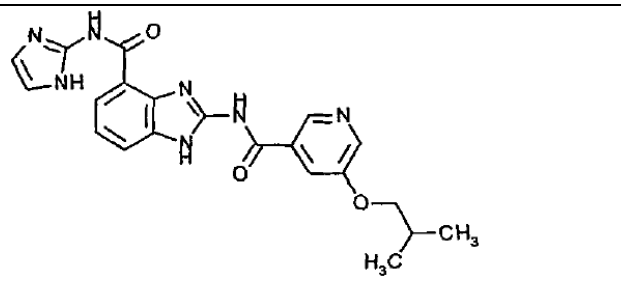
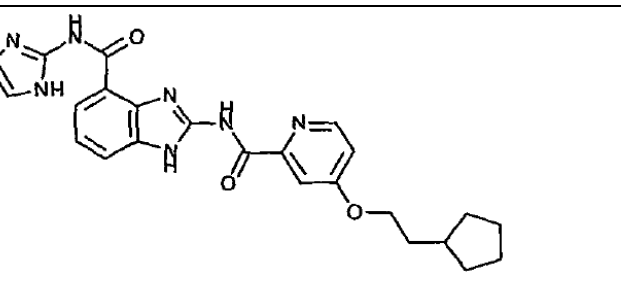
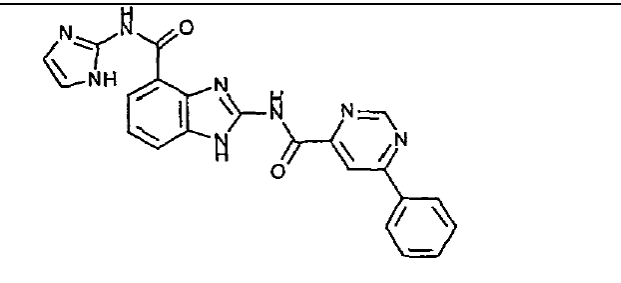
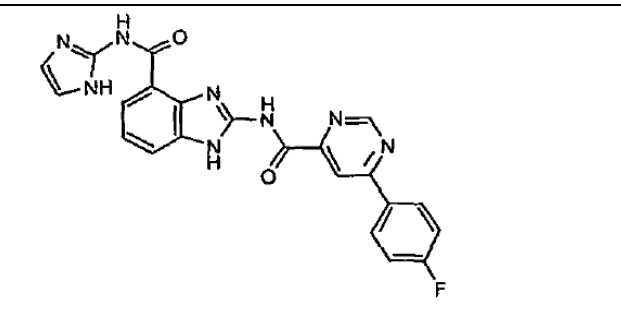
<p>372</p>		<p>[7-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido [2,4']bipiridinil-6-carboxílico</p>
<p>373</p>		<p>[7-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido [2,3']bipiridinil-6-carboxílico</p>
<p>374</p>		<p>(1H-imidazol-2-yl)amida del ácido 2-[(2-fenoxipiridin-3-carbonil)amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico</p>
<p>375</p>		<p>(1H-imidazol-2-yl)amida del ácido 2-[(3'-cianobifenil-4-carbonil)amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico</p>
<p>376</p>		<p>(1H-imidazol-2-yl)amida del ácido 2-[(4'-cianobifenil-4-carbonil)amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico</p>
<p>377</p>		<p>(1H-imidazol-2-yl)amida del ácido 2-[[6-(3-cianofenil)piridin-3-carbonil]amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico</p>

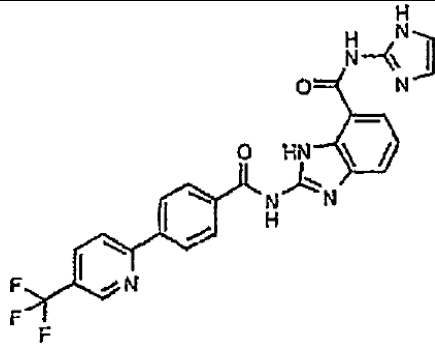
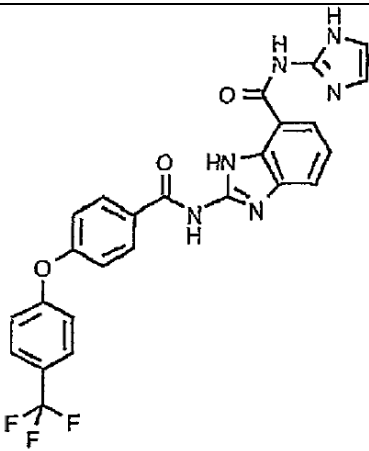
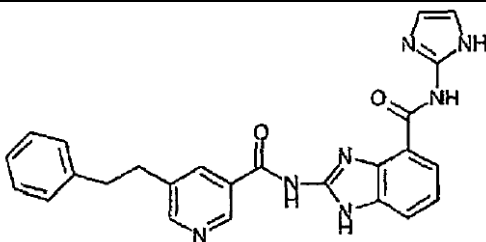
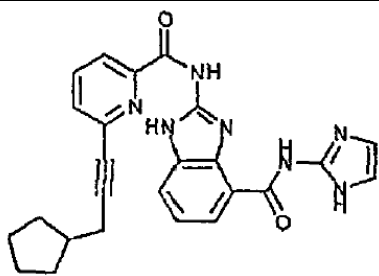
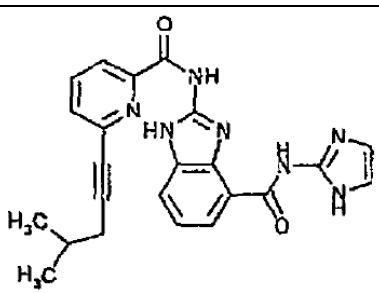
<p>378</p>		<p>(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(3-piridin-3-ilbenzoilamino)-1H-benzoimidazol-4-carboxílico</p>
<p>379</p>		<p>(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(4-piridin-3-ilbenzoilamino)-1H-benzoimidazol-4-carboxílico</p>
<p>380</p>		<p>(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[[2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-carbonil]amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico</p>
<p>381</p>		<p>(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(4-piridin-4-ilbenzoilamino)-1H-benzoimidazol-4-carboxílico</p>
<p>382</p>		<p>(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[[6-(2-cianofenil)piridin-2-carbonil]amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico</p>
<p>383</p>		<p>(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[[3-benciloxipiridin-2-carbonil]amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico</p>

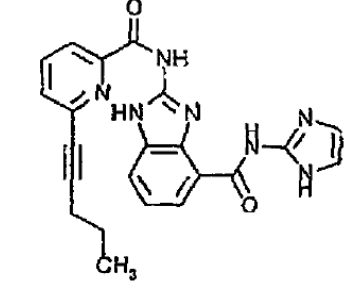
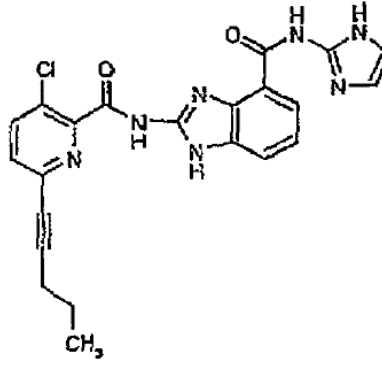
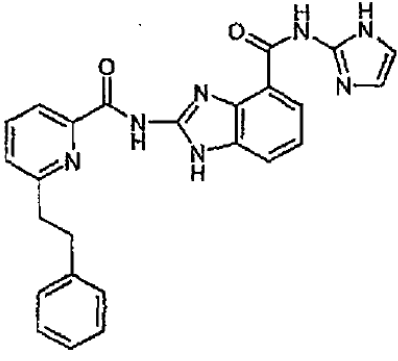
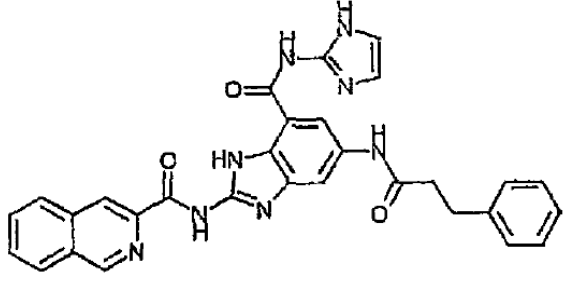
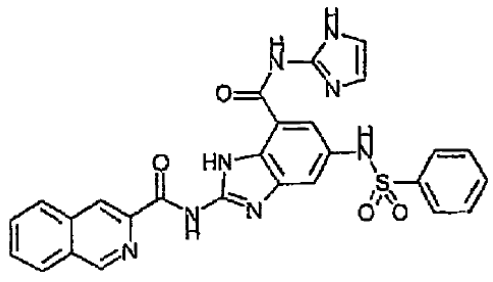
384		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(6-benciloxipiridin-2-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
385		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(6-tiofen-2-ilpiridin-2-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
386		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(5-ciclopentiloxipiridin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
387		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(5-ciclopentilmetoxipiridin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
388		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(5-(2-ciclopentiletoxi)piridin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico

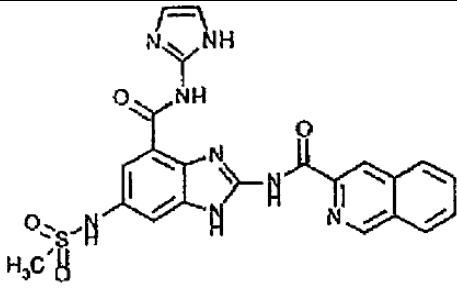
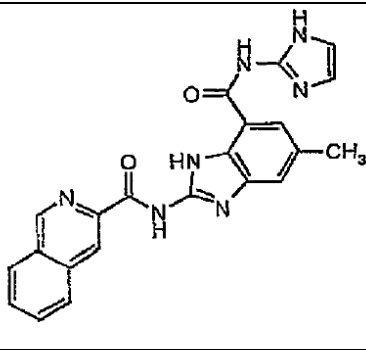
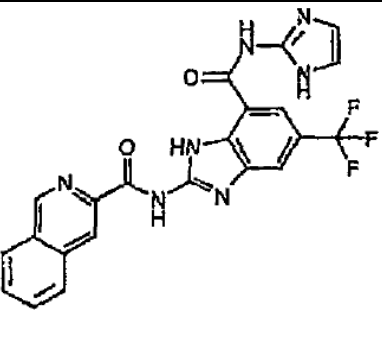
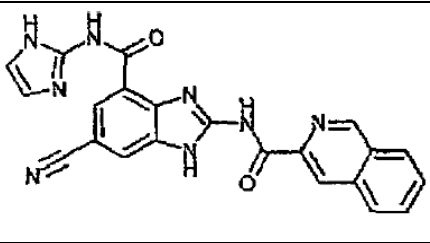
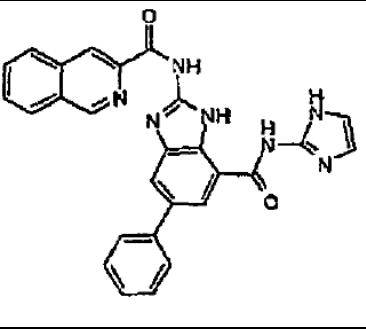
389		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[[5-(1-(1R)-feniletoxi)piridin-3-carbonil]amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
390		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[[5-(1-(1S)-feniletoxi)piridin-3-carbonil]amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
391		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[[3-(3-fenetiloxipiridin-2-carbonil]amino)-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
392		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[[5-(benciloxipiridin-2-carbonil]amino)-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
393		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[[5-(3-fenetiloxipiridin-2-carbonil]amino)-1H-benzoimidazol-4-carboxílico

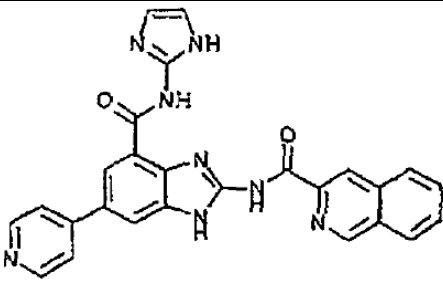
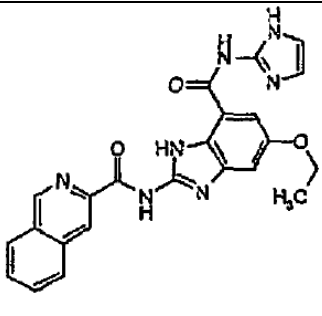
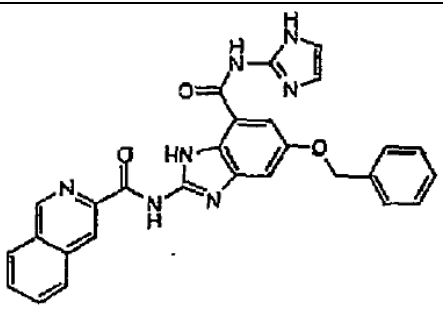
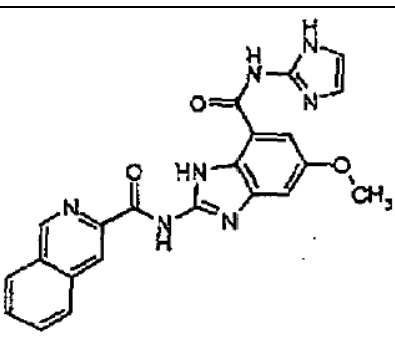
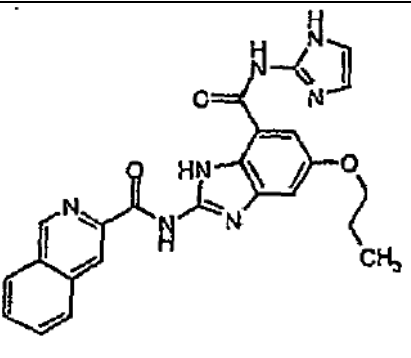
<p>394</p>		<p>(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(5-ciclopentilmetoxipiridin-2-carbonil)amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico</p>
<p>395</p>		<p>(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[[5-(2-ciclopentiletoxi)piridin-2-carbonil]amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico</p>
<p>396</p>		<p>(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(5-isopropoxipiridin-3-carbonil)amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico</p>
<p>397</p>		<p>(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(1-etilpropoxi)piridin-3-carbonil]amino)-1H-benzimidazol-4-carboxílico</p>
<p>398</p>		<p>(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(5-ciclopropilmetoxipiridin-3-carbonil)amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico</p>
<p>399</p>		<p>(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[[5-(1-ciclopropiletoxi)piridin-3-carbonil]amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico</p>

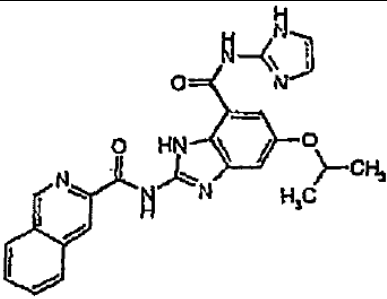
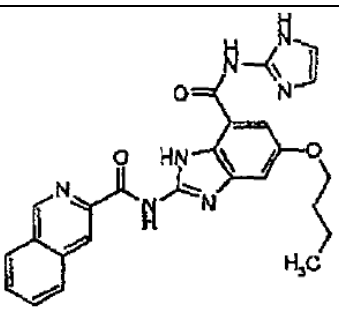
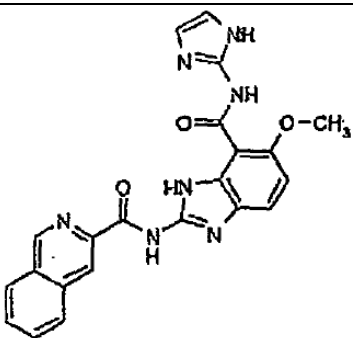
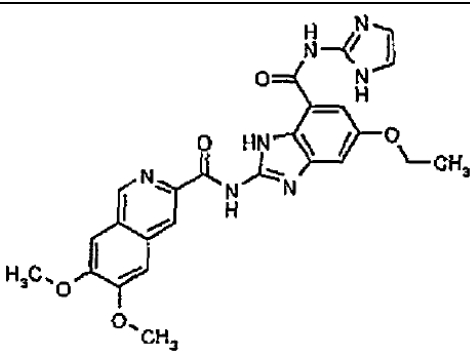
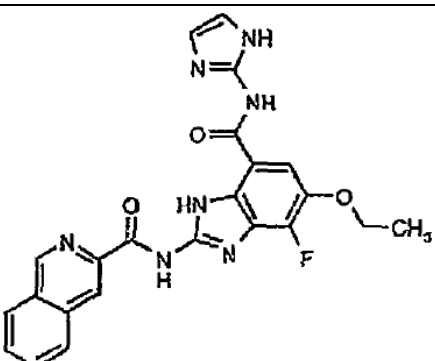
400		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(5-propoxipiridin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
401		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(5-butoxipiridin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
402		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(5-isobutoxipiridin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
403		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[[4-(2-ciclopentiletoxi)piridin-2-carbonil]amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
404		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[[6-fenilpirimidin-4-carbonil]amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
405		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[[6-(4-fluorofenil)pirimidin-4-carbonil]amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico

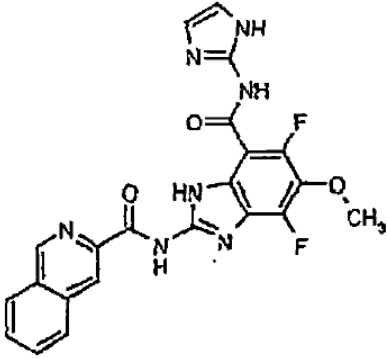
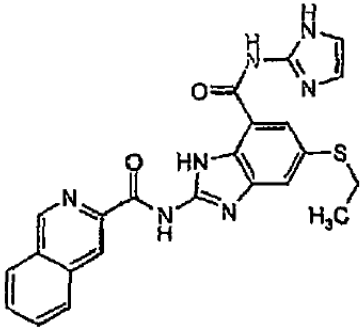
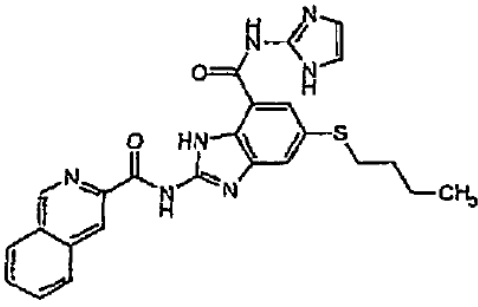
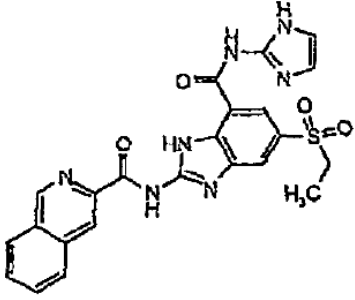
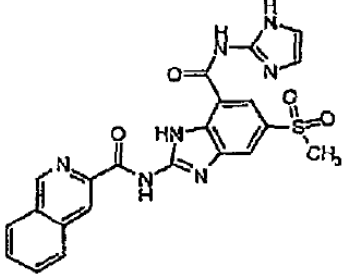
<p>406</p>		<p>(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[4-(5-trifluorometilpiridin-2-il)benzoilamino]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico</p>
<p>407</p>		<p>(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[4-(4-trifluorometilfenoxi)benzoilamino]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico</p>
<p>415</p>		<p>(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(5-fenetilpiridin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico</p>
<p>429</p>		<p>(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[[6-(3-ciclopentilprop-1-inil)piridin-2-carbonil]amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico</p>
<p>431</p>		<p>(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[[6-(4-metilpent-1-il)piridin-2-carbonil]amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico</p>

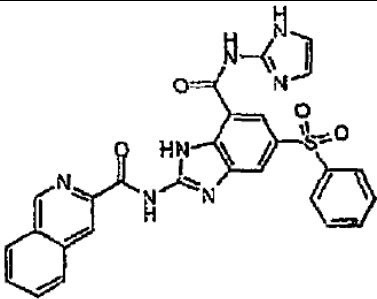
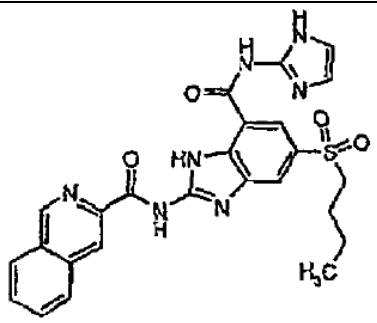
432		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(6-pent-1-inilpiridin-2-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
444		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(3-cloro-6-pent-1-inilpiridin-2-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
446		(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(6-fenetilpiridin-2-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico
451		[7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-5-(3-fenilpropionilamino)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico
452		[5-bencensulfonilamino-7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico

453		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-6-methylsulfonamido-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico
454		[7-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-5-metil-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico
459		[7-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico
461		[6-ciano-4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico
464		[7-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-5-fenil-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico

467		[4-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-6-pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico
472		[5-etoxi-7-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico
473		[5-benciloxi-7-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico
474		[7-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-5-metoxi-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico
476		[7-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-5-propoxi-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico

477		[7-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-5-isopropoxy-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico
478		[5-butoxi-7-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico
482		[7-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-6-metboxi-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico
484		[5-etoxi-7-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido 6,7-dimetoxiisoquinolin-3-carboxílico
486		[5-etoxi-4-fluoro-7-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico

<p>487</p>		<p>[4,6-difluoro-7-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-5-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico</p>
<p>489</p>		<p>[5-etilsulfanil-7-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico</p>
<p>490</p>		<p>[5-butilsulfanil-7-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico</p>
<p>491</p>		<p>[5-etansulfonil-7-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico</p>
<p>492</p>		<p>[7-(1H-imidazol-2-ylcarbamoyl)-5-metansulfonil-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico</p>

493		[5-benzensulfonyl-7-(1H-imidazol-2-ylcarbonyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico
494		[5-(butan-1-sulfonyl)-7-(1H-imidazol-2-ylcarbonyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico

Se supone que las valencias incompletas para heteroátomos, tales como oxígeno y nitrógeno, en las estructuras químicas listadas en la tabla 1 son completadas por hidrógeno.

5 Se muestran los compuestos en la tabla 1 que tienen un grupo básico o un grupo ácido y se nombran como la base o el ácido libre. Dependiendo de las condiciones de reacción y de las condiciones de purificación, se aislaron diversos compuestos de la tabla 1 que tienen un grupo básico en forma de la base libre, como una sal (tal como la sal HCl), o en ambas formas.

En otro aspecto, la presente invención comprende una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) y un vehículo, excipiente, o diluyente farmacéuticamente aceptable, o sus mezclas.

10 Tal como se emplea en la presente, el término "inferior" se refiere a un grupo que tiene entre uno y seis carbonos.

15 Tal como se emplea en la presente, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a diez átomos de carbono, opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilsulfenilo inferior, alquilsulfonilo inferior, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, sililoxi opcionalmente sustituido con alcoxi, alquilo o arilo, sililo opcionalmente sustituido con alcoxi, alquilo o arilo, nitro, ciano, halógeno, o perfluoroalquilo inferior, pudiendo producirse múltiples grados de sustitución. Este grupo "alquilo" puede contener uno o más átomos de O, S, S(O), o S(O)₂. Los ejemplos de "alquilo", tal como se emplea en la presente, incluyen pero no se limitan a metilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, isobutilo e isopropilo, y similares.

20 Tal como se emplea en la presente, el término "alquilenilo" se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a diez átomos de carbono, opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilsulfenilo inferior, alquilsulfonilo inferior, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, sililoxi opcionalmente sustituido con alcoxi, alquilo o arilo, sililo opcionalmente sustituido con alcoxi, alquilo o arilo, nitro, ciano, halógeno, o perfluoroalquilo inferior, pudiendo producirse múltiples grados de sustitución. Este grupo "alquilenilo" puede contener uno o más átomos de O, S, S(O), o S(O)₂. Los ejemplos de "alquilenilo", tal como se emplea en la presente, incluyen pero no se limitan a metileno, etileno y similares.

30 Tal como se emplea en la presente, el término "alqueniilo" se refiere a un radical hidrocarburo que tiene de dos a diez átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono, opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilsulfenilo inferior, alquilsulfonilo inferior, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, sililoxi opcionalmente

sustituido con alcoxi, alquilo o arilo, sililo opcionalmente sustituido con alcoxi, alquilo o arilo, nitro, ciano, halógeno, o perfluoroalquilo inferior, pudiendo producirse múltiples grados de sustitución. Este grupo "alquenilo" puede contener uno o más átomos de O, S, S(O), o S(O)₂.

5 Tal como se emplea en la presente, el término "alquenileno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada que tiene de dos a diez átomos de carbono y uno o más dobles enlaces carbono-carbono, opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilsulfenilo inferior, alquilsulfonilo inferior, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, aminosulfonilo
10 opcionalmente sustituido con alquilo, sililoxi opcionalmente sustituido con alcoxi, alquilo o arilo, sililo opcionalmente sustituido con alcoxi, alquilo o arilo, nitro, ciano, halógeno, o perfluoroalquilo inferior, pudiendo producirse múltiples grados de sustitución. Este grupo "alquenileno" puede contener uno o más átomos de O, S, S(O), o S(O)₂. Los ejemplos de "alquenileno", tal como se emplea en la presente, incluyen pero no se limitan a eten-1,2-diilo, propen-1,3-diilo, metilen-1,1-diilo, y similares.

15 Tal como se emplea en la presente, el término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo que tiene de dos a diez átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono, opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilsulfenilo inferior, alquilsulfonilo inferior, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, sililoxi
20 opcionalmente sustituido con alcoxi, alquilo o arilo, sililo opcionalmente sustituido con alcoxi, alquilo o arilo, nitro, ciano, halógeno, o perfluoroalquilo inferior, pudiendo producirse múltiples grados de sustitución. Este grupo "alquinilo" puede contener uno o más átomos de O, S, S(O), o S(O)₂.

Tal como se emplea en la presente, el término "alquinileno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada que tiene de dos a diez átomos de carbono y uno o más triples enlaces carbono-carbono, opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilsulfenilo inferior, alquilsulfonilo inferior, oxo, hidroxilo, mercapto, amino
25 opcionalmente sustituido con alquilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, sililoxi opcionalmente sustituido con alcoxi, alquilo o arilo, nitro, ciano, halógeno, o perfluoroalquilo inferior, pudiendo producirse múltiples grados de sustitución. Este grupo "alquinileno" puede contener uno o más átomos de O, S, S(O), o S(O)₂. Los ejemplos de "alquinileno", tal como se emplea en la presente, incluyen pero no se limitan a etin-1,2-diilo, propin-1,3-diilo, y similares.

Tal como se emplean en la presente, los términos "haloalifático", "haloalquilo", "haloalquenilo" y "haloalcoxi" se refieren a un grupo alifático, alquilo, alquenilo o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno.

35 Tal como se emplea en la presente, "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alicíclico que opcionalmente posee uno o más grados de insaturación, que tiene de tres a doce átomos de carbono, opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilsulfenilo inferior, alquilsulfonilo inferior, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, nitro, ciano, halógeno, o perfluoroalquilo inferior, pudiendo producirse múltiples grados de sustitución. Los ejemplos de "cicloalquilo" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, y estructuras bicíclicas y tricíclicas, tales como adamantano.

Tal como se emplea en la presente, "cicloalquileno" se refiere a un grupo hidrocarburo divalente alicíclico no aromático que tiene de tres a doce átomos de carbono y que opcionalmente posee uno o más grados de insaturación, opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilsulfenilo inferior, alquilsulfonilo inferior, oxo, hidroxilo, mercapto, amino
45 opcionalmente sustituido con alquilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, nitro, ciano, halógeno, o perfluoroalquilo inferior, pudiendo producirse múltiples grados de sustitución. Los ejemplos de "cicloalquileno", tal como se emplea en la presente, incluyen pero no se limitan a ciclopropil-1,1-diilo, ciclopropil-1,2-diilo, ciclobutil-1,2-diilo, ciclopentil-1,3-diilo, ciclohexil-1,4-diilo, cicloheptil-1,4-diilo, o ciclooctil-1,5-diilo, y estructuras bicíclicas y tricíclicas.

Tal como se emplea en la presente, el término "heterocíclico" o el término "heterocicililo" se refieren a un anillo heterocíclico de tres a doce miembros no aromático, que opcionalmente posee uno o más grados de insaturación, que contiene una o más sustituciones heteroatómicas seleccionadas de S, SO, SO₂, O, o N, opcionalmente
55 sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilsulfenilo inferior, alquilsulfonilo inferior, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente

5 sustituido con alquilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, nitro, ciano, halógeno, o perfluoroalquilo inferior, pudiendo producirse múltiples grados de sustitución. Este anillo puede estar opcionalmente condensado con uno a tres anillos de benceno, o con uno a tres anillos "heterocíclicos" distintos o anillos cicloalquilo. Los ejemplos de "heterocíclico", incluyen pero no se limitan a tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, piperidina, pirrolidina, morfolina, piperazina, y similares.

10 Tal como se emplea en la presente, el término "heterociclileno" se refiere a un dirradical de anillo heterocíclico de tres a doce miembros que tiene opcionalmente uno o más grados de insaturación, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, SO, SO₂, O, o N, opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilsulfenilo inferior, alquilsulfonilo inferior, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, nitro, ciano, halógeno, o perfluoroalquilo inferior, pudiendo producirse múltiples grados de sustitución. Este anillo puede estar opcionalmente condensado con uno a tres anillos de benceno, o con uno a tres anillos "heterocíclicos" distintos o anillos cicloalquilo. Los ejemplos de "heterociclileno", incluyen pero no se limitan a tetrahidrofuran-2,5-diilo, morfolin-2,3-diilo, piran-2,4-diilo, 1,4-dioxan-2,3-diilo, 1,3-dioxan-2,4-diilo, piperidin-2,4-diilo, piperidin-1,4-diilo, pirrolidin-1,3-diilo, morfolin-2,4-diilo, piperazin-1,4-diilo, y similares.

20 Tal como se emplea en la presente, el término "arilo" se refiere a un anillo de benceno o a un sistema de anillos de benceno opcionalmente sustituido condensado con uno a tres anillos de benceno opcionalmente sustituidos, opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilsulfenilo inferior, alquilsulfonilo inferior, di(alquil inferior)aminoalquilo, aminoalquilo, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo, carboxi, tetrazolilo, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, acilamino, aciloxi, aroiloxi, heteroariloxi, alcocarbonilo, sililoxi opcionalmente sustituido con alcoxi, alquilo o arilo, sililo opcionalmente sustituido con alcoxi, alquilo o arilo, nitro, ciano, halógeno, o perfluoroalquilo inferior, pudiendo producirse múltiples grados de sustitución. Los ejemplos de "arilo", incluyen pero no se limitan a fenilo, 2-naftilo, 1-naftilo, 1-antraceno, y similares.

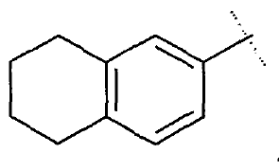
30 Tal como se emplea en la presente, el término "arileno" se refiere a un dirradical de anillo de benceno o a un dirradical de sistema de anillos de benceno condensado con uno a tres anillos de benceno opcionalmente sustituidos, opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilsulfenilo inferior, alquilsulfonilo inferior, di(alquil inferior)aminoalquilo, aminoalquilo, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo, carboxi, tetrazolilo, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, acilamino, aciloxi, aroiloxi, heteroariloxi, alcocarbonilo, sililoxi opcionalmente sustituido con alcoxi, alquilo o arilo, sililo opcionalmente sustituido con alcoxi, alquilo o arilo, nitro, ciano, halógeno, o perfluoroalquilo inferior, pudiendo producirse múltiples grados de sustitución. Los ejemplos de "arileno", incluyen pero no se limitan a bencen-1,4-diilo, naftalen-1,8-diilo, y similares.

40 Tal como se emplea en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de cinco a siete miembros, o a un anillo aromático heterocíclico policíclico (hasta 3 anillos), que contiene uno o más heteroátomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en el que los N-óxidos, los monóxidos de azufre y los dióxidos de azufre son sustituciones heteroaromáticas permitidas, opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilsulfenilo inferior, alquilsulfonilo inferior, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo, carboxi, tetrazolilo, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, aciloxi, aroiloxi, heteroariloxi, alcocarbonilo, sililoxi opcionalmente sustituido con alcoxi, alquilo o arilo, sililo opcionalmente sustituido con alcoxi, alquilo o arilo, nitro, ciano, halógeno, o perfluoroalquilo inferior, pudiendo producirse múltiples grados de sustitución. Para los sistemas de anillos aromáticos policíclicos, uno o más de los anillos puede contener uno o más heteroátomos. Los ejemplos de "heteroarilo", tal como se emplea en la presente, incluyen furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, benzofurano, benzotiofeno, indol, e indazol, y similares.

50 Tal como se emplea en la presente, el término "heteroarileno" se refiere a un dirradical de anillo aromático de cinco a siete miembros, o a un dirradical de anillo aromático heterocíclico policíclico (hasta 3 anillos), que contiene uno o más heteroátomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en el que los N-óxidos, los monóxidos de azufre y los dióxidos de azufre son sustituciones heteroaromáticas permitidas, opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilsulfenilo inferior, alquilsulfonilo inferior, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo, carboxi, tetrazolilo, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, aciloxi, aroiloxi, heteroariloxi, alcocarbonilo, sililoxi opcionalmente sustituido con alcoxi, alquilo o arilo,

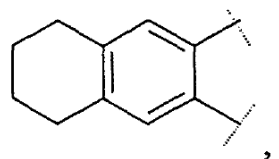
- 5 sililo opcionalmente sustituido con alcoxi, alquilo o arilo, nitro, ciano, halógeno, o perfluoroalquilo inferior, pudiendo producirse múltiples grados de sustitución. Para los dirradicales de sistemas de anillos aromáticos policíclicos, uno o más de los anillos puede contener uno o más heteroátomos. Los ejemplos de "heteroarileno", tal como se emplea en la presente, incluyen furan-2,5-diilo, tiofen-2,4-diilo, 1,3,4-oxadiazol-2,5-diilo, 1,3,4-tiadiazol-2,5-diilo, 1,3-tiazol-2,4-diilo, 1,3-tiazol-2,5-diilo, piridin-2,4-diilo, piridin-2,3-diilo, piridin-2,5-diilo, pirimidin-2,4-diilo, quinolin-2,3-diilo, y similares.

Tal como se emplea en la presente, la expresión "cicloalquilarilo condensado" se refiere a un grupo cicloalquilo condensado con un grupo arilo, teniendo ambos dos átomos en común, y en el que el grupo arilo es el punto de sustitución. Los ejemplos de "cicloalquilarilo condensado" utilizados en la presente incluyen 5-indanilo, 5,6,7,8-



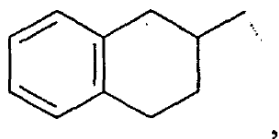
- 10 tetrahidro-2-naftilo,
y similares.

Tal como se emplea en la presente, la expresión "cicloalquilarileno" se refiere a un cicloalquilarilo condensado, en el que el grupo arilo es divalente. Los ejemplos incluyen



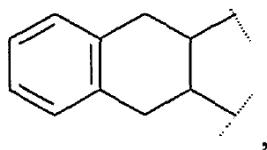
y similares.

- 15 Tal como se emplea en la presente, la expresión "arilocicloalquilo condensado" se refiere a un grupo arilo condensado con un grupo cicloalquilo, teniendo ambos dos átomos en común, y en el que el grupo cicloalquilo es el punto de sustitución. Los ejemplos de "arilocicloalquilo condensado" utilizados en la presente incluyen 1-indanilo, 2-indanilo, 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo),



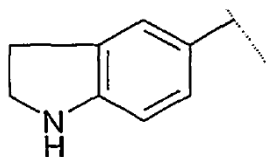
y similares.

- 20 Tal como se emplea en la presente, la expresión "arilocicloalquileno condensado" se refiere a un arilocicloalquilo condensado, en el que el grupo cicloalquilo es divalente. Los ejemplos incluyen



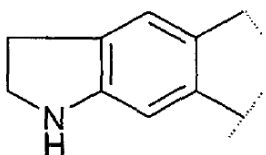
y similares.

- 25 Tal como se emplea en la presente, la expresión "heterociclilarilo condensado" se refiere a un grupo heterociclilo condensado con un grupo arilo, teniendo ambos dos átomos en común, y en el que el grupo arilo es el punto de sustitución. Los ejemplos de "heterociclilarilo condensado" utilizados en la presente incluyen 3,4-metilendioxi-1-fenilo,



y similares.

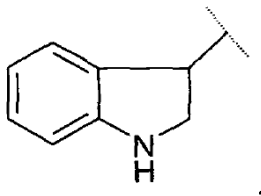
Tal como se emplea en la presente, la expresión “heterociclarileno condensado” se refiere a un heterociclarilo



condensado, en el que el grupo arilo es divalente. Los ejemplos incluyen

y similares.

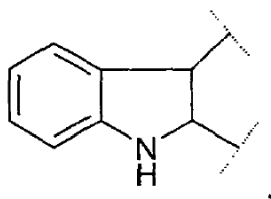
- 5 Tal como se emplea en la presente, la expresión “arilheterociclilo condensado” se refiere a un grupo arilo condensado con un grupo heterociclilo, teniendo ambos dos átomos en común, y en el que el grupo heterociclilo es el punto de sustitución. Los ejemplos de “arilheterociclilo condensado” utilizados en la presente incluyen 2-(1,3-



benzodioxolilo),

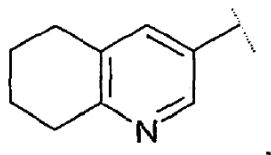
y similares.

- 10 Tal como se emplea en la presente, la expresión “arilheterocicleno condensado” se refiere a un arilheterociclilo condensado, en el que el grupo heterociclilo es divalente. Los ejemplos incluyen



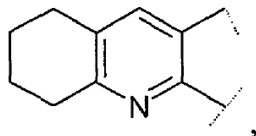
y similares.

- 15 Tal como se emplea en la presente, la expresión “cicloalquilheteroarilo condensado” se refiere a un grupo cicloalquilo condensado con un grupo heteroarilo, teniendo ambos dos átomos en común, y en el que el grupo heteroarilo es el punto de sustitución. Los ejemplos de “cicloalquilheteroarilo condensado” utilizados en la presente incluyen 5-aza-6-indanilo,



y similares.

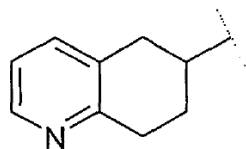
Tal como se emplea en la presente, la expresión “cicloalquilheteroarileno condensado” se refiere a un



cicloalquilheteroarilo condensado, en el que el grupo heteroarilo es divalente. Los ejemplos incluyen

y similares.

