

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 981**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2006 E 11189346 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013 EP 2420234**

54 Título: **1H-benzimidazol-4-carboxamidas sustituidas con un carbono cuaternario en la posición 2 como inhibidores de PARP para su uso en el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

11.04.2005 US 670204 P

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

28.10.2013

73 Titular/es:

**ABBOTT LABORATORIES (100.0%)
100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064-6008, US**

72 Inventor/es:

**ZHU, GUIDONG;
GONG, JIANCHUN;
GANDHI, VIRAJKUMAR B.;
PENNING, THOMAS D. y
GIRANDA, VINCENT**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 426 981 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

1H-benzimidazol-4-carboxamidas sustituidas con un carbono cuaternario en la posición 2 como inhibidores de PARP para su uso en el tratamiento del cáncer

Campo técnico

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

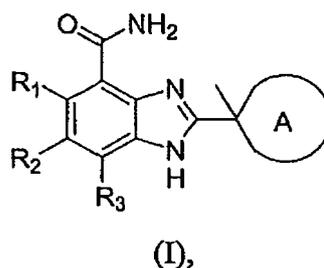
Antecedentes

La poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) o poli(ADP-ribosa)sintasa (PARS) tiene una función esencial facilitando la restauración del ADN, controlando la transcripción del ARN, mediando la muerte celular y regulando la respuesta inmunitaria. Estas acciones hacen que los inhibidores de la PARP sean dianas para un amplio espectro de trastornos. Los inhibidores de la PARP han demostrado eficacia en numerosos modelos de enfermedades, particularmente en modelos de lesión por isquemia-reperusión, enfermedades inflamatorias, enfermedades degenerativas, protección de efectos adversos de compuestos citotóxicos y en la potenciación de la terapia citotóxica contra el cáncer. La PARP también se ha indicado en infección retroviral y por tanto pueden usarse inhibidores en terapia antirretroviral. Los inhibidores de PARP han sido eficaces en la prevención de lesión de isquemia-reperusión en modelos de infarto de miocardio, ictus, otros traumatismos neurales, trasplante de órganos así como reperusión ocular, renal, intestinal y músculo esquelética. Los inhibidores han sido eficaces en enfermedades inflamatorias tales como artritis, gota, enfermedad intestinal inflamatoria, inflamación del SNC tal como EM y encefalitis alérgica, septicemia, choque séptico, choque hemorrágico, fibrosis pulmonar y uveítis. Los inhibidores de PARP también han demostrado ser beneficiosos en diversos modelos de enfermedades degenerativas incluyendo la diabetes (así como complicaciones) y enfermedad de Parkinson. Los inhibidores de PARP pueden mejorar la toxicidad hepática después de sobredosis de paracetamol, toxicidades renales y cardíacas de la doxorubicina y el platino basadas en agentes antineoplásicos, así como lesión cutánea secundaria por mostazas de azufre. En diversos modelos de cáncer, los inhibidores de PARP han demostrado aumentar el efecto de la radiación y la quimioterapia aumentando la apoptosis de las células cancerosas, limitando el crecimiento tumoral, disminuyendo la metástasis y prolongando la supervivencia de animales con tumores.

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

Sumario de la Invención

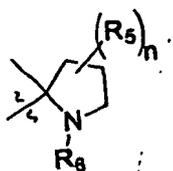
En una realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I)



o una sal terapéuticamente aceptable de los mismos, donde

R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquenoilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, alquinoilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, NR_AR_B y (NR_AR_B)carbonilo;

A es



R₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquenoilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo,

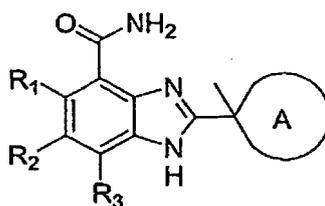
alquinilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, NR_CR_D y (NR_CR_D) carbonilo;
 n es 0, 1, 2 o 3;

R_6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxialquilo, (NR_CR_D) alquilo, (NR_CR_D) carbonilo, (NR_CR_D) carbonilalquilo y (NR_CR_D) sulfonilo;

R_A y R_B se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo; y R_C y R_D se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, para su uso en un método para tratar el cáncer.

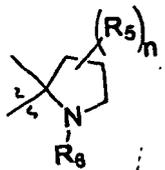
Descripción detallada de la invención

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



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, alquinilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, NR_AR_B y (NR_AR_B) carbonilo;

A es



R_5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, alquinilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, NR_CR_D y (NR_CR_D) carbonilo;
 n es 0, 1, 2 o 3;

R_6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxialquilo, (NR_CR_D) alquilo, (NR_CR_D) carbonilo, (NR_CR_D) carbonilalquilo y (NR_CR_D) sulfonilo;

R_A y R_B se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo; y R_C y R_D se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, para su uso en un método para tratar el cáncer.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde R_1 , R_2 y R_3 son hidrógeno;

n es 0; R_6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxialquilo, (NR_CR_D) alquilo, (NR_CR_D) carbonilo, (NR_CR_D) carbonilalquilo y (NR_CR_D) sulfonilo; y R_C y R_D se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo para su uso en un método para tratar el cáncer.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), donde n es 0; R_1 , R_2 y R_3 son hidrógeno; R_6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, (NR_CR_D) sulfonilo y arilalquilo; y R_C y R_D se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo para su uso en un método para tratar el cáncer.

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

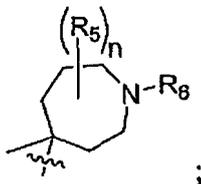
n es 0; R_1 , R_2 y R_3 son hidrógeno; y R_6 se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo y cicloalquilalquilo para su uso en un método para tratar el cáncer.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), donde n es 0; R_1 , R_2 y R_3 son

hidrógeno; y R_6 es heterociclo.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), donde n es 0; R_1 , R_2 y R_3 son hidrógeno; y R_6 es heteroarilalquilo para su uso en un método para tratar el cáncer.

5 . y



n es 0; R_1 , R_2 y R_3 son hidrógeno; y

10 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo terapéuticamente aceptable para su uso en un método de tratamiento del cáncer.

15 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de Fórmula (I) para su uso en un método de inhibición de PARP en un mamífero que se reconoce que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

20 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de Fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un mamífero que se reconoce que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de Fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento de leucemia, cáncer de colon, glioblastomas, linfomas, melanomas, carcinomas de mama o carcinomas de cuello uterino, en un mamífero que se reconoce que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de Fórmula (I) para su uso en un método de potenciación de la terapia citotóxica contra el cáncer en un mamífero que se reconoce que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

35 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de Fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento de lesión por isquemia-reperusión asociada con, pero sin limitación, infarto de miocardio, ictus, otros traumatismos neurales y trasplante de órgano, en un mamífero que se reconoce que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

40 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de Fórmula (I) para su uso en un método de reperusión que incluye, pero sin limitación, reperusión ocular, renal, intestinal y músculo esquelética, en un mamífero que se reconoce que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

45 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de Fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento de enfermedades inflamatorias incluyendo, pero sin limitación, artritis, gota, enfermedad intestinal inflamatoria, inflamación del SNC, esclerosis múltiple, encefalitis alérgica, septicemia, choque séptico, choque hemorrágico, fibrosis pulmonar, y uveítis en un mamífero que se reconoce que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

50 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de Fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento de enfermedades o trastornos inmunológicos tales como artritis reumatoide o choque séptico en un mamífero que se reconoce que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

55 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de Fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento de enfermedades degenerativas que incluyen, pero sin limitación, diabetes y enfermedad de Parkinson, en un mamífero que se reconoce que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del

60

mismo.

5 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de Fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento de hipoglucemia en un mamífero que se reconoce que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

10 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de Fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento de infección retroviral en un mamífero que se reconoce que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

15 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de Fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento de toxicidad hepática después de sobredosis de paracetamol en un mamífero que se reconoce que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

20 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de Fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento de toxicidad cardíaca y renal por doxorubicina y platino basado en agentes antineoplásicos en un mamífero que se reconoce que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

25 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de Fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento de lesión cutánea secundaria por mostazas de azufre en un mamífero que se reconoce que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

30 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de Fórmula (I) para su uso en un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para inhibir la enzima PARP en un mamífero que se reconoce que necesita dicho tratamiento.

35 En otra realización, la presente invención proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para inhibir el crecimiento tumoral en un mamífero que se reconoce que necesita dicho tratamiento.

En otra realización, la presente invención proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento del cáncer en un mamífero que se reconoce que necesita dicho tratamiento.

40 En otra realización, la presente invención proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de leucemia, cáncer de colon, glioblastomas, linfomas, melanomas, carcinomas de mama, o carcinomas de cuello uterino en un mamífero que se reconoce que necesita dicho tratamiento.

45 En otra realización, la presente invención proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para potenciar la terapia citotóxica contra el cáncer en un mamífero que se reconoce que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o un sal terapéuticamente aceptable del mismo.

50 En otra realización, la presente invención proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de lesión por isquemia-reperusión asociada con, pero sin limitación, infarto de miocardio, ictus, otro traumatismo neural y trasplante de órgano, en un mamífero que se reconoce que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o un sal terapéuticamente aceptable del mismo.

55 En otra realización, la presente invención proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de reperusión que incluye, pero sin limitación, reperusión ocular, renal, intestinal y músculo esquelética, en un mamífero que se reconoce que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o un sal terapéuticamente aceptable del mismo.

60 En otra realización, la presente invención proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias que incluyen, pero sin limitación, artritis, gota, enfermedad intestinal inflamatoria, inflamación del SNC,

esclerosis múltiple, encefalitis alérgica, septicemia, choque séptico, choque hemorrágico, fibrosis pulmonar y uveítis en un mamífero que se reconoce que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o un sal terapéuticamente aceptable del mismo.

5 En otra realización, la presente invención proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos inmunológicos tales como artritis reumatoide y choque séptico en un mamífero que se reconoce que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o un sal terapéuticamente aceptable del mismo.

10 En otra realización, la presente invención proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades degenerativas que incluyen, pero sin limitación, diabetes y enfermedad de Parkinson, en un mamífero que se reconoce que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o un sal terapéuticamente aceptable del mismo.

15 En otra realización, la presente invención proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de hipoglucemia en un mamífero que se reconoce que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o un sal terapéuticamente aceptable del mismo.

20 En otra realización, la presente invención proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de infección retroviral en un mamífero que se reconoce que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o un sal terapéuticamente aceptable del mismo.

25 En otra realización, la presente invención proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de toxicidad hepática después de sobredosis de paracetamol en un mamífero que se reconoce que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

30 En otra realización, la presente invención proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de toxicidad cardíaca y renal de doxorubicina y platino basado en agentes antineoplásicos en un mamífero que se reconoce que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o un sal terapéuticamente aceptable del mismo.

35 En otra realización, la presente invención proporciona un uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para el tratamiento de lesión cutánea secundaria por mostazas de azufre en un mamífero que se reconoce que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o un sal terapéuticamente aceptable del mismo.

45 **Definiciones**

Como se usa a lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

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

55 El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.

60 El término "alcoxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a al menos un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero sin limitación, *terc*-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo y metoximetilo.

65 El término "alcoxicarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi, como se define en

el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de a grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, pero sin limitación, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

5 El término "alcoxicarbonilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxicarbonilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento.

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

15 El término "alquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de a grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero sin limitación, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo y 1-oxopentilo.

20 El término "alquilcarboniloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilcarbonilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alquilcarboniloxi incluyen, pero sin limitación, acetiloxi, etilcarboniloxi y *terc*-butilcarboniloxi.

25 El término "alquiltio", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de alquiltio incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio, *terc*-butiltio y hexiltio.

30 El término "alquiltioalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquiltio, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquiltioalquilo incluyen, pero no se limitan a, metiltiometilo y 2-(etiltio)etilo.

35 El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, acetileno, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

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

40 Los grupos arilo de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, -NR_ER_F y (NR_ER_F)carbonilo.

45 El término "arilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo, como se define en el presente documento, unidos al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 1-metil-3-fenilpropilo y 2-naft-2-iletilo.

50 El término "carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -C(O)-.

El término "carboxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -CO₂H.

El término "ciano", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -CN.

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

60 Los grupos cicloalquilo de la presente invención están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, oxo, -NR_ER_F y (NR_ER_F)carbonilo.

65 El término "cicloalquilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de cicloalquilalquilo incluyen, pero sin limitación,

ciclopropilmetilo, 2-ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y 4-cicloheptilbutilo.

El término "formilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -C(O)H.

5 El término "halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a -Cl, -Br, -I o -F.

10 El término "haloalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a al menos un halógeno, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, clorometoxi, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi y pentafluoroetoxi.

15 El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a al menos un halógeno, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

20 El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo monocíclico o a un anillo bicíclico. El anillo heteroarilo monocíclico es un anillo de 5 o 6 miembros. El anillo de 5 miembros tiene dos dobles enlaces y contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. El anillo de 6 miembros tiene tres dobles enlaces y contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. El anillo heteroarilo bicíclico consiste en un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros condensado con un grupo fenilo o el anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros está condensado con otro anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros. Los heteroátomos de nitrógeno contenidos en el heteroarilo pueden oxidarse opcionalmente para dar el N-óxido. El heteroarilo está conectado al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono contenido dentro del heteroarilo mientras se mantenga la valencia correcta. Los ejemplos representativos de heteroarilo incluyen, pero sin limitación, benzotienilo, benzoxadiazolilo, cinolinilo, furopiridinilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, N-óxido de piridinio, quinolinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienopiridinilo, tienilo, triazolilo y triazinilo.

30 Los grupos heteroarilo de la presente invención están sustituidos con 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, -NR_ER_F y (NR_ER_F)carbonilo.

35 El término "heteroarilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a heteroarilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de heteroarilalquilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilmetilo.

40 El término "heterociclo" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo monocíclico o heterocíclico bicíclico. El anillo heterocíclico monocíclico consiste en un anillo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre O, N y S. El anillo de 3 o 4 miembros contiene 1 heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 5 miembros contiene cero o un doble enlace, y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 6 o 7 miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces, y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo heterocíclico bicíclico consiste en un anillo heterocíclico monocíclico condensado con un grupo cicloalquilo o el anillo heterocíclico monocíclico condensado con un grupo fenilo o el anillo heterocíclico monocíclico condensado con otro anillo heterocíclico monocíclico. El heterociclo está conectado al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno contenido dentro del heterociclo mientras se mantenga la valencia correcta. Los ejemplos representativos de heterociclo incluyen, pero sin limitación, azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiofano, 1,3-ditiano, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, tetrahidrotieno, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolin sulfona), tiopirano y tritiano.

55 Los heterociclos de la presente invención están sustituidos con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, -NR_ER_F y (NR_ER_F)carbonilo.

60 El término "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un heterociclo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento.

65 El término "hidroxilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -OH.

- 5 El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere al menos un grupo hidroxilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo y 2-etil-4-hidroxiheptilo.
- 10 El término "mercapto", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -SH.
- 15 El término "nitro", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -NO₂.
- 20 La expresión "no aromático", como se usa en el presente documento, significa que un anillo no aromático de 4 miembros contiene cero dobles enlaces, un anillo no aromático de 5 miembros contiene cero o un doble enlace, un anillo no aromático de 6, 7 u 8 miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces.
- 25 El término "NR_AR_B", como se usa en el presente documento, se refiere a dos grupos, R_A y R_B, que están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. Cada uno de R_A y R_B es independientemente hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo. Los ejemplos representativos de NR_AR_B incluyen, pero sin limitación, amino, metilamino, acetilamino y acetilmetilamino.
- 30 El término "(NR_AR_B)carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo NR_AR_B, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de a grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR_AR_B)carbonilo incluyen, pero sin limitación, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.
- 35 El término "NR_CR_D", como se usa en el presente documento, se refiere a dos grupos, R_C y R_D, que están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. Cada uno de R_C y R_D es independientemente hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo. Los ejemplos representativos de NR_CR_D incluyen, pero sin limitación, amino, metilamino, acetilamino y acetilmetilamino.
- 40 El término "(NR_CR_D)carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo NR_CR_D, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de a grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR_CR_D)carbonilo incluyen, pero sin limitación, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.
- 45 El término "(NR_CR_D)carbonilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo (NR_CR_D)carbonilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento.
- 50 El término "(NR_CR_D)sulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo NR_CR_D, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR_CR_D)sulfonilo incluyen, pero sin limitación, aminosulfonilo, (metilamino)sulfonilo, (dimetilamino)sulfonilo y (etilmetilamino)sulfonilo.
- 55 El término "NR_ER_F", como se usa en el presente documento, se refiere a dos grupos, R_E y R_F, que están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. Cada uno de R_E y R_F es independientemente hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo. Los ejemplos representativos de NR_ER_F incluyen, pero sin limitación, amino, metilamino, acetilamino y acetilmetilamino.
- 60 El término "(NR_ER_F)carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo NR_ER_F, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de a grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR_ER_F)carbonilo incluyen, pero sin limitación, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.
- 65 El término "oxo", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto =O.
- 70 Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de estereoisómeros, en el que están presentes centros asimétricos o quirales. Los estereoisómeros se designan (R) o (S) dependiendo de la configuración de los sustituyentes entorno al átomo de carbono quiral. Los términos (R) y (S) usado en el presente documento son configuraciones según se definen en las Recomendaciones de la IUPAC de 1974 en la Sección E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., (1976), 45: 13-30, incorporado en el presente documento por referencia. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos, y se incluyen específicamente dentro del alcance de la presente invención. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente invención pueden prepararse sintéticamente de materiales de partida disponibles en el mercado que contengan centros asimétricos o quirales, o por preparación de mezclas racémicas, seguido de resolución, bien conocido para los expertos en la materia. Estos métodos de resolución se ilustran por (1) acoplamiento de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros por recristalización o

cromatografía, y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales.

Los compuestos de la presente invención se nombraron mediante ACD/ChemSketch versión 5.06 (desarrollado por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá) o se dieron nombres que parecieron ser coherentes con la nomenclatura ACD.

Determinación de la actividad biológica

10 Inhibición de la de PARP

El dinucleótido nicotinamida[2,5',8-3H]adenina y las perlas SPA con estreptavidina se adquirieron en Amersham Biosciences (RU). La Poli(ADP-Ribosa)Polimerasa (PARP) Humana Recombinante purificada de *E.coli* y la 6-Biotin-17-NAD⁺ se adquirieron en Trevigen, Gaithersburg, MD. El NAD⁺, la Histona, la aminobenzamida, la 3-amino benzamida y el ADN (ADNbc) de Timo de Ternero se adquirieron en Sigma, St. Louis, MO. El oligonucleótido con estructura tallo-bucle que contenía la secuencia MCAT se obtuvo en Qiagen. Los oligos se disolvieron a 1 mM en tampón de hibridación que contenía Tris HCl 10 mM, pH 7,5, EDTA 1 mM y NaCl 50 mM, se incubaron durante 5 minutos a 95 °C y después se realizó hibridación a 45 °C durante 45 minutos. La histona H1 (electroforéticamente pura al 95%) se adquirió en Roche, Indianapolis, IN. La histona H1 biotinilada se preparó tratando la proteína con Sulfo-NHS-LC-Biotina de Pierce Rockford, IL. La reacción de biotinilación se realizó añadiendo lenta e intermitentemente 3 equivalentes de Sulfo-NHS-LC-Biotina 10 mM a la Histona H1 100 µM en solución salina tamponada con fosfato, pH 7,5, a 4 °C con moderada agitación vorticial durante 1 minuto seguido de posterior incubación a 4 °C durante 1 hora. Las microplacas revestidas con estreptavidina (FlashPlate Plus) se adquirieron en Perkin Elmer, Boston, MA.

El ensayo PARP1 se realizó en tampón de ensayo PARP que contenía Tris 50 mM, pH 8,0, DTT 1 mM, MgCl₂ 4 mM. Las reacciones PARP contenían [³H]-NAD⁺ 1,5 µM (1,6 uCi/mmol), histona H1 biotinilada 200 nM, siDNA 200 nM y la enzima PARP 1 nM. Las autorreacciones utilizando la detección basada en perlas SPA se realizaron en volúmenes de 100 µl en placas blancas de 96 pocillos. Las reacciones se iniciaron añadiendo 50 µl de mezcla de sustrato NAD⁺ 2X a 50 µl de mezcla enzimática 2X que contenía PARP y ADN. Estas reacciones finalizaron por la adición de 150 µl de benzamida 1,5 mM (~1000 veces sobre su C150). Se transfirieron 170 µl de las mezclas de reacción detenidas a las Flash Plates con estreptavidina, se incubó durante 1 hora y el recuento se efectuó usando un contador de centelleo de microplaca TopCount. Los datos K se determinaron a partir de curvas de inhibición a diversas concentraciones de sustrato y se muestran en la Tabla 1 para los compuestos representativos de la presente invención y para los compuestos no cuaternarios. La Tabla 1 indica que los compuestos 2-metilpirrolidina de la presente invención y otros compuestos cuaternarios de referencia tienen una mayor afinidad por la enzima PARP en comparación con los compuestos no cuaternarios. La Tabla 2 muestra datos K_i de los compuestos de la presente invención, sin embargo, el compuesto no cuaternario correspondiente no se realizó y por tanto, en esta tabla, sólo hay datos de los compuestos de la presente invención (los valores de K en la Tabla 2 corresponden a los Ejemplos 45-73).