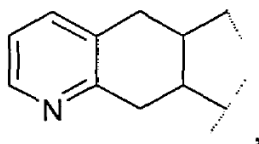
- 5 Tal como se emplea en la presente, la expresión “heteroarilcicloalquilo condensado” se refiere a un grupo heteroarilo condensado con un grupo cicloalquilo, teniendo ambos dos átomos en común, y en el que el grupo cicloalquilo es el punto de sustitución. Los ejemplos de “heteroarilcicloalquilo condensado” utilizados en la presente incluyen 5-aza-1-



indanilo,

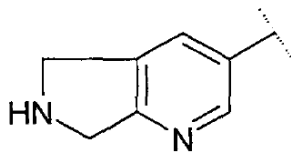
y similares.

- 10 Tal como se emplea en la presente, la expresión “heteroarilcicloalquilenlo condensado” se refiere a un heteroarilcicloalquilo condensado, en el que el grupo cicloalquilo es divalente. Los ejemplos incluyen



y similares.

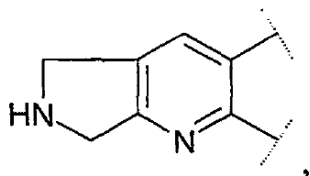
- 15 Tal como se emplea en la presente, la expresión “heterocicliheteroarilo condensado” se refiere a un grupo heterociclilo condensado con un grupo heteroarilo, teniendo ambos dos átomos en común, y en el que el grupo heteroarilo es el punto de sustitución. Los ejemplos de “heterocicliheteroarilo condensado” utilizados en la presente



incluyen 1,2,3,4-tetrahidro-beta-carbolin-8-ilo,

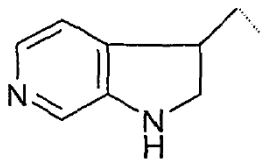
y similares.

Tal como se emplea en la presente, la expresión “heterocicliheteroarileno condensado” se refiere a un heterocicliheteroarilo condensado, en el que el grupo heteroarilo es divalente. Los ejemplos incluyen



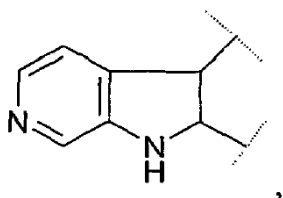
y similares.

- 5 Tal como se emplea en la presente, la expresión “heteroarilheterociclilo condensado” se refiere a un grupo heteroarilo condensado con un grupo heterociclilo, teniendo ambos dos átomos en común, y en el que el grupo heterociclilo es el punto de sustitución. Los ejemplos de “heteroarilheterociclilo condensado” utilizados en la presente incluyen 5-aza-2,3-dihidrobenzofuran-2-ilo,



y similares.

Tal como se emplea en la presente, la expresión “heteroarilheterociclileno condensado” se refiere a un heteroarilheterociclilo condensado, en el que el grupo heterociclilo es divalente. Los ejemplos incluyen



y similares.

- 10 Tal como se emplea en la presente, la expresión “enlace directo”, cuando es parte de una especificación de una variable estructural, se refiere a la unión directa de los sustituyentes que flanquean (que preceden y que suceden) a la variable tomada como un “enlace directo”. Cuando dos o más variables consecutivas se especifican cada una como un “enlace directo”, los sustituyentes que flanquean (que preceden y que suceden) estos dos o más “enlaces directos” especificados consecutivos están unidos directamente.
- 15 Tal como se emplea en la presente, el término “alcoxi” se refiere al grupo R_aO- , en el que R_a es alquilo.
- Tal como se emplea en la presente, el término “alqueniloxi” se refiere al grupo R_aO- , en el que R_a es alquenilo.
- Tal como se emplea en la presente, el término “alquiloxi” se refiere al grupo R_aO- , en el que R_a es alquilo.
- Tal como se emplea en la presente, el término “alquilsulfanilo” se refiere al grupo R_aS- , en el que R_a es alquilo.
- Tal como se emplea en la presente, el término “alquilsulfanilo” se refiere al grupo R_aS- , en el que R_a es alquenilo.
- 20 Tal como se emplea en la presente, el término “alquilsulfanilo” se refiere al grupo R_aS- , en el que R_a es alquilo.
- Tal como se emplea en la presente, el término “alquilsulfenilo” se refiere al grupo $R_aS(O)-$, en el que R_a es alquilo.
- Tal como se emplea en la presente, el término “alquilsulfenilo” se refiere al grupo $R_aS(O)-$, en el que R_a es alquenilo.
- Tal como se emplea en la presente, el término “alquilsulfenilo” se refiere al grupo $R_aS(O)-$, en el que R_a es alquilino.
- 25 Tal como se emplea en la presente, el término “alquilsulfonilo” se refiere al grupo R_aSO_2- , en el que R_a es alquilo.
- Tal como se emplea en la presente, el término “alquilsulfonilo” se refiere al grupo R_aSO_2- , en el que R_a es alquenilo.
- Tal como se emplea en la presente, el término “alquilsulfonilo” se refiere al grupo R_aSO_2- , en el que R_a es alquilino.
- 30 Tal como se emplea en la presente, el término “acilo” se refiere al grupo $R_aC(O)-$, en el que R_a es alquilo, alquenilo, alquilino, cicloalquilo, cicloalquenilo, o heterociclilo.
- Tal como se emplea en la presente, el término “arilo” se refiere al grupo $R_aC(O)-$, en el que R_a es arilo.

Tal como se emplea en la presente, el término “heteroarilo” se refiere al grupo $R_aC(O)-$, en el que R_a es heteroarilo.

Tal como se emplea en la presente, el término “alcoxicarbonilo” se refiere al grupo $R_aOC(O)-$, en el que R_a es alquilo.

Tal como se emplea en la presente, el término “aciloxi” se refiere al grupo $R_aC(O)O-$, en el que R_a es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, o heterocicilo.

5 Tal como se emplea en la presente, el término “ariloxi” se refiere al grupo $R_aC(O)O-$, en el que R_a es arilo.

Tal como se emplea en la presente, el término “heteroariloxi” se refiere al grupo $R_aC(O)O-$, en el que R_a es heteroarilo.

10 Tal como se emplea en la presente, el término “opcionalmente” significa que el acontecimiento o acontecimientos posteriormente descritos pueden o no producirse, e incluye los acontecimientos que se producen y los acontecimientos que no se producen.

15 Tal como se emplea en la presente, el término “sustituido” se refiere a la sustitución con el sustituyente o sustituyentes mencionados, pudiendo producirse múltiples grados de sustitución a menos que se indique lo contrario, con la condición de que la sustitución produzca un compuesto estable o químicamente factible. Un compuesto estable o químicamente factible es aquel en que la estructura química no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de aproximadamente $-80\text{ }^\circ\text{C}$ a aproximadamente $+40\text{ }^\circ\text{C}$, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana, o un compuesto que mantiene su integridad durante un periodo lo suficientemente largo para ser útil para la administración terapéutica o profiláctica a un paciente. La expresión “uno o más sustituyentes”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a un número de sustituyentes que es igual a uno hasta el número máximo de sustituyentes posible basándose en el número de sitios de enlace disponibles, con la condición de que se cumplan las anteriores condiciones de estabilidad y viabilidad química.

20

25 Tal como se emplea en la presente, el término “contiene” o “contienen” pueden referirse a sustituciones en línea en cualquier posición a lo largo de los sustituyentes alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo definidos anteriormente, con uno o más de cualquiera de O, S, SO, SO_2 , N, o N-alquilo, que incluyen, por ejemplo, $-CH_2-O-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-$, $-CH_2-NH-CH_3$, etc.

Tal como se emplea en la presente, el término “solvato” es un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de fórmula (I)) y un disolvente. Estos disolventes para los fines de la invención pueden no interferir sustancialmente con la actividad biológica del soluto. Los disolventes pueden ser, por ejemplo, agua, etanol, o ácido acético.

30 Tal como se emplea en la presente, la expresión “éster biohidrolizable” es un éster de una sustancia fármaco (en esta invención, un compuesto de fórmula (I)) que a) no interfiere con la actividad biológica de la sustancia de origen sino que confiere a la sustancia propiedades ventajosas *in vivo*, tal como duración de acción, aparición de la acción, y similares, o b) es biológicamente inactivo pero puede ser convertido con facilidad *in vivo* por el sujeto en el principio biológicamente activo. La ventaja es que, por ejemplo, el éster biohidrolizable se absorbe oralmente desde el intestino y se transforma en la fórmula (I) en el plasma. Se conocen muchos ejemplos de ello en la técnica e incluyen, como ejemplo, ésteres de alquilo inferior (por ejemplo, C_1-C_4), ésteres de (aciloxi inferior)alquilo, ésteres de (alcoxi inferior)acilalquilo, ésteres de alcoxiaciloxi, ésteres de alquilacilaminoalquilo, y ésteres de colina.

35

40 Tal como se emplea en la presente, la expresión “amida biohidrolizable” es una amida de una sustancia fármaco (en esta invención, un compuesto de fórmula (I)) que a) no interfiere con la actividad biológica de la sustancia de origen sino que confiere a la sustancia propiedades ventajosas *in vivo*, tal como duración de acción, aparición de la acción, y similares, o b) es biológicamente inactiva pero puede ser convertida con facilidad *in vivo* por el sujeto en el principio biológicamente activo. La ventaja es que, por ejemplo, la amida biohidrolizable se absorbe oralmente desde el intestino y se transforma en la fórmula (I) en el plasma. Se conocen muchos ejemplos de ello en la técnica e incluyen, como ejemplo, amidas de alquilo inferior, amidas de alfa-aminoácidos, alcoxiacil amidas, y alquilaminoalquilcarbonil amidas.

45

50 Tal como se emplea en la presente, el término “profármaco” es a) una amida biohidrolizable o un éster biohidrolizable, e incluye compuestos en los que la funcionalidad biohidrolizable en dicho profármaco está incluida en el compuesto de fórmula (I), o b) un compuesto que puede oxidarse o reducirse biológicamente en un grupo funcional dado para producir una sustancia fármaco de fórmula (I). Los ejemplos de estos grupos funcionales incluyen, pero no se limitan a 1,4-dihidropiridina, N-alquilcarbonil-1,4-dihidropiridina, 1,4-ciclohexadieno, terc-butilo, y similares.

Cuando los términos “alquilo” o “arilo”, o cualquiera de sus prefijos raíz, aparecen en un nombre de un sustituyente (por ejemplo, arilalcoxiariloxi), debe interpretarse que incluyen las limitaciones indicadas anteriormente para “alquilo”

y "arilo". El número de carbonos indicado (por ejemplo, C₁₋₁₀) se refiere independientemente al número de átomos de carbono en el resto alquilo, alqueno o alquino o alquilo cíclico, o a la porción alquilo de un sustituyente más grande en el que el término "alquilo" aparece como prefijo raíz.

Tal como se emplea en la presente, el término "oxo" se refiere al sustituyente =O.

5 Tal como se emplea en la presente, el término "halógeno" o "halo" incluye yodo, bromo, cloro y flúor.

Tal como se emplea en la presente, el término "mercapto" se refiere al sustituyente -SH.

Tal como se emplea en la presente, el término "carboxi" se refiere al sustituyente -COOH.

Tal como se emplea en la presente, el término "ciano" se refiere al sustituyente -CN.

Tal como se emplea en la presente, el término "aminosulfonilo" se refiere al sustituyente -SO₂NH₂.

10 Tal como se emplea en la presente, el término "carbamoilo" se refiere al sustituyente -C(O)NH₂.

Tal como se emplea en la presente, el término "sulfanilo" se refiere al sustituyente -S-.

Tal como se emplea en la presente, el término "sulfenilo" se refiere al sustituyente -S(O)-.

Tal como se emplea en la presente, el término "sulfonilo" se refiere al sustituyente -S(O)₂-.

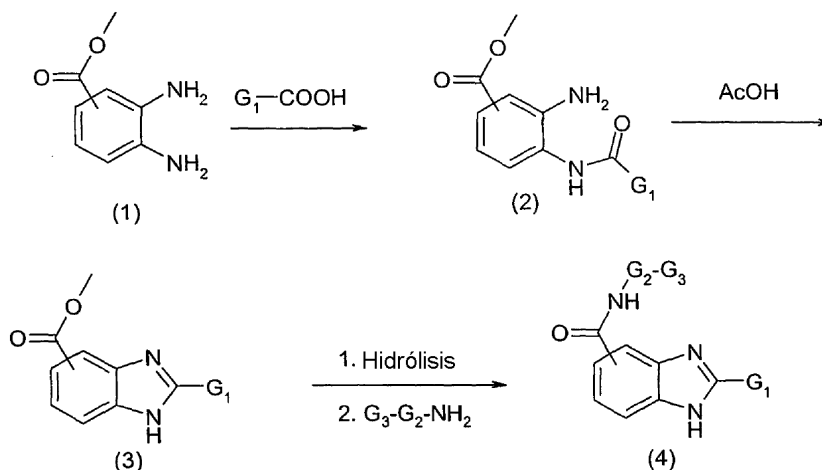
15 Los compuestos pueden prepararse según los siguientes esquemas de reacción (en los que las variables son como se definió anteriormente o como se define) utilizando materiales de partida y reactivos fácilmente disponibles, y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones, también es posible utilizar variantes que, en sí mismos, son conocidos por los expertos en la técnica, pero que no se mencionan con mayor detalle.

20 La presente invención también proporciona un procedimiento para la síntesis de compuestos útiles como intermedios en la preparación de los compuestos de fórmula (1a) junto con procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (1a).

Los procedimientos generales utilizados en los procedimientos para preparar los compuestos de fórmula (1a) de la presente invención se describen a continuación, en los que las definiciones de los grupos variables son las mismas que las descritas para el compuesto de fórmula (1a).

25 Tal como se muestra en el esquema I, el benzoato de diaminometilo (1) se trata con un ácido carboxílico en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como, pero sin limitarse a HBTU para formar una amida (2). La amida (2) después se somete a reflujo en un disolvente tal como, pero sin limitarse a AcOH para formar benzimidazol (3). El éster metílico del benzimidazol (3) se hidroliza utilizando una base tal como, pero sin limitarse a LiOH para proporcionar el ácido carboxílico libre, que después se acopla con una amina en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como, pero sin limitarse a HBTU para formar una amida (4).

30 Esquema I

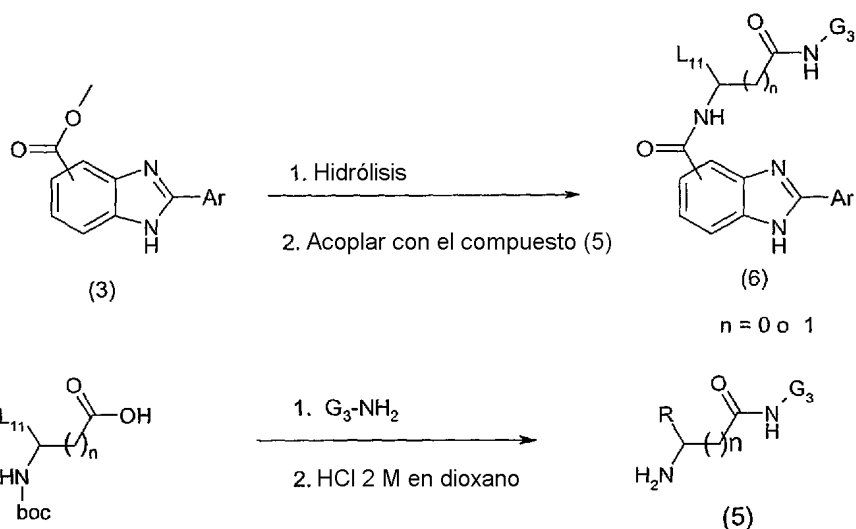


Tal como se muestra en el esquema II, el éster metílico del benzimidazol (3) se hidroliza utilizando una base tal

como, pero sin limitarse a LiOH para proporcionar el ácido carboxílico libre, que entonces se acopla con el compuesto (5) en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como, pero sin limitarse a HBTU, para formar la amida (6). El compuesto (5) se prepara acoplando en primer lugar un aminoácido con amino protegido, tal como un aminoácido protegido con BOC, con una amina, y después eliminando el grupo protector de amino para proporcionar el compuesto (5).

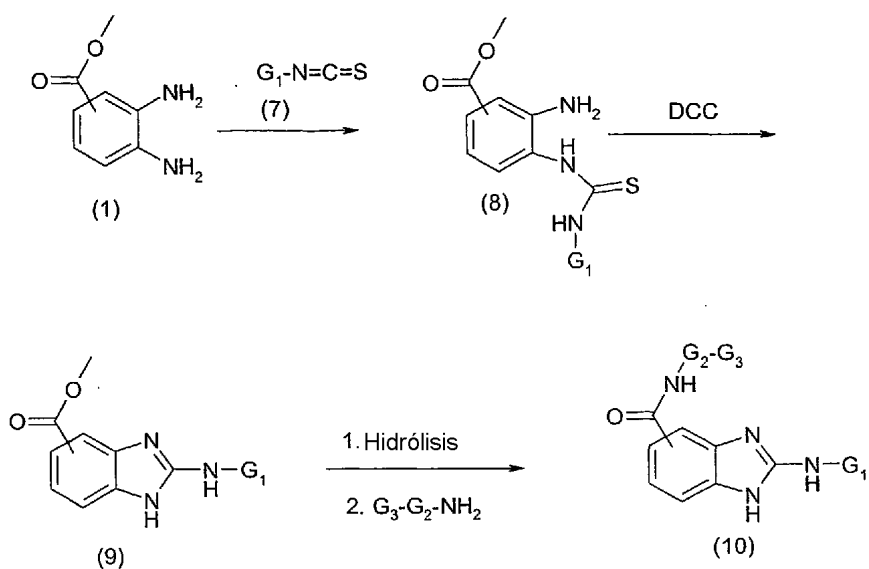
5

Esquema II



Tal como se muestra en el esquema III, el benzoato de diaminometilo (1) se hace reaccionar con isotiocianato (7) mediante reflujo en un disolvente tal como, pero sin limitarse a THF para proporcionar el intermedio (8). El isotiocianato (7) está disponible en el mercado o se prepara a partir de una correspondiente amina haciéndola reaccionar con 1,1'-tiocarbonildiimidazol en un disolvente tal como, pero sin limitarse a THF. El intermedio (8) se trata con un reactivo de acoplamiento tal como, pero sin limitarse a DCC para formar benzimidazol (9). El éster metílico del benzimidazol (9) se hidroliza utilizando una base tal como, pero sin limitarse a LiOH para proporcionar el ácido carboxílico libre, que después se acopla con una amina en presencia de de un reactivo de acoplamiento tal como, pero sin limitarse a HBTU para formar la amida (10).

10



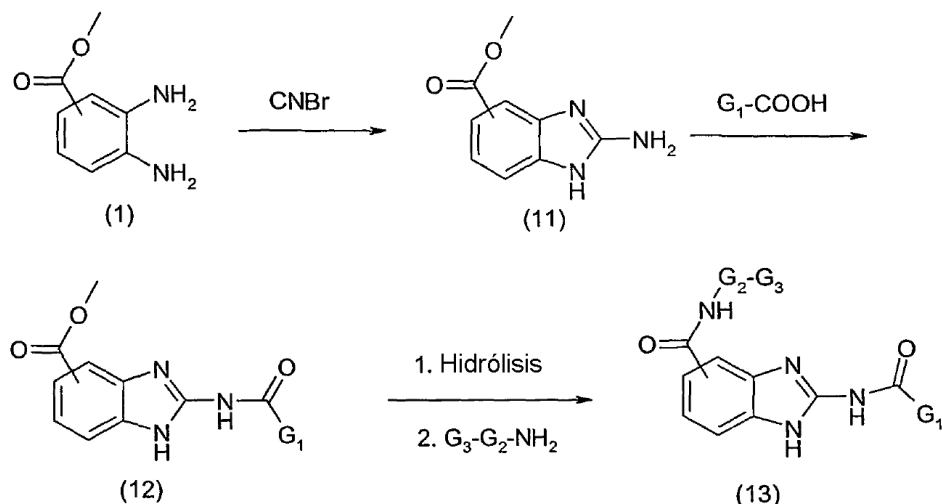
15

Esquema III

Tal como se muestra en el esquema IV, el benzoato de diaminometilo (1) se trata con bromuro de cianógeno en una mezcla de disolventes tales como, pero sin limitarse a EtOH:H₂O para formar 2-aminobenzimidazol (11). La amina del benzimidazol (11) se acopla con un ácido carboxílico en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como, pero

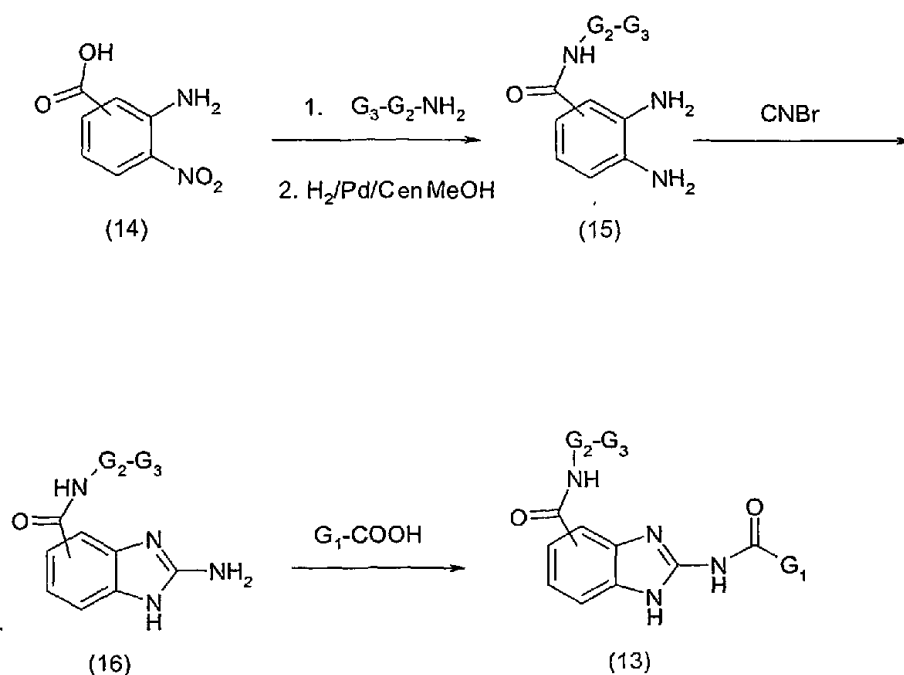
sin limitarse a HBTU para formar la amida (12). El éster metílico de la amida (12) se hidroliza utilizando una base tal como, pero sin limitarse a LiOH para proporcionar el ácido carboxílico libre, que después se acopla con una amina en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como, pero sin limitarse a HBTU para formar la amida (13).

Esquema IV



- 5 El esquema V muestra un procedimiento general alternativo para prepara la amida (13). Tal como se muestra en el esquema V, el ácido nitroaminobenzoico (14) se acopla con una amina en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como, pero sin limitarse a HBTU para formar la amida, que después se reduce bajo condiciones tales como, pero sin limitarse a Pd/C bajo una atmósfera de hidrógeno para proporcionar la diamina (15). La diamina resultante (15) se hace reaccionar con bromuro de cianógeno en una mezcla de disolventes tales como, pero sin limitarse a EtOH:H₂O para formar 2-aminobenzimidazol (16). El grupo amino del benzimidazol (16) se acopla con un ácido carboxílico en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como, pero sin limitarse a HBTU para proporcionar la amida (13).
- 10

Esquema V

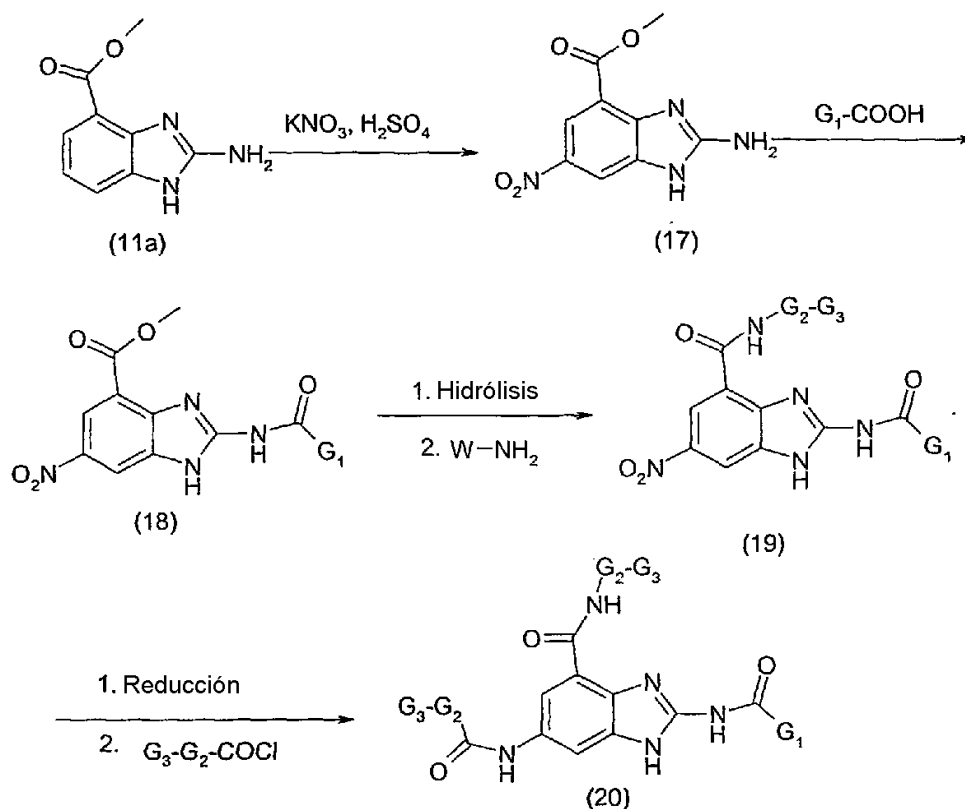


- 15 Tal como se muestra en el esquema VI, el compuesto (11a) se trata con un reactivo nitrante tal como, pero sin limitarse a KNO₃/H₂SO₄ para proporcionar benzimidazol (17). La amina del benzimidazol (17) se acopla con un ácido carboxílico en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como, pero sin limitarse a HBTU para formar la amida (18). El éster metílico de la amida (18) se hidroliza utilizando una base tal como, pero sin limitarse a LiOH para

proporcionar el ácido carboxílico libre, que después se acopla con una amina en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como, pero sin limitarse a HBTU para formar la amida (19). El grupo nitro de la amida (19) se reduce bajo condiciones tales como, pero sin limitarse a Pd/C bajo una atmósfera de hidrógeno, y la amida resultante después se hace reaccionar con un cloruro de ácido en presencia de una base tal como, pero sin limitarse a piridina para proporcionar el compuesto (20).

5

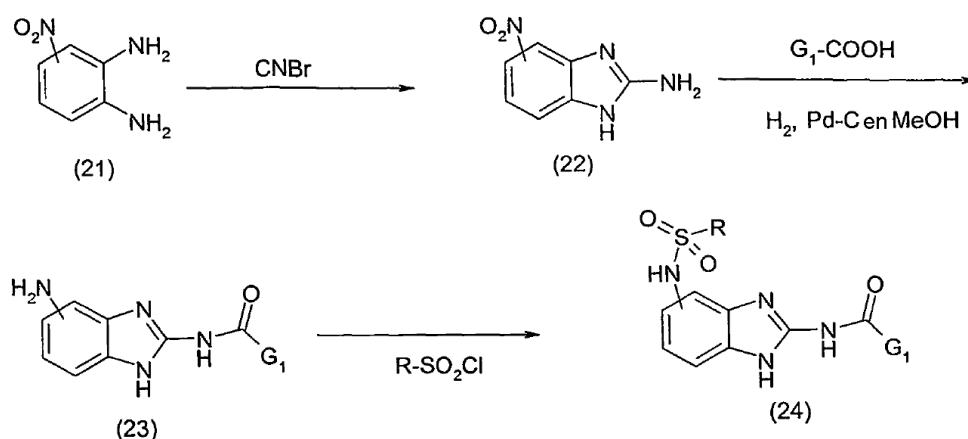
Esquema VI



Tal como se muestra en el esquema VII, el compuesto (21) se hace reaccionar con bromuro de cianógeno en una mezcla de disolventes tales como, pero sin limitarse a EtOH-H₂O para formar 2-aminobenzimidazol (22). El grupo amino del benzimidazol (22) se acopla con un ácido carboxílico en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como, pero sin limitarse a HBTU para formar una amida, y el grupo nitro entonces se reduce bajo condiciones tales como, pero sin limitarse a Pd/C bajo una atmósfera de hidrógeno para proporcionar una amina (23). La amina (23) entonces se hace reaccionar con un cloruro de sulfonilo en presencia de una base tal como, pero sin limitarse a piridina para proporcionar el compuesto (24). En el esquema VII, la variable R es un grupo tal como, pero sin limitarse a arilo, arilalquileo, heteroarilalquileo, o heteroarilo, o sus formas opcionalmente sustituidas.

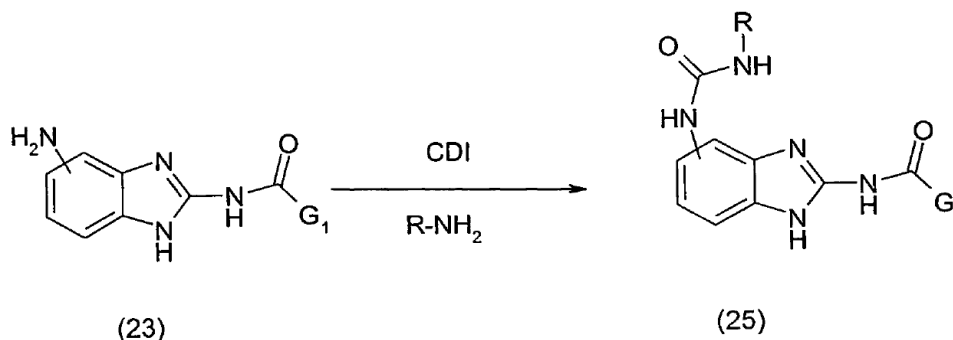
10

15 Esquema VII

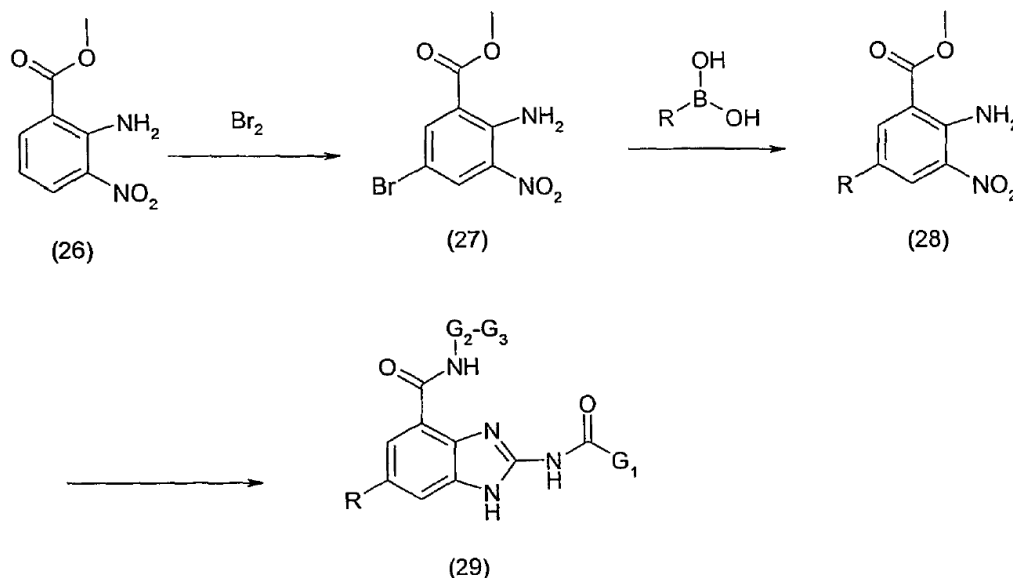


Tal como se muestra en el esquema VIII, la amina (23) también puede tratarse con un reactivo de acoplamiento, tal como CDI, y después hacerse reaccionar con una alquil- o arilamina para producir urea (25). En el esquema VIII, la variable R es un grupo tal como, pero sin limitarse a arilo, arilalquileno, heteroarilalquileno, o heteroarilo, o sus formas opcionalmente sustituidas.

5 Esquema VIII



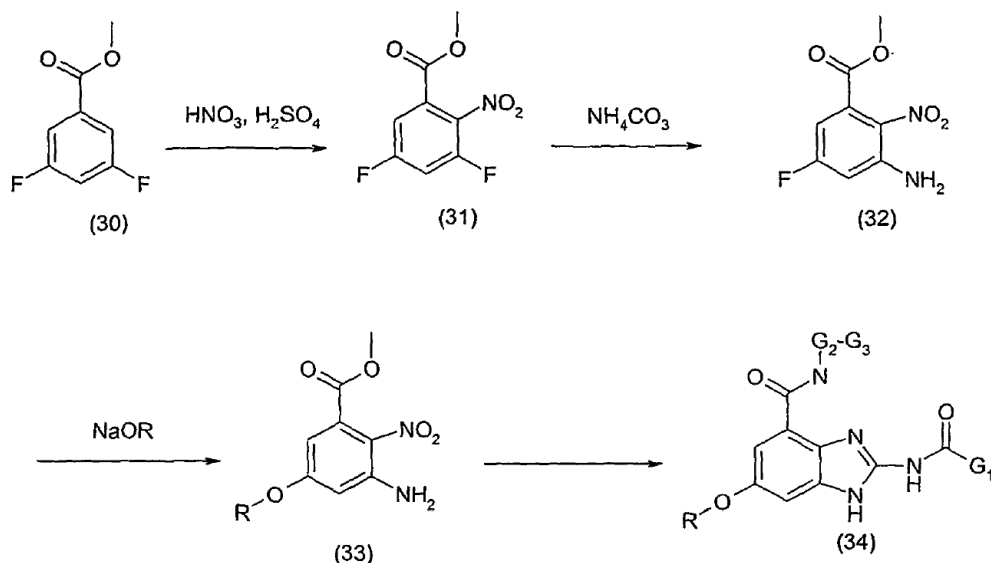
10 Tal como se muestra en el esquema IX, el compuesto (26) se hace reaccionar con bromo en un disolvente tal como, pero sin limitarse a AcOH para proporcionar bromuro de arilo (27). El bromuro de arilo (27) entonces se acopla a un ácido borónico en presencia de un reactivo de paladio tal como, pero sin limitarse a tetrakis(trifenilfosfina) paladio para formar un compuesto de arilo (28) que entonces se somete a la secuencia de reacciones mostrada en el esquema V para proporcionar benzimidazol (29). El bromuro de arilo (27) también puede acoplarse con reactivos de aril- y alquénil-estaño para proporcionar compuestos de arilo que después se someten a la secuencia de reacciones que se muestra en el esquema V para proporcionar benzimidazol (29). En el esquema IX, la variable R es un grupo tal como, pero sin limitarse a arilo, heteroarilo, arilalquileno, alquénilo, heteroarilalquileno, o sus formas opcionalmente sustituidas.



15 Esquema IX

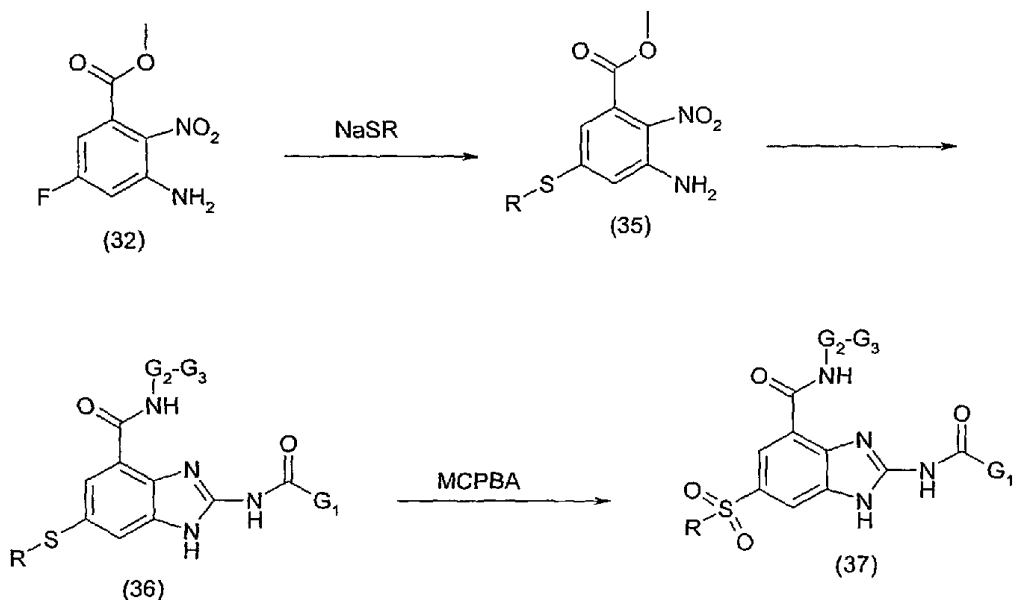
20 Tal como se muestra en el esquema X, el compuesto (30) se trata con un reactivo nitrante tal como, pero sin limitarse a $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ para proporcionar un nitrocompuesto (31). El nitrocompuesto (31) se trata con carbonato de amonio en un disolvente, tal como DMF, para proporcionar un aminonitrocompuesto (32), que entonces se trata con un alcóxido de sodio o un arilóxido de sodio para proporcionar un aril éter (33). El aril éter (33) entonces se somete a una secuencia de reacciones tal como se muestra en el esquema V para proporcionar benzimidazol (34). En el esquema X, la variable R es un grupo tal como, pero sin limitarse a arilo, heteroarilo, arilalquileno, alquilo, heteroarilalquileno, o sus formas opcionalmente sustituidas.

Esquema X



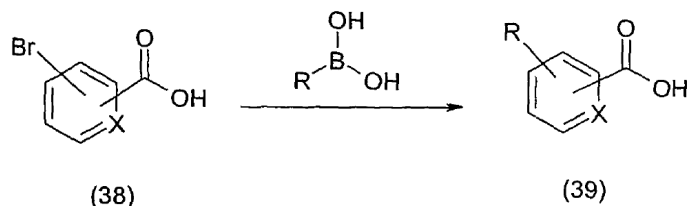
5 Tal como se muestra en el esquema XI, el compuesto (32) se hace reaccionar con un tiolato de sodio en presencia o en ausencia de una base, tal como trietilamina, para proporcionar el compuesto (35) que entonces se somete a una secuencia de reacciones tal como se muestra en el esquema V para proporcionar el benzimidazol (36). El benzimidazol (36) entonces puede tratarse con un agente oxidante, tal como un peróxido que incluye, pero no se limita a MCPBA para proporcionar una sulfona (37). En el esquema XI, la variable R es un grupo tal como, pero sin limitarse a arilo, heteroarilo, arilalquileo, alquilo, heteroarilalquileo, o sus formas opcionalmente sustituidas.