Tabla 1

Inhibición de PARP	
Compuesto	Datos K de Inhibición de PARP (nM)
2-(2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	4,3
2-[(2R)-pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	8
2-[(2R)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	5,4
2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	28,4
2-[(2S)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	5,1
2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	30,8
2-[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	7,3
2-(1,2-dimetilpirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	6,2
2-[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	49
2-(1-etil-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	6
2-[(2S)-1-propilpirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	129
2-[(2R)-1-propilpirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	146
2-(2-metil-1-propilpirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	18,7
2-[(2R)-1-isopropilpirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	12,8
2-[(2S)-1-isopropilpirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	19,3
2-(1-isopropil-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	17,5
2-[(2S)-1-ciclobutilpirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	338
2-[(2R)-1-ciclobutilpirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	142

Inhibición de PARP	
Compuesto	Datos K de Inhibición de PARP (nM)
2-(1-ciclobutil-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	31,3
2-pirrolidin-3-il-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	3,9
2-(3-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	3,9
2-(1-propilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	8,1
2-(3-metil-1-propilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	4,2
2-[1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-3-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	5,2
2-[1-(ciclopropilmetil)-3-metilpirrolidin-3-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	5
2-(1-isobutilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	7,4
2-(1-isobutil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	3,8
2-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	9,2
2-(1-isopropil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	4,4
2-(1-ciclobutilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	6,8
2-(1-ciclobutil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	4
2-(1-ciclopentilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	5,5
2-(1-ciclopentil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	3,4
2-(1-ciclohexilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	7
2-(1-ciclohexil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	5,8
2-(1-tetrahydro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	8,2
2-(3-metil-1-tetrahydro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	7,2
2-[1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	14,2
2-[3-metil-1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	8,9
2-[1-(2-feniletil)pirrolidin-3-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	9,1
2-[3-metil-1-(2-feniletil)pirrolidin-3-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	10,5
2-[1-(1-metil-3-fenilpropil)pirrolidin-3-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	13,2
2-[3-metil-1-(1-metil-3-fenilpropil)pirrolidin-3-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	12
2-azetidín-2-il-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	34
2-(2-metilazetidín-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	14,1
2-(1-isopropilazetidín-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	118
2-(1-isopropil-2-metilazetidín-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	41,6
2-(1-ciclobutilazetidín-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	80
2-(1-ciclobutil-2-metilazetidín-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	33,3
2-(1-ciclopentilazetidín-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	176
2-(1-ciclopentil-2-metilazetidín-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	31,1
2-(1-ciclohexilazetidín-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	245
2-(1-ciclohexil-2-metilazetidín-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	27,7
2-azetidín-3-il-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	6
2-(3-metilazetidín-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	4,4
2-(1-propilazetidín-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	14,1
2-(3-metil-1-propilazetidín-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	6,9
2-[1-(ciclopropilmetil)azetidín-3-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	19
2-[1-(ciclopropilmetil)-3-metilazetidín-3-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	8
2-(1-isobutilazetidín-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	14,4
2-(1-isobutil-3-metilazetidín-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	5,6
2-(1-ciclobutilazetidín-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	16,4
2-(1-ciclobutil-3-metilazetidín-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	6,1
2-(1-ciclopentilazetidín-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	14
2-(1-ciclopentil-3-metilazetidín-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	4
2-(1-ciclohexilazetidín-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	16
2-(1-ciclohexil-3-metilazetidín-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	5,6
2-(1-tetrahydro-2H-piran-4-ilazetidín-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	45,6
2-(3-metil-1-tetrahydro-2H-piran-4-ilazetidín-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	12,7
2-{1-[(dimetilamino)sulfonil]azetidín-3-il}-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	16
2-{1-[(dimetilamino)sulfonil]-3-metilazetidín-3-il}-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	7
2-[(2S)-piperidín-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	46,1
2-[(2R)-piperidín-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	47,4

Inhibición de PARP	
Compuesto	Datos K de Inhibición de PARP (nM)
2-[piperidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	32,2
2-(2-metilpiperidin-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	4,6
2-(1-propilpiperidin-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	120
2-(2-metil-1-propilpiperidin-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	18,7
2-{1-[(dimetilamino)sulfonyl]piperidin-4-il}-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	31,1
2-{1-[(dimetilamino)sulfonyl]-4-metilpiperidin-4-il}-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	8,8
2-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	6,3
2-(1-ciclobutil-4-metilpiperidin-4-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	9,2
2-(1-isopropilpiperidin-4-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	6
2-(1-isopropil-4-metilpiperidin-4-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	8
2-(1-propilpiperidin-4-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	8,6
2-(4-metil-1-propilpiperidin-4-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	13,5
2-azepan-4-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	5,7
2-(4-metilazepan-4-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	3,3
2-(1-ciclopentilazepan-4-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	3,9
2-(1-ciclopentil-4-metilazepan-4-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	7,3
2-(1-ciclohexilazepan-4-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	4,8
2-(1-ciclohexil-4-metilazepan-4-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	11,9
2-[(2R)-2-metil-5-oxopirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	29
2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida	16

Tabla 2

Datos K de Inhibición de PARP (nM)							
8,6	10,9	1,8	3,1	172	6,7	3,4	4,3
8,4	44,9	4,75	14,9	26,4	24,4	11,1	8,1
5,1	422	9,2	5,5	52	24,8	2,4	4,5
4656	341	9,6	9,7				

Ensayo PARP celular

- 5 En placas de 96 pocillos, células C41 se trataron con un compuesto de la presente invención durante 30 minutos. Después, la PARP se activó dañando el ADN con H₂O₂ 1 mM durante 10 minutos. Después, las células se lavaron con PBS enfriado con hielo y se fijaron con metanol:acetona (7:3) pre-enfriado a -20 °C durante 10 minutos.
- 10 Después de secar al aire, las placas se rehidrataron con PBS y se bloquearon con leche en polvo desnatada al 5% en PBS-Tween (0,05%) (solución de bloqueo) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las células se incubaron con anticuerpo anti-PAR 10H (1:50) en solución de bloqueo a 37 °C durante 60 minutos seguido de lavado 5 veces con PBS-Tween20 e incubación con anticuerpo anti-ratón de cabra acoplado con fluorescein 5(6)-isotiocianato (1:50) y 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) 1 mg/ml en solución de bloqueo 37 °C durante 60 minutos. Después de lavar 5
- 15 veces con PBS-Tween20, el análisis se realizó usando un Lector de Microplaca de Fluorescencia fmax (Molecular Devices, Sunnyvale, CA), ajustado a la longitud de onda de excitación de 490 nm y a la longitud de onda de emisión de 528 nm del fluorescein 5(6)-isotiocianato (FITC) o a la longitud de onda de excitación de 355 nm y a la longitud de onda de emisión de 460 nm (DAPI). La actividad de PARP (señal FITC) se normalizó con números de células (DAPI).
- 20 El ensayo celular mide la formación de poli ADP-ribosa por PARP dentro de las células y demuestra que los compuestos de la presente invención penetran en las membranas celulares e inhiben la PARP en células intactas. En la Tabla 3 se proporcionan los valores de CE₅₀ de los compuestos representativos de la presente invención.

Tabla 3

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

Actividad celular				
CE ₅₀ (nM)				
2,7	1,2	1,5	53	8,8
5,8	6,7	9,8	15	1
2	13,5	2	13	2,4
7,4	5,2	3,2	8	13
17	1,2	2		

Muertes después de exposición al Lipopolisacárido (LPS)

- 5 Ratones BALB/c hembra recibieron dosificación, por vía oral, dos veces al día de vehículo (HPMC al 0,2%), o fármaco a 30 mg/kg/día o 100 mg/kg/día. Los ratones recibieron inyección, por vía intravenosa, de LPS 20 mg/kg, 30 minutos después de la primera dosis de tratamiento. Se realizó un seguimiento de los ratones con respecto a la supervivencia durante 72 horas o hasta observar una letalidad del 80-90%. La Tabla 4 proporciona datos de letalidad de un compuesto representativo de la presente invención y de un compuesto no cuaternario, 2-(1-propilpiperidin-4-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida.

Tabla 4

Compuesto	0 (mg/kg)	30 (mg/kg)	100 (mg/kg)
2-[(2S)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida	9/10	8/10	4/10*
2-(1-propilpiperidin-4-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida	8/10	8/10	9/10

* Indica significado estadístico, $p < 0,05$.

Disminución en porcentaje del flujo de entrada celular inflamatorio o niveles de IL-1 en el peritoneo después de exposición a Zimosan

- 15 Los compuestos se administraron por vía oral antes de una inyección intraperitoneal de Zimosan (2 mg/animal). Cuatro horas después de la inyección de Zimosan, la cavidad peritoneal se lavó y se midió el flujo de entrada celular y los niveles de IL-1 del líquido de lavado. La Tabla 4 proporciona la disminución en porcentaje del flujo de entrada celular y niveles de IL-1 con respecto al control de los compuestos representativos de la presente invención y un compuesto cuaternario, 2-(1-propilpiperidin-4-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida. Lo datos indican que los compuestos representativos de la presente invención reducen o impiden la inflamación.

Tabla 4

Compuesto	0 mg/kg		30 mg/kg		100 mg/kg	
	Flujo de entrada celular	Nivel de IL-1	Flujo de entrada celular	Nivel de IL-1	Flujo de entrada celular	Nivel de IL-1
2-[(2R)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida	0	0	38%	55%*	64%*	60%*
2-[(2S)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-4-carboxamida	0	0	39%	54%*	66%*	65%*
2-(1-propilpiperidin-4-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida	0	0	0	32%	23%	47%*

* Indica significado estadístico, $p < 0,05$.

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

- 35 Otras aplicaciones terapéuticas incluyen, pero sin limitación, infección retroviral, artritis, gota, enfermedad intestinal inflamatoria, inflamación del SNC, esclerosis múltiple, encefalitis alérgica, septicemia, choque séptico, choque hemorrágico, fibrosis pulmonar, uveítis, diabetes, enfermedad de Parkinson, infarto de miocardio, ictus, otros traumatismos neurales, trasplante de órgano, reperfusión ocular, reperfusión renal, reperfusión intestinal, reperfusión del músculo esquelético, toxicidad hepática después de sobredosis con paracetamol, toxicidades cardíaca y renal de doxorubicina y platino basada en agentes antineoplásicos, y lesión cutánea secundaria por mostazas de azufre (G. Chen y col. Cancer Chemo. Pharmacol. 22 (1988), 303; C. Thiemermann y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94 (1997), 679-683 D. Weltin y col. Int. J. Immunopharmacol. 17 (1995), 265-271; H. Kroger y col. Inflammation 20 (1996), 203-215; W. Ehrlich y col. Rheumatol. Int. 15 (1995), 171-172; C. Szabo y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998), 3867-3872; S. Cuzzocrea y col. Eur. J. Pharmacol. 342 (1998), 67-76; V. Burkhart y col., Nature Medicine

(1999), 5314-19).

5 Cuando se usa en los tratamientos anteriores o en otros tratamientos, una cantidad terapéuticamente efectiva de uno de los compuestos de la presente invención puede emplearse como un zwitterion o como una sal farmacéuticamente aceptable. Por una "cantidad terapéuticamente efectiva" del compuesto de la invención se entiende una cantidad suficiente del compuesto para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno mejorado por un inhibidor de PARP a una proporción beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención lo decidirá el médico tratante dentro del ámbito del buen criterio médico. El nivel específico de dosis terapéuticamente efectiva para cualquier paciente en particular dependerá de diversos factores, incluyendo el trastorno que vaya a tratarse y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada, la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y de factores similares bien conocidos en la técnica médica. Por ejemplo, en la técnica es bien conocido comenzar con dosis del compuesto a niveles más bajos que los necesarios para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta conseguir el efecto deseado.

20 Por "sal farmacéuticamente aceptable" se pretenden aquellas sales que sean, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y que sean coherentes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y purificación de los compuestos de la presente invención por separado haciendo reaccionar la base libre de un compuesto de la presente invención con un ácido adecuado. Los ácidos representativos incluyen, pero sin limitación acético, cítrico, aspártico, benzoico, bencenosulfónico, butírico, fumárico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, láctico, maleico, metanosulfónico, pamoico, pectínico, piválico, propiónico, succínico, tartárico, fosfórico, glutámico y p-toluenosulfónico. También, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes, tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. Así se obtienen productos solubles o dispersibles en agua o aceite.

35 Un compuesto de la presente invención puede administrarse como una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la presente invención en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable se refiere a un sólido, semisólido o carga líquida, diluyente, material encapsulante o auxiliar de formulación de cualquier tipo no tóxico. Las composiciones pueden administrarse por vía parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, pomadas, cremas o parche transdérmico), por vía rectal o bucal. El término "parenteral", como se usa en el presente documento, se refiere a modos de administración que incluyen inyección intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intrasternal, subcutánea e intraarticular e infusión.

45 Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones o emulsiones, estériles, acuosas o no acuosas, farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para la reconstrucción en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso. Como ejemplos de transportadores, diluyentes, disolventes o vehículos se incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), carboximetilcelulosa y mezclas de adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tal como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tal como etil oleato. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, usando materiales de recubrimiento tales como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

55 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede garantizarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede realizarse mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

60 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de liposomas. Como se sabe en la técnica, los liposomas derivan generalmente de fosfolípidos o de otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman por cristales líquidos hidratados, mono- o multilaminares, que se dispersan en un medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticas. En la técnica se conocen métodos para formar liposomas. Véase, por ejemplo Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, Nueva York, N.Y. (1976), p. 33 y post.

La dosis diaria total de las composiciones de la invención a administrar a un ser humano o a otro hospedador mamífero en dosis sencillas o divididas puede ser, por ejemplo, en cantidades de 0,0001 a 300 mg/kg de peso corporal al día y más normalmente de 1 a 300 mg/kg de peso corporal. La dosis de 0,0001 a 300 mg/kg de peso corporal puede proporcionarse dos veces al día.

Las abreviaturas que se han usado en las descripciones de los ejemplos siguientes son: DBU para 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; DMF para N,N-dimetilformamida; DMSO para dimetilsulfóxido; Et₂O para éter dietílico; EtOAc para acetato de etilo; EtOH para etanol; HPLC para cromatografía líquida de alta presión; LDA para diisopropilamida de litio; MeOH para metanol; MPa para mega pascales (psi para libras por pulgada cuadrada); TFA para ácido trifluoroacético; THF para tetrahidrofurano y TMS para trimetilsilano.

Los siguientes Ejemplos pretenden ser una ilustración, y no una limitación, de alcance de la invención según se define en las reivindicaciones adjuntas. Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por una diversidad de rutas sintéticas. Los Ejemplos 10-48, 71, 73 y 74 son únicamente ejemplos de referencia.

Ejemplo 1

2-(2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

Ejemplo 1A

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

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

Ejemplo 1B

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

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

Ejemplo 1C

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

Una solución del Ejemplo 1B (13,7 g, 52 mmol) en una mezcla de piridina (60 ml) y DMF (60 ml) se trató con 1,1'-carbonyldiimidazol (9,27 g, 57,2 mmol) a 45 °C durante 2 h. Se añadió diclorhidrato de 2,3-diamino-benzamida (11,66 g, 52 mmol), que se sintetizó como se describe en la solicitud de patente anterior WO0026.92, y la mezcla se agitó a ta durante una noche. Después de concentración al vacío, el residuo se repartió entre acetato de etilo y se diluyó con una solución acuosa de bicarbonato sódico. El material sólido de color ligeramente amarillo se recogió por filtración, se lavó con agua y acetato de etilo, y se secó para dar el Ejemplo 1C (16,26 g). La extracción de la fase acuosa con acetato de etilo, seguido de concentración, filtración y lavado con agua-EtOAc, proporcionó 1,03 g más del Ejemplo 1C. Rendimiento combinado: 84%. EM (APCI) m/z 397 (M+H)⁺.

Ejemplo 1D

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

Una suspensión del Ejemplo 1C (17,28 g, 43,6 mmol) en ácido acético (180 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la solución se concentró y el aceite residual se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, CH₃OH al 3-15% en 2:1 de EtOAc/hexano) para proporcionar el Ejemplo 1D (16,42 g, Rendimiento: 99%). EM (APCI) m/z 379 (M+H)⁺.

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

5 Una solución del Ejemplo 1D (15,0 g, 40 mmol) en metanol (250 ml) se trató con Pd al 10%/C (2,8 g) en una atmósfera de 0,41 MPa (60 psi) de hidrógeno durante una noche. El material sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El sólido residual se recristalizó en metanol para dar 7,768 g del Ejemplo 1E en forma de la base libre. La sal bis-HCl se preparó disolviendo la base libre en metanol caliente y tratando con 2 equivalentes de HCl en éter (10,09 g). EM (APCI) m/z 245 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, D₂O): δ 1,92 (s, 3H), 2,00-2,09 (m, 1H), 2,21-2,29 (m, 1H), 2,35-2,4, (m, 1H), 2,52-2,57 (m, 1H), 3,54-3,65 (m, 2H), 7,31 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,24, 0,92 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 7,63, 0,92 Hz, 1H); Anal. Calc. para C₁₃H₁₆O₄•2HCl: C, 49,22; H, 5,72; N, 17,66. Encontrado: C, 49,30; H, 5,60; N, 17,39.

Ejemplo 3

15 2-[(2R)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

Ejemplo 3A

20 (2R)-2-[4-(aminocarbonil)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo

El Ejemplo 1D (1,05 g, 2,8 mmol) se resolvió en HPLC quiral (Chiralcel OD, 80/10/10 de hexano/EtOH/MeOH). El pico de elusión más rápida se recogió y se concentró para proporcionar el Ejemplo 3A (99,4% e.e., 500 mg). EM (APCI) m/z 379 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 3B

2-[(2R)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

30 Una solución del Ejemplo 3A (500 mg, 1,32 mmol) en metanol (10 ml) se trató con Pd al 10%/C (150 mg) en una atmósfera de hidrógeno durante una noche (globo). El material sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El sólido residual se purificó adicionalmente por HPLC (Zorbax C-18, CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1%) y se convirtió en sal bis-HCl para proporcionar el Ejemplo 4 en forma de un sólido de color blanco (254 mg). La co-cristalización de la base libre con 1 equivalente de ácido L-tartárico en metanol dio un cristal sencillo que fue adecuado para estudio de rayos X. A la estructura de rayos X con ácido L-tartárico se le asignó la configuración R. EM (APCI) m/z 245 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, D₂O): δ 2,00 (s, 3H), 2,10-2,19 (m, 1H), 2,30-2,39 (m, 1H), 2,45-2,51 (m, 1H), 2,61-2,66 (m, 1H), 3,64-3,73 (m, 2H), 7,40 (t, J = 7,95 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,49 Hz, 1H); Anal. Calc. para C₁₃H₁₆N₄O•2HCl: C, 49,22; H, 5,72; N, 17,66. Encontrado: C, 49,10; H, 5,52; N, 17,61.

40 Ejemplo 4 (A-861696)

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

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

50 Ejemplo 5

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

55 Una solución de la base libre del Ejemplo 1E (300 mg, 1,22 mmol) en metanol (20 ml) se trató con formaldehído (37% en peso, en agua, 228 µl, 3,07 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadió cianoborohidruro sódico (193 mg, 3,07 mmol) y la solución se agitó a ta durante 3 h. Después de concentración a presión reducida, el residuo se disolvió en una mezcla de ácido trifluoroacético y agua, y se purificó por HPLC (Zorbax C-8, TFA al 0,1%/CH₃CN/H₂O). El compuesto del título en forma de la sal TFA se convirtió en su sal de HCl disolviendo en metanol y tratando con HCl en éter (317 mg, 91%). EM (APCI) m/z 259 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, D₂O): 81,94 (s, 3H), 2,25-2,43 (m, 2H), 2,49-2,56 (m, 1H), 2,61-2,68 (m, 1H), 2,91 (s a, 3H), 3,49-3,61 (m, 1H), 3,79-3,99 (m, 1H), 7,40 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,67 Hz, 1H); Anal. Calc. para C₁₄H₁₈N₄O•1,7 HCl: C, 52,50; H, 6,20; N, 17,49. Encontrado: C, 52,37; H, 6,10; N, 17,42.

Ejemplo 62-(1-etil-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 5, sustituyendo formaldehído por acetaldehído. EM (APCI) m/z 273 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 1,26-1,36 (m, 3H), 1,93 (s a, 3H), 2,32-2,44 (m, 2H), 2,45-2,56 (m, 2H), 3,19-3,27 (m, 1H), 3,41-3,52 (m, 1H), 3,64-3,72 (m, 1H), 3,98-4,09 (m, 1H), 7,43 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,36 Hz, 1H); Anal. Calc. para C₁₅H₂₀N₄O•2 HCl: C, 52,18; H, 6,42; N, 16,23. Encontrado: C, 52,47; H, 6,44; N, 16,69.

10

Ejemplo 72-(2-metil-1-propilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 5, sustituyendo formaldehído por propionaldehído. EM (APCI) m/z 287 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 0,94 (t, J = 7,36 Hz, 3H), 1,64-1,81 (m, 3H), 1,94 (s, 3H), 2,29-2,45 (m, 2H), 2,48-2,57 (m, 2H), 3,10-3,19 (m, 1H), 3,47-3,62 (m, 1H), 3,91-4,06 (m, 1H), 7,42 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,67 Hz, 1H); Anal. Calc. para C₁₆H₂₂N₄O•2,5 HCl: C, 50,90; H, 6,54; N, 14,84. Encontrado: C, 50,86; H, 6,80; N, 14,67.

20

Ejemplo 82-(1-isopropil-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 5, sustituyendo formaldehído por acetona. EM (APCI) m/z 287 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 0,89 (d, J = 4,91 Hz, 3H), 1,42 (s a, 3H), 2,01 (s a, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,43-2,53 (m, 1H), 2,55-2,65 (m, 1H), 3,54-3,63 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,97-4,07 (m, 1H), 7,43 (t, J = 7,67 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,67 Hz, 1H); Anal. Calc. para C₁₆H₂₂N₄O•2,7 HCl: C, 49,94; H, 6,47; N, 14,56. Encontrado: C, 50,00; H, 6,30; N, 13,69.

30

Ejemplo 92-(1-ciclobutil-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 5, sustituyendo formaldehído por ciclobutanona. EM (APCI) m/z 299 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 1,60-1,70 (m, 3H), 1,78-1,84 (m, 1H), 1,97 (s a, 3H), 2,08-2,16 (m, 1H), 2,24-2,38 (m, 3H), 2,45 (ddd, J = 13,50, 6,75, 6,75 Hz, 1H), 2,85 (c, J = 8,90 Hz, 1H), 3,44-3,53 (m, 1H), 3,69-3,85 (m, 2H), 7,43 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,67 Hz, 1H); Anal. Calc. para C₁₇H₂₂N₄O•2,8 HCl: C, 50,99; H, 6,24; N, 13,99. Encontrado: C, 51,00; H, 6,40; N, 13,52.