Esquema XI



10 Tal como se muestra en el esquema XII, los insumos de ácidos utilizados en los anteriores esquemas pueden prepararse a partir de ácidos bromocarboxílicos (38) haciéndolos reaccionar con un ácido alquenil- o arilborónico en presencia de un reactivo de paladio tal como, pero sin limitarse a tetrakis(trifenil)fosfina paladio para formar un compuesto de arilo (39). En el esquema XII, la variable R es un grupo tal como, pero sin limitarse a arilo, heteroarilo, arilalquileo, alquilo, heteroarilalquileo, o sus formas opcionalmente sustituidas. La variable X en el esquema XII puede ser un grupo tal como, pero sin limitarse a N o CH, o sus formas opcionalmente sustituidas.

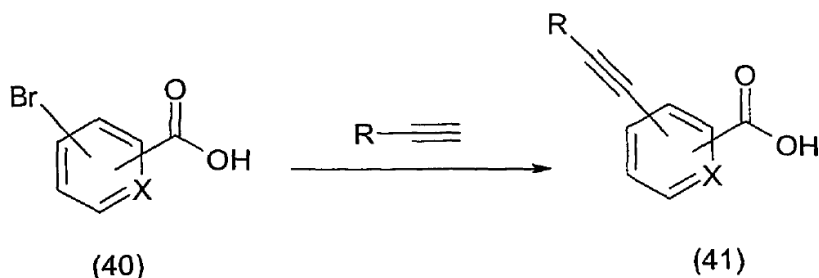
15



Esquema XII

Tal como se muestra en el esquema XIII, los insumos de ácidos utilizados en los anteriores esquemas también pueden prepararse a partir del ácido de bromo (40), en el que X es un grupo tal como, pero sin limitarse a CH o N, haciéndolo reaccionar con un acetileno en presencia de un reactivo de paladio tal como, pero sin limitarse a diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) para producir acetileno (41). En el esquema XIII, la variable R es un grupo tal como, pero sin limitarse a arilo, heteroarilo, alquilo, cicloalquilo, o sus formas opcionalmente sustituidas.

Esquema XIII



La expresión "grupo protector de amino", tal como se emplea en la presente, se refiere a los sustituyentes del grupo amino que habitualmente se emplean para bloquear o proteger la funcionalidad amino mientras se hacen reaccionar otros grupos funcionales sobre el compuesto. Los ejemplos de dichos grupos protectores de amino incluyen el grupo formilo, el grupo tritilo, el grupo ftalimido, el grupo tricloroacetilo, los grupos cloroacetilo, bromoacetilo y yodoacetilo, los grupos bloqueantes de tipo uretano, tales como benciloxicarbonilo, 4-fenilbenciloxicarbonilo, 2-metilbenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 4-fluorobenciloxicarbonilo, 4-clorobenciloxicarbonilo, 3-clorobenciloxicarbonilo, 2-clorobenciloxicarbonilo, 2,4-diclorobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 3-bromobenciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-cianobenciloxicarbonilo, 2-(4-xenil)isopropoxicarbonilo, 1,1-difenilet-1-ioxycarbonilo, 1,1-difenilprop-1-ioxycarbonilo, 2-fenilprop-2-ioxycarbonilo, 2-(p-toluil)prop-2-ioxycarbonilo, ciclopentaniloxicarbonilo, 1-metilciclopentaniloxicarbonilo, ciclohexaniloxicarbonilo, 1-metilciclohexaniloxicarbonilo, 2-metilciclohexaniloxicarbonilo, 2-(4-toluil)etoxicarbonilo, 2-(metilsulfonil)etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfino)etoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonil ("Fmoc"), t-butoxicarbonil ("BOC"), 2-(irimetilsilil)etoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 1-(trimetilsilil)prop-1-eniloxicarbonilo, 5-benzisoxalilmetoxicarbonilo, 4-acetoxibenciloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-etinil-2-propoxicarbonilo, ciclopropilmetoxicarbonilo, 4-(deciloxi)benciloxicarbonilo, isoborniloxicarbonilo, 1-piperidiloxicarbonil y similares; el grupo benzoilmetilsulfonilo, el grupo 2-(nitro)fenilsulfenilo, el grupo óxido de difenilfosfina, y grupos protectores de amino similares. La especie de grupo protector de amino empleada no es crítica, con la condición de que grupo amino derivatizado sea estable en las condiciones de una reacción o reacciones posteriores sobre otras posiciones del compuesto de fórmula (I), y que pueda retirarse en el momento deseado sin alterar el resto de la molécula. Los grupos protectores de amino que se emplean habitualmente son los grupos aliloxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, y tritilo. Otros grupos protectores de amino similares utilizando en las técnicas de cefalosporina, penicilina y péptidos también se incluyen en las anteriores expresiones. Las expresiones relacionadas "amino protegido" o "grupo amino protegido" definen un grupo amino sustituido con un grupo protector de amino analizado anteriormente.

Otros ejemplos de progrupos a los que se refieren las anteriores expresiones se describen en J.W. Barton, "Protective Groups In Organic Chemistry", J.G.W. McOmie, ed., Plenum Press, Nueva York, N.Y., 1973; y T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Nueva York, N.Y., 1981.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto de fórmula (Ia) o su sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable. La expresión "composición farmacéutica" se emplea en la presente para indicar una composición que puede administrarse a un hospedante mamífero, por ejemplo, por vía oral, tópica, parenteral, mediante un pulverizado para inhalación, o por vía rectal, en formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos, diluyentes, adyuvantes y portadores no tóxicos convencionales, y similares. El

término “parenteral”, tal como se utiliza en la presente, incluye inyección subcutánea, inyección intravenosa, intramuscular e intracisternal, o técnicas de infusión.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se emplean en la presente para indicar la cantidad de un fármaco o de un agente farmacéutico que producirá la respuesta terapéutica que se busca en un sujeto. En una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad capaz de inhibir la interacción de BACE con sus ligandos fisiológicos tales como, pero sin limitarse a la proteína precursora amiloide (APP).

Tal como se emplea en la presente, la expresión “un sujeto” o “un sujeto que lo necesite” incluye sujetos mamíferos, tales como seres humanos, pero también puede incluir otros mamíferos, tales como perros, gatos, ratones, ratas, ganado vacuno, caballos, ovejas, conejos, monos, chimpancés u otros simios o primates, que padecen una o más de las anteriores enfermedades o estados de enfermedad o están en riesgo de sufrirlas. En una realización, un sujeto es aquel para el que se desea la inhibición de la actividad de la enzima β -secretasa o el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente. Por consiguiente, en el contexto de los procedimientos terapéuticos de esta invención, este procedimiento también comprende un procedimiento para tratar un sujeto mamífero de manera profiláctica, o antes de la aparición del diagnóstico de dicha enfermedad o enfermedades, o de dicho estado o estados de enfermedad. Los factores que pueden influir en lo que constituye una cantidad eficaz dependerán del tamaño y del peso del sujeto, de la biodegradabilidad del agente terapéutico, de la actividad del agente terapéutico, así como de su biodisponibilidad.

Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención pueden estar en una forma adecuada para el uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones previstas para un uso oral pueden prepararse según cualquier procedimiento conocido, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticas elegantes y de buen sabor. Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y disgregantes, por ejemplo almidón de maíz o ácido alginico; agentes ligantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden revestirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y así proporcionar una acción sostenida a lo largo de un tiempo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso en el tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden revestirse mediante técnicas para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para la liberación controlada.

Las formulaciones para un uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura, en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas pueden contener los compuestos activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Estos excipientes son agentes suspensores, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes que pueden ser una fosfatida natural, tal como lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación del óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o producto de condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación del óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como los indicados anteriormente, y agentes aromatizantes, para proporcionar una preparación oral de buen sabor. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el compuesto activo mezclado con un agente dispersante o humecante, un agente de

suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ejemplifican mediante los mencionados anteriormente. Pueden estar presentes otros excipientes, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

5 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, una parafina líquida, o sus mezclas. Los agentes emulgentes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo goma arábiga o goma de tragacanto, fosfatidas naturales, por ejemplo, soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán.
10 Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

15 Los jarabes y los elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según procedimientos conocidos empleando los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados descritos anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butandiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, disolución de Ringer, y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además se emplean de modo conveniente aceites no volátiles estériles como disolvente o medio
20 de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil suave formado por mono- o diglicéridos sintéticos. Además también pueden utilizarse ácidos grasos, tales como el ácido oleico, para la preparación de inyectables.

25 Las composiciones también pueden estar en forma de supositorios para la administración rectal de los compuestos de la invención. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal, y así se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Estos materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles, por ejemplo.

Para un uso tópico, se contemplan cremas, ungüentos, gelatinas, disoluciones o suspensiones, etc., que contengan los compuestos de la invención. Con el objetivo de esta aplicación, las aplicaciones tópicas incluirán colutorios y gárgarismos.

30 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de transporte de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes, y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina, o fosfatidilcolinas.

La presente descripción también proporciona los profármacos de la invención.

35 Dentro del alcance de la invención también se incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención, en los que un grupo básico o ácido está presente en la estructura. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención que se preparan en general haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, o haciendo reaccionar el ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada. Las sales representativas incluyen las siguientes sales: acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreto, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, metansulfonato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, maleato de monopotasio, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, pamoato
40 (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato de potasio, estearato de sodio, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teoclorato, tosilito, trietyoduro, trimetilamonio y valerato. Cuando está presente un sustituyente ácido, tal como -COOH, pueden formarse las sales de amonio, morfolinio, sodio, potasio, bario, calcio y similares, para su uso como la forma de dosificación. Cuando está presente un grupo básico, tal como amino o un radical heteroarilo básico, tal como como piridilo, puede formarse una sal de ácidos, tal como
45 hidrocloreto, hidrobromuro, fosfato, sulfato, trifluoroacetato, tricloroacetato, acetato, oxalato, maleato, piruvato, malonato, succinato, citrato, tartrato, fumarato, mandelato, benzoato, cinnamato, metansulfonato, etansulfonato, picrate y similares, e incluyen los ácidos relacionados con las sales farmacéuticamente aceptables listadas en Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977) pp. 1-19.

55 En una realización, puede utilizarse un compuesto de fórmula (Ia) que tiene uno o más grupos básicos y/o formularse como una sal HCl.

Otras sales que no son farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles para la preparación de compuestos de la invención, y estas forman otro aspecto de la invención.

Además, algunos de los compuestos de fórmula (Ia) puede formar solvatos con agua o disolventes orgánicos habituales. Estos solvatos también se incluyen dentro del alcance de la invención.

5 Así, en otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ia), o su sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, o sus mezclas.

10 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ia), o su sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, o sus mezclas, en la que dicha cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (Ia) preferentemente inhibe la interacción de BACE con sus ligandos fisiológicos con relación a la interacción de otras secretasas, tales como α -secretasa, con sus ligandos fisiológicos.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (Ia), y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, o sus mezclas, y que comprende además uno o más agentes terapéuticos.

20 Los compuestos de fórmula (Ia) pueden utilizarse en combinación con uno o más fármacos distintos en el tratamiento, la prevención, el control, la mejoría o la reducción del riesgo de enfermedades o trastornos para los cuales los compuestos de la presente invención tienen utilidad. En una realización, la combinación de los fármacos puede ser más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos por sí solo. Además, los compuestos de fórmula (Ia) pueden utilizarse con uno o más fármacos distintos que tratan, previenen, controlan, mejoran o reducen el riesgo de efectos secundarios o la toxicidad de los compuestos de la presente invención. Estos otros fármacos pueden administrarse mediante cualquier vía y en una cantidad que se emplea habitualmente para ellos, al mismo tiempo o de modo secuencial con los compuestos de fórmula (Ia).

25 Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que contienen uno o más ingredientes activos distintos, además de los compuestos de fórmula (Ia). Las combinaciones pueden administrarse como parte de un producto de combinación de formas de dosificación unitarias, o como un kit o un protocolo de tratamiento en los que dicho uno o más fármacos distintos se administran en formas de dosificación separadas como parte de un régimen de tratamiento.

30 Los ejemplos de combinaciones de los compuestos de la presente invención con otros fármacos en una dosis unitaria o en forma de un kit incluyen combinaciones con agentes anti-Alzheimer, otros inhibidores de betasecretasa, inhibidores de gamma-secretasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) que incluyen ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), tales como memantina, inhibidores de colinesterasa, tales como galantamina, rivastigmina, donepezil, y tacrina, vitamina E, antagonistas del receptor de CB-1 o agonistas inversos del receptor de CB-1, antibióticos, tales como doxiciclina y rifampina, agentes que se unen a $A\beta$ o que inducen anticuerpos que se unen a $A\beta$, anticuerpos anti- $A\beta$, vacunas de $A\beta$, antagonistas de la interacción de ligandos RAGE/RAGE, y otros fármacos que afectan a receptores o enzimas que aumentan la eficacia, la seguridad, la comodidad, o que reducen los efectos secundarios no deseados o la toxicidad de los compuestos de la presente invención.

40 La anterior lista de combinaciones es sólo ilustrativa y no pretende ser limitante de ninguna forma.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos para inhibir la interacción de BACE con sus ligandos fisiológicos. Un ejemplo de un ligando fisiológico de BACE incluye, pero no se limita a la proteína precursora amiloide (APP).

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos para aumentar la vía α -secretora en un sujeto.

45 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos para tratar o prevenir una enfermedad mediada por BACE.

50 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos para tratar un trastorno o una afección seleccionados de enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo suave, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés, angiopatía amiloide cerebral, demencia degenerativa, enfermedad de Alzheimer de tipo de cuerpos de Lewis difusos, o enfermedades amiloides centrales o periféricas.

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar un trastorno o una afección, en el que el trastorno o la afección que se está tratando es una demencia de tipo Alzheimer, y se selecciona del grupo que

consiste en demencia de tipo Alzheimer de aparición temprana sin complicaciones, demencia de tipo Alzheimer de aparición temprana con delirios, demencia de tipo Alzheimer de aparición temprana con estado de ánimo deprimido, demencia de tipo Alzheimer de aparición tardía sin complicaciones, demencia de tipo Alzheimer de aparición tardía con delirios, y demencia de tipo Alzheimer de aparición tardía con estado de ánimo deprimido.

5 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos para tratar uno o más trastornos asociados con la acumulación de placas. En una realización, la administración del compuesto de fórmula (Ia) reduce la tasa de formación de madejas neurofibrilares en un sujeto. En otra realización, la administración del compuesto de fórmula (Ia) reduce la tasa de acumulación de placas en un sujeto.

10 El compuesto de fórmula (Ia) puede administrarse por sí solo o en combinación con un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en agentes anti-Alzheimer, otros inhibidores de betasecretasa, inhibidores de gamma-secretasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) que incluyen ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), tales como memantina, inhibidores de colinesterasa, tales como galantamina, rivastigmina, donepezil, y tacrina, vitamina E, antagonistas del receptor de CB-1 o agonistas inversos del receptor de CB-1, antibióticos, tales como doxiciclina y rifampina, agentes que se unen a A β o que inducen anticuerpos que se unen a A β , anticuerpos anti-A β , vacunas de A β , antagonistas de la interacción de ligandos RAGE/RAGE, y otros fármacos que afectan a receptores o enzimas que aumentan la eficacia, la seguridad, la comodidad, o que reducen los efectos secundarios no deseados o la toxicidad de los compuestos de la presente invención.

20 El compuesto de fórmula (Ia) de la presente invención puede administrarse a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 a 1000 mg/kg de peso corporal del sujeto que se está tratando. En otra realización, el compuesto de fórmula (Ia) de la presente invención puede administrarse con un intervalo de dosificación de entre 0,01 y 100 mg/kg. En otra realización, el compuesto de fórmula (Ia) de la presente invención puede administrarse con un intervalo de dosificación de entre 0,5 y 10 mg/kg de peso corporal diarios. La cantidad del ingrediente activo que puede combinarse con los materiales vehículo para producir una única dosificación variará dependiendo del hospedante tratado y de la vía de administración concreta. Por ejemplo, una formulación prevista para la administración oral a seres humanos puede contener de 1 mg a 2 gramos de un compuesto de fórmula (Ia) con una cantidad apropiada y conveniente de un material vehículo que puede variar de aproximadamente 5% al 95% de la composición total. Las formas de dosificación unitaria en general contienen entre aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo. Esta dosificación puede ser individualizada por el médico basándose en el trastorno clínico específico del sujeto que se está tratando. Así, se entenderá que el nivel de dosificación específico para cualquier paciente concreto dependerá de una diversidad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la vía de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, y la gravedad de la enfermedad concreta sometida a terapia.

35 Ejemplos

La presente invención puede entenderse más a fondo haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitantes. Los ejemplos de los compuestos de la presente invención y los procedimientos que pueden utilizarse para preparar e identificar compuestos útiles de la presente invención se describen a continuación.

Las abreviaturas utilizadas en los ejemplos son las siguientes:

40 AcOH = ácido acético

Boc = terc-butoxicarbonilo

CDI = carbonildiimidazol

DCC = N,N-diciclohexilcarbodiimida

DCE = 1,2-dicloroetano

45 DCM = diclorometano

DDQ = 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo

DIEA = diisopropiletilamina

DME = dimetoxietano

DMF = N,N-dimetilformamida

DMSO = sulfóxido de dimetilo

EDCI = hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

EDTA = ácido etilendiaminotetracético

5 Et₂O = éter dietílico

EtOAc = acetato de etilo

h = hora

HBTU = hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N',N'-tetrametiluronio

m-CPBA = ácido meta-cloroperbenzoico

10 NMP = N-metilpirrolidina

t.a. = temperatura ambiente

TEA = trietilamina

THF = tetrahidrofurano

15 Los datos de LC-MS se obtuvieron utilizando un gradiente de elución sobre un sistema MUX™ paralelo, que acciona cuatro bombas de HPLC binarias Waters 1525, equipado con un detector de UV-visible multicanal Mux-UV 2488 (que registra a 215 y 254 nM) y un automuestreador Leap Technologies HTS PAL empleando una columna Waters Xterra MS C18 4,6 x 50 mm. Se utilizó un gradiente de tres minutos desde B al 25% (acetonitrilo al 97,5%, agua al 2,5%, TFA al 0,05%) y A al 75% (agua al 97,5%, acetonitrilo al 2,5%, TFA al 0,05%) hasta B al 100%. El sistema tiene una interfase con un espectrómetro de masas Waters Micromass ZQ que emplea ionización de electropulverización. Todos los datos de los MS se obtuvieron en el modo positivo a menos que se indique lo contrario. Los datos de RMN de ¹H se obtuvieron en un espectrómetro Varian 400 MHz.

Procedimiento general A: Formación de la amida

25 A una disolución de ácido carboxílico (1,0 mmol) en DMF seca (2,5 ml) se le añadió HBTU (1,2 mmol) en una porción, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y después se añadió una amina (1,0 mmol) y DIEA (0,8 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h o en algunos casos a 70 °C durante 1-3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y el producto precipitó. El producto se aisló después de una filtración, posteriores lavados con agua y acetato de etilo, o una cromatografía en columna de gel de sílice.

Procedimiento general B: Hidrólisis de benzoato de metilo

30 A una suspensión de un éster metílico (1,0 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (5,0 mmol), agua (5 ml) y THF (5 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con AcOH (3 ml). Después de retirar el disolvente orgánico al vacío, el producto bruto se suspendió en agua (50 ml) y se recogió mediante filtración. El sólido después se lavó con agua y se secó a un vacío elevado para producir el correspondiente ácido.

Procedimiento general C: Reducción de nitro a amina

40 Se disolvieron 10,0 mmol del nitrocompuesto en una mezcla de 20 ml de CH₃OH y 5 ml de ácido acético. A esta disolución en agitación se le añadieron 100 mg de Pd al 10% sobre carbono, y la mezcla resultante se hidrogenó a 289,58 kPa de H₂ a temperatura ambiente durante 3,0 h. La mezcla de reacción se filtró, y el sólido se lavó con porciones de metanol. El filtrado y los lavados se reunieron y se evaporaron para producir la correspondiente amina. Este producto se utilizó directamente en posteriores reacciones sin mayor purificación.

Ejemplo 1

45 El éster metílico del ácido 2,3-diaminobenzoico se sintetizó a partir del éster metílico del ácido 2-amino-3-nitrobenzoico (2,0 g, 10,2 mmol) según se describe en el procedimiento general C. Se hicieron reaccionar 1,7 g (10,2 mmol) de la diamina anteriormente sintetizada con 1,7 g (10,0 mmol) de ácido isoquinolin-3-carboxílico y 4,6 g (12,0 mmol) de HBTU según se describe en el procedimiento general A para proporcionar el éster metílico del ácido 2-amino-3-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]benzoico. LCMS: 322 (M+1)⁺.

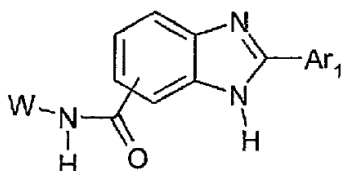
5 A una disolución del anterior producto bruto éster metílico del ácido 2-amino-3-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]benzoico en AcOH (25 ml) se le añadió AcONH₄ (16 g). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 h. Después de la eliminación de AcOH al vacío, la mezcla de reacción se lavó con agua (150 ml). El producto sólido bruto de éster metílico del ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzoimidazol-4-carboxílico se recogió después de una filtración. LCMS: 304 (M+1)⁺. Este producto se hidrolizó según el procedimiento general C para proporcionar el ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzoimidazol-4-carboxílico (1,6 g, 55% de rendimiento a lo largo de tres etapas). LCMS: 290 (M+1)⁺.

10 A una disolución de 2,0 g (10 mmol) de 2-bromoacetofenona en DMF (30 ml) se le añadieron 3,0 g (29 mmol) de 1-acetilguanidina en una porción, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (250 ml) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en columna, eluyendo con EtOAc para producir N-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)acetamida (0,5 g, 24%). LCMS: 203 (M+1)⁺.

15 A una disolución de 0,5 g (2,4 mmol) de la anterior N-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)acetamida en MeOH (20 ml) se le añadió agua (20 ml) y H₂SO₄ concentrado (1 ml). La mezcla se sometió a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 días. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el disolvente orgánico se retiró al vacío. La mezcla de reacción se neutralizó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se secó y se condensó. El residuo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en columna, eluyendo con EtOAc y después con EtOAc/MeOH = 7:1 para producir 4-fenil-1H-imidazol-2-ilamina (160 mg, 41%). LCMS: 160 (M+1)⁺.

25 Se hicieron reaccionar 120 mg (0,4 mmol) del ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzoimidazol-4-carboxílico con 400 mg (1,1 mmol) de HBTU y 160 mg (1,0 mmol) de 4-fenil-1H-imidazol-2-ilamina (160 mg, 1 mmol) según el procedimiento general A. El residuo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en columna (EtOAc) para producir la (4-fenil-1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzoimidazol-4-carboxílico (30 mg, 17,5%). LCMS: 431 (M+1)⁺.

Se emplearon procedimientos análogos a los utilizados para preparar el compuesto del ejemplo 1 para preparar los compuestos de los ejemplos 2-7.



Ej.	Posición de la amida	W	Ar ₁	LCMS (M+1) ⁺
Ej. de referencia 2	5	isobutilo	2-isoquinolin-3-ilo	355
3	5	1H-benzimidazol-2-ilo	piridin-2-ilo	355
4	5	1H-benzimidazol-2-ilo	2-naftalen-2-ilo	404
Ej. de referencia 5	4	isobutilo	2-isoquinolin-3-ilo	345
Ej. de referencia 6	4	fenilo	2-isoquinolin-3-ilo	365
Ej. de referencia 7	4	n-butilo	2-isoquinolin-3-ilo	345

30 Ejemplo de referencia 8

Se prepararon 1,6 g del ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico a partir de 1,7 g (10 mmol) de 3,4-diaminobenzoato de metilo según se describió en el ejemplo 1 para la síntesis del ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzoimidazol-4-carboxílico.

35 Se hicieron reaccionar 203 mg (1,0 mmol) del ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-3-ciclopropilpropiónico (0,23 g, 1 mmol) con 380 mg (1,0 mmol) de HBTU y 130 mg (1,0 mmol) de sulfato de 2-aminoimidazol según se describe en el

procedimiento general A. El producto de amida deseado se aisló mediante una cromatografía en columna (EtOAc/sílice) y se llevó directamente a la siguiente etapa. El compuesto de BOC en DCM (3 ml) se trató con HCl 4,0 M/dioxano (15 ml) durante aproximadamente 1 h. El sólido de 3-amino-3-ciclopropil-N-(1H-imidazol-2-il)propionamida (180 mg, 100%) se recogió mediante filtración y se utilizó directamente en la siguiente etapa.

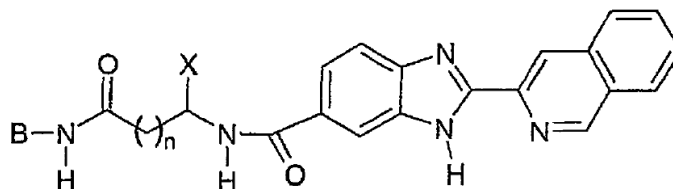
- 5 Se hicieron reaccionar 289 mg (1 mmol) de ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (289 mg, 1 mmol) con 380 mg (1 mmol) de HBTU y de 3-amino-3-ciclopropil-N-(1H-imidazol-2-il)propionamida (230 mg, 1 mmol) según se describe en el procedimiento general A. Un sólido precipitó de la disolución y se recogió mediante filtración, se lavó con H₂O y Et₂O, para producir la [1-ciclopropil-2-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)etil]amida del ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (20 mg, 4%). LCMS: 466 (M+1)⁺. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,20 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,09-7,34 (m, 9H), 6,39 (s, 2H), 3,71 (t, 1H), 2,44 (m, 2H), 0,81 (m, 1H), 0,10 (m, 4H) ppm.

Ejemplo de referencia 9

- 15 Se hicieron reaccionar 229 mg (1,0 mmol) del ácido 1-terc-butoxicarbonilaminociclopentancarboxílico (0,23 g, 1 mmol) con 420 mg (1,2 mmol) de HBTU y 200 mg (1,5 mmol) de sulfato de 2-aminoimidazol según se describe en el procedimiento general A. El compuesto de BOC en DCM (3 ml) se trató con HCl 4,0 M/dioxano (15 ml) durante aproximadamente 1 h. El sólido de la sal HCl de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 1-aminociclopentancarboxílico (230 mg, 100%) se recogió mediante filtración y se utilizó directamente en la siguiente etapa.

- 20 Se hicieron reaccionar 145 mg (0,5 mmol) de ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (sintetizado en el ejemplo 1, etapa 3) con 280 mg (0,75 mmol) de HBTU y la sal HCl de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 1-aminociclopentancarboxílico (120 mg, 0,5 mmol) según se describe en el procedimiento general A. Un sólido precipitó de la disolución y se recogió mediante filtración, se lavó con H₂O y Et₂O, para producir la [1-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)ciclopentil]amida del ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (24 mg, 10%). LCMS: 466 (M+1)⁺.

Se emplearon procedimientos análogos a los utilizados para preparar el compuesto del ejemplo 9 para preparar los compuestos de los ejemplos 10-36.



25

Ej.	X	Estereoquímica	B	n	LCMS (M+1) ⁺
Ej. de referencia 10	2-fluorobencilo	S	1H-imidazol-2-ilo	0	520
Ej. de referencia 11	bencilo	S	1H-imidazol-2-ilo	0	502
Ej. de referencia 12	2-clorobencilo	S	1H-imidazol-2-ilo	0	536
Ej. de referencia 13	2-fluorobencilo	racémico	1H-imidazol-2-ilo	1	520
Ej. de referencia 14	bifenilo	racémico	1H-imidazol-2-ilo	1	578
Ej. de referencia 15	3,5-difluorobencilo	S	1H-imidazol-2-ilo	0	538
Ej. de referencia 16	2-feniletilo	R	1H-imidazol-2-ilo	1	530
Ej. de referencia 17	4-fenilbencilo	racémico	1H-imidazol-2-ilo	1	592
Ej. de referencia 18	3-fluorobencilo	S	1H-imidazol-2-ilo	0	520
Ej. de referencia 19	4-metoxifenilo	racémico	1H-imidazol-2-ilo	1	532
Ej. de referencia 20	fenilo	racémico	1H-imidazol-2-ilo	1	502

Ej. de referencia 21	4-clorobencilo	S	1H-imidazol-2-ilo	0	536
Ej. de referencia 22	4-metilbencilo	S	1H-imidazol-2-ilo	0	516
Ej. de referencia 23	bencilo	S	tiazo-2-ilo	0	519
Ej. de referencia 24	bencilo	S	piridin-2-ilo	0	513
Ej. de referencia 25	3,4,5-trifluorobencilo	S	1H-imidazol-2-ilo	0	556
Ej. de referencia 26	3-metoxifenilo	racémico	1H-imidazol-2-ilo	1	532
Ej. de referencia 27	3-trifluorometilbencilo	S	1H-imidazol-2-ilo	0	570
Ej. de referencia 28	2,2-dimetilpropilo	S	1H-imidazol-2-ilo	0	482
Ej. de referencia 29	bencilo	S	1H-benziimidazol-2-ilo	0	552
Ej. de referencia 30	4-fluorobencilo	S	1H-imidazol-2-ilo	0	520
Ej. de referencia 31	4-fenilbencilo	racémico	1H-imidazol-2-ilo	0	578
Ej. de referencia 32	isobutilo	S	1H-imidazol-2-ilo	0	468
Ej. de referencia 33	3-fluorofenilo	racémico	1H-imidazol-2-ilo	1	520
Ej. de referencia 34	butil-2-ilo	S	1H-imidazol-2-ilo	0	468
Ej. de referencia 35	isopropilo	S	1H-imidazol-2-ilo	0	454
Ej. de referencia 36	3-clorobencilo	S	1H-imidazol-2-ilo	0	536

Ejemplo de referencia 37

5 Se disolvieron 1,05 g (5,0 mmol) de ácido 2-amino-3-(3,5-difluorofenil)propiónico (1,05 g, 5 mmol) en 30,0 ml de MeOH, y después se añadió gota a gota 1,0 ml de cloruro de tionilo. La mezcla se sometió a reflujo durante la noche. La evaporación del disolvente produjo el sólido de la sal HCl del éster metílico del ácido 2-amino-3-(3,5-difluorofenil)propiónico (1,26 g, 100%) y se utilizó directamente en la siguiente etapa.

10 Se hicieron reaccionar 145 mg (0,5 mmol) del ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzoimidazol-4-carboxílico (sintetizado en el ejemplo 1, etapa 3) con 280 mg (0,75 mmol) de HBTU y la sal HCl del éster metílico del ácido 2-amino-3-(3,5-difluorofenil)propiónico (126 mg, 0,5 mmol) según se describe en el procedimiento general A. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de NaOH al 1%, después secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en columna (DCM/EtOAc = 1:1, después DCM/EtOAc/MeOH = 15:15:1) para producir el éster metílico del ácido 3-(3,5-difluorofenil)-2-[(2-isoquinolin-3-il-1H-benzoimidazol-4-carbonil)amino]propiónico (120 mg, 50%). LCMS: 487 (M+1)⁺.

15 Ejemplo de referencia 38

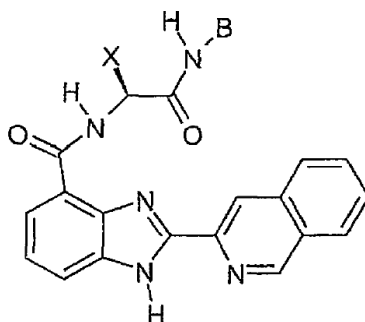
La hidrólisis de 100 mg (0,2 mmol) del éster metílico del ácido 3-(3,5-difluorofenil)-2-[(2-isoquinolin-3-il-1H-benzoimidazol-4-carbonil)amino]propiónico según se describe en el procedimiento general B produjo el ácido 3-(3,5-difluorofenil)-2-[(2-isoquinolin-3-il-1H-benzoimidazol-4-carbonil)amino]propiónico (97 mg, 100%). LCMS: 473 (M+1)⁺.

Ejemplo de referencia 39

20 Se hicieron reaccionar 602 mg (2,0 mmol) del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(3,5-difluorofenil)propiónico (0,60 g, 2 mmol) con 1140 mg (3,0 mmol) de HBTU y 400 mg (3,0 mmol) de sulfato de 2-aminoimidazol según se describe en el procedimiento general A. El compuesto de BOC en DCM (3 ml) se trató con HCl 4,0 M/dioxano (15 ml) durante aproximadamente 1 h. El sólido de la sal HCl de la 2-amino-3-(3,5-difluorofenil)-N-(1H-imidazol-2-il)propionamida (303 mg, 50%) se recogió mediante filtración y se utilizó directamente en la siguiente etapa.

25 Se hicieron reaccionar 145 mg (0,5 mmol) de ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzoimidazol-4-carboxílico con 280 mg (0,75 mmol) de HBTU y la sal HCl de la 2-amino-3-(3,5-difluorofenil)-N-(1H-imidazol-2-il)propionamida (152 mg, 0,5 mmol) según se describe en el procedimiento general A. Un sólido precipitó de la disolución y se recogió mediante

filtración, se lavó con H₂O y Et₂O, para producir la [2-(3,5-difluorofenil)-1-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)etil]amida del ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzimidazol-4-carboxílico (60 mg, 22%). LCMS: 538 (M+1)⁺.



5 Se emplearon procedimientos análogos a los utilizados para preparar el compuesto del ejemplo 39 para preparar los compuestos de los ejemplos 40-46.

Ej.	X	B	LCMS (M+1) ⁺
Ej. de referencia 40	3,5-difluorobencilo	1H-benzimidazol-2-ilo	552
Ej. de referencia 41	bencilo	metilo	486
Ej. de referencia 42	bencilo	éster terc-butílico del ácido 2-metilpiperidin-1-carboxílico	633
Ej. de referencia 43	bencilo	tiazol-2-ilo	519
Ej. de referencia 44	bencilo	isobutilo	492
Ej. de referencia 45	bencilo	éster terc-butílico del ácido 3-metilpiperidin-1-carboxílico	633
Ej.	X	B	LCMS (M+1) ⁺
Ej. de referencia 46	bencilo	benztiazol-2-ilo	569

Ejemplo 47

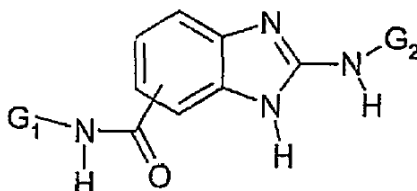
10 A una disolución en agitación de 0,86 g (6,0 mmol) de isoquinolin-3-ilamina en THF seco (30 ml) se le añadieron 1,25 g (7,0 mmol) de diimidazol-1-ilmetantona. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 30 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió una disolución de 1,7 g (10 mmol) del éster metílico del ácido 2,3-aminobenzoico (para su síntesis, véase el ejemplo 1) en THF (40 ml) y DIEA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se diluyó con hexanos (40 ml). El precipitado resultante se filtró. El sólido se lavó con agua y éter y se secó al vacío para producir el éster metílico del ácido 2-amino-3-(3-isoquinolin-3-iltioureido)benzoico como un sólido.

15 A una disolución de la anterior tiourea (6,0 mmol) en DCE (50 ml) se le añadió DCO con un soporte polimérico (6,0 g, 7,8 mmol) y DMF (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 1 h. La mezcla de reacción caliente se filtró, y la resina sólida sobre el papel de filtro se lavó aún más con DMF caliente (25 ml). La disolución orgánica reunida se concentró al vacío para producir el éster metílico del ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzimidazol-4-carboxílico. Este éster metílico se hidrolizó según según el procedimiento general C para producir el ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzimidazol-4-carboxílico (1,3 g, 71% rendimientos globales en 3 etapas). LCMS: 308 (M+1)⁺.

25 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,33 mmol) del anterior ácido carboxílico con 200 mg (0,53 mmol) de HBTU y 200 mg (1,2 mmol) de sulfato de 2-aminoimidazol según el procedimiento general A. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en columna (EtOAc, después EtOAc/MeOH = 10:1) para producir la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzimidazol-4-carboxílico (20 mg, 15%). LCMS: 370 (M+1)⁺. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 6,82 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,71 (m, 2H),

7,84 (dd, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 9,21 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 11,84 (s, 1H), 12,11 (s, 1H), 12,60 (s, 1H) ppm.

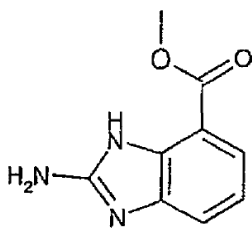
Se emplearon procedimientos análogos a los utilizados para preparar el compuesto del ejemplo 47 para preparar los compuestos de los ejemplos 48-57.



5

Ej.	Posición de la amida	G ₁	G ₂	LCMS (M+1) ⁺
48	5	1H-imidazol-2-ilo	2-isoquinolin-3-ilo	370
Ej. de referencia 49	4	4-fluorofenilo	2-isoquinolin-3-ilo	398
Ej. de referencia 50	4	fenilo	2-isoquinolin-3-ilo	380
51	5	1H-imidazol-2-ilo	piridin-2-ilo	320
Ej. de referencia 52	4	4-clorofenilo	2-isoquinolin-3-ilo	414
Ej. de referencia 53	4	4-metoxifenilo	2-isoquinolin-3-ilo	410
Ej. de referencia 54	4	bencilo	2-isoquinolin-3-ilo	394
55	5	benz-1H-imidazol-2-ilo	piridin-2-ilo	370
Ej. de referencia 56	4	3-hidroxiopropilo	2-isoquinolin-3-ilo	362
Ej. de referencia 57	4	metilo	2-isoquinolin-3-ilo	318

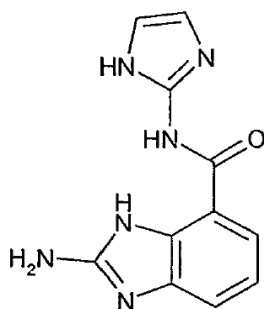
Intermedio A: Éster metílico del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico



Se sintetizó el éster metílico del ácido 2,3-diaminobenzoico con un rendimiento cuantitativo (1,7 g) a partir del éster metílico del ácido 2-amino-3-nitrobenzoico (2,0 g, 8,8 mmol) como se describe en el procedimiento general C.