40

Ejemplo 102-(3-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamidaEjemplo 10A3-metilpirrolidin-1,3-dicarboxilato de 3-metil 1-bencilo

50 Una solución de pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 3-metil 1-bencilo (4,0 g, 15,2 mmol) y yodometano (2,0 ml) en THF (50 ml) se trató con NaN(TMS)₂ en THF (1,0 M, 32 ml, 32 mmol) a -70 °C en una atmósfera de nitrógeno. La temperatura del baño de refrigeración se elevó lentamente a -20 °C en 1 h y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h más. Después de inactivación con agua, la mezcla se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el Ejemplo 10A (4,1 g, 97%). EM (DCI/NH₃) m/z 278 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 10Bácido 1-[(benciloxi)carbonil]-3-metilpirrolidin-3-carboxílico

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

65

Ejemplo 10C3-([2-amino-3-(aminocarbonil)fenil]amino)carbonil)-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo

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

Ejemplo 10D3-[4-(aminocarbonil)-1H-benzoimidazol-2-il]-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo

15 Una suspensión del Ejemplo 10C (1,2 g, 3,0 mmol) en ácido acético (50 ml) se calentó a reflujo durante 2 h.
 Después de un periodo de refrigeración, la solución se concentró y el aceite residual se repartió entre acetato de
 etilo y una solución acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se
 20 purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el Ejemplo 10D (1,1 g, Rendimiento: 99%). EM
 (APCI) m/z 379 (M+H)⁺.

Ejemplo 10E2-(3-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

25 Una solución del Ejemplo 10D (1,1 g, 2,9 mmol) en metanol (50 ml) se trató con Pd al 10%/C (100 mg) en una
 atmósfera de hidrógeno durante una noche. El material sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El
 sólido residual se recrystalizó en metanol para dar 0,5 g del Ejemplo 10E. Rendimiento: 71%. EM (APCI) m/z 245
 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,73 (s, 3H), 2,29-2,36 (m, 1H), 2,69-2,76 (m, 1H), 3,40-3,48 (m, 2H), 3,55-
 3,62 (m, 1H), 4,21 (d, J = 11,90 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 6,71 Hz,
 30 1H); Anal. Calc. para C₁₃H₁₆N₄O•2,0 TFA: C, 45,29; H, 4,04; N, 13,20. Encontrado: C, 45,14; H, 3,99; N, 12,55.

Ejemplo 112-(3-metil-1-propilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

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

Ejemplo 122-[1-(ciclopropilnitetil)-3-metilpirrolidin-3-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 11, sustituyendo
 ciclopropilacetaldehído para propionaldehído. EM (APCI) m/z 299 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 0,43-0,52
 50 (m, 2H), 0,77 (d, J = 7,18 Hz, 2H), 1,13-1,24 (m, 2H), 1,76 (s, 3H), 2,30-2,56 (m, J = 21,53 Hz, 1H), 2,77-2,89 (m,
 1H), 3,23 (s, 2H), 3,30-3,59 (m, 1H), 3,79-3,97 (m, 1H), 4,15-4,73 (m, J = 218,06 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,96 Hz, 1H),
 7,73 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,80 Hz, 1H); Anal. Calc. para C₁₇H₂₂N₄O•2 TFA: C, 47,91; H, 4,60; N, 10,64.
 Encontrado: C, 47,88; H, 6,40; N, 10,23.

Ejemplo 132-(1-isobutil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo H, sustituyendo propionaldehído
 por 2-metilpropanal. EM (APCI) m/z 30, (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,08 (d, J = 6,55 Hz, 6 H), 1,08-11,7
 60 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 2,09-2,23 (m, 1H), 2,27-2,54 (m, 1H), 2,68-2,85 (m, 1H), 3,2-3,24 (m, 2H), 3,28-3,57 (m, 1H),
 3,72-3,95 (m, 1H), 4,20-4,70 (m, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,18 Hz, 1H); Anal.
 Calc. para C₁₇H₂₄N₄O•2,5TFA: C, 45,92; H, 4,55; N, 9,74. Encontrado: C, 46,39; H, 4,67; N, 10,03.

65

Ejemplo 142-(1-isopropil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 11, sustituyendo propionaldehído por acetona. EM (APCI) m/z 287 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,43 (d, J = 5,93 Hz, 6 H), 1,78 (s, 3H), 2,29-2,48 (m, J = 34,94 Hz, 1H), 2,72-2,9, (m, 1H), 3,33-3,66 (m, 3H), 3,69-3,92 (m, 1H), 4,17-4,57 (m, J = 12,198 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,18 Hz, 1H); Anal. Calc. para C₁₆H₂₂N₄O•2,4 TFA: C, 45,03; H, 4,53; N, 10,50. Encontrado: C, 45,49; H, 4,50; N, 10,41.

10

Ejemplo 152-(1-ciclobutil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 11, sustituyendo propionaldehído por ciclobutanona. EM (APCI) m/z 299 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,73 (s, 3H), 1,82-2,0, (m, 2H), 2,18-2,33 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,75-2,85 (m, 1H), 3,4-3,26 (m, J = 153 Hz, 1H), 3,33-3,69 (m, 1H), 3,69-3,84 (m, 1H), 3,92-4,0, (m, 1H), 4,04-4,54 (m, 1H), 7,37 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,32 Hz, 1H); Anal. Calc. para C₁₇H₂₂N₄O•1,7TFA: C, 50,21; H, 4,85; N, 11,71. Encontrado: C, 51,16; H, 4,97; N, 11,62.

20

Ejemplo 162-(1-ciclopentil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 11, sustituyendo propionaldehído por ciclopentanona. EM (APCI) m/z 3,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,73 (s, 3H), 1,61-1,94 (m, 7 H), 2,20 (s, 2H), 2,29-2,54 (m, J = 58,59 Hz, 1H), 2,74-2,96 (m, 1H), 3,28-3,63 (m, 3H), 3,67-3,95 (m, 3H), 4,16-4,63 (m, J = 160,20 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 6,71 Hz, 1H); Anal. Calc. para C₁₈H₂₄N₄O•1,7 TFA: C, 50,22; H, 5,12; N, 11, 38. Encontrado: C, 51,48; H, 5,12; N, 11,01.

30

Ejemplo 172-(1-ciclohexil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 11, sustituyendo propionaldehído por ciclohexanona. EM (APCI) m/z 327 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,73 (s, 3 H), 1,25 (t, J = 12,36 Hz, 1H), 1,30-1,57 (m, 4 H), 1,68-1,81 (m, 4 H), 1,84-2,02 (m, 2 H), 2,11-2,52 (m, 3 H), 2,80 (s, 1H), 3,21-3,48 (m, 2 H), 3,49-3,78 (m, J = 8,24 Hz, 1H), 3,72-3,89 (m, 1H), 4,24-4,59 (m, J = 113,36, 11,14 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H); Anal. Calc. para C₁₉H₂₅N₄O•1,7: C, 52,28; H, 5,18; N,11,08. Encontrado: C, 52,08; H, 5,32; N, 11,59.

40

Ejemplo 182-(3-metil-1-tetrahydro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 11, sustituyendo propionaldehído por tetrahydro-4H-piran- 4-ona. EM (APCI) m/z 329 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,75 (s, 3 H), 1,74-1,89 (m, 2 H), 2,04-2,21 (m, J = 11,54 Hz, 2 H), 2,31-2,48 (m, 1H), 2,75-2,93 (m, 1H), 3,39-3,50 (m, 3 H), 3,49-3,60 (m, 2 H), 3,61-3,90 (m, 1H), 4,06 (d, 2 H), 4,26-4,59 (m, 1H), 7,37 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,49 Hz, 1H); Anal. Calc. para C₁₈H₂₄N₄O•1,7 TFA: C, 41,13; H, 5,28; N, 11,29. Encontrado: C, 41,58; H, 5,30; N, 11,55.

50

Ejemplo 192-[3-metil-1-(piridin-4-ilmetil)pirrolidin-3-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 11, sustituyendo propionaldehído por isonicotinaldehído. EM (APCI) m/z 336 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,78 (s, 3 H), 2,34-2,48 (m, 1H), 2,66-2,79 (m, 1H), 3,34-3,49 (m, 2 H), 3,49-3,60 (m, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,60 (dd, 2 H), 7,47 (t, 1H), 7,80 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 6,41 Hz, 2 H), 8,86 (d, J = 6,41 Hz, 2 H); Anal. Calc. para C₁₉H₂₁N₅O•2TFA: C, 49,03; H, 4,11; N, 12,43. Encontrado: C, 49,54; H, 4,08; N, 11,97.

60

Ejemplo 202-[3-metil-1-(2-feniletíl)pirrolidin-3-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 11, sustituyendo propionaldehído por fenilacetaldehído. EM (APCI) m/z 349 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,75 (s, 3H), 2,44 (s, 1H), 2,75-2,89 (m, 1H), 3,02-3,17 (m, 2 H), 3,50-3,64 (m, 3 H), 3,78 (s, 2 H), 4,37-4,80 (m, 1H), 7,23-7,42 (m, 6 H), 7,72 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,67 Hz, 1H).

10 Ejemplo 212-[3-metil-1-(1-metil-3-fenilpropil)pirrolidin-3-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 11, sustituyendo propionaldehído por 4-fenilbutan-2-ona. EM (APCI) m/z 377 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,50 (d, J = 6,44 Hz, 3 H), 1,72 (d, J = 2,76 Hz, 3 H), 1,83-2,00 (m, 1H), 2,13-2,26 (m, 1H), 2,27-2,45 (m, 1H), 2,60-2,71 (m, 1H), 2,73-2,91 (m, 2 H), 3,35-3,48 (m, 2 H), 3,49-3,86 (m, 2 H), 4,16-4,56 (m, 1H), 7,15-7,33 (m, 5 H), 7,36 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,06 Hz, 1H).

20 Ejemplo 222-(2-metilazetidín-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamidaEjemplo 22A

25 azetidín-1,2-dicarboxilato de dibencilo

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

35 Ejemplo 22B2-metilazetidín-1,2-dicarboxilato de dibencilo

40 Una solución del Ejemplo 22A (325 mg, 1 mmol) y yodometano (0,12 ml, 2,0 mmol) en THF (5 ml) se trató con NaN(TMS)₂ en THF (1,0 M, 2 ml, 2,0 mmol) a -70 °C en una atmósfera de nitrógeno. La temperatura del baño de refrigeración se elevó lentamente a -20 °C en 1 h y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h más. Después de inactivar con agua, la mezcla se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida para dar el Ejemplo 22B. (250 mg, rendimiento del 77%). EM (DCI/NH₃) m/z 340 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 22Cácido 1-[(benciloxi)carbonil]-2-metilazetidín-2-carboxílico

50 Una solución del Ejemplo 22B (339 mg, 1,0 mmol) en una mezcla de THF (5 ml) y agua (3 ml) se trató con LiOH·H₂O (84 mg, 2,0 mmol) en agua (3 ml). Se añadió metanol hasta que se formó una solución transparente (1 ml). Esta solución se calentó a 60 °C durante una noche y los disolventes orgánicos se retiraron al vacío. La solución acuosa residual se acidificó con HCl 2 N a pH 2 y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el Ejemplo 22C (310 mg, rendimiento del 88%). EM (DCI/NH₃) m/z 250 (M+H)⁺.

Ejemplo 22D12-[[[2-amino-3-(aminocarbonil)fenil]amino]carbonil]-2-metilazetidín-1-carboxilato de bencilo

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

65

Ejemplo 22E2-[4-(aminocarbonil)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-metilazetidín-1-carboxilato de bencilo

5 Una suspensión del Ejemplo 22D (1,88 g, 4,9 mmol) en ácido acético (50 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la solución se concentró y el aceite residual se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el Ejemplo 22E (350 mg, Rendimiento: 22%). EM (APCI) m/z 365 (M+H)⁺.

10

Ejemplos 22F2-(2-metilazetidín-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

15 Una solución del Ejemplo 22E (0,35 g, 1,0 mmol) en metanol (5 ml) se trató con Pd al 10%/C (8 mg) en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un sólido que se recristalizó en metanol para dar 0,21 g del Ejemplo 22F. Rendimiento: 93%. EM (APCI) m/z 231 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,81 (s, 3 H), 2,36-2,44 (m, 2 H), 2,88-2,99 (m, 1H), 3,00-3,12 (m, 1H), 7,40 (t, J = 7,67 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,67 Hz, 1H).

20

Ejemplo 232-(1-isopropil-2-metilazetidín-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 11, sustituyendo el Ejemplo 10E por el Ejemplo 22F y propionaldehído por acetona. EM (APCI) m/z 305 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,30 (d, J = 6,55, 6 H), 1,81 (s, 3H), 2,30-2,56 (m, 2 H), 2,92-3,06 (m, 1H), 3,08-3,23 (m, 1H), 3,33-3,50 (m, 1H), 7,40 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,94 (d, 1H).

Ejemplo 242-(1-ciclobutil-2-metilazetidín-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 11, sustituyendo el Ejemplo 10E por el Ejemplo 22F y propionaldehído por ciclobutanona. EM (APCI) m/z 317 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,79 (s, 3 H), 1,84-1,95 (m, 2 H), 2,09-2,21 (m, 2 H), 2,24-2,34 (m, 2 H), 2,35-2,46 (m, 2 H), 2,82-2,92 (m, 1H), 2,99-3,08 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,76 (d, J = 6,86 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,49 Hz, 1H).

Ejemplo 25

40

2-(1-ciclopentil-2-metilazetidín-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 11, sustituyendo el Ejemplo 10E por el Ejemplo 22F y propionaldehído por ciclopentanona. EM (DCI) m/z 299 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,57-1,69 (m, 3 H), 1,75-1,82 (m, 2 H), 1,81 (s, 3 H), 2,03-2,12 (m, 2 H), 2,41-2,49 (m, 2 H), 2,95-3,01 (m, 1H), 3,13-3,19 (m, 1H), 3,30-3,32 (m, 1H), 3,51-3,58 (m, 1H), 7,42 (t, J = 7,96 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,80 Hz, 1H).

Ejemplo 26

50

2-(1-ciclohexil-2-metilazetidín-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 11, sustituyendo el Ejemplo 10E por el Ejemplo 22F y propionaldehído por ciclohexanona. EM (APCI) m/z 345 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,14-1,25 (m, 1H), 1,26-1,39 (m, 4 H), 1,69 (d, J = 12,79 Hz, 1H), 1,81 (s, 3 H), 1,82-1,90 (m, 2 H), 2,05 (s, 2 H), 2,34-2,50 (m, 2 H), 2,94-3,09 (m, 2 H), 3,11-3,23 (m, 1H), 7,41 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,80 Hz, 1H); Anal. Calc. para C₁₈H₂₄N₄O•2,8 TFA: C, 45,55; H, 4,32; N, 9,24. Encontrado: C, 45,15; H, 4,82; N, 8,87.

60

Ejemplo 272-(3-metilazetidín-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida5 Ejemplo 27Aácido 1-[(benciloxi)carbonil]azetidín-3-carboxílico

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

15

Ejemplo 27Bazetidín-1,3-dicarboxilato de 3-metil 1-bencilo

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

25 Ejemplo 27C3-metilazetidín-1,3-dicarboxilato de 3-metil 1-bencilo

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

35 Ejemplo 27Dácido 1-[(benciloxi)carboxil]azetidín-3-carboxílico

40 Una solución del Ejemplo 27C (2,6 g, 10,0 mmol) en una mezcla de THF (20 ml) y agua (10 ml) se trató con LiO•BH₂O (830 mg, 20,0 mmol) en agua (5 ml). Se añadió metanol hasta que se formó una solución transparente (1 ml). Esta solución se calentó a 60 °C durante una noche y los disolventes orgánicos se retiraron al vacío. La solución acuosa residual se acidificó con HCl 2 N a pH 2 y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el Ejemplo 27D (2,3 g, rendimiento 90%). EM (DCI/NH₃) m/z 235 (M+H)⁺.

45

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

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

55

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

60 Una suspensión del Ejemplo 27E (280 mg, 0,73 mmol) en ácido acético (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la solución se concentró y el aceite residual se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el Ejemplo 27F (250 mg, Rendimiento: 96%). EM (APCI) m/z 365 (M+H)⁺.

65

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

5 Una solución del Ejemplo 27F (0,25 g, 0,7 mmol) en metanol (5 ml) se trató con Pd al 10%/C (8 mg) en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un sólido que se recristalizó en metanol para dar 0,110 g del Ejemplo 27G. Rendimiento: 69%. EM (APCI) m/z 231 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,91 (s a, 3 H), 4,22 (d, J = 11,54 Hz, 2 H), 4,69 (d, J = 11,54 Hz, 2 H), 7,39 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,49 Hz, 1H).

10

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

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 11, sustituyendo el Ejemplo 10E por el Ejemplo 27G. EM (APCI) m/z 273 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,02 (t, J = 7,52 Hz, 3 H), 1,59-1,73 (m, 2 H), 1,92 (s, 3 H), 3,25-3,31 (m, 2 H), 4,28-4,46 (m, 2 H), 4,63-4,80 (m, 2 H), 7,39 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,67 Hz, 1H).

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

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 11, sustituyendo el Ejemplo 10E por el Ejemplo 27G y propionaldehído por ciclopropanocarbaldéhido. EM (APCI) m/z 285 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 0,40-0,48 (m, 2 H), 0,67-0,76 (m, 2 H), 1,02-1,14 (m, J = 7,49 Hz, 1H), 1,81-2,05 (m, 4 H), 3,24 (d, J = 7,18 Hz, 2 H), 4,31-4,49 (m, 2 H), 4,68-4,94 (m, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,75 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,49 Hz, 1H); Anal. Calc. para C₁₆H₂₀N₄O•1,8 TFA: C, 49,14; H, 4,56; N, 12,06. Encontrado: C, 48,80; H, 4,75; N, 11,83.

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

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 11, sustituyendo el Ejemplo 10E por el Ejemplo 27G y propionaldehído por 2-metilpropionaldehído. EM (APCI) m/z 287 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,03 (d, J = 6,75 Hz, 6 H), 1,92 (s a, 3 H), 1,96-2,10 (m, 1H), 3,23 (d, J = 7,36 Hz, 2 H), 4,34-4,52 (m, 2 H), 4,68-4,82 (m, 2 H), 7,39 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,06 Hz, 1H); Anal. Calc. para C₁₆H₂₂N₄O•2,4 TFA: C, 45,03; H, 4,53; N, 10,50. Encontrado: C, 45,52; H, 4,72; N, 10,40.

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

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 11, sustituyendo el Ejemplo 10E por el Ejemplo 27G y propionaldehído por ciclobutanona. EM (APCI) m/z 285 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,83-2,01 (m, 4 H), 2,14-2,26 (m, 2 H), 2,28-2,42 (m, 2 H), 4,07-4,14 (m, 2 H), 4,30 (d, J = 9,36 Hz, 2 H), 4,59-4,83 (in, 2 H), 7,38 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,95 (d, J = 7,49 Hz, 1H).

Ejemplo 322-(1-ciclopentil-3-metilazetidín-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 11, sustituyendo el Ejemplo 10E por el Ejemplo 27G y propionaldehído por ciclopentanona. EM (APCI) m/z 299 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,57-1,66 (m, 1H), 1,67-1,76 (m, 2 H), 1,76-1,85 (m, 2 H), 1,86-2,00 (m, 3 H), 2,05-2,17 (m, 2 H), 3,90-3,97 (m, 1H), 4,31-4,44 (m, 2 H), 4,63-4,79 (m, 2 H), 7,39 (t, J = 7,95 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,80 Hz, 1H).

55

Ejemplo 332-(1-ciclohexil-3-metilazetidín-3-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 11, sustituyendo el Ejemplo 10E por el Ejemplo 27G y propionaldehído por ciclohexanona. EM (APCI) m/z 313 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,22 (t, J = 12,43 Hz, 3 H), 1,29-1,44 (m, 2 H), 1,73 (d, J = 12,89 Hz, 1H), 1,88 (s a, 3H), 1,79-2,02 (m, 2 H), 2,09 (d, J = 10,74 Hz, 2 H), 3,23-3,34 (m, 1H), 4,36 (s, 2 H), 4,71-4,84 (m, 2 H), 7,39 (t, J = 7,82 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,67 Hz, 1H); Anal. Calc. para C₁₈H₂₄N₄O•2,3 TFA: C, 44,04; H, 4,16; N, 8,56. Encontrado: C,

65

44,96; H, 4,30; N, 8,56.

Ejemplo 34

5 2-(3-metil-1-tetrahydro-2H-piran-4-ilazetidín-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 11, sustituyendo el Ejemplo 10E por el Ejemplo 27G y propionaldehído para tetrahydro-4H-piran-4-ona. EM (APCI) m/z 315 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,46-1,61 (m, 2 H), 1,90 (s a, 3 H), 2,02 (dd, J = 11,39, 2,96 Hz, 2 H), 3,42 (t, 2 H), 3,52-3,63 (m, 1H), 4,06 (dd, J = 11,70, 4,52 Hz, 2 H), 4,39 (d, J = 10,61 Hz, 2 H), 4,79-4,83 (m, 2 H), 7,39 (t, 1H), 7,75 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 6,55 Hz, 1H); Anal. Calc. para C₁₇H₂₂N₄O₂•2,7 TFA: C, 43,43; H, 3,98; N, 9,21. Encontrado: C, 43,05; H, 4,26; N, 8,98.

Ejemplo 35

15 2-{1-[(dimetilamino)sulfonyl]-3-metilazetidín-3-il}-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

A una suspensión de Ejemplo 27G (50 mg, 0,23 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se le añadió cloruro de dimetilsulfamilo (50 µl, 0,46 mmol) y trietilamina (80 µl, 0,46 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y la solución homogénea se concentró. La cromatografía en columna ultrarrápida del residuo (CH₃OH al 2-15% en CH₂Cl₂) proporcionó el Ejemplo 35 (42 mg, rendimiento del 54%). EM (APCI) m/z 338 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,89 (s, 3 H), 2,84 (s, 6 H), 4,01 (d, J = 7,98 Hz, 2 H), 4,46 (d, J = 7,98 Hz, 2 H), 7,50 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,67 Hz, 1H); Anal. Calc. para C₁₄H₁₉N₅O₃S•1,7 TFA: C, 39,46; H, 3,90; N, 13,53. Encontrado: C, 39,79; H, 3,43; N, 14,02.

Ejemplo 36

30 2-(2-metilpiperidín-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

Ejemplo 36A

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

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

Ejemplo 36B

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

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

Ejemplo 36C

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

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

Ejemplo 36D

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

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

Ejemplo 36E

2-[4-(aminocarbonil)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-metilpiperidín-1-carboxilato de bencilo

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

Ejemplo 36F2-(2-metilpiperidin-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 36E. EM (DCI/NH₃) m/z 245 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,53-1,63 (m, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,84-1,90 (m, 2H), 1,91-1,99 (m, 1H), 2,14-2,26 (m, 1H), 2,45 (dd, J = 14,88, 7,21 Hz, 1H), 3,37-3,51 (m, 2H), 7,44 (t, J = 7,82 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 6,75 Hz, 1H).