- 10 Se disolvieron 1,7 g (10,2 mmol) del anterior éster metílico en una mezcla de 20 ml de etanol y 10 ml de H₂O. A esta disolución en agitación se le añadieron 1,6 g (15,3 mmol) de BrCN en una porción, y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1,0 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró hasta 10 ml, y se lavó con acetato de etilo (20 ml). La capa de EtOAc se extrajo con agua (20 ml). Los extractos acuosos reunidos se neutralizaron con una disolución saturada de NaHCO₃ hasta pH de aproximadamente 8, y la suspensión resultante se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua y una disolución de salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se evaporó para producir 1,7 g (90%) del compuesto del título. LCMS: 192 (M+1)⁺.
- 15

Intermedio B: (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico



- 5 Se suspendieron 5,0 g (27,4 mmol) del ácido 2-amino-3-nitrobenzoico y 12,48 g (32,9 mmol) de HBTU en 20 ml de DMF. A esta suspensión se le añadieron 10 ml de DIEA y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos para formar una pasta. A esta pasta se le añadieron 10 ml de DMF, seguido de 9 g (68,2 mmol) de sulfato de 2-aminoimidazol. La mezcla resultante se calentó a 75 °C durante 3,0 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadieron 5 ml de NaOH 2 , seguido de 200 ml de una disolución de salmuera. Un sólido precipitó de la disolución y se recogió mediante filtración, se lavó con agua (300 ml), acetato de etilo (100 ml) y se secó al vacío para proporcionar 5,3 g (75%) de 2-amino-N-(1H-imidazol-2-il)-3-nitrobenzamida como un sólido amarillo. El producto se hidrogenó según el procedimiento general C para producir 2,3-diamino-N-(1H-imidazol-2-il)benzamida (4,5 g).
- 10 Se disolvieron 4,5 g (21,2 mmol) del anterior sólido en una mezcla de 40 ml de etanol y 8 ml de H₂O. A esta disolución en agitación se le añadieron 3,3 g (31,8 mmol) de BrCN y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1,0 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el disolvente se evaporó y se ajustó a un pH de aproximadamente 8,0 con NH₄OH acuoso. El sólido resultante se filtró. El sólido se lavó después con agua (100 ml), acetato de etilo (50 ml) y se secó al vacío para producir 2,5 g (50%) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 243 (M+1)⁺.
- 15

Ejemplo 58

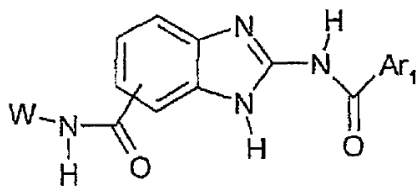
- 20 Se sintetizaron 2,6 g (75%) del éster metílico del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico a partir del ácido isoquinolin-3-carboxílico (1,7 g, 10 mmol), HBTU (4,6 g, 12 mmol), y el éster metílico del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico sintetizado anteriormente (1,9 g, 10 mmol) según se describe en el procedimiento general A. El éster entonces se hidrolizó según el procedimiento general B para producir 2,2 g (88%) del ácido. LCMS: 333 (M+1)⁺.

- 25 Se hicieron reaccionar 332 mg (1,0 mmol) del anterior ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico (0,33 g, 1,0 mmol) con 800 mg (2,0 mmol) de HBTU y sulfato de 2-aminoimidazol (400 mg, 3,0 mmol) en 3,0 ml de DMF y 1,0 ml de DIEA según se describe en el procedimiento general A. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 0,6 ml de una disolución acuosa de NaOH 5 N y 4,0 ml de salmuera. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con NaOH 2 N acuoso (3,0 ml), seguido de H₂O y EtOAc (3 x de cada uno) para producir 224,0 mg del compuesto bruto. El compuesto bruto se calentó en 3,0 ml de DMF a 80 °C durante 20 minutos. La torta del filtro se lavó con otro 1,0 ml de DMF caliente. El filtrado reunido se volvió a calentar para producir una disolución transparente, después se enfrió y se añadieron 2,0 ml de EtOAc, seguido de 4,0 ml de H₂O. La mezcla se agitó, y se formó un sólido gradualmente entre las capas de EtOAc y DMF/H₂O. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con H₂O, EtOAc y MeOH (3 x de cada uno), después se secó para producir la [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico (83,0 mg, 21%). LCMS: 398,0 (M+1)⁺. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,29 (s, 1H), 11,86 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,31 (t, 2H), 7,80-7,95 (m, 4H), 7,32 (t, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,77 (s, 1H) ppm.
- 30

Ejemplo 59

- 35 Se hicieron reaccionar 70 mg (0,45 mmol) del ácido 4-clorobenzoico, 170 mg (0,45 mmol) de HBTU en una mezcla de 3 ml de DMF y 1 ml de DIEA, con 100 mg (0,4 mmol) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico sintetizada anteriormente según se describe en el procedimiento general A, y se aisló la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(4-clorobenzoilamino)-1H-benzoimidazol-4-carboxílico (30 mg, 17,24%). LCMS: 382 (M+1)⁺. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 11,99 (d, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 7,70 (dd, 3H), 7,30 (t, 1H), 6,81 (d, 2H) ppm.
- 40

Se emplearon procedimientos análogos a los utilizados para preparar el compuesto del ejemplo 59 para preparar los compuestos de los ejemplos 60-127.



Ej.	Posición de la amida	W	Ar ₁	LCMS (M+1) ⁺
60	4	1H-benzimidazol-2-ilo	isoquinolin-3-ilo	448
Ej. de referencia 61	4	benztiazol-2-ilo	isoquinolin-3-ilo	465
Ej. de referencia 62	4	[1,3,4]-tiadiazol-2-ilo	isoquinolin-3-ilo	416
Ej. de referencia 63	4	piridin-2-ilo	isoquinolin-3-ilo	409
Ej. de referencia 64	4	piridin-3-ilo	isoquinolin-3-ilo	409
65	4	1H-benzimidazol-2-ilo	1H-indol-2-ilo	435
66	5	1H-benzimidazol-2-ilo	isoquinolin-3-ilo	448
Ej. de referencia 67	4	1H-indazol-5-ilo	isoquinolin-3-ilo	448
Ej. de referencia 68	4	quinolin-3-ilo	isoquinolin-3-ilo	459
Ej. de referencia 69	5	benzotiazol-2-ilo	isoquinolin-3-ilo	465
Ej. de referencia 70	5	tiazol-2-ilo	isoquinolin-3-ilo	415
71	4	1H-imidazol-2-ilo	fenilo	347
Ej. de referencia 72	4	furan-2-ilmetilo	isoquinolin-3-ilo	412
Ej. de referencia 73	4	2-fenoxifenilo	isoquinolin-3-ilo	500
Ej. de referencia 74	4	3-fenoxifenilo	isoquinolin-3-ilo	500
Ej. de referencia 75	4	4-fenoxifenilo	isoquinolin-3-ilo	500
Ej. de referencia 76	4	(1S)-1-feniletilo	isoquinolin-3-ilo	436
Ej. de referencia 77	4	(1R)-1-feniletilo	isoquinolin-3-ilo	436
Ej. de referencia 78	4	1H-imidazol-2-ilo	benzotiofen-2-ilo	403
79	4	1H-imidazol-2-ilo	naftalen-2-ilo	397
80	4	1H-imidazol-2-ilo	4'-bifenilo	423
81	4	1H-imidazol-2-ilo	1H-indol-2-ilo	386
82	4	1H-imidazol-2-ilo	3,5-difluorofenilo	383
83	4	1H-imidazol-2-ilo	4-fluorofenilo	365
Ej. de referencia 84	4	(tiofen-2-il)etilo	isoquinolin-3-ilo	442
Ej. de referencia 85	5	fenilo	isoquinolin-3-ilo	408
Ej. de referencia 86	4	(5-metilfuran-2-il)metilo	isoquinolin-3-ilo	423

ES 2 400 287 T3

Ej. de referencia 87	4	bencilo	isoquinolin-3-ilo	422
Ej. de referencia 88	4	(tiefen-2-il)metilo	isoquinolin-3-ilo	428
Ej. de referencia 89	4	fenetilo	isoquinolin-3-ilo	436
Ej. de referencia 90	4	etilo	isoquinolin-3-ilo	360
Ej. de referencia 91	4	terc-butilo	isoquinolin-3-ilo	388
Ej. de referencia 92	4	1H-imidazol-2-ilo	benzofuran-2-ilo	387
Ej. de referencia 93	4	2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-2-ilo	isoquinolin-3-ilo	487
Ej. de referencia 94	4	(benzotiefen-2-il)metilo	isoquinolin-3-ilo	478
Ej. de referencia 95	4	(benztiazol-2-il)metilo	isoquinolin-3-ilo	479
96	4	(1-metilbenzimidazol-2-il)metilo	isoquinolin-3-ilo	476
97	4	2-(1H-benzimidazol-2-il)etilo	isoquinolin-3-ilo	476
98	4	1H-imidazol-2-ilo	4-fluorobencilo	379
99	4	1H-imidazol-2-ilo	3-metoxi-4-fluorobencilo	395
100	4	1H-imidazol-2-ilo	3,4-dimetoxifenilo	407
Ej. de referencia 101	4	tiazol-2-ilmetilo	isoquinolin-3-ilo	429
102	4	1H-benzimidazol-2-ilmetilo	isoquinolin-3-ilo	462
103	4	1H-imidazol-2-ilo	4-trifluorometilfenilo	415
104	4	1H-imidazol-2-ilo	4-fenioxifenilo	439
Ej. de referencia 105	4	1H-imidazol-2-ilo	quinolin-3-ilo	398
Ej. de referencia 106	4	1H-imidazol-2-ilo	quinolin-2-ilo	398
Ej. de referencia 107	4	1H-imidazol-2-ilo	furan-3-ilo	334
108	4	1H-imidazol-2-ilo	4-terc-butilfenilo	403
109	4	1H-imidazol-2-ilo	4-nitrofenilo	392
110	4	1H-imidazol-2-ilo	4-metoxifenilo	377
Ej. de referencia 111	4	1H-imidazol-2-ilo	1H-imidazol-2-ilo	337
112	4	1H-imidazol-2-ilo	4-isopropilfenilo	389
113	4	1H-imidazol-2-ilo	3-fluorofenilo	365
114	4	1H-imidazol-2-ilo	2-fluorofenilo	365
Ej. de referencia 115	4	1H-imidazol-2-ilo	5-clorobenzofuran-2-ilo	421
116	4	1H-imidazol-2-ilo	6,7-dimetoxi-2-isoquinolin-3-ilo	458
Ej. de referencia 117	4	1H-imidazol-2-ilo	3-clorofenilo	381

118	4	1H-imidazol-2-ilo	2-clorofenilo	381
Ej. de referencia 119	4	1H-imidazol-2-ilo	1H-indazol-3-ilo	387
120	4	1H-imidazol-2-ilo	1-metilindol-2-ilo	400
Ej. de referencia 121	4	1H-imidazol-2-ilo	1-metilindazol-3-ilo	401
122	4	4-fenil-1H-imidazol-2-ilo	isoquinolin-3-ilo	474
123	4	1H-imidazol-2-ilo	5-metilindol-2-ilo	400
124	4	1H-imidazol-2-ilo	5-fenoxipiridin-2-ilo	440
125	4	1H-imidazol-2-ilo	1-bencilindol-2-ilo	476
126	4	1H-imidazol-2-ilo	1-n-propilindol-2-ilo	428
127	4	1H-imidazol-2-ilo	1,5-dimetilindol-2-ilo	414

Ejemplo de referencia 128

Se suspendieron 1,0 g (5,2 mmol) del éster metílico del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico en 10 ml de H₂SO₄ concentrado a -15 °C y se enfrió hasta -30 °C. Nitrato de potasio (0,58 g, 5,72 mmol) disuelto en 10 ml de ácido sulfúrico y enfriado hasta 0 °C se añadió después gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante 15 min y después se calentó hasta -10 °C a lo largo de 30 min. Después la mezcla se vertió en un vaso de precipitado que contenía hielo y se neutralizó (pH de aproximadamente 8) con una disolución de amoníaco acuoso concentrado. El sólido resultante se filtró. El sólido obtenido se lavó con agua fría y éter, y se secó al vacío para proporcionar 0,85 g (70%) del éster metílico del ácido 2-amino-6-nitro-1H-benzoimidazol-4-carboxílico como un sólido. LCMS: 239 (M+1)⁺.

Se hicieron reaccionar 0,5 g (2,12 mmol) del éster metílico del ácido 2-amino-6-nitro-1H-benzoimidazol-4-carboxílico con 0,37 g (2,12 mmol) del ácido isoquinolin-3-carboxílico y 0,89 g (2,33 mmol) de HBTU según se describe en el procedimiento general A, para proporcionar 0,67 g (80%) del éster metílico del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-6-nitro-1H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 392 (M+1)⁺. El éster se disolvió en DMF seca (5 ml) y se añadieron 0,22 g (5,1 mmol) de LiCl en una porción. La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 12 h, se diluyó con agua, y el sólido se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con agua (20 ml), éter (10 ml) y se secó al vacío para proporcionar 0,6 g (93%) del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-6-nitro-1H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 378 (M+1)⁺.

Se hicieron reaccionar 0,5 g (1,3 mmol) del anterior ácido (ejemplo 128) con 0,6 g (1,6 mmol) de HBTU y 0,35 g (1,3 mmol) de 2-aminoimidazol según se describió en el procedimiento general A. Después de que la reacción se completase, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml), 3,0 ml de NaOH 2 N y se agitó durante 15 min. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua, éter dietílico y se secó al vacío para proporcionar 0,1 g (17,2%) de la [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-6-nitro-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 443 (M+1)⁺.

Ejemplo de referencia 129

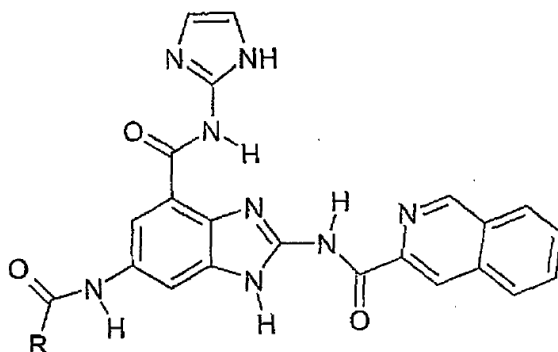
Se suspendieron 0,1 g (0,2 mmol) de la [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-6-nitro-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico (ejemplo 128) en una mezcla de 2 ml de DMF y 5 ml de ácido acético. A esta disolución en agitación se le añadieron aproximadamente 20 mg de Pd al 10% sobre carbono, y la mezcla resultante se hidrogenó a 289,58 kPa de H₂ a temperatura ambiente durante 3,0 h. La mezcla de reacción se filtró, y el sólido se lavó con 5 ml de DMF. El filtrado y los lavados se reunieron y se evaporaron para reducir el volumen hasta 10 ml, y después se diluyeron con NaHCO₃ saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se evaporó para producir 85 mg (91%) de la [6-amino-4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 413 (M+1)⁺.

Ejemplo 130

Se disolvieron 20 mg (0,04 mmol) de la [6-amino-4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico (ejemplo 129) en piridina (2 ml). A esta disolución en agitación a 0 °C se le añadieron 5,6 mg (0,053 mmol) de cloruro de isobutirilo en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0 °C y se calentó hasta la temperatura ambiente. La piridina se evaporó y se añadió agua (5 ml) a la mezcla de reacción. La

mezcla se agitó durante 10 min y el sólido resultante se retiró mediante filtración, se lavó con agua (2 ml) y éter dietílico (5 ml), y se secó para proporcionar 15,5 mg (66,5%) de la [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-6-isobutilamino-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 483 (M+1)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,43 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,06-8,31 (m, 5H), 7,80-7,93 (m, 3H), 7,08 (s, 2H), 2,45 (m, 1H), 1,1 (d, 6H) ppm.

- 5 Se emplearon procedimientos análogos a los utilizados para preparar el compuesto del ejemplo 130 para preparar los compuestos de los ejemplos 131-133.



Ej.	R	LCMS (M+1) ⁺
131	fenilo	517
132	isobutilo	497
133	bencilo	531

Ejemplo de referencia 134

- 10 A una disolución de 0,1 g (0,52 mmol) del éster metílico del ácido 2-amino-1H-benzoimidazol-4-carboxílico (intermedio A) en DMSO (1 ml) se le añadieron 0,089 g (0,52 mmol) de bromuro de bencilo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La conversión se controló mediante LCMS. Después del tratamiento habitual, el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna eluyendo con DCM/metanol (en v/v = 10:1) para producir 0,08 g (55%) del éster metílico del ácido 2-amino-1-bencil-1H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 281 (M+1)⁺. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,49 (dd, 1H), 7,29 (t, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,05 (sa, 2H), 6,85 (t, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,79 (s, 3H) ppm.

- 20 A una disolución de 0,031 g (0,18 mmol) del ácido isoquinolin-3-carboxílico en DMF (1 ml) se le añadieron 0,085 g (0,22 mmol) de HBTU y 0,1 ml de DIEA. La mezcla se agitó durante 5 min, y después se añadieron 0,04 g (0,18 mmol) del éster metílico del ácido 2-amino-1-bencil-1H-benzoimidazol-4-carboxílico en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Después del tratamiento habitual, se aislaron 45 mg (73%) del éster metílico del ácido 1-bencil-2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico después de una purificación mediante una cromatografía en columna eluyendo con DCM/metanol (en v/v desde 15:1 a 10:1). LCMS: 437 (M+1)⁺. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,8 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,51 (d, 2H), 7,32 (m, 4H), 5,63 (s, 2H), 3,99 (s, 3H) ppm.

25 Ejemplo 135

- 30 A una disolución de 45 mg (0,12 mmol) del éster metílico del ácido 1-bencil-2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico (ejemplo 134) en THF (1 ml) se le añadió metanol (1 ml) y una disolución de LiOH 1 N (1 ml). La reacción se calentó a 65 °C durante 45 min, y la conversión se controló mediante TLC. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida, y el residuo de la reacción se acidificó (pH = 2) mediante la adición de una disolución de HCl 1 N. El producto sólido se recogió mediante filtración y después se secó para producir 43 mg (100%) del ácido 1-bencil-2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 423 (M+1)⁺.

A una disolución de 43 mg (0,12 mmol) del anterior ácido bruto en DMF (0,7 ml) se le añadieron 75 mg (0,2 mmol) de HBTU y DIEA (0,1 ml). La mezcla se agitó durante 5 min, y después se añadieron 40 mg (0,3 mmol) de sulfato de 2-

aminoimidazol en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. Después del tratamiento habitual según se describe en el procedimiento general A, se aislaron 25 mg (50%) de la [1-bencil-4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico después de una purificación mediante una cromatografía en columna eluyendo con DCM/metanol (en v/v desde 15:1 a 7:1). LCMS: 488 (M+1)⁺.

5 Ejemplo 136

Se sintetizaron 15 mg de la [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico siguiendo los mismos procedimientos descritos anteriormente para el ejemplo 135, con la excepción de que se utilizó yoduro de metilo en lugar de bromuro de bencilo. LCMS: 412 (M+1)⁺.

Ejemplo de referencia 137

10 Se sintetizaron 20 mg de la 4-(bencilcarbamoil-1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico siguiendo los mismos procedimientos descritos anteriormente para el ejemplo 135, con la excepción de que se utilizó yoduro de metilo en lugar de bromuro de bencilo, y que se utilizó bencilamina en lugar de sulfato de 2-aminoimidazol. LCMS: 436 (M+1)⁺.

Ejemplo de referencia 138

15 A una disolución de 48,4 mg (0,2 mmol) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico (intermedio B) en DMF seca (1,0 ml) se le añadieron 49 mg (0,3 mmol) de diimidazol-1-ilmetanona en una porción. La mezcla se calentó a 50 °C durante 30 min, y después de enfriar hasta la temperatura ambiente se le añadieron 23 mg (0,16 mmol) de isoquinolin-3-ilamina a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 45 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna eluyendo con DCM/metanol (en v/v = de 10:1 a 8:1) para producir 17 mg (20%) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(3-isoquinolin-3-ilureido)-1H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 413 (M+1)⁺.

20

Ejemplo de referencia 139

25 A una disolución de 150 mg (0,95 mmol) de isoquinolin-3-carbaldehído en DCE seco (1 ml) se le añadieron 60 mg (0,25 mmol) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico (intermedio B) y Ti(OiPr)₄ (3 ml). La mezcla se sonicó durante 30 min y después se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió NaBH₄ (0,5 g), y la mezcla se agitó durante 12 h. La reacción se extinguió mediante la adición de metanol (2 ml). Después del tratamiento habitual, el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna eluyendo con DCM, después EtOAc/metanol (en v/v = 100:5) para producir 7 mg (7%) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[[isoquinolin-3-ilmetil]amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 384 (M+1)⁺. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,96 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,53 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,78 (d, 2H) ppm.

30

Ejemplo 140

35 Se disolvieron 3,4 g (20,5 mmol) de 3,4-diaminobenzoato de metilo en una mezcla de 50 ml de etanol y 10 ml de H₂O. A esta disolución en agitación se le añadieron 2,6 g (24,5 mmol) de BrCN en una porción, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1,0 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró hasta 10 ml, y después se lavó con acetato de etilo (20 ml). La capa de EtOAc se extrajo con agua (20 ml). Los extractos acuosos reunidos se neutralizaron con una disolución saturada de NaHCO₃ hasta un pH de aproximadamente 8, y la suspensión resultante se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua y una disolución de salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se evaporó para producir el éster metílico del ácido 2-amino-1H-benzoimidazol-5-carboxílico, que se empleó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

40

El éster metílico del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico se preparó a partir de 1,9 g (10 mmol) de ácido isoquinolin-3-carboxílico monohidrato, 4,6 g (12 mmol) de HBTU, y 1,9 g (10 mmol) del éster metílico del ácido 2-amino-1H-benzoimidazol-5-carboxílico según se describe en el procedimiento general A. Después, una porción de 0,35 g (1,0 mmol) del éster metílico del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico se hidrolizó según el procedimiento general B para producir el ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico como un sólido de color amarillo claro, que se utilizó en la etapa de acoplamiento final sin más purificación.

45

Se hicieron reaccionar 0,15 g (0,45 mmol) del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-5-carboxílico con 0,26 g (0,68 mmol) de HBTU y 0,06 g (0,45 mmol) de sulfato de 2-aminoimidazol en 3,0 ml de DMF y 1,0 ml de DIEA según se describe en el procedimiento general A. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua, el sólido se recogió mediante filtración, se disolvió con MeOH y se evaporó sobre gel de sílice, y se aisló mediante una cromatografía de resolución rápida en columna (500 ml de DCM/20 ml de

50

NH₃/MeOH) para producir aproximadamente 10 mg de la [5-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico deseada. LCMS: 398,0 (M+1)⁺.

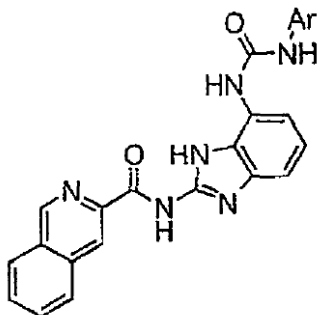
Ejemplo de referencia 141

5 A una disolución de 1,53 g (10 mmol) de 3-nitrobencen-1,2-diamina en etanol (20 ml) se le añadieron 1,3 g (12,5 mmol) de BrCN y agua (5 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 1,0 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el disolvente se concentró, después el residuo se disolvió en agua, y el pH se ajustó a 8,0 con una disolución saturada de NaHCO₃. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para producir 1,42 g (80%) de la 7-nitro-1H-benzoimidazol-2-ilamina. LCMS: 179 (M+1)⁺.

10 Se hicieron reaccionar 1,42 g (8 mmol) de la anterior 7-nitro-1H-benzoimidazol-2-ilamina con 1,38 g (8 mmol) de ácido isoquinolin-3-carboxílico, 3,4 g (9 mmol) de HBTU en 30,0 ml de DMF y 5,0 ml de DIEA, según se describe en el procedimiento general A. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 60 ml de NaHCO₃ saturado y 100 ml de agua. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con agua y se secó a presión reducida, y después se sometió a una hidrogenación según se describe en el procedimiento general C para producir 1,0 g (41%) de la (7-amino-1H-benzoimidazol-2-il)amina del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 304 (M+1)⁺.

20 A una disolución de 30 mg (0,1 mmol) de la anterior (7-amino-1H-benzoimidazol-2-il)amina del ácido isoquinolin-3-carboxílico en DMF seca (1 ml) se le añadieron 24 mg (0,15 mmol) de diimidazol-1-ilmetanona en una porción. La mezcla se calentó a 50 °C durante 30 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente se añadieron 16 mg (0,15 mmol) de 4-fluorofenilamina a la reacción. La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 45 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el disolvente orgánico se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna eluyendo con DCM/metanol (en v/v = de 10:0,5 a 10:1) para proporcionar 17 mg (39%) de la {7-[3-(4-fluorofenil)ureido]-1H-benzoimidazol-2-il}amida. LCMS: 441 (M+1)⁺.

Mediante procedimientos análogos a los utilizados para preparar el ejemplo 141 y los que aparecen en los pertinentes esquemas anteriores, se sintetizaron los siguientes compuestos.



25

Ej.	Ar	LCMS (M+1) ⁺
Ej. de referencia 142	4-metoxifenetilo	481
Ej. de referencia 143	4-metoxibencilo	467

Ejemplo 144

30 A una disolución en agitación de 200 mg (0,92 mmol) de 2,3-diamino-N-(1H-imidazol-2-il)benzamida (sintetizada como se describe en el intermedio B) en 2,0 ml de ácido acético se le añadieron 200 mg (1,15 mmol) de 2,2,2-tricloroacetamida y se continuó la agitación durante 30 min a temperatura ambiente. Después se añadieron 0,5 ml de HCl al 1% en metanol y se continuó la agitación durante 45 min más a temperatura ambiente. La evaporación del disolvente produjo el éster bruto, que se disolvió en THF y metanol 4:1 (5 ml) y después se añadió 1,0 ml de LiOH 2 N a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, el pH se ajustó a 3,0 y después se extrajo con acetato de etilo dos veces (2 x 25 ml). Los disolventes orgánicos reunidos se secaron, se evaporaron para producir 100 mg (40%) de ácido 4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-carboxílico que se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS: 272 (M+1)⁺.

35

5 A una disolución en agitación de 100 mg (0,36 mmol) del anterior ácido en 2,0 ml de DMF se le añadieron 140 mg (0,72 mmol) de EDIC. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y después se añadieron 53 mg (0,36 mmol) de isoquinolin-3-ilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 20 h más y se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadieron 5,0 ml de agua y 5,0 ml de NaHCO₃ saturado. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua, éter y se secó para producir 20 mg (13,6%) de la 4-[(1H-imidazol-2-ilamida]-2-isoquinolin-3-ilamida del ácido 1H-benzoimidazol-2,4-dicarboxílico. LCMS: 398 (M+1)⁺.

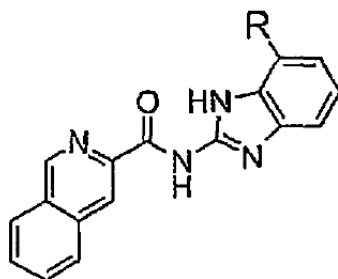
Ejemplo de referencia 145

10 A una disolución de 0,33 g (1,0 mmol) del ácido [(isoquinolin-1-carbonil)amino]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico (del ejemplo 58) en DMF (5 ml) se le añadieron 0,47 g (1,25 mmol) de HBTU y DIEA (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 5 min, y después se añadieron 0,22 g (2,0 mmol) de bencen-1,2-diamina en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 h y, después de enfriar hasta la temperatura ambiente el producto del acoplamiento se precipitó mediante la adición de una disolución de carbonato de sodio acuosa saturada (15 ml). El sólido se filtró, se lavó con agua, y se secó para proporcionar 0,35 g (80%) de la [7-(2-aminofenilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-1-carboxílico. LCMS: 443 (M+1)⁺.

15 A una disolución de 169 mg (0,4 mmol) de la [7-(2-aminofenilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-1-carboxílico en AcOH (15 ml) se le añadió NH₄OAc (0,5 g). La mezcla se calentó a 130 °C durante 30 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el AcOH se retiró a presión reducida, se extrajo con EtOAc (50 ml), se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (3 ml) y se añadieron 5 ml de hexano. El sólido resultante se filtró y se secó para producir 120 mg (75%) de la (1H,3'H-[2,4']bibenzoimidazol-2'-il)amida del ácido isoquinolin-1-carboxílico. LCMS: 405 (M+1)⁺.

20

Mediante procedimientos análogos a los utilizados para preparar el ejemplo 145 y los que aparecen en los



pertinentes esquemas anteriores, se sintetizaron los siguientes compuestos.

Ej.	R	LCMS (M+1) ⁺
Ej. de referencia 146	3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo	406
Ej. de referencia 147	4-fenil-1H-imidazol-2-ilo	431
Ej. de referencia 148	1H-imidazol-2-ilo	355
Ej. de referencia 149	4-(4-clorofenil)-1H-imidazol-2-ilo	465

25

Ejemplo de referencia 150

30 A una disolución de 61 mg (0,2 mmol) de la (4-amino-1H-benzoimidazol-2-il)amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico en AcOH (5 ml) se le añadió formaldehído (0,7 ml, disolución acuosa al 37%), 0,3 ml de etandial y NH₄OAc (0,5 g). La mezcla se calentó a 120 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente y del tratamiento habitual, el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna eluyendo con EtOAc/metanol (en v/v = 10:1) para producir 13 mg (18%) de la (4-imidazol-1-il-1H-benzoimidazol-2-il)amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 355 (M+1)⁺.

Ejemplo de referencia 151

5 A una disolución de 0,17 g (0,5 mmol) del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico (del ejemplo 58) en DMF (3 ml) se le añadieron 0,13 g (1 mmol) de 1-cloro-3,3-dimetilbutan-2-ona y DIEA (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó a presión reducida para proporcionar 0,17 g (85%) del cetoéster que se disolvió en AcOH (5 ml), se añadieron 0,5 g de NH₄OAc, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h mediante microondas (150 W, 1723,69 kPa). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna eluyendo con DCM/EtOAc (en v/v = 1:1) para producir 90 mg (73%) de la [4-(4-terc-butiloxazol-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 412 (M+1)⁺.

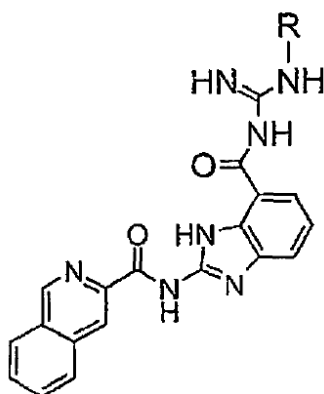
Ejemplo de referencia 152

10 A una mezcla en agitación de 1,0 g (5,2 mmol) del éster metílico del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico (intermedio A) y 0,86 g (5,2 mmol) de CDI en 3,0 ml de DMF se le añadieron 0,75 g (5,2 mmol) de isoquinolin-3-ilamina. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 30 min, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadieron 5,0 ml de agua. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua (10 ml) y éter (10 ml) y se secó para proporcionar el éster metílico del ácido 2-(3-isoquinolin-3-ilureido)-1H-benzoimidazol-4-carboxílico como un sólido que se hidrolizó según se describe en el procedimiento general B para proporcionar 0,75 g (40%) del ácido 2-(3-isoquinolin-3-ilureido)-1H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 348 (M+1)⁺.

20 Se hicieron reaccionar 0,2 g (0,57 mmol) del anterior ácido con 0,24 g (0,63 mmol) de HBTU y 0,083 g (0,57) de 1H-pirazol-1-carboxamida según se describe en el procedimiento general A. Después de que la reacción se completase, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5,0 ml) y se añadió NaHCO₃ saturado y se agitó durante 15 min. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua, éter, y se secó al vacío para proporcionar 0,15 g (62,5%) de la {4-[(iminopirazol-1-ilmetil)carbamoil]-1H-benzoimidazol-2-il}amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico como un sólido. LCMS: 425 (M+1)⁺.

25 A una disolución en agitación de 0,05 g (0,12 mmol) de la anterior amida y 0,088 g (1,12 mmol) de 3-aminopropan-1-ol en DCM (5,0 ml) se le añadieron 0,077 g (0,68 mmol) de DIEA. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 5,0 ml de agua, y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y éter, y se secó para proporcionar 0,03 g (57,6%) de 1-{4-[N'-(3-hidroxiopropil)guanidinocarbonyl]-1H-benzoimidazol-2-il}-3-isoquinolin-3-ilurea. LCMS: 447 (M+1)⁺.

Mediante procedimientos análogos a los utilizados para preparar el ejemplo 152 y los que aparecen en los pertinentes esquemas anteriores, se sintetizaron los siguientes compuestos.



30

Ej.	R	LCMS (M+1) ⁺
Ej. de referencia 153	n-propilo	431
Ej. de referencia 154	4-hidroxibutilo	461

Ejemplo de referencia 155

Se hicieron reaccionar 100 mg (0,3 mmol) del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico (del ejemplo 58) con 130 mg (0,33 mmol) de HBTU y 55 mg (0,3 mmol) de 4-metansulfonilbencilamina en 3,0 ml de

DMF y 1,0 ml de DIEA según se describe en el procedimiento general A. Después del tratamiento habitual según se describe en el procedimiento general A, se aislaron 50 mg (33%) de la [4-(4-metansulfonilbencilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 500 (M+1)⁺.

Ejemplo 156

5 A una disolución de 5 g (38 mmol) de 2-clorociclohexanona en MeCN (150 ml) se le añadieron 7 g (69 mmol) de N-acetilguanidina. La mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. Después de la eliminación de todo el disolvente, el residuo se agitó con Na₂CO₃ acuoso saturado (50 ml) durante 5 min, se filtró y el sólido se secó para proporcionar 1 g (14%) de N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-2-il)acetamida. LCMS: 180 (M+1)⁺. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2,38 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,65 (m, 4H) ppm.

10 A una disolución de 150 mg (0,83 mmol) de N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-2-il)acetamida en metanol (3 ml) se le añadió agua (3 ml) y H₂SO₄ concentrado (0,3 ml). La mezcla se calentó a 100 °C con microondas (150 W, 1723,69 kPa) durante 1 h. Después de la eliminación de todos los disolventes, el residuo se neutralizó con una disolución de Na₂CO₃ acuosa saturada y después se diluyó con metanol (50 ml). Después de la eliminación de las sales inorgánicas mediante una filtración, la fase orgánica se concentró y se secó al vacío para proporcionar 100 mg (86%) de la 4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-2-ilamida, que se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación.

15 A una disolución de 70 mg (0,2 mmol) del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico en DMF (2 ml) se le añadieron 100 mg (0,26 mmol) de HBTU y DIEA (0,3 ml). La mezcla se agitó durante 5 min, y después se añadieron 100 mg (0,7 mmol) de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-2-ilamida. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 °C durante 1,5 h. Después del tratamiento habitual, el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna eluyendo con DCM/EtOAc (en v/v = 1:1) para producir 12 mg (13%) de la [4-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 452 (M+1)⁺.

Ejemplo 157

25 Una mezcla de 4,9 g (29,4 mmol) del hidrocloreuro del ácido (1H-imidazol-4-il)acético, HCl 4 N en dioxano (22,5 ml) y metanol (70 ml) se sometió a reflujo durante la noche. La evaporación de los disolventes produjo el hidrocloreuro del éster metílico del ácido (1H-imidazol-4-il)acético. LCMS: 141 (M+1)⁺.

30 Una disolución acuosa (5,1 ml) de nitrito de sodio (4,5 mmol, 311 mg) se enfrió en un baño de hielo y se añadió a una mezcla de 694 mg (4,5 mmol) del éster metílico del ácido 4-aminobenzoico en HCl acuoso 2,36 N (7,5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y la mezcla de reacción se añadió a una mezcla de 795 mg (4,5 mmol) de hidrocloreuro del éster metílico del ácido (1H-imidazol-4-il)acético en una disolución de tetraborato de sodio acuosa saturada (150 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h y lentamente se calentó hasta la temperatura ambiente. Se obtuvo el éster metílico del ácido 4-(4-metoxicarbonilmetil-1H-imidazol-2-ilazo)benzoico después de filtrar y lavar con agua en un rendimiento cuantitativo. LCMS: 303 (M+1)⁺.

35 Una mezcla del éster metílico del ácido 4-(4-metoxicarbonilmetil-1H-imidazol-2-ilazo)benzoico (2 mmol, 604 mg) sintetizado anteriormente, óxido de platino(IV) (60 mg) y metanol (50 ml) se hidrogenó (413,68 kPa) durante dos días (se añadió otra porción de PtO₂ después de un día). Se añadió ácido trifluoroacético (TFA) (2 mmol, 0,15 ml) a la mezcla de reacción y se filtró. El filtrado se concentró, se diluyó con agua, y se lavó con éter (2 x 50 ml). La evaporación del agua de la disolución acuosa produjo el éster metílico del ácido (2-amino-1H-imidazol-4-il)acético como una sal TFA (273,8 mg, 51%). LCMS: 156 (M+1)⁺.

40 El éster metílico del ácido [2-({2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carbonil}amino)-3H-imidazol-4-il]acético se sintetizó según el procedimiento general A utilizando 339 mg (1,02 mmol) del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico, 1,02 mmol del ácido trifluoroacético del éster metílico del ácido (2-amino-1H-imidazol-4-il)acético, 387 mg (1,02 mmol) de HBTU, 3 ml de DMF y 0,704 ml (4 mmol) de DIEA calentados a 80 °C durante 2 h. Una purificación mediante una cromatografía en columna produjo 234 mg (0,50 mmol, rendimiento del 49%) del compuesto deseado. LCMS: 470 (M+1)⁺.

45

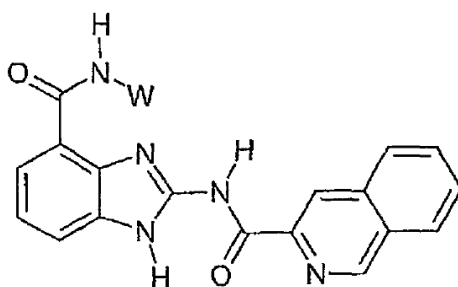
Ejemplo 158

50 Se sintetizó el ácido [2-({2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carbonil}amino)-3H-imidazol-4-il]acético según el procedimiento general B a partir de 225 mg (0,479 mmol) del éster metílico del ácido [2-({2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carbonil}amino)-3H-imidazol-4-il]acético, 0,5 ml de LiOH acuoso 2 N, 2 ml de THF y 0,5 ml de metanol, agitando a temperatura ambiente durante 3 h. Se obtuvieron 116,9 mg (54%) del producto. LCMS: 456 (M+1)⁺.

Ejemplo 159

5 Se sintetizó la (4-{5-[(metoximetilcarbamoil)metil]-1H-imidazol-2-ilcarbamoil}-1H-benzoimidazol-2-il)amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico según el procedimiento general A a partir de 109 mg (0,239 mmol) del ácido 2-({2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carbonil}amino)-3H-imidazol-4-il]acético, 50 mg (0,5 mmol) de hidrocloreto de O,N-dimetilhidroxilamina, 91 mg (0,24 mmol) de HBTU, 0,176 ml (1 mmol) de DIEA, y 1 ml de DMF, agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Se obtuvieron 64,4 mg (54%) del producto. LCMS: 499 (M+1)⁺.