10 Ejemplo 372-(2-metil-1-propilpiperidin-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 11, sustituyendo el Ejemplo 10E por el Ejemplo 36F. EM (DCI/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0,91 (t, J = 7,36 Hz, 3H), 1,79-1,93 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 2,02-2,07 (m, 2H), 2,16-2,25 (m, 2H), 2,83-2,98 (m, 1H), 3,02-3,18 (m, 1H), 3,33-3,49 (m, 1H), 3,73-3,84 (m, 1H), 7,45 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,67 Hz, 1H).

20 Ejemplo 382-{1-[dimetilamino]sulfonil}-4-metilpiperidin-4-il}-1H-benzoimidazol-4-carboxamidaEjemplo 38A25 piperidin-1,4-dicarboxilato de 4-etil 1-bencilo

Una solución de piperidin-4-carboxilato de etilo (30 g) en 1:1 de THF/agua (300 ml) se trató con carbonato de cesio (74,5 g) y cloroforniato de bencilo (32,2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y los extractos orgánicos se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el Ejemplo 38A (50,87 g, Rendimiento: 92%). EM (DCI/NH₃) m/z 292 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 38B35 4-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de 4-etil 1-bencilo

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

40 Ejemplo 38Cácido 1-[(benciloxi)carbonil]-4-metilpiperidin-4-carboxílico

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1B, sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 38B (1,37 g, Rendimiento: 99%). EM (DCI/NH₃) m/z 278 (M+H)⁺.

Ejemplo 38D4-([(2-amino-3-(aminocarbonil)fenil]amino)carbonil]-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo

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

Ejemplo 38E4-[4-(aminocarbonil)-1H-benzoimidazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo

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

60 Ejemplo 38F2-(4-metilpiperidin-4-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

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

Ejemplo 38G2-{1H-[(dimetilamino)sulfonil]-4-metilpiperidin-4-il}-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

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

Ejemplo 39

15 2-(1-ciclobutil-4-metilpiperidin-4-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 11, sustituyendo el Ejemplo 10E por el Ejemplo 38F y propionaldehído por ciclobutanona (30 mg, Rendimiento: 33%). EM (DCI/NH₃) m/z 313 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, piridina-d₅) δ 1,47 (s, 3H), 1,49-1,55 (m, 1H), 1,59-1,73 (m, 1H), 1,99 (c, *J* = 8,18 Hz, 2H), 2,38-2,65 (m, 4H), 2,73-2,98 (m, 4H), 3,18-3,41 (m, 3H), 7,41 (t, *J* = 7,82 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,98 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 7,67 Hz, 1H), 9,89 (s, 1H); Anal. Calc. para C₁₈H₂₄N₄O•2,8 TFA: C, 44,87; H, 4,28; N, 8,87. Encontrado: C, 45,04; H, 4,50; N, 9,01.

Ejemplo 402-(1-isopropil-4-metilpiperidin-4-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 11, sustituyendo el Ejemplo 10E por el Ejemplo 38F y propionaldehído por acetona (43 mg, Rendimiento: 49%). EM (DCI/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺ RMN ¹H (400 MHz, piridina-d₅) δ 1,20 (d, *J* = 6,44 Hz, 6H), 1,51 (s, 3H), 2,48-2,70 (m, 2H), 2,73-2,91 (m, 2H), 3,15-3,32 (m, 2H), 3,33-3,52 (m, 3H), 7,39 (t, *J* = 7,82 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,98 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 7,67 Hz, 1H), 9,88 (s, 1H).

Ejemplo 412-(4-metil-1-propilpiperidin-4-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 11, sustituyendo el Ejemplo 10E por el Ejemplo 38F (46 mg, 53%). EM (DCI/NH₃) m/z 301 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, piridina-d₅) δ 0,74 (t, *J* = 7,36 Hz, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,66-1,84 (m, 2H), 2,39-2,63 (m, 2H), 2,76-2,93 (m, 4H), 3,04-3,26 (m, 2H), 3,41-3,62 (m, 2H), 7,40 (t, *J* = 7,67 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,67 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 7,06 Hz, 1H), 9,89 (s, 1H).

Ejemplo 42

45 2-(4-metilazepan-4-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

Ejemplo 42A

50 5-oxoazepano-1,4-dicarboxilato de 4-etil 1-*terc*-butilo

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

Ejemplo 42B

60 5-hidroxi-azepano-1,4-dicarboxilato de 4-etil 1-*terc*-butilo

Una solución del Ejemplo 42A (7,0 g, 24,56 mmol) en MeOH (60 ml) se trató con NaBH₄ (933 mg, 24,56 mmol) en varias porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h más y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 60% en Hexano) para dar el producto deseado (3,2 g, Rendimiento:

46%). EM (DCI/NH₃) m/z 288 (M+H)⁺.

Ejemplo 42C

5 5-[(metilsulfonyl)oxi]azepano-1,4-dicarboxilato de 4-etil 1-*terc*-butilo

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

Ejemplo 42D

15 2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepin-1,4-dicarboxilato de 4-etil 1-*terc*-butilo

Una solución del ejemplo 42C (0,77 g, 2,1 mmol) en 30 ml de benceno se trató con DBU (0,9 ml) a 60 °C durante 1 hora. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 30% en hexano) para dar el producto del título (540 mg, rendimiento del 95%). EM (DCI/NH₃) m/z 270 (M+H)⁺.

Ejemplo 42E

25 azepano-1,4-dicarboxilato de 4-etil 1-*terc*-butilo

Una solución del ejemplo 42D (0,54 g, 2,0 mmol) en 20 ml de MeOH se trató con Pd al 10%/C (50 mg) en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. El material sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 20% en hexano) para dar el producto del título (310 mg, rendimiento del 55%). EM (DCI/NH₃) m/z 272 (M+H)⁺.

Ejemplo 42F

35 4-metilazepano-1,4-dicarboxilato de 4-etil 1-*terc*-butilo

Una solución del Ejemplo 42E (1,7 g, 6,27 mmol) y yodometano (0,8 ml, 12,55 mmol) en THF (15 ml) se trató con LDA (solución 2,0 M en THF, 6,3 ml, 12,55 mmol) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. La temperatura del baño de refrigeración se elevó lentamente a -20 °C en 1 h y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h más. Después de inactivar con agua, la mezcla se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20-40% en hexano) para dar el producto del título (1,2 g, rendimiento del 67%). EM (DCI/NH₃) m/z 286 (M+H)⁺.

Ejemplo 42G

45 4-metilazepano-4-carboxilato de etilo

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

Ejemplo 42H

55 4-metilazepano-1,4-dicarboxilato de 4-etil 1-bencilo

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

60

Ejemplo 42Iácido 1-[(benciloxi)carbonil]-4-metilazepano-4-carboxílico

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

Ejemplo 42J4-([2-amino-3-(aminocarbonil)fenil]amino)carbonil-4-metilazepano-1-carboxilato de bencilo

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

Ejemplo 42K4-[4-(aminocarbonil)-1H-benzoimidazol-2-il]-4-metilazepano-1-carboxilato de bencilo

25 Una suspensión del Ejemplo 42J (288 mg, 0,68 mmol) en ácido acético (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la solución se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el Ejemplo 42K (233 mg, Rendimiento: 80%). EM (APCI) m/z 407 (M+H)⁺.

Ejemplo 42L2-(4-metilazepan-4-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

35 Una solución del Ejemplo 42K (70 mg, 0,17 mmol) en metanol (5 ml) se trató con Pd al 10%/C (8 mg) en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC (Zorbax C-18, TFA al 0,1%/CH₃CN/H₂O) para dar el producto deseado (55 mg, rendimiento del 57%). EM (APCI) m/z 273 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,56 (s, 3 H), 1,88-1,97 (m, 1H), 1,97-2,05 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 1H), 2,16-2,26 (m, 1H), 2,57 (dd, J = 14,97, 8,11 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 16,22, 6,86 Hz, 1H), 3,22-3,29 (m, 1H), 3,29-3,33 (m, 1H), 3,34-3,49 (m, 2 H), 7,43 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 6,86 Hz, 1H);

45 Anal. Calc. para C₁₅H₂₀N₄O·2,8 TFA: C, 42,41; H, 3,91; N, 9,89. Encontrado: C, 41,90; H, 4,09; N, 9,41.

Ejemplo 432-(1-cicloptil-4-metilazepan-4-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 11, sustituyendo el Ejemplo 10E por el Ejemplo 42L y propionaldehído por ciclopentanona. EM (APCI) m/z 341(M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,50-1,53 (m, 3 H), 1,54-1,60 (m, 1H), 1,62-1,78 (m, 4 H), 1,85 (s, 2 H), 1,90-2,07 (m, 3 H), 2,07-2,28 (m, 3 H), 2,30-2,67 (m, 1H), 2,69-3,02 (m, 1H), 3,11-3,28 (m, 1H), 3,35-3,49 (m, 1H), 3,50-3,79 (m, 2 H), 7,40 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,94 (d, J = 6,86 Hz, 1H).

Ejemplo 44Amida del ácido 2-(1-ciclohexil-4-metil-azepano-4-il)-H-benzoimidazol-4-carboxílico

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 11, sustituyendo el Ejemplo 10E por el Ejemplo 42L y propionaldehído por ciclohexanona. EM (APCI) m/z 355 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,15 -1,77 (m, 8 H), 1,55 (s, 3H), 1,87 - 2,22 (m, 8H), 2,30 - 2,82 (m, 1H), 2,46 - 2,96 (m, 1H), 3,22 - 3,50 (m, 2H), 3,38 - 3,60 (m, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,75 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,49 Hz, 1H).

65

Ejemplo 452-[1-(2-fluorobencil)-3-metilpirrolidin-3-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

5 Una solución del Ejemplo 10 (50 mg, 0,18 mmol) en metanol (10 ml) se trató con 2-fluorobenzaldehído (45 mg, 0,36 mmol) a ta durante una noche. Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (84 mg, 0,40 mmol) y la solución se agitó a ta durante 3 h. Después de concentración, el residuo se separó por HPLC (Zorbax C-18, TFA al 0,1%/CH₃CN/H₂O) para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de TFA (26 mg). EM (DCI) m/z 353 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,74 (s, 3 H); 2,43 (m, 1H), 2,82 (m, 1H); 3,62 (m, 2 H); 3,70 (m, 1H); 4,44 (d, J = 12,21 Hz, 1H); 4,62 (s, 2 H); 7,36 (m, 3 H); 7,52 (m, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,71 (d, J = 7,32 Hz, 1H); 7,92 (d, J = 7,63 Hz, 1H).