Mediante procedimientos análogos a los utilizados para preparar el ejemplo 155 a 159 y los que aparecen en los pertinentes esquemas anteriores, se sintetizaron los siguientes compuestos.



Ej.	W	LCMS (M+1) ⁺
160	5-isopropil-1H-imidazol-2-ilo	440
Ej. de referencia 161	4-fluorofenilo	426
Ej. de referencia 162	1-(4-metansulfonilfenil)etilo	514
Ej. de referencia 163	3-metansulfonilfenilo	486
Ej. de referencia 164	4-trifluorometoxibencilo	506
Ej. de referencia 165	4-metoxibencilo	452
Ej. de referencia 166	4-metilbencilo	436
Ej. de referencia 167	4-fluorobencilo	440
Ej. de referencia 168	4-clorobencilo	456
Ej. de referencia 169	3-trifluorometilbencilo	490
Ej. de referencia 170	3-fluoro-4-trifluorometilbencilo	508
Ej. de referencia 171	3,5-difluorobencilo	458
Ej. de referencia 172	4-cianobencilo	447
Ej. de referencia 173	N-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazino	415
Ej. de referencia 174	3-metoxibencilo	452
Ej. de referencia 175	4-metoxifenilo	438
Ej. de referencia 176	2-(4-metoxifenil)etilo	466
Ej. de referencia 177	3-fluorobencilo	440
Ej. de referencia 178	4-sulfamoilbencilo	501
Ej. de referencia 179	2-metoxibencilo	452
Ej. de referencia 180	2-etoxibencilo	466

Ej. de referencia 181	2,2-dioxo-1,3-dihidrobenzo[c]tiofen-5-ilo	498
Ej. de referencia 182	2-(4-fenoxifenil)etilo	528
Ej. de referencia 183	butilo	388
Ej. de referencia 184	3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo	449
Ej. de referencia 185	7H-purin-8-ilo	450
Ej. de referencia 186	isoquinolin-6-ilo	459
Ej. de referencia 187	2-metilsulfaniletilo	406
Ej. de referencia 188	5,5-dimetil-7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilo	511
189	1H-benzoimidazol-5-ilo	448
Ej. de referencia 190	1H-pirazol-3-ilo	398
Ej. de referencia 191	2-aminopirimidin-4-ilo	425
192	4-terc-butil-1H-imidazol-2-ilo	454
193	4,5-dimetil-1H-imidazol-2-ilo	426
194	5-etil-1H-imidazol-2-ilo	426
195	5-adamantan-1H-imidazol-2-ilo	532
196	5-bencil-1H-imidazol-2-ilo	488

Ejemplo de referencia 197

5 A una disolución de 4 g (20 mmol) del éster terc-butílico del ácido 4-oxopiperidin-1-carboxílico en THF (60 ml) se le añadieron 10 g (20 mmol) de hidrotribromuro de pirrolidona. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 min, después se enfrió hasta la temperatura ambiente, el sólido (sal HBr de pirrolidona) se retiró mediante filtración, la capa orgánica se concentró y se empleó para la siguiente etapa sin más purificación.

10 El anterior material bruto se disolvió en etanol (50 ml) y se añadieron 2,2 g (30 mmol) de tiourea. La mezcla se sometió a reflujo durante 3 h y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (50 ml), y después se añadió una disolución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (24 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 5 min. Después de la eliminación de todo el disolvente, el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se añadió hexano (20 ml). El sólido resultante se filtró y se secó para producir la sal HCl de la 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamina, que después se disolvió en dioxano (25 ml) y una disolución de carbonato de sodio (1 M, 25 ml). A esta disolución en agitación se le añadieron 2,2 g (10 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo. Después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se extrajo con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y se purificó mediante una cromatografía en columna eluyendo con hexanos/acetato de etilo (en v/v = 1:1, después 1:2) para producir 1,2 g (24%, 3 etapas) del éster terc-butílico del ácido 2-amino-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-carboxílico. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 6,82 (sa, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,58 (t, 2H), 2,41 (t, 2H), 1,41 (s, 9H) ppm.

20 A una disolución de 0,25 g (0,75 mmol) del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico en DMF (4 ml) se le añadieron 0,4 g (1,05 mmol) de HBTU y DIEA (1 ml). La mezcla se agitó durante 5 min y después se añadieron 0,18 g (0,7 mmol) del éster terc-butílico del ácido 2-amino-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-carboxílico. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 °C durante 2 h. Después del tratamiento habitual, el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna para producir 0,2 g (55%) del éster terc-butílico del ácido 2-({2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-3H-benzoimidazol-4-carbonil}amino)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-carboxílico. LCMS: 570 (M+1)⁺. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,56 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,96 (m, 4H), 7,84 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 4,58 (sa, 2H), 3,70 (t, 2H), 2,73 (t, 2H), 1,44 (s, 9H) ppm.

Ejemplo de referencia 198

A una disolución de 0,2 g (0,35 mmol) del éster terc-butílico del ácido 2-({2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-3H-

benzoimidazol-4-carbonil]amino)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-carboxílico en metanol (1 ml) se le añadió una disolución de HCl (5 ml, HCl 4 M en 1,4-dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La conversión se comprobó mediante LCMS. Después de la eliminación de la fase orgánica, el residuo se diluyó con DCM (50 ml) y la fase orgánica se secó con una disolución de Na₂CO₃ acuosa saturada, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para producir 160 mg (100%) de la [7-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinoin-3-carboxílico. LCMS: 470 (M+1)⁺.

Ejemplo de referencia 199

A una disolución de 20 mg (0,042 mmol) de la [7-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico (ejemplo anterior) en DCE (3 ml) se le añadieron 0,2 g (0,94 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y acetaldehído (0,1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que una LCMS mostrara que el material de partida se había consumido completamente, la reacción se extinguió mediante la adición de metanol (2 ml). Después del tratamiento habitual, el residuo se disolvió en DCM (1 ml). El producto deseado precipitó tras la adición de hexanos y se recogieron 12 mg (57%) de la [7-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico después de una filtración. LCMS: 498 (M+1)⁺.

Ejemplo de referencia 200

A una disolución de 25 mg (0,05 mmol) de la [7-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico (ejemplo 198) en piridina (2 ml) se le añadieron 21,3 mg (0,15 mmol) en cloruro de 1-propansulfonilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se disolvió en DCM (0,5 ml), se añadió hexano (4 ml), y el precipitado resultante se filtró y se secó para proporcionar 12 mg (57%) de la [7-(5-propanil-1-sulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 576 (M+1)⁺.

Ejemplo de referencia 201

A una disolución de 20 mg (0,042 mmol) de la [7-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico (ejemplo 198) en THF (2 ml) se le añadieron 0,1 ml de 2-isocianato-2-metilpropano y DIEA (0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de que una LCMS mostrara que el material de partida se había consumido completamente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se lavó con una disolución de Na₂CO₃ acuosa saturada, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El producto bruto se disolvió en DCM (0,5 ml), se añadió hexano (4 ml) y el precipitado resultante se filtró y se secó para proporcionar 11 mg (46%) de la [4-(5-terc-butilcarbamoil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 569 (M+1)⁺.

Ejemplo de referencia 202

A una disolución de 30 mg (0,063 mmol) de la [7-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico (ejemplo 198) en DCM (2 ml) se le añadió piridina (0,5 ml) y cloruro de benzoilo (0,05 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), la fase orgánica se lavó con una disolución de Na₂CO₃ acuosa saturada, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El producto bruto se disolvió en DCM (0,5 ml), se añadió hexano (4 ml) y el precipitado resultante se filtró y se secó para proporcionar 17 mg (47%) de la [4-(5-benzoil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 574 (M+1)⁺.

Ejemplo de referencia 203

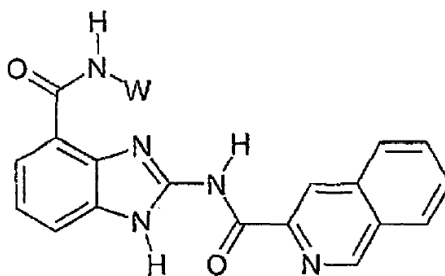
A una disolución de 30 mg (0,064 mmol) de la [7-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico (ejemplo 198) en DCE (0,7 ml) se le añadió 3-metilsulfanilpropionaldehído (0,1 ml), 0,2 g (0,94 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se extinguió mediante la adición de metanol (0,5 ml). Después del tratamiento habitual, la reacción se extinguió mediante la adición de metanol (2 ml). Después del tratamiento habitual, el residuo se disolvió en DCM (1 ml), y el producto deseado precipitó tras la adición de hexanos. Se recogieron 21 mg (58%) de la [4-[5-(3-metilsulfanilpropil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoil]-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico después de una filtración. LCMS: 558 (M+1)⁺.

Ejemplo de referencia 204

A una disolución de 20 mg (0,037 mmol) de tioéter (ejemplo 203) en DCM (2,5 ml) se le añadieron 25 mg (0,14

mmol) de m-CPBA. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto se disolvió en DCM (0,5 ml), se añadió hexano (4 ml), y el precipitado resultante se filtró y se secó para proporcionar 11 mg (47%) de la {4-[5-(3-metansulfonilpropil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilcarbamoi]-1H-benzoimidazol-2-il}amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 590 (M+1)⁺.

- 5 Mediante procedimientos análogos a los utilizados para preparar el ejemplo 197 a 204 y los que aparecen en los pertinentes esquemas anteriores, se sintetizaron los siguientes compuestos.



Ej.	W	LCMS (M+1) ⁺
Ej. de referencia 205	éster terc-butílico del ácido piperidin-4-il-1-carboxílico	515
Ej. de referencia 206	piperidin-4-ilo	488
Ej. de referencia 207	éster isopropílico del ácido piperidin-4-il-1-carboxílico	501
Ej. de referencia 208	5-metansulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	548
Ej. de referencia 209	5-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	560
Ej. de referencia 210	4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilo	469
Ej. de referencia 211	6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ilo	483
Ej. de referencia 212	5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	484
Ej. de referencia 213	5-ciclopentilmetil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	662
Ej. de referencia 214	5-piridin-3-ilmetil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	707
Ej. de referencia 215	5-ciclohexilmetil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	676
Ej. de referencia 216	5-furan-3-ilmetil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	660
Ej. de referencia 217	éster terc-butílico del ácido piperidin-3-ilmetil-1-carboxílico	529
Ej. de referencia 218	éster terc-butílico del ácido piperidin-4-ilmetil-1-carboxílico	529
Ej. de referencia 219	piperidin-3-ilmetilo	538
Ej. de referencia 220	piperidin-4-ilmetilo	538
Ej. de referencia 221	5-(1-metil-1H-pirrol-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	563
Ej. de referencia 222	5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	621
Ej. de referencia 223	5-(2-etilbutil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	664
Ej. de referencia 224	5-isobutil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	636
Ej. de referencia 225	1-ciclohexilmetil-piperidin-3-ilmetilo	635
Ej. de referencia 226	1-ciclohexilmetil-piperidin-4-ilmetilo	635

ES 2 400 287 T3

Ej. de referencia 227	éster terc-butílico del ácido 2-piperidin-3-il-etil-1-carboxílico	543
Ej. de referencia 228	éster terc-butílico del ácido 2-piperidin-4-il-etil-1-carboxílico	543
Ej. de referencia 229	2-piperidin-3-il-etilo	552
Ej. de referencia 230	2-piperidin-4-il-etilo	552
Ej. de referencia 231	5-(2,4-dimetoxibencil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	620
Ej. de referencia 232	5-(4-clorobencil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	595
Ej. de referencia 233	5-(4-fluorobencil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	578
Ej. de referencia 234	5-(4-isopropoxibencil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	618
Ej. de referencia 235	5-(2-metoxibencil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	590
Ej. de referencia 236	5-(3-metoxibencil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	590
Ej. de referencia 237	5-(4-metoxibencil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	590
Ej. de referencia 238	5-fenetil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	574
Ej. de referencia 239	5-tiofen-2-ilmetil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	566
Ej. de referencia 240	5-tiofen-3-ilmetil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	566
Ej. de referencia 241	5-(3-metilbutil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	540
Ej. de referencia 242	éster terc-butílico del ácido piperidin-3S-ilmetil-1-carboxílico	529
Ej. de referencia 243	éster terc-butílico del ácido piperidin-3R-ilmetil-1-carboxílico	529
Ej. de referencia 244	piperidin-3S-ilmetilo	429
Ej. de referencia 245	piperidin-3R-ilmetilo	429
Ej. de referencia 246	5-(3H-imidazol-4-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	550
Ej. de referencia 247	5-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	564
Ej. de referencia 248	5-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	550
Ej. de referencia 249	5-ciclopropimetil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	524
Ej. de referencia 250	5-(3,3-dimetilbutil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	554
Ej. de referencia 251	éster terc-butílico del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il-2-carboxílico	563
Ej. de referencia 252	1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ilo	572
Ej. de referencia 253	1-ciclohexilmetilpiperidin-3S-ilmetilo	635
Ej. de referencia 254	1-ciclohexilmetilpiperidin-3R-ilmetilo	635
Ej. de referencia 255	5-tiazol-2-ilmetil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	567
Ej. de referencia 256	5-(5-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	564
Ej. de referencia 257	5-(2-etil-5-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	592
Ej. de referencia 258	éster terc-butílico del ácido 2S-[2-amino-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-ilmetil]piperidin-1-carboxílico	653

Ej. de referencia 259	5-quinolin-3-ilmetil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	611
Ej. de referencia 260	éster terc-butílico del ácido 2S-{3-[amino-metil]-piperidin-1-ilmetil}-pirrolidina-1-carboxílico	612
Ej. de referencia 261	éster terc-butílico del ácido 2R-{3-[amino-metil]-piperidin-1-ilmetil}-pirrolidina-1-carboxílico	612
Ej. de referencia 262	5-pirrolidin-2S-ilmetil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo	699
Ej. de referencia 263	1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-3-ilmetilo	509
Ej. de referencia 264	1-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-3-ilmetilo	523
Ej. de referencia 265	1-(1H-imidazol-4-ilmetil)-piperidin-3-ilmetilo	509

Ejemplo de referencia 266

5 A una disolución de 100 mg (0,3 mmol) del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico (del ejemplo 58) en DMF (2 ml) se le añadieron 200 mg (0,53 mmol) de HBTU y DIEA (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 5 min y después se añadieron 140 mg (1,0 mmol) de N-(4-fluorobencil)-N-metilamina. La mezcla de reacción resultante se calentó a 70 °C durante 1 h. Después del tratamiento habitual según se describe en el procedimiento general A, el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna eluyendo con DCM/EtOAc (en v/v = 1:1) para producir 90 mg (66%) de la {7-[(4-fluorobencil)metilcarbamoil]-1H-benzoimidazol-2-il}amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 454 (M+1)⁺.

10 Ejemplo de referencia 267

Se sintetizó la (4-dibencilcarbamoil-1H-benzoimidazol-2-il)amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico (40 mg) según el procedimiento general descrito para la síntesis del ejemplo 266, con la excepción de que se utilizó N,N-dibencilamina en lugar de N-(4-fluorobencil)-N-metilamina. LCMS: 512 (M+1)⁺.

Ejemplo de referencia 268

15 Se añadieron 3,00 g (10 mmol) del éster metílico del ácido terc-butoxicarbonilamino(dimetoxifosforil)acético a una disolución que contenía 1,69 g (10 mmol) del éster metílico del ácido 2-formilbenzoico y 1,51 ml (10 mmol) de DBU en 50 ml de diclorometano a 0 °C. La reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó una vez con agua (150 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. Una purificación mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice produjo 2,12 g (70%) del producto como un sólido blanco. LCMS: 304 (M+1)⁺.

20 Se añadieron 6 ml de HCl 4 N en dioxano (6 ml) a una disolución del éster 3-metílico del éster terc-butílico del ácido 1-oxo-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico de la etapa previa y 10 ml de diclorometano y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y una disolución de NaHCO₃ saturada (100 ml). La capa acuosa se separó y se volvió a extraer con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación de los disolventes al vacío produjo 1,39 g (98%) del éster metílico del ácido 1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-dicarboxílico como un sólido blanco. LCMS: 204 (M+1)⁺.

25 Se sintetizaron 663 mg (81%) del ácido 1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-dicarboxílico según el procedimiento general B utilizando 877 mg (4,32 mmol) del éster metílico del ácido 1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-dicarboxílico anteriormente sintetizado, 4,3 ml de LiOH 2 N acuoso, 16 ml de THF y 4 ml de metanol, agitando durante la noche a temperatura ambiente. LCMS: 190 (M+1)⁺.

30 Se hicieron reaccionar 76 mg (0,4 mmol) del ácido 1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-dicarboxílico con 73 mg (0,3 mmol) del intermedio B ((1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico), 152 mg (0,4 mmol) de HBTU, 0,176 ml (1 mmol) de DIEA y 1,2 ml de DMF, agitando a 85 °C durante 2 h según el procedimiento general A. Se obtuvieron 54,5 mg (0,132 mmol, 44%) de la [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido 1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 414 (M+1)⁺.

35 Ejemplo de referencia 269

Se sintetizó el éster terc-butílico del ácido 6-(4-metoxicarbonil-1H-benzoimidazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (114 mg, 90%) según el procedimiento general A utilizando 798 mg (2,82 mmol) del éster 2-terc-butílico del ácido 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,6-dicarboxílico, 540 mg (2,82 mmol) del intermedio A (éster

metílico del ácido 2-amino-1H-benzoimidazol-4-carboxílico), 1,28 g (3,38 mmol) de HBTU, 0,992 ml (5,64 mmol) de DIEA y 15 ml de DMF, agitando a temperatura ambiente durante la noche. LCMS: 451 (M+1)⁺.

Ejemplo de referencia 270

5 Se hidrolizaron 109 mg (0,42 mmol) del éster terc-butílico del ácido 6-(4-metoxicarbonil-1H-benzoimidazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico utilizando 1 ml de LiOH 2 N acuoso, 4 ml de THF y 1 ml de metanol, agitando a temperatura ambiente durante un día según se describe en el procedimiento general B. Se obtuvieron 76,5 mg (72%) del producto del éster terc-butílico del ácido 6-(4-carboxi-1H-benzoimidazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico. LCMS: 437 (M+1)⁺.

10 Se hicieron reaccionar 72,9 mg (0,167 mmol) del anterior ácido con 47 mg (0,35 mmol) de sulfato de 2-aminoimidazol, 95 mg (0,25 mmol) de HBTU, 0,176 ml (1 mmol) de DIEA y 1 ml de DMF. La mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h según el procedimiento general A, y esto produjo 54,7 mg (65%) del éster terc-butílico del ácido 6-[4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-ilcarbamoil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico. LCMS: 502 (M+1)⁺.

Ejemplo de referencia 271

15 Se agitaron 49,8 mg (0,10 mmol) del éster terc-butílico del ácido 6-[4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-ilcarbamoil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico en 2 ml de HCl 4 N en dioxano, a temperatura ambiente durante 2 h. La evaporación de los disolventes al vacío produjo la [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-carboxílico con un rendimiento cuantitativo. LCMS: 402 (M+1)⁺.

Ejemplo de referencia 272

20 Se agitaron 25 mg (0,049 mmol) de la [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-carboxílico, 0,01 ml (0,07 mmol) de cloruro de bencensulfonilo, y 0,07 ml (0,5 mmol) de trietilamina en 0,5 ml de DMF, a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción después se trató con 0,024 ml de hidrazina hidrato y se diluyó con agua. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua para producir la [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido 2-bencensulfonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-carboxílico (17,2 mg, 65%). LCMS: 542 (M+1)⁺.

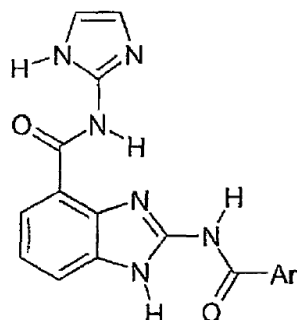
Ejemplo de referencia 273

30 Una mezcla de 25 mg (0,049 mmol) de la [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-carboxílico, 0,0152 ml (0,15 mmol) de benzaldehído y 0,6 ml de DMF se agitó durante 10 min. Se añadieron 67 mg (0,3 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. Una purificación mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice produjo 11,7 mg (49%) de la [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido 2-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-carboxílico. LCMS: 492 (M+1)⁺.

Ejemplo de referencia 274

35 Se trataron 41 mg (0,08 mmol) de la [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-carboxílico en 0,6 ml de DMF y 0,176 (1 mmol) de DIEA con 0,024 ml (0,3 mmol) de cloroformiato de metilo y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción después se trató con 0,15 mol de LiOH 2 N acuoso. Se añadió agua a la mezcla de reacción. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua para producir 11,4 mg (0,0248 mmol, 31%) del éster metílico del ácido 6-[4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico. LCMS: 460 (M+1)⁺.

40 Mediante procedimientos análogos a los utilizados para preparar el ejemplo 269 a 274 y los que aparecen en los pertinentes esquemas anteriores, se sintetizaron los siguientes compuestos.



Ej.	W	LCMS (M+1) ⁺
Ej. de referencia 275	2-metansulfonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ilo	480
Ej. de referencia 276	2-etoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-ilo	474
Ej. de referencia 277	2-propoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-ilo	488
Ej. de referencia 278	2-isobutoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-ilo	502
Ej. de referencia 279	2-isopropoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-ilo	488
Ej. de referencia 280	2-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-ilo	502
Ej. de referencia 281	(3S)-2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-3-ilo	502
Ej. de referencia 282	(3S)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-ilo	511
Ej. de referencia 283	(3S)-2-metansulfonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-ilo	480
Ej. de referencia 284	(3S)-2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-ilo	539
Ej. de referencia 285	(3S)-2-terc-butoxicarbonil-1,3,4,9-tetrahidro-beta-carbolin-3-ilo	541
Ej. de referencia 286	(3S)-2-terc-butoxicarbonil-1-fenil-1,3,4,9-tetrahidro-beta-carbolin-3-ilo	617
Ej. de referencia 287	2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-3-ilo	550

Ejemplo de referencia 288

5 A una disolución en agitación de 5,0 g (27,5 mmol) de 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina se le añadieron 3,7 g (27,5 mmol) de cloruro de etiloxalilo a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1,0 h y se añadieron 100 ml de DCM. El disolvente se lavó con HCl 1,0 N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó a presión reducida para producir 7,76 g (100%) del éster etílico del ácido N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]oxalámico que se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS: 282 (M+1)⁺.

10 A una disolución a reflujo de 5,0 g (17,7 mmol) de la anterior oxalamida en 100 ml de CH₃CN se le añadieron 20 ml de POCl₃. Después de 12 h a reflujo, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo 3 veces con éter (3 x 50 ml). Los extractos etéreos se lavaron dos veces con HCl 1 N. Los extractos acuosos reunidos se llevaron a pH 8 con NaHCO₃ sólido. Los extractos acuosos entonces se lavaron cinco veces con EtOAc (5 x 50 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida para proporcionar 3,2 g (69%) del éster etílico del ácido 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-isoquinolin-1-carboxílico. LCMS: 264 (M+1)⁺.

15 Una mezcla de 0,26 g (1,0 mmol) de la anterior imina y Pd al 10%-C en 5,0 ml de EtOH se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm). Después de 5 h, la mezcla de reacción se filtró y se evaporó para producir un residuo que se disolvió en DCM (5,0 ml) que contenía 0,2 g (2,0 mmol) de trietilamina. A esta disolución en agitación a temperatura ambiente se le añadieron 0,24 g (1,1 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo y se continuó la agitación durante 2 h más. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (10 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó para proporcionar 0,35 g (97%) del éster 1-etílico del éster 2-terc-butílico del ácido 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-1,2-dicarboxílico. LCMS: 366 (M+1)⁺.

20 A una disolución en agitación de 0,35 g (0,95 mmol) del éster anterior en una mezcla de THF (10 ml) y metanol (3,0

ml) se le añadieron 3,0 ml de LiOH 2 N a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min y se neutralizó (pH = 6,0) con HCl 2,0 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó a presión reducida para producir 0,3 g (90%) del éster 2-terc-butílico del ácido 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-1,2-dicarboxílico. LCMS: 338 (M+1)⁺.

Se hicieron reaccionar 0,25 g (0,74 mmol) del anterior ácido, 0,30 g (0,81 mmol) de HBTU en una mezcla de 4,0 ml de DMF y 0,5 ml de DIEA, con 0,18 g (0,74 mmol) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico (intermedio B) según se describió en el procedimiento general A. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadieron 5,0 ml de agua y 5,0 ml de NaHCO₃ saturado. El sólido resultante se filtró y el sólido se lavó con agua, éter y se secó para proporcionar 0,2 g (48%) del éster terc-butílico del ácido 1-[4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-ilcarbamoil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico. LCMS: 562 (M+1)⁺.

Ejemplo 289

A una disolución en reflujo de 2,0 g (8,0 mmol) del éster etílico del ácido 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-isoquinolin-1-carboxílico se le añadieron 2,0 g de Pd al 10%-C. Después de 12 h a reflujo, la mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de Celite y se evaporó a presión reducida para proporcionar 2,0 g (98%) del éster etílico del ácido 6,7-dimetoxiisoquinolin-1-carboxílico. LCMS: 262 (M+1)⁺.

A una disolución en agitación de 0,35 g (1,3 mmol) del anterior éster en una mezcla de THF (10 ml) y metanol (3,0 ml) se le añadieron 3,0 ml de LiOH 2 N a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min y se neutralizó (pH = 6,0) con HCl 2,0 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó el disolvente a presión reducida para producir 0,3 g (96%) del ácido 6,7-dimetoxiisoquinolin-1-carboxílico. LCMS: 234 (M+1)⁺.

Se hicieron reaccionar 0,1 g (0,43 mmol) del anterior ácido, 0,17 g (0,47 mmol) de HBTU en una mezcla de 2,0 ml de DMF y 0,24 ml de DIEA, con 0,10 g (0,43 mmol) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico (intermedio B) según se describió en el procedimiento general A. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadieron 5,0 ml de agua y 5,0 ml de NaHCO₃ saturado, el sólido resultante se filtró y el sólido se lavó con agua, éter y se secó para proporcionar 0,005 g (2,6%) de la [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido 6,7-dimetoxiisoquinolin-1-carboxílico. LCMS: 458 (M+1)⁺. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,86 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,38 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,97 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 290

A una disolución de 2,1 g (10 mmol) de la sal HCl del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico (2,1 g, 10 mmol) en H₂SO₄ concentrado (15 ml) se le añadió gota a gota HNO₃ (al 70%, 2 ml) a -10 °C. La mezcla se agitó a -10 °C durante 1,5 h y después se vertió en hielo. La mezcla de reacción se neutralizó con NH₄OH concentrado. El precipitado blanco se recogió después de una filtración, se secó al vacío, se disolvió en metanol (50 ml), y se añadió HCl 4 M en dioxano. Después de someter a reflujo durante la noche, el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar 1,5 g (63%) del éster metílico del ácido 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico.

A una disolución del anterior éster en 1,4-dioxano (100 ml) se le añadieron 2,8 g (12,7 mmol) de DDQ, y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 h. Después de la eliminación de los disolventes, el residuo se disolvió con acetato de etilo (250 ml) y se lavó con una disolución acuosa de NaHSO₃ (disolución 1 M, 100 ml), agua y salmuera. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante una cromatografía en columna (eluyendo con acetato de etilo, después EtOAc/metanol, en v/v = 100:5) para proporcionar 1,0 g (71%) del éster metílico del ácido 7-nitroisoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 233 (M+1)⁺. El éster metílico se hidrolizó según el procedimiento general B para producir 0,9 del ácido 7-nitroisoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 219 (M+1)⁺.

A una disolución de 44 mg (0,2 mmol) del ácido 7-nitroisoquinolin-3-carboxílico en DMF (1 ml) se le añadieron 113 mg (0,3 mmol) de HBTU y DIEA (0,3 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y después se añadieron 40 mg (0,16 mmol) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico (intermedio B). La reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. Después del tratamiento habitual, el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna eluyendo con DCM/metanol (en v/v = 10:1) para producir 8 mg (9%) de la [7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido 7-nitroisoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 443 (M+1)⁺.

Ejemplo 291

Se hidrogenaron 0,5 g (2,1 mmol) del éster metílico del ácido 7-nitroisoquinolin-3-carboxílico en metanol (25 ml)

según el procedimiento genera C para proporcionar 0,42 g del éster metílico del ácido 7-aminoisoquinolin-3-carboxílico con rendimiento cuantitativo. LCMS: 203 (M+1)⁺.

5 A una disolución de 0,42 g (2,1 mmol) de la anterior amina en piridina (2 ml) se le añadió cloruro de metansulfonilo (0,2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, se calentó hasta la temperatura ambiente, y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 N, agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo para producir 0,35 g (59%) del éster metílico del ácido 7-metansulfonilaminoisoquinolin-3-carboxílico. El éster metílico se hidrolizó según el procedimiento general B para producir 0,3 g (90%) del ácido 7-metansulfonilaminoisoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 267 (M+1)⁺.

10 A una disolución de 30 mg (0,11 mmol) del ácido 7-metansulfonilaminoisoquinolin-3-carboxílico en DMF (0,8 ml) se le añadieron 60 mg (0,15 mmol) de HBTU y DIEA (0,1 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y después se añadieron 24 mg (0,1 mmol) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico (intermedio B). La reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. Después del tratamiento habitual, el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna eluyendo con DCM/metanol (en v/v = 10:1 a 8:1) para producir 5 mg (9%) de la [7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido 7-metansulfonilaminoisoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 491 (M+1)⁺.

Ejemplo de referencia 292

20 A una disolución en agitación de 2,0 g (6,8 mmol) del ácido Boc-7-hidroxitetrahydroisoquinolin-3-carboxílico en una mezcla de DCM (20 ml) y DIEA (2,0 ml) se le añadieron 1,93 g (13,7 mmol) de yodometano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6,0 h. Se añadió DCM (20 ml), y el disolvente se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida para proporcionar 2,09 g (100%) del éster 3-metílico del éster 2-terc-butílico del ácido 7-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico que se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS: 308 (M+1)⁺.

25 Se agitaron 2,09 g (6,8 mmol) del anterior éster, 1,28 g (0,89 mmol) de bromuro de bencilo y 1,38 g (10,2 mmol) de K₂CO₃ en DMF (30 ml) a 70 °C durante la noche y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó a presión reducida para proporcionar 2,2 g (81%) del éster 3-metílico del éster 2-terc-butílico del ácido 7-benciloxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico. LCMS: 398 (M+1)⁺.

30 Se disolvieron 2,2 g (5,5 mmol) del anterior éster en HCl 4,0 M en dioxano (20 ml) y se agitó durante 1,0 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío, y el residuo se disolvió en tolueno (20 ml). A esta disolución en agitación se le añadieron 2,5 g (11,0 mmol) de DDQ y se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió y el precipitado se filtró. El filtrado se lavó con NaHSO₃ saturado (25 ml), agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó a presión reducida y se purificó mediante una cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente para proporcionar 1,0 g (62,5%) del éster metílico del ácido 7-benciloxiisoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 294 (M+1)⁺.

40 A una disolución en agitación de 1,0 g (3,4 mmol) del anterior éster en una mezcla de THF (30 ml) y metanol (10 ml) se le añadieron 10 ml de LiOH 2 N a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, se neutralizó (pH = 6,0-7,0) con HCl 2,0 N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó a presión reducida para producir 0,8 g (81%) del ácido 7-benciloxiisoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 280 (M+1)⁺.

45 Se hicieron reaccionar 0,70 g (2,5 mmol) del ácido 7-benciloxiisoquinolin-3-carboxílico sintetizado anteriormente, 1,0 g (2,7 mmol) de HBTU en una mezcla de 7,5 ml de DMF y 1,7 ml de DIEA, con 0,48 g (2,5 mmol) del éster metílico del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico (intermedio A) según se describe en el procedimiento general A. Se aisló el éster metílico del ácido 2-[(7-benciloxiisoquinolin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico (1,0 g, 88%) después de una cromatografía en columna utilizando acetato de etilo y hexano 1:1 como eluyentes. LCMS: 453 (M+1)⁺.

Ejemplo 293

50 Se hicieron reaccionar 0,13 g (0,45 mmol) del ácido 7-benciloxiisoquinolin-3-carboxílico, 0,19 g (0,5 mmol) de HBTU en una mezcla de 2,0 ml de DMF y 0,26 ml de DIEA, con 0,1 g (0,41 mmol) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico (intermedio B) según se describió en el procedimiento general A. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadieron 5,0 ml de agua y 5,0 ml de NaHCO₃ saturado. El sólido resultante se filtró y el sólido se lavó con agua, éter y se secó para proporcionar 0,055 g (27%) de la [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido 7-benciloxiisoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 504 (M+1)⁺.

Ejemplo 294

Una mezcla de 10,12 g (55,9 mmol) del ácido 2-amino-3-(3-hidroxifenil)propiónico, 20 ml de una disolución de formaldehído al 37% en agua, 10 ml de HCl acuoso concentrado y 100 ml de metanol se sometió a reflujo durante 3 h. La evaporación de los disolventes produjo una mezcla del éster metílico del ácido 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-carboxílico y del éster metílico del ácido 8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-carboxílico como un sólido de color amarillo claro con un rendimiento cuantitativo. LCMS: 208 (M+1)⁺.

Una mezcla del éster metílico del ácido 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-carboxílico y del éster metílico del ácido 8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-carboxílico previamente descritos y 15,3 g (70 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo en 40 ml de dioxano y 40 ml de una disolución de Na₂CO₃ 2 N se agitó a temperatura ambiente durante 80 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y salmuera (300 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo de nuevo con acetato de etilo (150 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. Un aislamiento mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice produjo 6,168 g (36%) de una mezcla del éster 3-metílico del éster 2-terc-butílico del ácido 6-hidroxi-3,4-dihydro-isoquinolin-2,3-dicarboxílico y del éster 3-metílico del éster 2-terc-butílico del ácido 8-hidroxi-3,4-dihydro-isoquinolin-2,3-dicarboxílico. LCMS: 308 (M+1)⁺.

La mezcla del éster 3-metílico del éster 2-terc-butílico del ácido 6-hidroxi-3,4-dihydro-isoquinolin-2,3-dicarboxílico y del éster 3-metílico del éster 2-terc-butílico del ácido 8-hidroxi-3,4-dihydro-isoquinolin-2,3-dicarboxílico de la etapa anterior, 5,04 ml (80 mmol) de yoduro de metilo, 5,53 g (40 mmol) de carbonato de potasio, y 50 ml de DMF se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (400 ml) y agua (400 ml) y se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó y se utilizó directamente para la siguiente etapa. LCMS: 322 (M+1)⁺.

Una disolución del éster 3-metílico del éster 2-terc-butílico del ácido 6-hidroxi-3,4-dihydro-isoquinolin-2,3-dicarboxílico y del éster 3-metílico del éster 2-terc-butílico del ácido 8-hidroxi-3,4-dihydro-isoquinolin-2,3-dicarboxílico de la etapa anterior en 20 ml de diclorometano se trató con 20 ml de HCl 4 N en dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La evaporación de los disolventes al vacío produjo una mezcla de hidrocioruro del éster metílico del ácido 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-carboxílico y del hidrocioruro del éster metílico del ácido 8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-carboxílico que se lavó con hexanos y se utilizó directamente para la siguiente etapa. LCMS: 222 (M+1)⁺.

La mezcla del hidrocioruro del éster metílico del ácido 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-carboxílico y del hidrocioruro del éster metílico del ácido 8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-carboxílico de la etapa anterior en 100 ml de tolueno se trató con 9,50 g (41 mmol) de DDQ y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre Na₂S₂O₃ 2 M (100 ml), Na₂CO₃ 1 M (100 ml) y acetato de etilo (150 ml) y se separó. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (200 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. Una purificación mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice separó los productos deseados como sigue:

Éster metílico del ácido 6-metoxiisoquinolin-3-carboxílico: 2,35 g (52% en 3 etapas); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 9,19 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,98 (s, 3H) ppm; LCMS: 218 (M+1)⁺.

Éster metílico del ácido 8-metoxiisoquinolin-3-carboxílico: 90 mg (2% en 3 etapas); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 9,69 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,066 (s, 3H), 4,064 (s, 3H) ppm; LCMS: 218 (M+1)⁺.

Se hidrolizaron 2,35 g (10,82 mmol) del éster metílico del ácido 6-metoxiisoquinolin-3-carboxílico según el procedimiento general B para proporcionar 1,99 g (90%) del ácido 6-metoxiisoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 204 (M+1)⁺.

Se hicieron reaccionar 224 mg (1,1 mmol) del ácido 6-metoxiisoquinolin-3-carboxílico con 242 mg (1 mmol) del intermedio B ((1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico), 569 mg (1,5 mmol) de HBTU, 0,704 ml (4 mmol) de DIEA y 5 ml de DMF agitando a 80 °C durante 2 h, según se describe en el procedimiento general A para proporcionar 212,4 mg (50%) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): 9,37 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,34 (t, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,98 (s, 3H) ppm; LCMS: 428 (M+1)⁺.

Ejemplo 295

Se hidrolizaron 90 mg (0,46 mmol) del éster metílico del ácido 8-metoxiisoquinolin-3-carboxílico (sintetizado en los anteriores ejemplos) según el procedimiento general B para proporcionar 84 mg (100%) del ácido 8-

metoxiisoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 204 (M+1)⁺.

Se sintetizaron 32,3 mg (38%) de la [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido 8-metoxiisoquinolin-3-carboxílico según el procedimiento general A a partir de 41 mg (0,2 mmol) del ácido 8-metoxiisoquinolin-3-carboxílico, 48 mg (0,2 mmol) del intermedio B ((1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico), 100 mg (0,264 mmol) de HBTU, 0,167 ml (0,97 mmol) de DIEA y 1 ml de DMF agitando a 80 °C durante 2 h. LCMS: 428 (M+1)⁺.

Ejemplo 296

Se prepararon 0,25 g (17% en 4 etapas) del ácido 7-metoxiisoquinolin-3-carboxílico según el procedimiento descrito para la síntesis del ácido 6-metoxiisoquinolin-3-carboxílico (en el ejemplo 294) comenzando a partir de 2,0 g (6,8 mmol) del ácido Boc-7-hidroxitetrahydroisoquinolincarboxílico utilizando 179 mg (0,824 mmol). LCMS: 204 (M+1)⁺.

Se preparó la [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido 7-metoxiisoquinolin-3-carboxílico según el procedimiento general A utilizando 41 mg (0,2 mmol) del ácido 7-metoxiisoquinolin-3-carboxílico, 48 mg (0,2 mmol) del intermedio B ((1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico), 100 mg (0,264 mmol) de HBTU, 0,07 ml (0,4 mmol) de DIEA y 2 ml de DMF agitando a 80 °C durante 2 h. LCMS: 428 (M+1)⁺.

Ejemplo 297

Se prepararon 0,2 g (9,1%, 4 etapas) del ácido 6-isopropoxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-3-carboxílico según el procedimiento descrito para la síntesis del ácido 6-metoxiisoquinolin-3-carboxílico (en el ejemplo 294) comenzando a partir de 0,67 g (2,18 mmol) del éster 3-metílico del éster 2-terc-butílico del ácido 6-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2,3-dicarboxílico. LCMS: 232 (M+1)⁺.

Se reunieron 0,05 g (0,23 mmol) del ácido 6-isopropoxiisoquinolin-3-carboxílico y 0,19 g (0,50 mmol) de HBTU en un matraz cargado con DMF (3 ml) y DIEA (1 ml). Esta mezcla de reacción después se trató con 0,1 g (0,4 mmol) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico (intermedio B) y se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el sólido resultante precipitado se filtró y se lavó con NaHCO₃ saturado. El sólido se disolvió con MeOH, se evaporó sobre gel de sílice y se aisló mediante una cromatografía de resolución rápida en columna (500 ml de DCM/20 ml de NH₃/MeOH) para producir 10 mg (9%) de la [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido 6-isopropoxiisoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 456 (M+1)⁺.

Ejemplo 298

Se añadieron 1,556 g (11 mmol) de cloruro de 3-metilsulfanilpropionilo lentamente a una mezcla de 2,20 g (10 mmol) del hidroccloruro del éster metílico de fenilalanina, 4,18 ml (30 mmol) de trietilamina y 50 ml de diclorometano, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (50 ml) y una disolución de NaHCO₃ saturada (100 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo de nuevo con diclorometano (100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. Una purificación mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice produjo 2,574 g (92%) del éster metílico del ácido 2-(3-metilsulfanilpropionilamino)-3-fenilpropiónico. LCMS: 282 (M+1)⁺.

Se añadieron 0,882 ml (10,07 mmol) de cloruro de oxalilo gota a gota a una disolución del éster metílico del ácido 2-(3-metilsulfanilpropionilamino)-3-fenilpropiónico (de la etapa anterior) en 30 ml de diclorometano y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Esta mezcla de reacción entonces se enfrió hasta -10 °C y se trató con 1,82 g (11 mmol) de FeCl₃ a esta temperatura en porciones. Esta mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 30 ml de HCl 2 N acuoso lentamente mientras se agitaba durante 1 h. Se añadieron 20 ml de diclorometano y se separó, lavando de nuevo con agua (50 ml) y secando sobre sulfato de sodio. Los disolventes orgánicos se evaporaron al vacío. El sólido rojo residual se mezcló con 30 ml de metanol y 1,5 ml de H₂SO₄ concentrado y se calentó a reflujo durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el metanol se evaporó a presión reducida. Se añadió hidróxido de amonio para ajustar el pH a la basicidad. La capa acuosa (aproximadamente 50 ml) se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. Una purificación mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice produjo 923 mg (38%) del éster metílico del ácido 1-(2-metilsulfaniletíl)-3,4-dihidro-isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 264 (M+1)⁺.

Se añadieron 1,297 g (7 mmol) de acetato de cobre a una disolución de 923 mg (3,5 mmol) del éster metílico del ácido 1-(2-metilsulfaniletíl)-3,4-dihidro-isoquinolin-3-carboxílico en 10 ml de diclorometano, agitando a temperatura ambiente durante la noche. Esta mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir 266 mg (29%) del éster metílico del ácido 1-(2-metilsulfaniletíl)isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 262 (M+1)⁺.

El ácido 1-(2-metilsulfaniletíl)isoquinolin-3-carboxílico se preparó según el procedimiento general B utilizando 49 mg

(0,187 mmol) del éster metílico del ácido 1-(2-metilsulfaniletíl)isoquinolin-3-carboxílico, 0,28 ml de LiOH 2 N acuoso, 2 ml de THF y 0,5 ml de metanol, agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Se obtuvieron 42,4 mg (91%) del ácido 1-(2-metilsulfaniletíl)isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 248 (M+1)⁺.

5 Se hicieron reaccionar 42,4 mg (0,171 mmol) del ácido 1-(2-metilsulfaniletíl)isoquinolin-3-carboxílico con 34 mg (0,14 mmol) del intermedio B ((1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico), 114 mg (0,3 mmol) de HBTU y 0,106 ml (0,6 mmol) de DIEA en 0,8 ml de DMF agitando a 85 °C durante 3 h según el procedimiento general A. Se obtuvieron 44,3 (55%) de la [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido 1-(2-metilsulfaniletíl)isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 472 (M+1)⁺.

Ejemplo 299

10 Se añadieron 559 mg (0,91 mmol) de monopersulfato de oxona a una disolución de 217 mg (0,83 mmol) del éster metílico del ácido 1-(2-metilsulfaniletíl)isoquinolin-3-carboxílico (sintetizado en el anterior ejemplo 298) en 4 ml de metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (40 ml) y agua (40 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo de nuevo con diclorometano (40 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. Una purificación mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice produjo 169 mg (69%) del éster metílico del ácido 1-(2-metilsulfoniletíl)isoquinolin-3-carboxílico como un sólido blanco. LCMS: 294 (M+1)⁺. El éster se hidrolizó según el procedimiento general B para proporcionar 145 mg (90%) del ácido 1-(2-metilsulfoniletíl)isoquinolin-3-carboxílico.

20 Se prepararon 51,7 mg (57%) de la [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido 1-(2-metilsulfoniletíl)isoquinolin-3-carboxílico según el procedimiento general A utilizando 50,3 mg (0,18 mmol) del ácido 1-(2-metilsulfoniletíl)isoquinolin-3-carboxílico, 36,3 mg (0,15 mmol) del intermedio B ((1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico), 114 mg (0,3 mmol) de HBTU, 0,106 ml (0,6 mmol) del DIEA y 0,8 ml de DMF (0,8 ml), agitando a 85 °C durante 3 h. LCMS: 504 (M+1)⁺.

Ejemplo 300

25 Se sintetizaron 0,25 g (11% de rendimiento global) del ácido 1-metilisoquinolin-3-carboxílico según el procedimiento descrito para la síntesis del ácido 1-(2-metilsulfaniletíl)isoquinolin-3-carboxílico (en el ejemplo 298) comenzando a partir de 2,20 g (10 mmol) del hidrocloreuro del éster metílico de fenilalanina. LCMS: 188 (M+1)⁺.

30 Se sintetizaron 17,6 mg (15%) de la [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido 1-metilisoquinolin-3-carboxílico según el procedimiento general A utilizando 55 mg (0,29 mmol) del ácido 1-metilisoquinolin-3-carboxílico, 70 mg (0,29 mmol) del intermedio B ((1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico), 144 mg (0,38 mmol) de HBTU, 0,264 ml (1,5 mmol) del DIEA y 0,8 ml de DMF, agitando a 85 °C durante 2 h. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): 8,66 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,89 (m 4H), 7,34 (m, 1H), 6,85 (a, 2H), 3,07 (s, 3H) ppm; LCMS: 412 (M+1)⁺.

Ejemplo 301

35 Se añadieron 0,083 ml (1 mmol) de cloruro de sulfurilo a una disolución de 90 mg (0,41 mmol) del éster metílico del ácido 8-metoxiisoquinolin-3-carboxílico (del ejemplo 295) en 1 ml de ácido acético y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió éter a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se filtró, se lavó con éter, después se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (30 ml), y se extrajo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y la evaporación del disolvente al vacío produjo 47,3 mg (46%) del éster metílico del ácido 7-cloro-8-metoxiisoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 252 (M+1)⁺. El éster se hidrolizó según el procedimiento general B para proporcionar 40 mg (88%) del ácido 7-cloro-8-metoxiisoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 238 (M+1)⁺.

45 Se sintetizaron 10 mg (13%) de la [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido 7-cloro-8-metoxiisoquinolin-3-carboxílico según el procedimiento general A utilizando el ácido 7-cloro-8-metoxiisoquinolin-3-carboxílico (de la etapa anterior), 36,3 mg (0,15 mmol) del intermedio B ((1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico), 69 mg (0,18 mmol) de HBTU, 0,106 ml (0,6 mmol) del DIEA en 2 ml de DMF, agitando a 80 °C durante 2 h. LCMS: 462 (M+1)⁺.

Ejemplo de referencia 302

50 Se disolvieron 1,0 g (6,8 mmol) de tioen-2,3-dicarbaldéido en DCM (50 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se disolvieron 2,0 g (7,4 mmol) del éster trimetílico del (±)-Boc-alfa-fosfonoglicina en DCM (25 ml) y se añadieron 1,14 g (7,5 mmol) de DBU a temperatura ambiente con agitación. Esta disolución se añadió gota a gota a la disolución fría del dialdehído con agitación. La disolución se agitó a 0 °C durante 1 h y durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en HCl 4 M en dioxano. La suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó, se extrajo con acetato de etilo (100 ml), se lavó

con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó, se purificó mediante una cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente para producir los siguientes dos regioisómeros:

5 0,34 g (24%) del éster metílico del ácido tieno[2,3-c]piridin-5-carboxílico: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 9,20 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,03 (s, 3H) ppm; LCMS: 180 (M+1)⁺.

0,17 g (12%) del éster metílico del ácido tieno[3,2-c]piridin-6-carboxílico: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 9,191 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,55 (d, 1H) ppm; LCMS: 180 (M+1)⁺.

Los ésteres metílicos se hidrolizaron según se muestra en el procedimiento general B para producir los correspondientes ácidos con un rendimiento cuantitativo.

10 Se prepararon 2,6 mg (3%) de la [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido tieno[2,3-c]piridin-5-carboxílico según el procedimiento general A utilizando 54 mg (0,3 mmol) del ácido tieno[2,3-c]piridin-5-carboxílico, 61 mg (0,25 mmol) del intermedio B ((1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico), 114 mg (0,3 mmol) de HBTU, 0,106 ml (0,6 mmol) del DIEA en 1 ml de DMF, agitando a 85 °C durante 1 h. LCMS: 404 (M+1)⁺.

15 **Ejemplo de referencia 303**

Se prepararon 5,0 mg (2,9%) de la [7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido tieno[3,2-c]piridin-6-carboxílico según el procedimiento general A utilizando 54 mg (0,3 mmol) del ácido tieno[3,2-c]piridin-6-carboxílico (preparado en el anterior ejemplo), 61 mg (0,25 mmol) del intermedio B ((1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico), 114 mg (0,3 mmol) de HBTU, 0,106 ml (0,6 mmol) del DIEA en 1 ml de DMF, agitando a 85 °C durante 1 h. LCMS: 404 (M+1)⁺.

20 **Ejemplo de referencia 304**

Se hicieron reaccionar 100 mg (0,56 mmol) del ácido 2-metil-1,8a-dihidro-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico y 234 mg (0,61 mmol) de HBTU en una mezcla de 1,5 ml de DMF y 0,6 ml de DIEA, con 137 mg (0,56 mmol) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico (intermedio B) según se describe en el procedimiento general A. Después de que la reacción se completase, se diluyó con salmuera (20 ml) y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua, acetato de etilo y se secó al vacío para producir 40 mg (17%) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico como un sólido. LCMS: 401 (M+1)⁺.

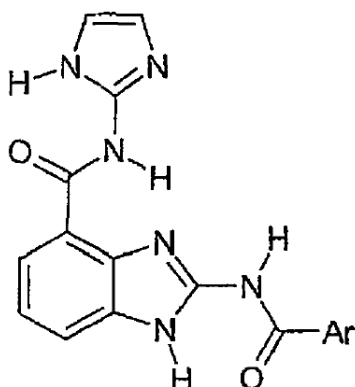
25 **Ejemplo de referencia 305**

30 Se hidrogenaron 1,54 g (10,0 mmol) de 3-metoxi-2-nitropiridina según el procedimiento general C para producir 2-amino-3-metoxipiridina. Este producto se trató directamente con 2,5 g (12,0 mmol) de bromopiruvato de etilo en 20,0 ml de THF a temperatura ambiente durante la noche y se sometió a reflujo durante 8 h después de la adición de 20,0 ml de etanol. Los disolventes se evaporaron, y el residuo resultante se diluyó con THF, se filtró y se lavó con THF para producir 1,76 g (80%) del éster etílico del ácido 8-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico.

35 Este éster se hidrolizó según el procedimiento general B para producir 1,5 g (95%) del correspondiente ácido 8-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico.

40 Se hicieron reaccionar 300 mg (3,0 mmol) del anterior ácido 8-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico y 200 mg (0,5 mmol) de HBTU en una mezcla de 1,5 ml de DMF y 0,6 ml de DIEA, con 60 mg (0,25 mmol) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico (intermedio B) según se describe en el procedimiento general A. Después de que la reacción se completase, se diluyó con salmuera (20 ml) y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua, acetato de etilo y se secó al vacío para producir 41 mg (40%) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(8-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico como un sólido. LCMS: 417 (M+1)⁺.

Mediante procedimientos análogos a los utilizados para preparar el ejemplo 290 a 305 y los que aparecen en los pertinentes esquemas anteriores, se sintetizaron los siguientes compuestos.



Ej.	Ar	LCMS (M+1) ⁺
306	6,7-bis-(2-metoxietoxi)isoquinolin-3-ilo	546
Ej. de referencia 307	cinnolin-3-ilo	417
Ej. de referencia 308	quinoxalin-2-ilo	399
309	6-bromopiridin-2-ilo	427
Ej. de referencia 310	[1,8]naftiridin-2-ilo	399
311	isoquinolin-1-ilo	398
312	6,7-dimetoxiisoquinolin-3-ilo	458
313	4-cianofenilo	372
314	6-cianopiridin-3-ilo	373
315	isoquinolin-5-ilo	398
316	2,6-dimetoxipirimidin-4-ilo	518
317	6-benciloxiisoquinolin-3-ilo	504
Ej. de referencia 318	2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-g]isoquinolin-8-ilo	456
Ej. de referencia 319	[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-7-ilo	442
320	6-ciclopentiloxiisoquinolin-3-ilo	482
321	1-ciclopentilmetil-7-metoxiisoquinolin-3-ilo	510
322	1-isopropilisoquinolin-3-ilo	440
323	6-etoxiisoquinolin-3-ilo	442
324	6-butoxiisoquinolin-3-ilo	470
325	1-propilisoquinolin-3-ilo	440
326	1-butilisoquinolin-3-ilo	454
327	1-isobutilisoquinolin-3-ilo	454

328	1-ciclopentilisoquinolin-3-ilo	466
329	7-metoxi-1-metilisoquinolin-3-ilo	442
330	1-metil-6-trifluorometoxiisoquinolin-3-ilo	496
331	7-metansulfonil-1-metilisoquinolin-3-ilo	490
332	1-(tetrahidropiran-4-il)isoquinolin-3-ilo	482
333	1-metil-7-trifluorometoxiisoquinolin-3-ilo	496
334	5,8-dimetoxiisoquinolin-3-ilo	458
Ej. de referencia 335	4-metoxiquinolin-2-ilo	428
336	7-metoxiisoquinolin-1-ilo	428
Ej. de referencia 337	imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo	387
Ej. de referencia 338	5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-ilo	401
Ej. de referencia 339	imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilo	393
Ej. de referencia 340	8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-ilo	401
341	[bis-(4-clorofenil)]metilo	505

Ejemplo 342

5 A una disolución de 1,0 g (4,9 mmol) de ácido 6-bromopiridin-2-carboxílico, 0,9 g (7,4 mmol) de ácido fenilborónico, 0,4 g (0,36 mmol) de (tetrakisfenilfosfina)paladio en 25 ml de DME se le añadieron 9,9 ml de una disolución de Na₂CO₃ 2 N bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 12 h de reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de un papel de filtro. El filtrado se acidificó utilizando HCl 2 N (pH = 5). El precipitado blanco resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para producir 0,5 g (51%) de ácido 6-fenilpiridin-2-carboxílico. LCMS: 200 (M+1)⁺.

10 Se hicieron reaccionar 0,1 g (0,5 mmol) del anterior ácido, 0,19 g (0,5 mmol) de HBTU en una mezcla de 2,0 ml de DMF y 0,24 ml de DIEA, con 0,12 g (0,5 mmol) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico (intermedio B) según se describe en el procedimiento general A. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadieron 5,0 ml de agua y 5,0 ml de NaHCO₃ saturado. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y éter, y se secó para producir 0,04 g (20%) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(6-fenilpiridin-2-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 424 (M+1)⁺.

15 Ejemplo 343

20 Se hicieron reaccionar 0,12 g (0,51 mmol) del ácido 6-(3-cianofenil)piridin-2-carboxílico, 0,19 g (0,5 mmol) de HBTU en una mezcla de 2,0 ml de DMF y 0,26 ml de DIEA, con 0,1 g (0,41 mmol) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico (intermedio B) según se describe en el procedimiento general A. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadieron 5,0 ml de agua y 5,0 ml de NaHCO₃ saturado. El sólido resultante se filtró, y el sólido se lavó con agua y éter, y se secó para producir 0,04 g (17,5%) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(6-(3-cianofenil)piridin-2-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): 9,15 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,24 (m, 2H), 7,99 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,30 (s, 2H) ppm; LCMS: 449 (M+1)⁺.

Ejemplo 344

25 Se reunieron 0,31 g (2 mmol) del éster metílico del ácido 5-hidroxicotínico, 0,73 g (4 mmol) de acetato de cobre, aproximadamente 1 g de tamices moleculares 4A, y 0,85 g (7 mmol) de ácido fenilborónico en un matraz cargado con 20 ml de DCM y 2,0 ml (14 mmol) de Et₃N. Esta suspensión de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se diluyó con 200 ml de EtOAc y se lavó 3 veces con K₂CO₃ al 10%. La capa orgánica después se secó con Na₂SO₄, se evaporó y se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en columna (EtOAc/hexanos = 1:2) para producir el éster metílico del ácido 5-fenoxicotínico, que después se hidrolizó según el procedimiento general B para producir ácido 5-fenoxicotínico que se utilizó en la siguiente etapa

30

sin más purificación.

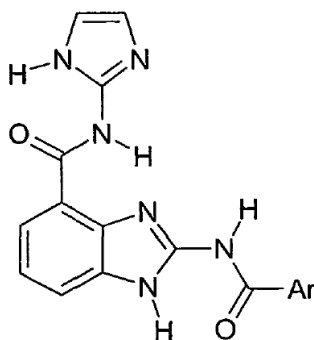
Se reunieron 0,07 g (0,30 mmol) del ácido 5-fenoxinicotínico y 0,12 g (0,32 mmol) de HBTU en un matraz cargado con 2 ml de DCM y 0,25 ml de DIEA. La mezcla de reacción entonces se trató con 0,05 g (0,20 mmol) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico (intermedio B) y se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el sólido resultante precipitado se filtró y se lavó con NaHCO₃ saturado. El sólido se disolvió con MeOH, se evaporó sobre gel de sílice y se aisló mediante una cromatografía de resolución rápida en columna (500 ml de DCM/20 ml de NH₃/MeOH) para producir 10 mg (11%) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(5-fenoxipiridin-3-carbonil)amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 441 (M+1)⁺.

Ejemplo 345

Se reunieron 0,31 g (2 mmol) del éster metílico del ácido 5-hidroxinicotínico y 3,1 g (4 mmol) de trifetilfosfina con soporte polimérico, en un matraz cargado con 45 ml de THF y 0,31 ml (3 mmol) de alcohol bencílico, y se agitó a temperatura ambiente hasta que los materiales de partida se disolvieron. La mezcla de reacción entonces se enfrió hasta 0 °C con un baño de agua/salmuera, se añadieron 0,58 ml (3 mmol) de DIAD, y la suspensión de reacción entonces se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y la resina se lavó 3 veces con DCM/MeOH = 1:1. La capa orgánica entonces se evaporó y se sometió a una cromatografía de resolución rápida (EtOAc/hexanos = 1:2) para producir el éster metílico del ácido 5-benciloxinicotínico deseado, que después se hidrolizó según el procedimiento general B para producir ácido 5-benciloxinicotínico que se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación.

Se reunieron 0,07 g (0,30 mmol) del ácido 5-benciloxinicotínico y 0,12 g (0,32 mmol) de HBTU en un matraz cargado con 2 ml de DMF y 0,25 ml de DIEA. Esta mezcla de reacción entonces se trató con 0,05 g (0,20 mmol) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico (intermedio B) y se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el sólido resultante precipitado se filtró y se lavó con NaHCO₃ saturado. El sólido se disolvió con MeOH, se evaporó sobre gel de sílice y se aisló mediante una cromatografía de resolución rápida en columna (500 ml de DCM/20 ml de NH₃/MeOH) para producir 10 mg (10%) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(5-benciloxipiridin-3-carbonil)amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 455,0 (M+1)⁺.

Mediante procedimientos análogos a los utilizados para preparar el ejemplo 342 a 345 y los que aparecen en los pertinentes esquemas anteriores, se sintetizaron los siguientes compuestos.



Ej.	Ar	LCMS (M+1) ⁺
346	6-(2-carbamoilfenil)piridin-2-ilo	467
347	6-(2-trifluorometoxifenil)piridin-2-ilo	508
348	6-(4-fluorofenil)piridin-3-ilo	442
349	6-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-ilo	492
350	6-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-ilo	508
351	5-(3-fluorofenil)piridin-3-ilo	442
352	5-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-ilo	508

ES 2 400 287 T3

353	5-(2,4-difluorofenil)piridin-3-ilo	460
354	5-(3-trifluorometoxifenil)piridin-3-ilo	508
355	6-(furan-2-il)piridin-2-ilo	414
356	6-(2-fluorofenil)piridin-2-ilo	442
357	6-(4-metoxifenil)piridin-3-ilo	454
358	5-fenilpiridin-2-ilo	424
359	5-fenilpiridin-3-ilo	424
360	5-(4-metoxifenil)piridin-3-ilo	454
361	4-fenilpiridin-2-ilo	424
362	6-(2-metoxifenil)piridin-2-ilo	454
363	6-(3-metansulfonilfenil)piridin-2-ilo	502
364	6-(3-aminometilfenil)piridin-2-ilo	599
365	2-(3-cianofenil)piridin-4-ilo	449
366	6-fenilpiridin-3-ilo	424
367	3-cianofenilo	372
368	6-(3-cianometilfenil)piridin-2-ilo	463
369	6-(4-metansulfonilfenil)piridin-2-ilo	502
370	3'-cianobifenil-3-ilo	448
371	4'-cianobifenil-3-ilo	448
372	[2,4']bipiridinil-6-ilo	425
373	[2,3']bipiridinil-6-ilo	425
374	2-fenoxipiridin-3-ilo	440
375	3'-cianobifenil-4-ilo	448
376	4'-cianobifenil-4-ilo	448
377	6-(3-cianofenil)piridin-3-ilo	449
378	3-piridin-3-fenilo	424
379	4-piridin-3-fenilo	424
380	2-(4-fluorofenoksi)piridin-3-ilo	458
381	4-piridin-4-fenilo	424
382	6-(2-cianofenil)piridin-2-ilo	449
383	3-benciloxipiridin-2-ilo	454
384	6-benciloxipiridin-2-ilo	454
385	6-tiofen-2-ilpiridin-2-ilo	430
386	5-ciclopentiloxipiridin-3-ilo	432

387	5-ciclopentilmetoxipiridin-3-ilo	446
388	5-(2-ciclopentiletoxi)piridin-3-ilo	460
389	(R)-5-(1-feniletoxi)piridin-3-ilo	468
390	(S)-5-(1-feniletoxi)piridin-3-ilo	468
391	3-(2-fenitilo)piridin-2-ilo	468
392	5-benciloxipiridin-2-ilo	454
393	5-(2-fenitilo)piridin-2-ilo	468
394	5-ciclopentilmetoxipiridin-2-ilo	446
395	5-(2-ciclopentiletoxi)piridin-2-ilo	460
396	5-isopropoxipiridin-3-ilo	406
397	5-(1-etilpropoxi)piridin-3-ilo	434
398	5-ciclopropilmetoxipiridin-3-ilo	418
399	5-(1-ciclopropiletoxi)piridin-3-ilo	432
400	5-propoxipiridin-3-ilo	406
401	5-butoxipiridin-3-ilo	420
402	5-isobutoxipiridin-3-ilo	420
403	4-(2-ciclopentiletoxi)piridin-2-ilo	460
404	6-fenilpirimidin-4-ilo	425
405	6-(4-fluorofenil)pirimidin-4-ilo	443
406	4-(5-trifluorometilpiridin-2-il)fenilo	492
407	4-(4-trifluorometilfenoxi)fenilo	507

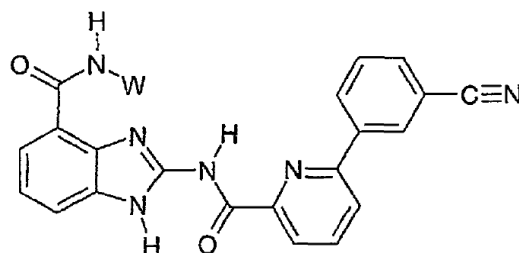
Ejemplo de referencia 408

5 A una disolución de 0,66 g (3,0 mmol) del ácido 6-(3-cianofenil)piridin-2-carboxílico en DMF (10 ml) se le añadieron 1,5 g (3,9 mmol) de HBTU y DIEA (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y después se añadieron 0,8 g (4,1 mmol) del éster metílico del ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico (intermedio A). La reacción se calentó a 90 °C durante 1 h. El tratamiento habitual según se describe en el procedimiento general A proporcionó 1 g (83%) del éster metílico del ácido 2-[[6-(3-cianofenil)piridin-2-carbonil]amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 398 (M+1)⁺. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,85 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,23 (m, 2H), 8,11 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,76 (dd, 1H), 7,60 (m, 2H), 3,91 (s, 3H) ppm.

10 Se hidrolizaron 0,7 g (1,7 mmol) del anterior éster según el procedimiento general B para producir 0,53 g (82%) del ácido 2-[[6-(3-cianofenil)piridin-2-carbonil]amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 384 (M+1)⁺.

15 A una disolución de 76 mg (0,2 mmol) del anterior ácido en DMF (1 ml) se le añadieron 113 mg (0,3 mmol) de HBTU y DIEA (0,2 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y después se añadieron 0,1 g (1,2 mmol) de butilamina. La mezcla se calentó a 60 °C durante 30 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el tratamiento habitual según se muestra el procedimiento general A, seguido de una purificación mediante una cromatografía en columna (eluyendo con DCM, después con acetato de etilo) produjo 20 mg (22%) de la butilamida del ácido 2-[[6-(3-cianofenil)piridin-2-carbonil]amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 438 (M+1)⁺.

Mediante procedimientos análogos a los utilizados para preparar el ejemplo 408 y los que aparecen en los pertinentes esquemas anteriores, se sintetizaron los siguientes compuestos.



Ej.	W	LCMS (M+1) ⁺
Ej. de referencia 409	fenilo	459
Ej. de referencia 410	isopropilo	425
Ej. de referencia 411	ciclohexilo	465
Ej. de referencia 412	furan-2-ilmetilo	463

5 Ejemplo de referencia 413

Se añadieron 0,728 ml (6,5 mmol) de fenilacetileno a una mezcla de 10,1 g (5 mmol) de ácido 4-bromopicolínico, 91 mg (0,13 mmol) de diclorobis(trifenilfosfina)paladio(III), 29 mg (0,15 mmol) de yoduro de cobre(I), 10 ml de trietilamina y 2 ml de DMF, y se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró y se repartió entre 5 ml de una disolución de Na₂CO₃ 2 N, 25 ml de agua y 30 ml de éter. La capa acuosa se separó y se lavó de nuevo con éter (30 ml). Se añadió HCl acuoso al 10% para ajustar el pH a 5. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio. La evaporación de los disolventes al vacío produjo 1,028 g (4,61 mmol, 92%) del ácido 4-feniletinilpiridin-2-carboxílico. LCMS: 224 (M+1)⁺.

Se hicieron reaccionar 0,05 (0,23 mmol) del ácido 4-feniletinilpiridin-2-carboxílico sintetizado anteriormente, 0,095 g (0,25 mmol) de HBTU en una mezcla de 2,0 ml de DMF y 0,20 ml de DIEA, con 0,05 g (0,20 mmol) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico (intermedio B) según se describe en el procedimiento general A. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadieron 5,0 ml de agua y 5,0 ml de NaHCO₃ saturado, y el sólido resultante se filtró. El sólido se lavó con agua y éter, y se secó para producir 0,04 g (43%) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(4-feniletinilpiridin-2-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 448 (M+1)⁺.

Ejemplo de referencia 414

Se hicieron reaccionar 0,1 g (0,46 mmol) de ácido 5-feniletinilnicotínico, 0,19 g (0,5 mmol) de HBTU en una mezcla de 2,0 ml de DMF y 0,30 ml de DIEA, con 0,1 g (0,40 mmol) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico (intermedio B) según se describe en el procedimiento general A. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadieron 5,0 ml de agua y 5,0 ml de NaHCO₃ saturado, y el sólido resultante se filtró. El sólido se lavó con agua y éter, y se secó para producir 0,08 g (43%) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(5-feniletinilpiridin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 448 (M+1)⁺.

Ejemplo 415

Se disolvieron 20 mg (0,44 mmol) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(5-feniletinilpiridin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico en una mezcla de 10 ml de CH₃OH y 0,5 ml de ácido acético. A esta disolución en agitación se le añadieron 10 mg de Pd al 10% sobre carbono y la mezcla resultante se hidrogenó (1 atm) a temperatura ambiente durante 3,0 h. La mezcla de reacción se filtró, y el sólido se lavó con porciones de metanol. El filtrado y los lavados se reunieron y se evaporaron para producir 18 mg (88%) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(5-fenilpiridin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 452 (M+1)⁺.

35 Ejemplo de referencia 416

5 A una disolución en agitación de 0,5 g (2,4 mmol) de ácido 6-bromopiridin-2-carboxílico, 0,05 g (0,07 mmol) de diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) y 0,015 g (0,07 mmol) de yoduro de cobre(I) en 10 ml de NEt_3 , se le añadieron 9,9 ml de una disolución en Na_2CO_3 2 N de 0,38 g (3,7 mmol) de fenilacetileno bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 12 h a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se acidificó utilizando HCl 2 N (pH = 5), y el precipitado blanco resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para producir 0,5 g (51%) de ácido 6-feniletinilpiridin-2-carboxílico. LCMS: 224 (M+1)⁺.

10 Se hicieron reaccionar 0,05 (0,23 mmol) del ácido 6-feniletinilpiridin-2-carboxílico sintetizado anteriormente, 0,095 g (0,25 mmol) de HBTU en una mezcla de 2,0 ml de DMF y 0,20 ml de DIEA, con 0,05 g (0,20 mmol) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico (intermedio B) según se describe en el procedimiento general A. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadieron 5,0 ml de agua y 5,0 ml de NaHCO_3 saturado, y el sólido resultante se filtró. El sólido se lavó con agua y éter, y se secó para producir 0,04 g (43%) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(6-feniletinilpiridin-2-carbonil)amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO): 8,3 (d, 1H), 8,21 (t, 1H), 8,12 (sa, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,40 (s, 2H) ppm; LCMS: 448 (M+1)⁺.

15 Ejemplo de referencia 417

20 A una disolución de 0,23 g (1 mmol) de 1-bromo-3-metansulfonilbenceno en benceno (2 ml) se le añadieron 40 mg (0,1 mmol) de $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$, 30 mg (0,1 mmol) de CuI, trietilamina (1 ml) y 0,3 ml de etiniltrimetilsilano. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 3 h. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (en v/v = 7:1, después 5:1) para producir 0,24 g (95%) de (3-metansulfonilfeniletinil)trimetilsilano. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,4 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 3,05 (s, 3H), 0,27 (s, 9H) ppm.

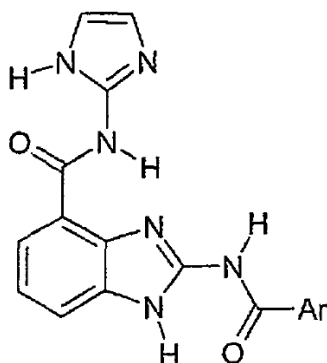
25 A una disolución de 0,24 g (0,95 mmol) del anterior (3-metansulfonilfeniletinil)trimetilsilano en metanol (2 ml) se le añadió una disolución acuosa de K_2CO_3 (1 M, 1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después del tratamiento habitual, el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (en v/v = 5:1 después 3:1) para producir 140 mg (82%) de 1-etinil-3-metansulfonilbenceno.

Se sintetizaron 136 mg (0,45 mmol) del ácido 6-(3-metansulfonilfeniletinil)piridin-2-carboxílico según se describió para la síntesis del ácido 6-feniletinilpiridin-2-carboxílico en el anterior ejemplo, comenzando con 100 mg del ácido 6-bromopiridin-2-carboxílico. LCMS: 302 (M+1)⁺.

30 A una disolución de 136 mg (0,45 mmol) del ácido 6-(3-metansulfonilfeniletinil)piridin-2-carboxílico en DMF (2 ml) se le añadieron 210 mg (0,55 mmol) de HBTU (210 mg) y DIEA (0,2 ml). La mezcla se agitó durante 5 min y después se añadieron 96 mg (0,5 mmol) del éster metílico del ácido 2-amino-3H-benzimidazol-4-carboxílico (intermedio A). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 30 min. Después del tratamiento habitual según se describe en el procedimiento general A, se obtuvieron 142 mg (60%) del éster metílico del ácido 2-[[6-(3-metansulfonilfeniletinil)piridin-2-carbonil]amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico después de una cromatografía en columna eluyendo con DCM/EtOAc (en v/v = 1:1) después EtOAc. LCMS: 475 (M+1)⁺. Este éster se hidrolizó según se describe en el procedimiento general B para proporcionar 135 mg (100%) del ácido 2-[[6-(3-metansulfonilfeniletinil)piridin-2-carbonil]amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 461 (M+1)⁺.

40 A una disolución de 46 mg (0,1 mmol) del anterior ácido en DMF (1 ml) se le añadieron 60 mg (0,15 mmol) de HBTU y DIEA (0,1 ml). La mezcla se agitó durante 5 min y después se añadieron 40 mg (0,3 mmol) de sulfato de 2-aminoimidazol en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 40 min. Después del tratamiento habitual según se describe en el procedimiento general A, se obtuvieron 12 mg (20%) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[[6-(3-metansulfonilfeniletinil)piridin-2-carbonil]amino]-1H-benzimidazol-4-carboxílico después de una purificación mediante una cromatografía en columna, eluyendo con DCM/metanol (en v/v de 15:1 a 7:1). LCMS: 526 (M+1)⁺.

45 Mediante procedimientos análogos a los utilizados para preparar los ejemplos 413 a 417 y los que aparecen en los pertinentes esquemas anteriores, se sintetizaron los siguientes compuestos.



Ej.	Ar	LCMS (M+1) ⁺
Ej. de referencia 418	2-feniletinilpiridin-4-ilo	448
Ej. de referencia 419	5-feniletinilpiridin-2-ilo	448
Ej. de referencia 420	6-ciclohexiletinilpiridin-2-ilo	454
Ej. de referencia 421	6-(4-fluorofeniletinil)piridin-2-ilo	466
Ej. de referencia 422	6-(4-etilfeniletinil)piridin-2-ilo	476
Ej. de referencia 423	6-(4-metoxifeniletinil)piridin-2-ilo	478
Ej. de referencia 424	6-(4-clorofeniletinil)piridin-2-ilo	482
Ej. de referencia 425	3-feniletinilpiridin-2-ilo	448
Ej. de referencia 426	6-(3-metilbut-1-inil)piridin-2-ilo	414
Ej. de referencia 427	6-(tiofen-3-iletinil)piridin-2-ilo	454
Ej. de referencia 428	6-(3,3-dimetilbut-1-inil)piridin-2-ilo	428
429	6-(3-ciclopentilprop-1-inil)piridin-2-ilo	454
Ej. de referencia 430	6-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)piridin-2-ilo	430
431	6-(4-metilpent-1-inil)piridin-2-ilo	428
432	6-(pent-1-inil)piridin-2-ilo	414
Ej. de referencia 433	6-(4-dimetilaminofeniletinil)piridin-2-ilo	491
Ej. de referencia 434	6-(piridin-3-iletinil)piridin-2-ilo	449
Ej. de referencia 435	6-(3-metoxifeniletinil)piridin-2-ilo	478
Ej. de referencia 436	6-(2-metoxifeniletinil)piridin-2-ilo	478
Ej. de referencia 437	3-(ciclohexiletinil)piridin-2-ilo	454
Ej. de referencia 438	3-(tiofen-3-iletinil)piridin-2-ilo	454
Ej. de referencia 439	6-(ciclopropiletinil)piridin-2-ilo	521
Ej. de referencia 440	3-(3,3-dimetilbut-1-inil)piridin-2-ilo	428
Ej. de referencia 441	6-(2-fluorofeniletinil)piridin-2-ilo	466
Ej. de referencia 442	6-(<i>m</i> -toliletinil)piridin-2-ilo	462

Ej. de referencia 443	6-(3-fluorofeniletinil)piridin-2-ilo	575
444	3-cloro-6-pent-1-inilpiridin-2-ilo	448
Ej. de referencia 445	6-etinilpiridin-2-ilo	372
446	6-fenetilpiridin-2-ilo	452

Ejemplo de referencia 447

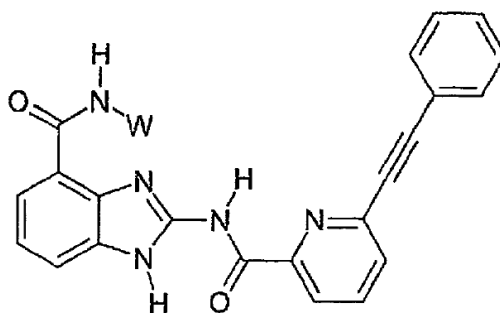
A una disolución de 4,4 g (20 mmol) del ácido 6-feniletinilpiridin-2-carboxílico en DMF (30 ml) se le añadieron 7,6 g (20 mmol) de HBTU y DIEA (4 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, después se añadieron 4 g (21 mmol) del éster metílico del ácido of 2-amino-1H-benzoimidazol-4-carboxílico (intermedio A), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después del tratamiento habitual descrito en el procedimiento general A, se obtuvieron 7 g (88 %) del éster metílico del ácido 2-[(6-feniletinilpiridin-2-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico después de una purificación mediante una cromatografía en columna eluyendo con DCM/EtOAc. LCMS: 397 (M+1)⁺. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,20 (dd, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,31 (t, 1H), 3,95 (s, 3H) ppm.

Ejemplo de referencia 448

Se hidrolizaron 4,2 g (10,6 mmol) del éster metílico del ácido of 2-[(6-feniletinilpiridin-2-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico según se describe en el procedimiento general B para proporcionar 3,5 g (86%) del ácido 2-[(6-feniletinilpiridin-2-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 383 (M+1)⁺. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,29 (d, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,52 (m, 4H) ppm.

A una disolución de 30 mg (0,07 mmol) del anterior ácido 2-[(6-feniletinilpiridin-2-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico en DMF (1 ml) se le añadieron 40 mg (0,1 mmol) de HBTU y DIEA (0,1 ml), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y después se añadieron 40 mg (0,1 mmol) de la sal HCl de 4-metansulfonilbencilamina. Después del tratamiento habitual según se describe en el procedimiento general A, se obtuvieron 21 mg (48 %) de la 4-metansulfonilbencilamida del ácido 2-[(6-feniletinilpiridin-2-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico después de una purificación mediante una cromatografía en columna eluyendo con DCM/EtOAc (en v/v de 5:1 a 1:1). LCMS: 550 (M+1)⁺.

Mediante procedimientos análogos a los utilizados para preparar el ejemplo 448 y los que aparecen en los pertinentes esquemas anteriores, se sintetizaron los siguientes compuestos.



25

Ej.	Ar	LCMS (M+1) ⁺
Ej. de referencia 449	ciclopentilo	450
Ej. de referencia 450	terc-butilo	438

Ejemplo 451

Se hicieron reaccionar 60 mg (0,4 mmol) del ácido 3-fenilpropiónico y 170 mg (0,45 mmol) de HBTU en una mezcla

de 1,0 ml de DMF y 0,5 ml de DIEA, con 120 mg (0,3 mmol) de la [6-amino-4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico (véase el ejemplo 130) según se describe en el procedimiento general A. Después de que la reacción se completase, se diluyó con salmuera (20 ml). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua, acetato de etilo y se secó al vacío para producir 101 mg (66%) de la [7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-5-(3-fenilpropionilamino)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico como un sólido. LCMS: 545 (M+1)⁺.

Ejemplo 452

Se disolvieron 82 mg (0,2 mmol) de la [6-amino-4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico (véase el ejemplo 130) en piridina (0,6 ml). A esta disolución en agitación a 0 °C se le añadió en una porción 0,2 mmol de cloruro de fenilsulfonilo en 0,2 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió salmuera (5 ml) y se agitó durante 10 min. El sólido resultante se recogió, se lavó con agua (3 x 2 ml) y acetato de etilo (3 x 3 ml) y se secó para producir 55 mg (50%) de la [5-bencensulfonilamino-7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico como un sólido. LCMS: 553 (M+1)⁺.

Ejemplo 453

Se sintetizó la [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-6-metansulfonilamino-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico (20 mg) según el mismo procedimiento descrito anteriormente, con la excepción de que se utilizó sulfonilcloruro de metano en lugar de sulfonilcloruro de fenilo. LCMS: 491 (M+1)⁺.

Ejemplo 454

Se sometieron a reflujo 15,1 g (100 mmol) de ácido 2-amino-5-metilbenzoico con 60 ml de cloroformiato de etilo durante 6 h, y después se sometió a reflujo durante 3 h más después de la adición de 60 ml de cloruro de acetilo. El sólido se recogió, se lavó con hexano para producir 14,2 g (80%) del anhídrido 5-metilisatoico.

Se suspendieron 6,9 g (40 mmol) del anterior anhídrido 5-metilisatoico en 40 ml de H₂SO₄ concentrado a -10 °C y se enfrió hasta -20 °C. Después se añadieron gota a gota 1,05 eq. de nitrato de potasio disueltos en 12 ml de ácido sulfúrico y enfriados hasta 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 15 min y después se mantuvo entre -5 °C y 0 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en un vaso de precipitado que contenía hielo. El sólido resultante se recogió, se lavó con agua fría y se secó para producir 3,9 g (44%) del anhídrido 5-metil-3-nitroisatoico como un sólido.

Se trataron 3,9 g (17,6 mmol) del anterior anhídrido 5-metil-3-nitroisatoico en acetato de etilo (50 ml) con NaOH a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se neutralizó con una disolución de HCl diluida y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua y se secó para producir 2,5 g (72%) del ácido 2-amino-5-metil-3-nitrobenzoico.

Se sintetizaron 0,25 g de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-6-metil-1H-benzoimidazol-4-carboxílico según los procedimientos descritos para la síntesis de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico (intermedio B) comenzando a partir de 2,5 g (12,7 mmol) del ácido 2-amino-5-metil-3-nitrobenzoico sintetizado anteriormente. LCMS: 257 (M+1)⁺.

Se hicieron reaccionar 96 mg (0,5 mmol) de ácido isoquinolin-3-carboxílico y 200 mg (0,52 mmol) de HBTU en una mezcla de 3,0 ml de DMF y 0,3 ml de DIEA, con 40 mg (0,16 mmol) de la (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-amino-6-metil-1H-benzoimidazol-4-carboxílico sintetizada anteriormente según se describe en el procedimiento general A. Después de que se completase la reacción, se diluyó con salmuera (20 ml). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua, acetato de etilo y se secó al vacío para producir 32 mg (50%) de la [7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-5-metil-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 412 (M+1)⁺.

Ejemplo de referencia 455

A una disolución de 2,23 g (10,4 mmol) del éster metílico del ácido 2-amino-3-nitrobenzoico en 12 ml de ácido acético se le añadió gota a gota una disolución de 0,53 ml (10,4 mmol) de Br₂ en 2,0 ml de ácido acético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se vertió sobre 100 g de hielo. El sólido se recogió mediante filtración y se secó para producir 2,5 g (82%) del éster metílico del ácido 2-amino-5-bromo-3-nitrobenzoico. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,6 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 3,95 (s, 3H) ppm.

Una disolución de 0,5 g (1,8 mmol) del anterior éster, 0,9 g (2,7 mmol) de tributilpropenilestannano, 0,18 g (0,18 mmol) de (tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)) en 25 ml de dioxano se desgasificó con nitrógeno durante 20 min y después se sometió a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió, y se añadieron 20 ml de una disolución de KF 2 M. La mezcla se agitó durante 20 min, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna utilizando hexano y acetato de etilo 8:2 para producir 0,35 g (77%) del éster metílico del ácido 2-amino-3-nitro-5-propenilbenzoico como un

sólido. LCMS: 239 (M+1)⁺.

5 Se sintetizaron 0,3 g (85% de rendimiento global) del éster metílico del ácido 2-amino-6-propil-1H-benzimidazol-4-carboxílico según los procedimientos descritos para la síntesis del éster metílico del ácido 2-amino-1H-benzimidazol-4-carboxílico (intermedio A) comenzando a partir de 0,35 g (1,5 mmol) del éster metílico del ácido 2-amino-5-metil-3-nitrobenzoico sintetizado anteriormente. LCMS: 234 (M+1)⁺.

Se sintetizaron 0,4 g (75%) del éster metílico del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-6-propil-1H-benzimidazol-4-carboxílico a partir de 0,25 g (1,4 mmol) del ácido isoquinolin-3-carboxílico, 0,6 g (1,6 mmol) de HBTU, y 0,3 g (1,3 mmol) del éster metílico del ácido 2-amino-6-propil-1H-benzimidazol-4-carboxílico sintetizado anteriormente, según se describe en el procedimiento general A. LCMS: 389 (M+1)⁺.

10 **Ejemplo de referencia 456**

Se hidrolizaron 0,2 g (0,5 mmol) del éster metílico del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-6-propil-1H-benzimidazol-4-carboxílico según el procedimiento general B para producir 0,17 g (89%) del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-6-propil-1H-benzimidazol-4-carboxílico como un sólido. LCMS: 375 (M+1)⁺.

15 Se hicieron reaccionar 0,1 (0,27 mmol) del ácido sintetizado anteriormente, 0,11 g (0,29 mmol) de HBTU en una mezcla de 2,0 ml de DMF y 0,20 ml de DIEA, con 0,05 g (0,27 mmol) de 4-metansulfonilbencilamina según se describe en el procedimiento general A. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadieron 5,0 ml de agua y 5,0 ml de NaHCO₃ saturado, y el sólido resultante se filtró. El sólido se lavó con agua, éter y se secó para producir 0,05 g (33%) de la [4-(4-metansulfonilbencilcarbamoi)-6-propil-1H-imidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 542 (M+1)⁺.

20 **Ejemplo de referencia 457**

25 Una disolución de 1,0 g (3,6 mmol) del éster metílico del ácido 2-amino-5-bromo-3-nitrobenzoico, 0,9 g (7,2 mmol) de ácido piridin-4-borónico, 0,42 g (0,36 mmol) de (tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en 50 ml de DME y 8,4 ml de Na₂CO₃ 2 N se desgasificó con nitrógeno durante 20 min y después se calentó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se extrajo con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna utilizando hexano y acetato de etilo 8:2 para producir 0,5 g (50%) del éster metílico del ácido 2-amino-3-nitro-5-piridin-4-ilbenzoico como un sólido. LCMS: 273 (M+1)⁺.

30 Se sintetizaron 0,25 g (50% de rendimiento global) del éster metílico del ácido 2-amino-6-piridin-4-il-1H-benzimidazol-4-carboxílico según los procedimientos descritos para la síntesis del éster metílico del ácido 2-amino-1H-benzimidazol-4-carboxílico (intermedio A) comenzando a partir de 0,5 g (1,8 mmol) del éster metílico del ácido 2-amino-3-nitro-5-piridin-4-ilbenzoico sintetizado anteriormente. LCMS: 269 (M+1)⁺.

35 Se sintetizaron 0,3 g (75%) del éster metílico del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-6-piridin-4-il-3H-benzimidazol-4-carboxílico a partir de 0,16 g (0,09 mmol) de ácido isoquinolin-3-carboxílico, 0,4 g (1 mmol) de HBTU, y 0,25 g (0,09 mmol) del éster metílico del ácido 2-amino-6-piridin-4-il-1H-benzimidazol-4-carboxílico sintetizado anteriormente según se describe en el procedimiento general A. LCMS: 424 (M+1)⁺.

Ejemplo de referencia 458

Se hidrolizaron 0,2 g (0,5 mmol) del anterior éster según el procedimiento general B para producir 0,17 g (89%) del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-6-piridin-4-il-3H-benzimidazol-4-carboxílico como un sólido. LCMS: 414 (M+1)⁺.

40 Se hicieron reaccionar 0,1 (0,25 mmol) del ácido sintetizado anteriormente, 0,11 g (0,29 mmol) de HBTU en una mezcla de 2,0 ml de DMF y 0,20 ml de DIEA, con 0,05 g (0,27) de 4-metansulfonilbencilamina según se describe en el procedimiento general A. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadieron 5,0 ml de agua y 5,0 ml de NaHCO₃ saturado, y el sólido resultante se filtró. El sólido se lavó con agua, éter y se secó para producir 0,05 mg (33%) de la [4-(4-metansulfonilbencilcarbamoi)-6-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 577 (M+1)⁺.

Ejemplo 459

50 A una disolución en agitación de 4,48 g (20 mmol) de ácido 2-cloro-5-trifluorometilbenzoico suspendidos en 40 ml de N₂SO₄ concentrado a -20 °C se le añadió gota a gota una disolución fría de 1,05 eq. de nitrato de potasio disueltos en 12 ml de ácido sulfúrico. La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 15 min y después se calentó hasta la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió sobre un vaso de precipitado que contenía hielo. El sólido resultante se recogió, se lavó con agua fría y se secó para producir 4,8 g (90%) de ácido 2-cloro-3-nitro-5-

trifluorometilbenzoico como un sólido. LCMS: 270 (M+1)⁺.

5 A una disolución en agitación de 0,81 g (3,0 mmol) del anterior ácido 2-cloro-3-nitro-5-trifluorometilbenzoico en 6,0 ml de DMF se le añadieron 6,0 ml de TEA, seguido de 3,0 mmol de bencilamina. La mezcla se calentó a 80 °C durante 6 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente se añadieron 3,0 ml de una disolución de HCl 6 N. LCMS: 341 (M+1)⁺. Este producto se hidrogenó según el procedimiento general C para producir 0,25 g de ácido 2,3-diamino-5-trifluorometilbenzoico. LCMS: 221 (M+1)⁺.

10 Se sintetizaron 0,25 g del ácido 2-amino-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-4-carboxílico según los procedimientos descritos para la síntesis del éster metílico del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico, comenzando a partir de 0,25 g del anterior ácido 2,3-diamino-5-trifluorometilbenzoico. Este ácido se sometió a reflujo en metanol y HCl/éter para producir 0,26 g del éster metílico del ácido 2-amino-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 260 (M+1)⁺.

15 Se hicieron reaccionar 166 mg (0,9 mmol) del ácido isoquinolin-3-carboxílico y 364 mg (0,9 mmol) de HBTU en una mezcla de DMF (5 ml) y DIEA (1,0 ml), con 0,25 g (0,9 mmol) del anterior éster aminometílico según se describe en el procedimiento general A para producir el éster metílico del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 401 (M+1)⁺.

20 Se hicieron reaccionar 50 mg (0,25 mmol) del anterior ácido y 190 mg (0,5 mmol) de HBTU en una mezcla de 1,0 ml de DMF y 0,5 ml de DIEA, con 100 mg (0,75 mmol) de sulfato de 2-aminoimidazol según se describe en el procedimiento general A. Después de que la reacción se completase, se diluyó con salmuera (20 ml). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua, acetato de etilo y se secó al vacío para producir 29 mg (25%) de la [7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico como un sólido. LCMS: 467 (M+1)⁺.

Ejemplo de referencia 460

25 Se disolvieron 5,0 g (18,2 mmol) del éster metílico del ácido 2-amino-5-bromo-3-nitrobenzoico en 50 ml de NMP y se trató con 2,5 g (27,3 mmol) de CuCN, y después se calentó a reflujo hasta que se observó la desaparición del material de partida mediante TLC (EtOAc/hexanos = 1:3). Tras completarse la reacción, los contenidos de la reacción se vertieron sobre EtOAc, seguido de agua. La capa orgánica se extrajo, se secó, se evaporó y se aisló mediante una cromatografía de resolución rápida en columna (EtOAc/hexanos = gradiente de 1:9 a 3:7) para producir 1,0 g (22%) del éster metílico del ácido 2-amino-5-ciano-3-nitrobenzoico.

30 Se sintetizaron 0,28 g (50% de rendimiento global) del éster metílico del ácido 2-amino-6-ciano-3H-benzoimidazol-4-carboxílico según los procedimientos descritos para la síntesis del éster metílico del ácido 2-amino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico, comenzado a partir de 1,0 g del éster metílico del ácido 2-amino-5-ciano-3-nitrobenzoico. LCMS: 269 (M+1)⁺.

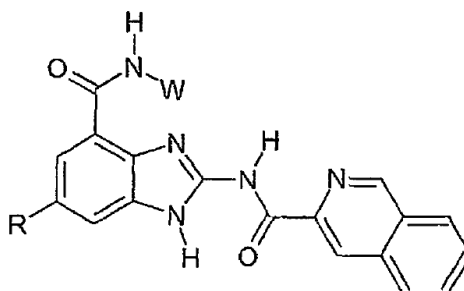
35 Se añadieron 0,28 g (1,3 mmol) del éster metílico del ácido 2-amino-6-ciano-1H-benzoimidazol-4-carboxílico a una mezcla de 0,22 g (1,3 mmol) del ácido isoquinolin-3-carboxílico monohidrato, 0,49 g (1,3 mmol) de HBTU, 3 ml de DMF y 1 ml de DIEA para producir el éster metílico del ácido 6-ciano-2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico según el procedimiento general A. LCMS: 373,0 (M+1)⁺.

Ejemplo 461

40 Se hidrolizaron 0,2 g (0,56 mmol) del éster metílico del ácido 6-ciano-2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico según el procedimiento general B para producir el ácido 2-amino-6-ciano-1H-benzoimidazol-4-carboxílico, que se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación.

45 Se reunieron 0,20 g (0,56 mmol) del ácido 6-ciano-2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico y 0,21 g (0,56 mmol) de HBTU en un matraz cargado con 3 ml de DMF y 1 ml de DIEA. Esta mezcla de reacción entonces se trató con 0,07 g (0,56 mmol) de sulfato de 2-aminoimidazol y se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado sólido resultante se filtró y se lavó con NaHCO₃ saturado. El sólido se disolvió con MeOH, se evaporó sobre gel de sílice y se aisló mediante una cromatografía de resolución rápida en columna (500 ml de DCM/20 ml de NH₃/MeOH) para producir 10 mg de la [6-ciano-4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 424,0 (M+1)⁺.

Mediante procedimientos análogos a los utilizados para preparar los ejemplos 454-461 y los que aparecen en los pertinentes esquemas anteriores, se sintetizaron los siguientes compuestos.



Ej.	W	R	LCMS (M+1) ⁺
Ej. de referencia 462	4-metansulfonilbencilo	fenilo	577
Ej. de referencia 463	4-metansulfonilbencilo	isopropilo	543
464	1H-imidazol-2-ilo	fenilo	475
Ej. de referencia 465	4-metansulfonilbencilo	furan-3-ilo	567
Ej. de referencia 466	4-metansulfonilbencilo	trifluorometilo	569
467	1H-imidazol-2-ilo	piridin-4-ilo	476
Ej. de referencia 468	4-metansulfonilbencilo	tiofen-3-ilo	583
Ej. de referencia 469	etilo	piridin-4-ilo	438
Ej. de referencia 470	ciclopentilo	piridin-4-ilo	478

5 Ejemplo de referencia 471

Se trataron 10,0 ml de HNO₃ concentrado a 0 °C con 20,0 ml de H₂SO₄ concentrado, después se añadieron 6,4 g (40 mmol) de ácido 3,5-difluorobenzoico. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche, y después se vertió en un vaso de precipitado que contenía hielo. El sólido resultante se recogió, se lavó con agua fría y se secó para producir 8,0 g (80%) de ácido 3,5-difluoro-2-nitrobenzoico. LCMS: 204 (M+1)⁺.

- 10 Se disolvieron 6,0 g (30,0 mmol) del ácido 3,5-difluoro-2-nitrobenzoico en DMF, se trató con 8,5 g (60,0 mmol) de MeI y 9,5 g (90,0 mmol) de Na₂CO₃ y se calentó a 80 °C durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y una extracción con EtOAc produjo el éster metílico del ácido 3,5-difluoro-2-nitrobenzoico. LCMS: 218 (M+1)⁺.

- 15 Se disolvieron 6,0 g (27,5 mmol) del éster metílico del ácido 3,5-difluoro-2-nitrobenzoico en DMF y se trataron con 2,9 g (30,25 mmol) de carbonato de amonio. La reacción se calentó a 60 °C durante 6 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción. El sólido producido se recogió mediante filtración y se lavó con agua para producir el éster metílico del ácido 3-amino-5-fluoro-2-nitrobenzoico. LCMS: 215 (M+1)⁺.

Se disolvieron 5,0 g (23,3 mmol) del éster metílico del ácido 3-amino-5-fluoro-2-nitrobenzoico en etanol y se trató con 2,6 g (25,6 mmol) de trietilamina y 1,8 g (25,6 mmol) de NaOEt. La reacción se calentó a 60 °C durante 0,5 h para producir el éster etílico del ácido 3-amino-5-etoxi-2-nitrobenzoico. LCMS: 255 (M+1)⁺.

- 20 Se hidrogenaron 5,0 g (19,7 mmol) del éster etílico del ácido 3-amino-5-etoxi-2-nitrobenzoico según el procedimiento general C para producir el éster etílico del ácido 2,3-diamino-5-etoxibenzoico. LCMS: 225 (M+1)⁺.

Se sometieron a 4,0 g (17,9 mmol) del éster etílico del ácido 2,3-diamino-5-etoxibenzoico a una condición de ciclación similar a la ilustrada en el intermedio A utilizando 5,7 g (53,7 mmol) de BrCN en metanol para producir el éster etílico del ácido 2-amino-6-etoxi-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 250 (M+1)⁺.

- 25 Se disolvieron 600 mg (3,0 mmol) de ácido isoquinolin-3-carboxílico y 1200 mg (3,1 mmol) de HBTU en 3,0 ml de

DMF y 0,6 ml de DIEA y se hicieron reaccionar con 500 mg (2,0 mmol) del éster etílico del ácido 2-amino-6-etoxi-1H-benzoimidazol-4-carboxílico según se describió en el procedimiento general A. Tras completarse la reacción, esta se diluyó con salmuera. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y EtOAc, y se secó al vacío para producir 500 mg (62%) del éster etílico del ácido 6-etoxi-2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 406 (M+1)⁺.

Ejemplo 472

Se hidrolizaron 0,3 g (0,74 mmol) del éster etílico del ácido 6-etoxi-2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico según el procedimiento general B para producir el ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-6-etoxi-1H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 378 (M+1)⁺.

Se disolvieron 100 mg (0,3 mmol) del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-6-etoxi-1H-benzoimidazol-4-carboxílico y 200 mg (0,53 mmol) de HBTU en 1,0 ml de DMF y 0,5 ml de DIEA, y se hizo reaccionar con 132 mg (1,0 mmol) de sulfato de 2-aminoimidazol según se describe en el procedimiento general A. Tras completarse la reacción, esta se diluyó con salmuera. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y EtOAc, y se secó al vacío para producir 30 mg (23%) de la [5-etoxi-7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 443 (M+1)⁺.

Ejemplo 473

Se calentaron 3,0 g (14,0 mmol) del éster metílico del ácido 3-amino-5-fluoro-2-nitrobenzoico en 1,6 g (15,4 mmol) de trietilamina y 2,1 g (15,4 mmol) de NaOBn/BnOH a 60 °C durante 0,5 h para producir el éster bencílico del ácido 3-amino-5-benciloxi-2-nitrobenzoico. LCMS: 380 (M+1)⁺.

Se redujeron 3,0 g (7,9 mmol) del éster bencílico del ácido 3-amino-5-benciloxi-2-nitrobenzoico con 5,4 g (23,7 mmol) de SnCl₂·2H₂O en 30 ml de etanol a 80 °C durante 3 h para producir el éster bencílico del ácido 2,3-diamino-5-benciloxibenzoico. LCMS: 350 (M+1)⁺.

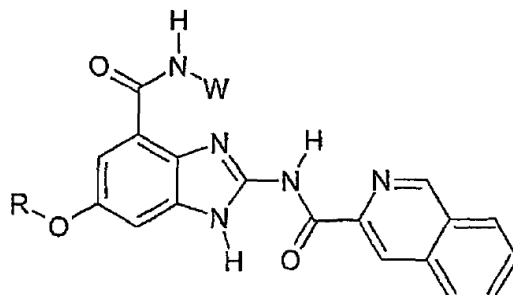
Se sometieron a 2,5 g (7,2 mmol) del éster bencílico del ácido 2,3-diamino-5-benciloxibenzoico a una condición de ciclación similar a la ilustrada en el intermedio A utilizando 2,3 g (21,6 mmol) de BrCN en metanol para producir el éster bencílico del ácido 2-amino-6-benciloxi-1H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 375 (M+1)⁺.

Se disolvieron 600 mg (3,0 mmol) de ácido isoquinolin-3-carboxílico y 1200 mg (3,1 mmol) de HBTU en 3,0 ml de DMF y 0,6 ml de DIEA y se hicieron reaccionar con 1,1 g (3,0 mmol) del éster bencílico del ácido 2-amino-6-benciloxi-1H-benzoimidazol-4-carboxílico según se describe en el procedimiento general A para producir el éster bencílico del ácido 6-benciloxi-2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 530 (M+1)⁺.

Se hidrolizaron 0,7 g (1,3 mmol) del éster bencílico del ácido 6-benciloxi-2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico según el procedimiento general B para producir el ácido 6-benciloxi-2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 440 (M+1)⁺.

Se disolvieron 300 mg (0,75 mmol) del ácido 6-benciloxi-2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico y 600 mg (1,58 mmol) de HBTU en 2,0 ml de DMF y 1,0 ml de DIEA, y se hizo reaccionar con 390 mg (3,0 mmol) de sulfato de 2-aminoimidazol según se describe en el procedimiento general A. Tras completar la reacción, esta se diluyó con salmuera. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y EtOAc, y se secó al vacío para producir 300 mg (80%) de la [5-benciloxi-7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 505 (M+1)⁺.

Mediante procedimientos análogos a los utilizados para preparar los ejemplos 471-473 y los que aparecen en los pertinentes esquemas anteriores, se sintetizaron los siguientes compuestos.



Ej.	W	R	LCMS (M+1) ⁺
474	1H-imidazol-2-ilo	metilo	429
Ej. de referencia 475	4-metansulfonilbencilo	metilo	531
476	1H-imidazol-2-ilo	propilo	457
477	1H-imidazol-2-ilo	isopropilo	457
478	1H-imidazol-2-ilo	butilo	471

Ejemplo de referencia 479

5 Una disolución de 2,65 ml (52,0 mmol) de bromo en 10 ml de ácido acético se añadió gota a gota a lo largo de 15 minutos a una disolución de 8,89 g (52,0 mmol) de ácido 2-amino-4-clorobenzoico en 60 ml de ácido acético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se vertió en 500 gramos de hielo. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua fría y se secó para producir 11,2 g (85%) del ácido 2-amino-5-bromo-4-clorobenzoico. LCMS: 251 (M+1)⁺.

10 Se calentaron 7,5 g (30 mmol) del ácido 2-amino-5-bromo-4-clorobenzoico a reflujo con 18 ml de clorofornio de etilo durante 6 h, y se calentó de nuevo a reflujo durante 3 h más tras la adición de 18 ml de cloruro de acetilo. El sólido se recogió y se lavó con hexanos para producir 5,8 g (70%) de anhídrido 5-bromo-4-cloroisatoico. LCMS: 277 (M+1)⁺.

15 Se suspendieron 5,4 g (20 mmol) de anhídrido 5-bromo-4-cloroisatoico en 20 ml de H₂SO₄ concentrado a -10 °C y se enfrió hasta -20 °C. Se disolvieron 2,1 g (21 mmol) de nitrato de potasio en 6 ml de ácido sulfúrico y se enfrió hasta 0 °C, y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción después se agitó a -10 °C durante 15 min y se calentó hasta la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió sobre un vaso de precipitado que contenía hielo. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua fría y se secó para producir 3,2 g (50%) de anhídrido 5-bromo-4-cloro-3-nitroisatoico. LCMS: 323 (M+1)⁺.

20 Se disolvieron 2,0 g (6,2 mmol) del anhídrido 5-bromo-4-cloro-3-nitroisatoico en metanol y se trató con 2,02 g (37,4 mmol) de NeOMe. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 h para producir el ácido 2-amino-5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzoico. LCMS: 292 (M+1)⁺.

Se hidrogenaron 1,5 g (5,15 mmol) del ácido 2-amino-5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzoico según el procedimiento general C para producir el ácido 2,3-diamino-4-metoxibenzoico. LCMS: 183 (M+1)⁺.

25 Se sometieron 0,9 g (4,9 mmol) del ácido 2,3-diamino-4-metoxibenzoico a una condición de ciclación similar a la ilustrada en el intermedio A utilizando 2,6 g (24,5 mmol) de BrCN en metanol para producir el ácido 2-amino-7-metoxi-1H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 208 (M+1)⁺.

Se calentaron 1,0 g (4,8 mmol) del ácido 2-amino-7-metoxi-1H-benzoimidazol-4-carboxílico a reflujo en metanol y HCl/éter para producir el éster metílico del ácido 2-amino-7-metoxi-1H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 222 (M+1)⁺.

30 Se disolvieron 300 mg (1,5 mmol) del ácido isoquinolin-3-carboxílico y 570 mg (1,50 mmol) de HBTU en 1,0 ml de DMF y 4,8 ml de DIEA, y se hizo reaccionar con 110 mg (0,5 mmol) del éster metílico del ácido 2-amino-7-metoxi-1H-benzoimidazol-4-carboxílico según se describe en el procedimiento general A. Tras completarse la reacción, esta se diluyó con salmuera. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y EtOAc, y se secó al vacío para producir 70 mg (37%) del éster metílico del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-7-metoxi-3H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 378 (M+1)⁺.

35 Ejemplo de referencia 480

Se hidrolizaron 0,06 g (0,16 mmol) del éster metílico del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-7-metoxi-3H-benzoimidazol-4-carboxílico según el procedimiento general B para producir 0,05 g (0,14 mmol, 87%) del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-7-metoxi-3H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 363 (M+1)⁺.

40 Se disolvieron 33 mg (0,1 mmol) del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-7-metoxi-1H-benzoimidazol-4-carboxílico y 100 mg (0,25 mmol) de HBTU en 1,0 ml de DMF y 0,4 ml de DIEA, y se hizo reaccionar con 32 mg (0,15 mmol) de hidrocloreuro de 4-metansulfonilbencilamina según se describe en el procedimiento general A. Tras completarse la reacción, esta se diluyó con salmuera. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y EtOAc, y se secó al vacío para

producir 14 mg (26%) de la [7-(4-metansulfonilbencilcarbamoil)-4-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 530 (M+1)⁺.

Ejemplo de referencia 481

5 Se trataron lentamente 5,0 ml de HNO₃ concentrado a 0 °C con 10,0 ml de H₂SO₄ concentrado, y después con 3,2 g (20 mmol) de ácido 2,6-difluorobenzoico. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en un vaso de precipitado que contenía hielo. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua fría y se secó para producir 4,0 g (80%) del ácido 2,6-difluoro-3-nitrobenzoico como un sólido blanco. LCMS: 204 (M+1)⁺.

10 Se agitaron 2,0 g (9,9 mmol) del ácido 2,6-difluoro-3-nitrobenzoico en metanol y 3,0 g (30,0 mmol) de acetato de amonio a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se evaporó y se añadió una disolución de HCl diluida. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua para producir el ácido 2-amino-6-fluoro-3-nitrobenzoico. LCMS: 201 (M+1)⁺.

15 Se calentaron 1,8 g (9,0 mmol) del ácido 2-amino-6-fluoro-3-nitrobenzoico en metanol y 2,9 g (54 mmol) de NaOMe a 90 °C durante la noche para producir 1,6 g (7,5 mmol, 83%) del ácido 2-amino-6-metoxi-3-nitrobenzoico. LCMS: 213 (M+1)⁺.

Se hidrogenaron 1,0 g (4,7 mmol) del ácido 2-amino-6-metoxi-3-nitrobenzoico según el procedimiento general C para producir el ácido 2,3-diamino-6-metoxibenzoico. LCMS: 183 (M+1)⁺.

20 Se sometieron 0,8 g (4,4 mmol) del ácido 2,3-diamino-6-metoxibenzoico a una condición de ciclación similar a la ilustrada en el intermedio A utilizando 0,7 g (6,6 mmol) de BrCN en metanol para producir el ácido 2-amino-5-metoxi-1H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 208 (M+1)⁺.

Se calentaron 0,9 g (4,3 mmol) del ácido 2-amino-5-metoxi-1H-benzoimidazol-4-carboxílico a reflujo en metanol y HCl/éter para producir el éster metílico del ácido 2-amino-5-metoxi-1H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 222 (M+1)⁺.

25 Se disolvieron 400 mg (2,0 mmol) del ácido isoquinolin-3-carboxílico y 800 mg (2,1 mmol) de HBTU en 2,0 ml de DMF y 1,3 ml de DIEA y se trataron con 300 mg (1,5 mmol) del éster metílico del ácido 2-amino-5-metoxi-1H-benzoimidazol-4-carboxílico según se describe en el procedimiento general A. Tras completarse la reacción, esta se diluyó con salmuera. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y EtOAc, y se secó al vacío para producir 160 mg (28%) del éster metílico del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-5-metoxi-3H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 377 (M+1)⁺.

30 Ejemplo 482

Se hidrolizaron 0,14 g (0,38 mmol) del éster metílico del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-5-metoxi-3H-benzoimidazol-4-carboxílico según el procedimiento general B para producir 0,12 g (0,33 mmol, 87%) del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-5-metoxi-3H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 363 (M+1)⁺.

35 Se disolvieron 66 mg (0,18 mmol) del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-5-metoxi-3H-benzoimidazol-4-carboxílico y 200 mg (0,53 mmol) de HBTU en 1,0 ml de DMF y 0,5 ml de DIEA, y se trató con 132 mg (1,0 mmol) de sulfato de 2-aminoimidazol según se describe en el procedimiento general A. Tras completarse la reacción, esta se diluyó con salmuera. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y EtOAc, y se secó al vacío para producir 26 mg (34%) de la [7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-6-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 428 (M+1)⁺.

40 Ejemplo de referencia 483

45 Se disolvieron 33 mg (0,1 mmol) del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-5-metoxi-1H-benzoimidazol-4-carboxílico y 100 mg (0,25 mmol) de HBTU en 1,0 ml de DMF y 0,4 ml de DIEA, y se trató con 32 mg (0,15 mmol) de hidrocloreuro de 4-metansulfonilbencilamina según se describe en el procedimiento general A. Tras completarse la reacción, esta se diluyó con salmuera. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y EtOAc, y se secó al vacío para producir 25 mg (47%) de la [7-(4-metansulfonilbencilcarbamoil)-6-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 530 (M+1)⁺.

Ejemplo 484

50 Se calentaron 2,0 g (8,44 mmol) del ácido 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico a reflujo en metanol y HCl/éter para producir 2,1 g (8,40 mmol, 99%) del éster metílico del ácido 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 252 (M+1)⁺.

Se calentaron 1,8 g (6,26 mmol) del éster metílico del ácido 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico y 3,3 g (37,6 mmol) de MnO₂ en tolueno/dioxano/THF a reflujo durante la noche. Después de una filtración por gravedad, el filtrado caliente se evaporó para producir 0,4 g (1,62 mmol, 26%) del éster metílico del ácido 6,7-dimetoxiisoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 248 (M+1)⁺.

- 5 Se hidrolizaron 0,4 g (1,62 mmol) del éster metílico del ácido 6,7-dimetoxiisoquinolin-3-carboxílico según el procedimiento general B para producir 0,38 g (1,60 mmol, 98%) del ácido 6,7-dimetoxiisoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 234 (M+1)⁺.

- 10 Se disolvieron 235 mg (1,0 mmol) del ácido 6,7-dimetoxiisoquinolin-3-carboxílico y 400 mg (1,0 mmol) de HBTU en 1,5 ml de DMF y 0,5 ml de DIEA, y se trató con 249 mg (1,0 mmol) de éster etílico del ácido 2-amino-6-etoxi-1H-benzoimidazol-4-carboxílico (preparado en el ejemplo 471) según se describe en el procedimiento general A. Tras completarse la reacción, esta se diluyó con salmuera. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y EtOAc, y se secó al vacío para producir 290 mg (0,063 mmol, 63%) del éster etílico del ácido 2-[(6,7-dimetoxiisoquinolin-3-carbonil)amino]-6-etoxi-1H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 465 (M+1)⁺.

- 15 Este éster etílico del ácido 2-[(6,7-dimetoxiisoquinolin-3-carbonil)amino]-6-etoxi-1H-benzoimidazol-4-carboxílico se hidrolizó según el procedimiento general B para producir el ácido 2-[(6,7-dimetoxiisoquinolin-3-carbonil)amino]-6-etoxi-1H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 437 (M+1)⁺.

- 20 Se disolvieron 100 mg (0,25 mmol) del ácido 2-[(6,7-dimetoxiisoquinolin-3-carbonil)amino]-6-etoxi-1H-benzoimidazol-4-carboxílico y 200 mg (0,53 mmol) de HBTU en 1,0 ml de DMF y 0,5 ml de DIEA, y se trató con 200 mg (1,5 mmol) de sulfato de 2-aminoimidazol según se describe en el procedimiento general A. Tras completarse la reacción, esta se diluyó con salmuera. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y EtOAc, y se secó al vacío para producir 60 mg (47%) de la [5-etoxi-7-(1H-benzoimidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 502 (M+1)⁺.

Ejemplo de referencia 485

- 25 Se trataron lentamente 5,0 ml de HNO₃ concentrado a 0 °C con 10,0 ml de H₂SO₄ concentrado, y después con 3,52 g (20 mmol) de ácido 3,4,5-trifluorobenzoico. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en un vaso de precipitado que contenía hielo. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua fría y se secó para producir 3,4 g (16,0 mmol, 80%) del ácido 2-nitro-3,4,5-trifluorobenzoico. LCMS: 222 (M+1)⁺.

- 30 Se trataron 1,4 g (6,3 mmol) del ácido 2-nitro-3,4,5-trifluorobenzoico con hidróxido de amonio para producir el ácido 3-amino-4,5-difluoro-2-nitrobenzoico. LCMS: 219 (M+1)⁺. Se calentaron 1,2 g (5,5 mmol) del ácido 3-amino-4,5-difluoro-2-nitrobenzoico con un exceso de NaOEt al 21% en etanol a 90 °C durante 6 h para producir el ácido 3-amino-5-etoxi-4-fluoro-2-nitrobenzoico. LCMS: 245 (M+1)⁺.

Se hidrogenaron 1,0 g (4,1 mmol) del ácido 3-amino-5-etoxi-4-fluoro-2-nitrobenzoico según el procedimiento general C para producir el ácido 2,3-diamino-5-etoxi-4-fluorobenzoico. LCMS: 215 (M+1)⁺.

- 35 Se sometieron 0,8 g (3,7 mmol) del ácido 2,3-diamino-5-etoxi-4-fluorobenzoico a una condición de ciclación similar a la ilustrada en el intermedio A utilizando 1,2 g (11,2 mmol) de BrCN en metanol para producir el ácido 2-amino-6-etoxi-7-fluoro-1H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 240 (M+1)⁺.

- 40 Se calentaron 0,8 g (3,3 mmol) del ácido 2-amino-6-etoxi-7-fluoro-1H-benzoimidazol-4-carboxílico a reflujo en metanol y HCl/éter para producir el éster metílico del ácido 2-amino-6-etoxi-7-fluoro-1H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 254 (M+1)⁺.

- 45 Se disolvieron 0,3 g (1,5 mmol) del ácido isoquinolin-3-carboxílico y 0,6 g (1,6 mmol) de HBTU en 3,0 ml de DMF y 0,6 ml de DIEA y se trató con 0,25 g (1,0 mmol) del éster metílico del ácido 2-amino-6-etoxi-7-fluoro-1H-benzoimidazol-4-carboxílico según se describe en el procedimiento general A para producir 0,18 g (0,44 mmol, 44%) del éster metílico del ácido 6-etoxi-7-fluoro-2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 409 (M+1)⁺.

Se hidrolizaron 0,17 g (0,42 mmol) del éster metílico del ácido 6-etoxi-7-fluoro-2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico según el procedimiento general B para producir 0,16 g (0,41 mmol, 98%) del ácido 6-etoxi-7-fluoro-2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 395 (M+1)⁺.

- 50 Se disolvieron 30 mg (0,08 mmol) del ácido 6-etoxi-7-fluoro-2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico y 100 mg (0,25 mmol) de HBTU en 1,0 ml de DMF y 0,3 ml de DIEA y se trató con 30 mg (0,14 mmol) de hidrocloreuro de 4-metansulfonilbencilamina según se describe en el procedimiento general A. Tras completarse la reacción, esta se diluyó con salmuera. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y EtOAc, y se secó al vacío para

producir 19 mg (45%) de la [5-etoxi-4-fluoro-7-(4-metansulfonilbencilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 562 (M+1)⁺.

Ejemplo 486

5 Se disolvieron 60 mg (0,15 mmol) del ácido 6-etoxi-7-fluoro-2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico (del ejemplo 485) y 100 mg (0,25 mmol) de HBTU en 1,0 ml de DMF y 0,2 ml de DIEA, y se trató con 50 mg (0,5 mmol) de sulfato de 2-aminoimidazol según se describe en el procedimiento general A. Tras completarse la reacción, esta se diluyó con salmuera. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y EtOAc, y se secó al vacío para producir 32 mg (46%) de la [5-etoxi-4-fluoro-7-(1H-imidazo-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 460 (M+1)⁺.

10 Ejemplo 487

Se trataron lentamente 5,0 ml de HNO₃ concentrado a 0 °C con 10,0 ml de H₂SO₄ concentrado, y después con 4,12 g (20 mmol) de ácido 3-metoxi-2,4,5-trifluorobenzoico. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en un vaso de precipitado que contenía hielo. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua fría y se secó para producir 4,0 g (16 mmol, 80%) del ácido 3-metoxi-6-nitro-2,4,5-trifluorobenzoico. LCMS: 252 (M+1)⁺.

Se trataron 2,0 g (8 mmol) del ácido 3-metoxi-6-nitro-2,4,5-trifluorobenzoico con hidróxido de amonio para producir 1,6 g (6,45 mmol) del ácido 3-amino-4,6-difluoro-5-metoxi-2-nitrobenzoico. LCMS: 249 (M+1)⁺.

Se hidrogenaron 1,6 g (6,45 mmol) del ácido 3-amino-4,6-difluoro-5-metoxi-2-nitrobenzoico según el procedimiento general C para producir el ácido 2,3-diamino-4,6-difluoro-5-metoxibenzoico. LCMS: 219 (M+1)⁺.

20 Se sometieron 1,2 g (5,5 mmol) del ácido 2,3-diamino-4,6-difluoro-5-metoxibenzoico a una condición de ciclación similar a la ilustrada en el intermedio A utilizando 1,7 g (16,5 mmol) de BrCN en metanol para producir el ácido 2-amino-5,7-difluoro-6-metoxi-1H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 244 (M+1)⁺.

25 Se calentaron 1,0 g (4,1 mmol) del ácido 2-amino-5,7-difluoro-6-metoxi-1H-benzoimidazol-4-carboxílico a reflujo en metanol y HCl/éter para producir 0,9 g (3,6 mmol, 88%) del éster metílico del ácido 2-amino-5,7-difluoro-6-metoxi-1H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 258 (M+1)⁺.

30 Se disolvieron 0,4 g (2,0 mmol) del ácido isoquinolin-3-carboxílico y 800 mg (2,1 mmol) de HBTU en 3,0 ml de DMF y 0,6 ml de DIEA y se trató con 0,35 g (1,5 mmol) del éster metílico del ácido 2-amino-5,7-difluoro-6-metoxi-1H-benzoimidazol-4-carboxílico según se describe en el procedimiento general A para producir 0,3 g (0,73 mmol, 49%) del éster metílico del ácido 5,7-difluoro-2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-6-metoxi-3H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 413 (M+1)⁺.

Se hidrolizaron 0,21 g (0,5 mmol) del éster metílico del ácido 5,7-difluoro-2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-6-metoxi-3H-benzoimidazol-4-carboxílico según el procedimiento general B para producir 0,20 g (0,5 mmol, 100%) del ácido 5,7-difluoro-2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-6-metoxi-3H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 399 (M+1)⁺.

35 Se disolvieron 60 mg (0,15 mmol) del anterior ácido 5,7-difluoro-2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-6-metoxi-3H-benzoimidazol-4-carboxílico y 100 mg (0,25 mmol) de HBTU en 1,0 ml de DMF y 0,5 ml de DIEA y se trató con 68 mg (0,5 mmol) de sulfato de 2-aminoimidazol según se describe en el procedimiento general A. Tras completarse la reacción, esta se diluyó con salmuera. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y EtOAc, y se secó al vacío para producir 24 mg (35%) de la [4,6-difluoro-7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-5-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 464 (M+1)⁺.

40 Ejemplo de referencia 488

Una mezcla de 2,01 g (10 mmol) del éster metílico del ácido 2-hidroxi-3-nitrobenzoico, 0,8 g de paladio (al 10% en peso sobre polvo de carbono) y 30 ml de metanol, se hidrogenó a 275,79 kPa durante la noche. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite. La evaporación de los disolventes al vacío produjo el éster metílico del ácido 3-amino-2-hidroxibenzoico. LCMS: 168 (M+1)⁺.

45 Una mezcla de 913 mg (5,46 mmol) del éster metílico del ácido 3-amino-2-hidroxibenzoico, 894 mg (8,19 mmol) de bromuro de cianógeno, 14,4 ml de etanol y 1,6 ml de agua se calentó a reflujo durante 1 h. El etanol se evaporó a presión reducida y se añadieron 20 ml de Na₂CO₃ 2 N acuoso al residuo. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua. El producto remanente se trató con metanol y el filtrado soluble que contenía el producto se evaporó al vacío para producir 797 mg (4,15 mmol, 76%) del éster metílico del ácido 2-aminobenzooxazol-7-carboxílico. LCMS: 193 (M+1)⁺.

50

5 Se preparó el éster metílico del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]benzooxazol-7-carboxílico según el procedimiento general A utilizando 1,052 g (5,5 mmol) de ácido isoquinolin-3-carboxílico hidrato, 797 mg (4,15 mmol) del éster metílico del ácido 2-aminobenzooxazol-7-carboxílico, 2,09 g (5,5 mmol) de HBTU, 1,58 ml (9 mmol) de DIEA y 14 ml de DMF agitando a 90 °C durante 3 h. Se obtuvo 684 mg (1,97 mmol, 48%) del producto. LCMS: 348 (M+1)⁺.

Se sintetizó el ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]benzooxazol-7-carboxílico según el procedimiento general B utilizando 417 mg (1,2 mmol) del éster metílico del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]benzooxazol-7-carboxílico, 2,4 ml de LiOH 2 N acuoso, 12 ml de THF y 3 ml de metanol a 40 °C durante 4 h. Se obtuvieron 141 mg (0,423 mmol, 35%) del producto. LCMS: 334 (M+1)⁺.

10 Se sintetizó la [7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)benzooxazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico según el procedimiento general A utilizando 137 mg (0,411 mmol) del ácido 2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]benzooxazol-7-carboxílico, 111 mg (0,822 mmol) de sulfato de 2-aminoimidazol, 171 mg (0,45 mmol) de HBTU, 0,29 ml (1,65 mol) de DIEA y 2 ml de DMF agitando a 90 °C durante 2 h. Se obtuvieron 98,9 mg (0,248 mmol, 60%) del producto. LCMS: 399 (M+1)⁺.

15 Ejemplo 489

Se trataron lentamente 10,0 ml de HNO₃ concentrado a 0 °C con 20,0 ml de H₂SO₄ concentrado, y después con 7,6 g (40 mmol) del éster etílico del ácido 3,5-difluorobenzoico. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Esta mezcla se vertió en un vaso de precipitado que contenía hielo. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua fría y se evaporó para producir 7,4 g (32 mmol, 80%) del éster etílico del ácido 3,5-difluoro-2-nitrobenzoico. LCMS: 232 (M+1)⁺.

Se calentaron 4,64 g (20 mmol) del éster etílico del ácido 3,5-difluoro-2-nitrobenzoico en DMF y 2,1 g (22 mmol) de carbonato de amonio a 60 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se trató con agua. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua para producir 3,4 g (15,0 mmol, 75%) del éster etílico del ácido 3-amino-5-fluoro-2-nitrobenzoico. LCMS: 229 (M+1)⁺.

25 Se calentaron 2,31 g (10 mmol) del éster etílico del ácido 3-amino-5-fluoro-2-nitrobenzoico en DMF, 1,1 g (11 mmol) de trietilamina y 1,4 g (16 mmol) de NaSEt a 80 °C durante 6 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, una extracción con EtOAc proporcionó el éster etílico del ácido 3-amino-5-etilsulfanil-2-nitrobenzoico. LCMS: 271 (M+1)⁺.

30 Se redujeron 1,5 g (5,5 mmol) del éster etílico del ácido 3-amino-5-etilsulfanil-2-nitrobenzoico con 2,9 g (16,6 mmol) de Na₂S₂O₄ en 28 ml de etanol/acetato de etilo/agua (3:3:1) a 80 °C durante 3 h para producir el éster etílico del ácido 2,3-diamino-5-etilsulfanilbenzoico. LCMS: 241 (M+1)⁺.

Se sometieron a 0,9 g (3,75 mmol) del éster etílico del ácido 2,3-diamino-5-etilsulfanilbenzoico a una condición de ciclación similar a la ilustrada en el intermedio A utilizando 1,2 g (11,3 mmol) de BrCN en metanol para producir 0,9 g (3,4 mmol, 90%) del éster etílico del ácido 2-amino-6-etilsulfanil-1H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 266 (M+1)⁺.

35 Se disolvieron 0,4 g (2,0 mmol) del ácido isoquinolin-3-carboxílico y 800 mg (2,1 mmol) de HBTU en 3,0 ml de DMF y 0,6 ml de DIEA y se trató con 0,26 g (1,0 mmol) del éster etílico del ácido 2-amino-6-etilsulfanil-1H-benzoimidazol-4-carboxílico según se describe en el procedimiento general A para producir 0,35 g (0,83 mmol, 83%) del éster etílico del ácido 6-etilsulfanil-2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 421 (M+1)⁺.

40 Se hidrolizaron 0,34 g (0,81 mmol) del éster etílico del ácido 6-etilsulfanil-2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico según el procedimiento general B para producir 0,30 g (0,77 mmol, 95%) del ácido 6-etilsulfanil-2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico. LCMS: 393 (M+1)⁺.

45 Se disolvieron 80 mg (0,2 mmol) del ácido 6-etilsulfanil-2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico y 300 mg (0,76 mmol) de HBTU en 1,0 ml de DMF y 0,5 ml de DIEA y se trató con 132 mg (1,0 mmol) de sulfato de 2-aminoimidazol según se describe en el procedimiento general A. Tras completarse la reacción, esta se diluyó con salmuera. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y EtOAc, y se secó al vacío para producir 66 mg (71%) de la [5-etilsulfanil-7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 458 (M+1)⁺.

Ejemplo 490

50 Se sintetizó la [5-butilsulfanil-7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico (15 mg) mediante procedimientos análogos a los utilizados para preparar el ejemplo 489, con la excepción de que se utilizó NaS(CH₂)₃CH₃ en lugar de NaSEt.

Ejemplo 491

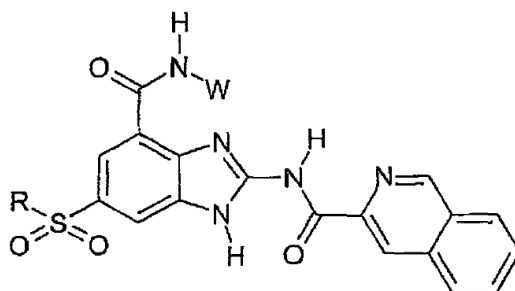
Se agitaron 0,26 g (1,0 mmol) del éster etílico del ácido 2-amino-6-etilsulfonil-1H-benzimidazol-4-carboxílico (véase el ejemplo 489) en DCM con 0,35 g (2,0 mmol) de MCPBA y 0,34 g (4,0 mmol) de NaHCO₃ a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se trató con una disolución de Na₂S₂O₃ y se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. Una extracción con EtOAc, seguido de un lavado con una disolución de NaOH diluida y salmuera, y una evaporación del disolvente produjo 0,28 g (0,94 mmol, 94%) del éster etílico del ácido 2-amino-6-etilsulfonil-1H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 298 (M+1)⁺.

Se disolvieron 0,30 g (1,5 mmol) del ácido isoquinolin-3-carboxílico y 800 mg (2,1 mmol) de HBTU en 3,0 ml de DMF y 0,6 ml de DIEA y se trató con 0,28 g (0,94 mmol) del éster etílico del ácido 2-amino-6-etilsulfonil-1H-benzimidazol-4-carboxílico según se describe en el procedimiento general A para producir el éster etílico del ácido 6-etilsulfonil-2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 453 (M+1)⁺.

Se hidrolizaron 0,36 g (0,79 mmol) del éster etílico del ácido 6-etilsulfonil-2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico según el procedimiento general B para producir 0,30 g (0,71 mmol, 90%) del ácido 6-etilsulfonil-2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico. LCMS: 425 (M+1)⁺.

Se disolvieron 62 mg (0,15 mmol) del ácido 6-etilsulfonil-2-[(isoquinolin-3-carbonil)amino]-3H-benzimidazol-4-carboxílico y 200 mg (0,53 mmol) de HBTU en 1,0 ml de DMF y 0,5 ml de DIEA y se trató con 132 mg (1,0 mmol) de sulfato de 2-aminoimidazol según se describe en el procedimiento general A. Tras completarse la reacción, esta se diluyó con salmuera (10 ml). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y EtOAc, y se secó al vacío para producir 36 mg (57%) de la [5-etansulfonil-7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 490 (M+1)⁺.

Mediante procedimientos análogos a los utilizados para preparar el ejemplo 491 y los que aparecen en los pertinentes esquemas anteriores, se sintetizaron los siguientes compuestos.



Ej.	W	R	LCMS (M+1) ⁺
492	1H-imidazol-2-ilo	metilo	477
493	1H-imidazol-2-ilo	fenilo	539
494	1H-imidazol-2-ilo	butilo	519

25

Ejemplo de referencia 495

Una disolución de 1,53 g (10 mmol) de 3-nitrobencen-1,2-diamina en 20 ml de metanol se trató con 1,3 g (12,5 mmol) de BrCN, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,0 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se concentró y el residuo se lavó con una disolución de NaHCO₃ saturada. El sólido se recogió, se lavó con agua y se secó para producir 1H-benzimidazol-4-nitro-2-amina. LCMS: 179 (M+1)⁺.

Se disolvieron 1,6 g (8 mmol) del ácido isoquinolin-3-carboxílico y HBTU en DMF y DIEA y se trató con 1,4 g (8 mmol) de 1H-benzimidazol-4-nitro-2-amina según se describe en el procedimiento general A para producir 1,9 g (6 mmol, 75%) de la (1H-benzimidazol-4-nitro-2-il)amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 335 (M+1)⁺.

Se hidrogenaron 1,6 g (6 mmol) de la (1H-benzimidazol-4-nitro-2-il)amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico según

el procedimiento general C para producir 0,9 g (3 mmol, 50%) de la (4-amino-1H-benzimidazol-2-il)amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 305 (M+1)⁺.

5 Se disolvieron 66 mg (0,2 mmol) de la (4-amino-1H-benzimidazol-2-il)amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico en piridina (0,6 ml). A esta disolución en agitación a 0 °C se le añadieron 0,2 mmol de cloruro de fenilsulfonilo en 0,2 ml de DCM en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió salmuera (5 ml) y se agitó durante 10 min. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua (3 x 2 ml) y EtOAc (3 x 3 ml) y se secó para producir 46 mg (52%) de la (7-bencensulfonilamino-1H-benzimidazol-2-il)amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 444 (M+1)⁺.

Ejemplo de referencia 496

10 Se trataron 0,10 g (0,30 mmol) de la (4-amino-1H-benzimidazol-2-il)amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico en 2 ml de piridina con 0,06 ml (0,75 mmol) de cloruro de metansulfonilo y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. Después de este tiempo, esta mezcla de reacción bruta se trató con 0,10 ml de hidrazina monohidrato y se calentó a 60 °C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el sólido resultante, la (4-metansulfonilamino-1H-benzimidazol-2-il)amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico, se recogió mediante filtración y no requirió más purificación. LCMS: 382,9 (M+1)⁺.

Ejemplo de referencia 497

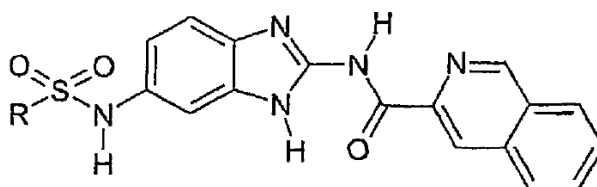
20 Se disolvieron 7,6 g (50 mmol) de 4-nitro-orto-fenilendiamina en 100 ml de etanol y 20 ml de H₂O. Se añadieron 7,9 g (75 mmol) de BrCN en una porción a esta disolución en agitación, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1,0 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró hasta 20 ml, después se neutralizó con una disolución de NaHCO₃ saturada hasta pH de aproximadamente 8, y el sólido resultante, 5-nitro-1H-benzimidazol-2-ilamina, recogido mediante filtración, se utilizó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

25 Se sintetizó la (5-nitro-1H-benzimidazol-2-il)amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico a partir de 3,5 g (20 mmol) del ácido isoquinolin-3-carboxílico monohidrato, 7,6 g (20 mmol) de HBTU y 3,56 g (20 mmol) de la 5-nitro-1H-benzimidazol-2-ilamina descrita anteriormente, según se describe en el procedimiento general A. Una porción de 0,50 g (1,5 mmol) de esta (5-nitro-1H-benzimidazol-2-il)amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico después se hidrogenó según el procedimiento general C para producir la (5-amino-1H-benzimidazol-2-il)amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico. LCMS: 304 (M+1)⁺.

Ejemplo de referencia 498

30 Se trataron 0,10 ml (0,30 mmol) de la (5-amino-1H-benzimidazol-2-il)amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico en 2 ml de piridina con 0,06 ml (0,75 mmol) de cloruro de metansulfonilo y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. Después de este tiempo, esta mezcla de reacción bruta se trató con 0,10 ml de hidrazina monohidrato y se calentó a 60 °C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el sólido resultante, (5-metansulfonilamino-1H-benzimidazol-2-il)amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico, se recogió mediante filtración y no requirió más purificación. LCMS: 382 (M+1)⁺. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,49 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,30 (t, 2H), 7,94-7,87 (m, 2H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 2,89 (s, 3H) ppm.

Mediante procedimientos análogos a los utilizados para preparar el ejemplo 498 y los que aparecen en los pertinentes esquemas anteriores, se sintetizaron los siguientes compuestos.



Ej.	R	LCMS (M+1) ⁺
Ej. de referencia 499	4-bifenilo	521
Ej. de referencia 500	propilo	411

Ej. de referencia 501	isopropilo	411
-----------------------	------------	-----

Ensayo biológico

Se utilizaron los siguientes procedimientos de ensayo para identificar y evaluar los compuestos de fórmula (I) que son eficaces para reducir la actividad proteolítica de BACE.

5 Ensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescente (FRET) de BACE

En el siguiente ensayo se midió la actividad proteolítica de BACE observando la escisión de un grupo fluorescente de un sustrato peptídico que contiene un donante fluorescente de rodamina y un aceptor extintor.

10 La actividad inhibitora de los compuestos de fórmula (I) se compara con un inhibidor control derivado de estatina STA200 (KTEEISEVN(estatina)VAEF-OH, MP Biomedical, nº de catálogo STA-200). La reacción de escisión se produce cuando se añade un sustrato de BACE-1 (rodamina-EVNLDAEFK-extintor, Invitrogen, nº de catálogo P2947) a una mezcla de reacción que contiene BACE-1 y se deja que se desarrolle durante una hora. Se controla la fluorescencia, utilizada como marcador de la actividad BACE, utilizando unas longitudes de onda de excitación de 540 nm y de emisión de 585 nm (Envision, Perkin Elmer).

15 Una reacción de ensayo típica contiene BACE en tampón de ensayo (acetato de sodio 50 mM, pH 4-4,5, CHAPS (3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propansulfonato) al 0,0125%, Triton X-100 al 0,0125%, EDTA al 0,006%) que se preincuba durante 30 minutos con el compuesto de ensayo en DMSO al 7,5%. La reacción se inicia con la adición del sustrato de BACE-1 en tampón de ensayo y se deja que se desarrolle durante una hora a temperatura ambiente. Los ensayos se realizan en placas de microvaloración de 384 pocillos negras y se realiza un barrido a temperatura ambiente utilizando unas longitudes de onda de excitación de 540 nm y de emisión de 585 nm.

20 La actividad de un compuesto de ensayo se indica como la CI_{50} . Los compuestos en los ejemplos 1-501 inhiben la actividad proteolítica de BACE en el ensayo FRET con una CI_{50} menor que 30 μ M.

Procedimiento de ensayo basado en células y $A\beta$

25 En el siguiente ensayo se mide la actividad proteolítica de BACE en células expuestas a concentraciones variables de un compuesto de interés, observando la cantidad de $A\beta_{1-40}$ segregado de células HEK293 (línea de células epiteliales de riñón embrionario humano) que expresan de forma estable la proteína APP95 humana de tipo salvaje (células HEK-APPwt).

30 Las células HEK-APPwt se cultivaron en DMEM con alto contenido en glucosa (medio de Eagle modificado de Dulbecco) con 4500 mg de glucosa/L, L-glutamina, $NaHCO_3$, HCl piridoxina, HEPES (ácido 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazin-etansulfónico) 10 mM (pH 7,4), NEAA (aminoácidos no esenciales) 0,1 mM (GIBCO nº de catálogo 11140-050), suero bovino fetal al 10% e higromicina 250 μ g/ml en matraces T-225 a 37 °C con control de CO_2 y de humedad.

35 Los compuestos de ensayo se prepararon inicialmente en DMSO y se diluyeron con medio DMEM que contenía FBS (suero bovino fetal) al 2% y Tween 20 al 0,05%. Se prepararon diez disoluciones de compuestos patrón que tenían un intervalo de concentraciones. Las disoluciones de compuestos patrón se utilizaron para determinar la CE_{50} del compuesto de ensayo. El intervalo de concentraciones elegido puede depender de la potencia predecida del compuesto.

Para preparar las células para el ensayo, un matraz que contenía células HEK-APPwt se tripsinizó brevemente (1 ml de tripsina), y cuando las células se desprendieron se añadieron 4 ml de FBS al 10%-DMEM al matraz. Las células desprendidas se centrifugaron a 900 rpm durante 5 min para formar un sedimento.

40 El sedimento de células HEK-APPwt se resuspendió con 10 ml de medio DMEM que contenía FBS al 2%. Se añadieron 80 μ l de la suspensión celular a cada pocillo de un placa de cultivo celular de 96 pocillos para obtener 100.000 células/pocillo. Se añadieron 10 μ l de una disolución de un compuesto patrón a cada pocillo de la placa de cultivo celular de 96 pocillos, seguido de 10 μ l de disolución de azul Alamar. Las células se incubaron a temperatura ambiente durante 1 h, seguido de una incubación de cinco horas en el incubador de CO_2 a 37 °C.

45 Al final de la incubación, las placas se retiraron del incubador, y el sobrenadante se recogió. Se midió la concentración de $A\beta_{1-40}$ en el medio utilizando un kit de ELISA de $A\beta_{1-40}$ del mercado (IBL, Japón). Brevemente, las placas de ELISA se revistieron con anticuerpo monoclonal IgG de ratón anti- $A\beta_{1-40}$ humano. Se empleó un anticuerpo monoclonal IgG de ratón anti- $A\beta_{11-28}$ humano conjugado con la enzima peroxidasa de rábano para la detección. El sobrenadante del cultivo celular se diluyó en 1:4 veces con tampón de EIA + inhibidor de proteasa (tampón que

contiene inhibidor de proteasa (1 ml de PI/30 ml de tampón A). Se añadió una parte alícuota de 100 μ l del sobrenadante diluido a cada pocillo de la placa de ELISA y se incubó durante 6 h a 4 °C. La placa de ELISA se lavó 8 veces con disolución salina tamponada con fosfato (PBS) que contenía Tween 20 al 0,05%.

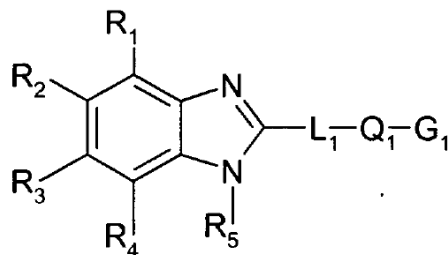
5 Entonces se añadieron 100 μ l de anticuerpo de detección y se incubó durante 1 hora a 4 °C. La placa se lavó 8 veces con tampón PBS que contenía Tween 20 al 0,05%, seguido de la adición de 100 μ l del sustrato con el cromógeno tetrametilbencina (TMB). La placa se incubó en la oscuridad a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min y se añadió una disolución de detención (H_2SO_4 1 N).

10 Se midió la intensidad del desarrollo del color a 450 nm. La densidad óptica a 450 nm (DO450) es proporcional a la concentración de $A\beta_{1-40}$ humana segregada por la célula. Como referencia, se utilizó el éster t-butílico de la N-[N-(3,5-difluorofenacetil-L-alanil)]-S-fenilglicina (DAPT, un inhibidor de la γ -secretasa) para indicar una inhibición del 100% de la actividad BACE. Así, el ensayo mide la capacidad de un compuesto de interés para reducir la secreción de $A\beta_{1-40}$. La potencia del compuesto se indica como la CE_{50} , calculando el porcentaje de inhibición de todos los niveles de concentración, y los datos se ajustaron con un algoritmo de ajuste de curva no lineal utilizado en GraphPad Prism.

15 Diversos compuestos de la presente invención, incluyendo los compuestos de los ejemplos 58, 140, 155, 165, 176, 193, 198, 212, 247, 289, 294, 295, 296, 300, 311, 312, 318, 343, 351, 355, 414, 416, 417, 428, 434, 439, 458, 472, y 491, muestran un valor de CE_{50} menor o igual que 2,0 μ M en el ensayo basado en células descrito anteriormente.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto que tiene la fórmula (Ia)



(Ia)

en la que:

L₁ es -NH-C(O)-, -NH-, o un enlace directo;

5 Q₁ es un enlace directo;

G₁ es fenilo, bifenilo, naftilo, indol, isoquinolino, piridina, o pirimidina;

en el que G₁ está opcionalmente sustituido de 1 a 7 veces, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

a) -halo;

10 b) -ciano;

c) -nitro;

d) -perhaloalquilo;

e) -R₈;

f) -L₂-R₈;

15 g) -L₂-Q₂-R₈; y

h) -Q₂-L₂-R₈;

en los que R₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo, -arilo, y alquilen-arilo;

Q₂ se selecciona del grupo que consiste en alquileno, alquenileno, y alquinileno;

20 L₂ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -O-, -N(R₉)-, -C(O)-, -CON(R₉)-, -N(R₉)C(O)-, -N(R₉)CON(R₁₉)-, -N(R₉)C(O)O-, -OC(O)N(R₉)-, -N(R₉)SO₂-, -SO₂N(R₉)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂, y -N(R₉)SO₂N(R₁₀)-,

en los que R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo, -arilo, y alquilen-arilo;

R₁, R₂, R₃, y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

a) -H;

25 b) -alquilo;

c) -arilo;

d) -alquilen-arilo;

e) -K-alquilo;

f) -K-arilo;

g) -K-alkileno-arilo; y

h) -L₃-G₂-G₃;

en los que al menos uno de R₁ a R₄ es el grupo -L₃-G₂-G₃, en el que L₃ se selecciona del grupo que consiste en:

a) -CO₂-;

5 b) -C(O)NH-; y

c) -NH;

en los que K se selecciona del grupo que consiste en: -C(O)-O-, -O-C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -SO₂-, -SO₂-NH-, -NH-SO₂-, y -C(O)-;

G₂ es un enlace directo, o alquileo; y

10 G₃ es imidazol o benzimidazol, en el que G₃ está opcionalmente sustituido de 1 a 7 veces, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

a) -halo;

b) -ciano;

c) -nitro;

15 d) -perhaloalquilo;

e) -R₁₆;

f) -L₄-R₁₆;

g) -L₄-Q₄-R₁₆; y

h) -Q₄-L₄-R₁₆;

20 en los que R₁₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo, -arilo, y -alkileno-arilo;

Q₄ se selecciona del grupo que consiste en alquileo, alquilenilo, y alquilenilo;

L₄ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -O-, -N(R₁₈)-, -C(O)-, -CON(R₁₈)-, -N(R₁₈)C(O)-, -N(R₁₈)CON(R₁₉)-, -N(R₁₈)C(O)O-, -OC(O)N(R₁₈)-, -N(R₁₈)SO₂-, -SO₂N(R₁₈)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, y -N(R₁₈)SO₂N(R₁₉)-;

25 en los que R₁₈ y R₁₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, -alquilo, -arilo, y alquilen-arilo; y

R₅ se selecciona del grupo que consiste en:

a) -hidrógeno; y

b) -alquilo; y

30 en los que el grupo o grupos arilo y/o alquilo en R₁ a R₁₉, L₁ a L₄, G₁ a G₃ pueden estar opcionalmente sustituidos 1-4 veces con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en:

a) -H;

b) -halo;

c) -hidroxilo;

35 d) -ciano;

e) -carbamoilo;

f) -carboxilo;

g) -Z-alquilo;

h) -Z-arilo;

i) -Z-alquilen-arilo;

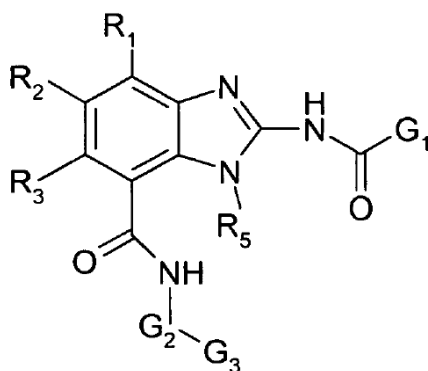
en los que Z se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -O-, -N(H)-, -S-, SO₂-, -CON(H)-, -NHC(O)-, -NHCON(H)-, -NHSO₂-, -SO₂N(H)-, -C(O)-O-, -NHSO₂NH-, y -O-CO-,

5 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

2.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que L₁ es -NH-C(O)-.

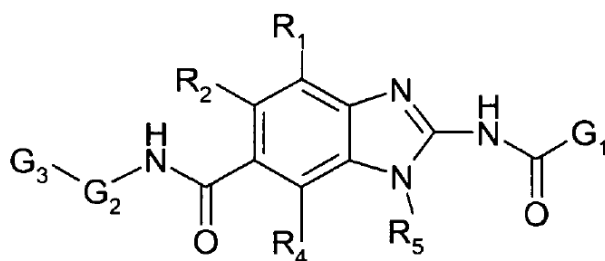
3.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que G₁ es isoquinolina.

4.- El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula



o su sal farmacéuticamente aceptable.

10 5.- El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula



o su sal farmacéuticamente aceptable.

6.- El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

(4-fenil-1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-isoquinolin-3-il-1H-benzoimidazol-4-carboxílico,

(1H-benzoimidazol-2-il)amida del ácido 2-piridin-2-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

15 (1H-benzoimidazol-2-il)amida del ácido 2-naftalen-2-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico,

(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzoimidazol-4-carboxílico,

(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(isoquinolin-3-ilamino)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico,

(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(piridin-2-ilamino)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico,

(1H-benzoimidazol-2-il)amida del ácido 2-(piridin-2-ilamino)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico,

20 [7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoi)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico,

(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(4-clorobenzoilamino)-3H-benzoimidazol-4-carboxílico,

- [7-(1H-benzoimidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico,
 (1H-benzoimidazol-2-il)amida del ácido 2-[(1H-indol-2-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico,
 [5-(1H-benzoimidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico,
 (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-benzoilamino-3H-benzoimidazol-4-carboxílico,
 5 (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(naftalen-2-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico,
 (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(bifenil-4-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico,
 (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(1H-indol-2-carbonil)amino]-1H-benzoimidazol-4-carboxílico,
 (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(3,5-difluorobenzoilamino)-3H-benzoimidazol-4-carboxílico,
 (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(4-fluorobenzoilamino)-3H-benzoimidazol-4-carboxílico,
 10 {4-[(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)carbamoil]-1H-benzoimidazol-2-il}amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico,
 {4-[(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)carbamoil]-1H-benzoimidazol-2-il}amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico,
 (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[2-(4-fluorofenil)acetilamino]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico,
 (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(4-fluoro-3-metoxibenzoilamino)-3H-benzoimidazol-4-carboxílico,
 (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(3,4-dimetoxibenzoilamino)-3H-benzoimidazol-4-carboxílico,
 15 {4-[(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)carbamoil]-1H-benzoimidazol-2-il}amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico,
 (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(4-trifluorometilbenzoilamino)-1H-benzoimidazol-4-carboxílico,
 (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(4-fenoxibenzoilamino)-1H-benzoimidazol-4-carboxílico,
 (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(4-terc-butylbenzoilamino)-3H-benzoimidazol-4-carboxílico,
 (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(4-nitrobenzoilamino)-3H-benzoimidazol-4-carboxílico,
 20 (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(4-metoxibenzoilamino)-3H-benzoimidazol-4-carboxílico,
 (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(4-isopropilbenzoilamino)-3H-benzoimidazol-4-carboxílico,
 (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(3-fluorobenzoilamino)-3H-benzoimidazol-4-carboxílico,
 (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(2-fluorobenzoilamino)-3H-benzoimidazol-4-carboxílico,
 [7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido 6,7-dimetoxiisoquinolin-3-carboxílico,
 25 (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(3-clorobenzoilamino)-3H-benzoimidazol-4-carboxílico,
 (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-(2-clorobenzoilamino)-3H-benzoimidazol-4-carboxílico,
 (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(1-metil-1H-indol-2-carbonil)amino]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico,
 [4-(5-fenil-1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico,
 (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(5-metil-1H-indol-2-carbonil)amino]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico,
 30 (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(6-fenoxipiridin-2-carbonil)amino]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico,
 (1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(1-bencil-1H-indol-2-carbonil)amino]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico,

(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(1-propil-1H-indol-2-carbonil)amino]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico,

(1H-imidazol-2-il)amida del ácido 2-[(1,5-dimetil-1H-indol-2-carbonil)amino]-3H-benzoimidazol-4-carboxílico,

[4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-6-isobutirilamino-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico,

[6-benzoilamino-4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico,

5 [4-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-6-(3-metilbutirilamino)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico,
y

[7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-5-fenilacetilamino-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

10 7.- El compuesto según la reivindicación 1, que es la [7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico o su sal farmacéuticamente aceptable.

8.- El compuesto según la reivindicación 7, que es la sal hidrocloreto de la [7-(1H-imidazol-2-ilcarbamoil)-1H-benzoimidazol-2-il]amida del ácido isoquinolin-3-carboxílico.

9.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

15 10.- La composición farmacéutica de la reivindicación 9, que comprende además un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable o sus mezclas.

11.- La composición farmacéutica de la reivindicación 9 o 10, que comprende además uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en:

20 agentes anti-Alzheimer, otros inhibidores de betasecretasa, inhibidores de gamma-secretasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) que incluyen ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), tales como memantina, inhibidores de colinesterasa, tales como galantamina, rivastigmina, donepezil, y tacrina, vitamina E, antagonistas del receptor de CB-1 o agonistas inversos del receptor de CB-1, antibióticos, tales como doxiciclina y rifampina, agentes que se unen a A β o que inducen anticuerpos que se unen a A β , anticuerpos anti-A β , vacunas de A β , y antagonistas de la interacción de ligandos RAGE/RAGE.

25 12.- Una combinación que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y uno o más agentes terapéuticos adicionales.

30 13.- La combinación de la reivindicación 12, en la que dicho uno o más agentes terapéuticos se seleccionan del grupo que consiste en agentes anti-Alzheimer, otros inhibidores de betasecretasa, inhibidores de gamma-secretasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) que incluyen ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), tales como memantina, inhibidores de colinesterasa, tales como galantamina, rivastigmina, donepezil, y tacrina, vitamina E, antagonistas del receptor de CB-1 o agonistas inversos del receptor de CB-1, antibióticos, tales como doxiciclina y rifampina, agentes que se unen a A β o que inducen anticuerpos que se unen a A β , anticuerpos anti-A β , vacunas de A β , y antagonistas de la interacción de ligandos RAGE/RAGE.

35 14.- Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacológicamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 suficiente para tratar un trastorno o una afección seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo suave, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés, angiopatía amiloide cerebral, demencia degenerativa, enfermedad de Alzheimer de tipo de cuerpos de Lewis difusos, y enfermedades
40 amiloides centrales o periféricas.

15.- La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en la que el trastorno o la afección que se está tratando es una demencia de tipo Alzheimer y se selecciona del grupo que consiste demencia de tipo Alzheimer de aparición temprana sin complicaciones, demencia de tipo Alzheimer de aparición temprana con delirios, demencia de tipo Alzheimer de aparición temprana con estado de ánimo deprimido, demencia de tipo Alzheimer de aparición tardía sin complicaciones, demencia de tipo Alzheimer de aparición tardía con delirios, y demencia de tipo Alzheimer de
45 aparición tardía con estado de ánimo deprimido.

16.- La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 9, 10, 11, 14 o 15, en una forma de dosificación unitaria que comprende de 5 mg a 500 mg del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

5 17.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una combinación según la reivindicación 12 o 13, o una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 9, 10, 11, 14 o 15, para su uso como un medicamento.

10 18.- Un compuesto, una combinación o una composición según la reivindicación 17, para su uso en el tratamiento de un trastorno o una afección seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo suave, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés, angiopatía amiloide cerebral, demencia degenerativa, enfermedad de Alzheimer de tipo de cuerpos de Lewis difusos, y enfermedades amiloides centrales o periféricas.

15 19.- Un compuesto, una combinación o una composición según la reivindicación 18, en el que el trastorno o la afección es una demencia de tipo Alzheimer y se selecciona del grupo que consiste demencia de tipo Alzheimer de aparición temprana sin complicaciones, demencia de tipo Alzheimer de aparición temprana con delirios, demencia de tipo Alzheimer de aparición temprana con estado de ánimo deprimido, demencia de tipo Alzheimer de aparición tardía sin complicaciones, demencia de tipo Alzheimer de aparición tardía con delirios, y demencia de tipo Alzheimer de aparición tardía con estado de ánimo deprimido.