Ejemplo 466-cloro-2-(3-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamidaEjemplo 46A2-Amino-5-cloro-3-nitro-benzamida

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

Ejemplo 46BDiclorhidrato de 2,3-diamino-5-cloro-benzamida

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

Ejemplo 46C6-cloro-2-(3-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

40 Una solución del Ejemplo 10B (500 mg, 1,9 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se trató con cloruro de oxalilo (0,17 ml, 1,9 mmol) y 2 gotas de DMF a ta durante 1 hora. Los volátiles se retiraron y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (20 ml). Después, esta solución de cloruro de acilo se añadió en una solución de Ejemplo 46B (353 mg, 1,9 mmol) y trietilamina (1 ml) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y se concentró. El residuo se trató con 10 ml de ácido acético a 80 °C durante una noche. Después de concentración, el residuo se separó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc) para dar el Ejemplo 46C (690 mg, 88%),

Ejemplo 46D6-cloro-2-(3-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

50 Una solución del Ejemplo 46C (690 mg) en 20 ml de TFA se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de un periodo de refrigeración, los volátiles se retiraron y el residuo se purificó por HPLC (Zorbax C-18, TFA al 0,1%/CH₃CN/H₂O) para proporcionar el Ejemplo 46D en forma de la sal de TFA (340 mg). La sal de HCl se preparó disolviendo sal de TFA en una mezcla de cloruro de metileno y metanol, y tratando con una solución 1 M de HCl en éter. La retirada de los volátiles proporcionó el compuesto del título en forma de sal de HCl. EM (DCI) m/z 279 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,72 (s, 3 H); 2,35 (m, 1H); 2,73 (m, 1H); 3,35 (d, J = 11,66 Hz, 1H); 3,48 (m, 1H); 3,61 (m, 1H); 4,21 (d, J = 11,66 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 2,15 Hz, 1H); 7,80 (d, J = 1,84 Hz, 1H); Anal. Calc. para C₁₃H₁₅ClN₄O·2,0 TFA: C, 40,29; H, 3,38; N, 11,06. Encontrado: C, 40,72; H, 3,28; N, 11,10.

Ejemplo 476-cloro-2-(1,3-dimetilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

65 Una solución del Ejemplo 46D en forma de sal de HCl (80 mg, 0,22 mmol) en metanol (5 ml) se trató con trietilamina

5 (92 μ l, 0,66 mmol) y formaldehído (37% en peso, en agua, 80 μ l, 1,08 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió cianoborohidruro sódico (67 mg, 1,08 mmol) y la solución se calentó a 50 °C durante 5 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se separó por HPLC (Zorbax, C-18, columna de 250 x 2,54, Fase móvil A: TFA al 0,1% en H₂O; B: TFA al 0,1% en CH₃CN; gradiente de 0-100%) para proporcionar el Ejemplo 47 en forma de sal de TFA. Este material se disolvió en 3 ml de una mezcla 1:1 de cloruro de metileno y metanol, y se trataron con HCl en éter (1,0 M, 10 ml). La retirada de los volátiles proporcionó el Ejemplo 47 en forma de la sal de HCl (70 mg, 83%). EM (APCI) m/z 293 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,82 (s, 3 H), 2,50 (m, 0,5 H), 2,60 (m, 0,5 H), 2,83 - 2,98 (m, 1,5 H), 3,07 (s, 1,5 H), 3,31 (s, 1,5 H), 3,40 - 3,52 (m, 2 H), 3,85 - 4,10 (m, 2 H), 4,51 (d, *J* = 12,21 Hz, 0,5 H), 7,88 (s, 0,5 H), 7,92 (s, 0,5 H), 7,99 (s, 0,5 H), 8,03 (s, 0,5 H); Anal. Calc. para C₁₄H₁₇ClN₄O•2,5 HCl: C, 43,80; H, 5,12; N, 14,59. Encontrado: C, 43,73; H, 5,44; N, 14,27.

Ejemplo 48

15 6-cloro-2-(1-isopropil-3-metilpirrolidin-3-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título en forma de sal de TFA preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 47, sustituyendo formaldehído por acetona. Rendimiento: 50%. EM (APCI) m/z 321 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,38 - 1,47 (m, 6 H), 1,73 (s, 3 H), 2,26 - 2,33 (m, 0,5 H), 2,38 - 2,43 (m, 0,5 H), 2,73 - 2,84 (m, 1H), 3,34 - 3,40 (m, 1H), 3,52 - 3,62 (m, 2 H), 3,71 - 3,82 (m, 2 H), 4,25 (d, *J* = 12,21 Hz, 0,5 H), 4,47 (d, *J* = 11,60 Hz, 0,5 H), 7,70 (s, 1H), 7,86 (s, 0,5 H), 7,88 (s, 0,5 H); Anal. Calc. para C₁₆H₂₁ClN₄O•2,15 TFA: C, 43,08; H, 4,12; N, 9,90. Encontrado: C, 43,04; H, 4,13; N, 9,82.

Ejemplo 49

25 2-(2-metilpirrolidin-2-il)-6-(trifluorometil)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

Ejemplo 49A

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

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

40 Ejemplo 49B

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

45 Una suspensión del Ejemplo 49A (482 mg, 1,0 mmol), cianuro de cinc (293 mg, 1,2 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 0,2 mmol) en DMF anhidra (15 ml) se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se lavó con salmuera, agua y se concentró. El residuo se separó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo) para proporcionar el Ejemplo 49B (320 mg, 75%). EM (DCI/NH₃) m/z 429 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 49C

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

55 Una solución del Ejemplo 49B (50 mg, 0,12 mmol) en HBr al 38% en ácido acético (10 ml) se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se retiraron y el residuo se separó por HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, Fase móvil A: TFA al 0,1% en H₂O; B: TFA al 0,1% en CH₃CN; gradiente al 0-100%) para proporcionar el Ejemplo 49C en forma de la sal de TFA (24 mg). EM (DCI): m/z 313 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,97 (s, 3 H); 2,12 (m, 1H); 2,33 (m, 1H); 2,43 (m, 1H); 2,63 (m, 1H); 3,65 (m, 2 H); 8,06 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); Anal. Calc. para C₁₄H₁₅F₃N₄O•1,8 TFA: C, 40,85; H, 3,27; N, 10,83. Encontrado: C, 40,76; H, 3,33; N, 10,99.

Ejemplo 50

2-(1,2-dimetilpirrolidin-2-il)-6-(trifluorometil)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

65 El compuesto del título en forma de sal de TFA preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 47,

sustituyendo Ejemplo 46D por el Ejemplo 49C. EM (DCI) m/z 327 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,97(s, 3 H); 2,36 (m, 2 H); 2,58 (m, 2 H) 2,99 (s, 3 H); 3,58 (m, 1H); 3,90(m, 1H); 8,08 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); Anal. Calc. para C₁₅H₁₇F₃N₄O•1,8 TFA: C, 42,03; H, 3,56; N, 10,54. Encontrado: C, 41,87; H, 3,44; N, 10,54.

5 Ejemplo 51

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

Ejemplo 51A

10 2-Bromo-4-fluoro-6-nitro-fenilamina

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

20 Ejemplo 51B

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

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

30 Ejemplo 51C

2,3-Diamino-5-fluoro-benzonitrilo

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

Ejemplo 51D

40 Éster bencílico del ácido 2-(4-ciano-6-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-2-metil-pirrolidin-1-carboxílico

45 Una solución del Ejemplo 1B (574 mg, 2,18 mmol) en cloruro de metileno (8 ml) se trató con cloruro de oxalilo (285 µl, 3,27 mmol) y una gota de DMF a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración, el residuo se disolvió en cloruro de metileno (8 ml) y la solución se añadió a una solución de Ejemplo 51C (329 mg, 2,18 mmol) y trietilamina (364 µl, 2,62 mmol) en THF (8 ml). Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche antes de concentrarse. El residuo se disolvió en 15 ml de ácido acético y esta solución se calentó a 100 °C durante 1 hora. Después de un periodo de refrigeración, el ácido acético se retiró mediante un evaporador rotatorio, el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato sódico, agua y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de EtOAc del 20-70% en hexano) para dar el Ejemplo 51D (679 mg, 82%). EM (DCI/NH₃) m/z 379 (M+H)⁺.

Ejemplo 51E

55 6-fluoro-2-(2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

60 Una solución del Ejemplo 51D (460 mg, 1,21 mmol) en ácido acético (3 ml) se trató con HBr al 30%/ácido acético (6 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con hexanos (2 x 50 ml). La solución acuosa transparente se concentró y el residuo se purificó por HPLC (Zorbax, C-18, columna 250 x 2,54, Fase móvil A: TFA al 0,1% en agua; B: TFA al 0,1% en Acetonitrilo, gradiente del 0-100%) para proporcionar el Ejemplo 51 en forma de sal de TFA. Este producto se disolvió en una mezcla de cloruro de metileno y metanol y se trató con una solución 1 M de HCl en éter. La retirada de los volátiles proporcionó el Ejemplo 51E en forma de la sal de HCl (327 mg, 75%). EM (DCI/NH₃) m/z 263 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,98 (s, 3 H), 2,09 - 2,19 (m, 1H), 2,29 - 2,38 (m, 1H), 2,42 - 2,48 (m, 1H), 2,55 - 2,64 (m, 1H), 3,61-3,74 (m, 2 H), 7,33 (dd, J = 8,24,2,44 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,24,2,45 Hz, 1H); Anal. Calc. para C₁₃H₁₅FN₄O•2,6 HCl: C, 43,73; H, 4,97; N, 15,69. Encontrado: C, 43,68; H,

5,30; N, 15,81.

Ejemplo 52

5 6-cloro-2-(2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título en forma de sal de HCl se preparó de acuerdo con los procedimientos para los Ejemplos 46C y 46D, sustituyendo el Ejemplo 10B usado en el Ejemplo 46C por el Ejemplo 1B. EM (APCI/NH₃) m/z 277 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,94 (s, 3 H), 2,05 - 2,13 (m, 1H), 2,26 - 2,34 (m, 1H), 2,36 - 2,43 (m, 1H), 2,54 - 2,60 (m, 1H), 3,55 - 3,62 (m, 1H), 3,62 - 3,69 (m, 1H), 7,77 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,14 Hz, 1H), Anal. Calc. para C₁₃H₁₅ClN₄O•2,55 HCl: C, 42,21; H, 4,77; N, 15,15. Encontrado: C, 42,65; H, 5,48; N, 14,51.

Ejemplo 53

15 6-cloro-2-f(2R)-2-metilpirrolidin-2-ill-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título en forma de sal de TFA preparó de acuerdo con los procedimientos para los Ejemplos 46C y 46D, sustituyendo el Ejemplo 10B usado en el Ejemplo 46C por 1-bencil éster del ácido (R)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Overberger, C. G.; Jon, Y. S. J. Polymer Science 1977, 15, 1413 - 1421). EM (DCI) m/z 279 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,95 (s, 3 H); 2,10 (m, 1H); 2,28 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 2,60 (m, 1H); 3,65 (m, 2 H); 7,73 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); Anal. Calc. para C₁₃H₁₅ClN₄O•1,5 TFA: C, 42,73; H, 3,59; N, 12,45. Encontrado: C, 42,94; H, 3,69; N, 12,60.

Ejemplo 54

25 6-cloro-2-[(2S)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

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

35 Ejemplo 55

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

El compuesto del título en forma de sal de TFA preparó de acuerdo con los procedimientos para los Ejemplos 51D y 51E, sustituyendo el Ejemplo 1B usado en el Ejemplo 51D 1-bencil éster del ácido (S)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Overberger, C. G.; Jon, Y. S. J. Polymer Science 1977, 15, 1413 - 1421). EM (DCI/NH₃) m/z 263 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,93 (s, 3 H), 2,03 - 2,15 (m, 1H), 2,25 - 2,32 (m, 1H), 2,35 - 2,42 (m, 1H), 2,53 - 2,62 (m, 1H), 3,54 - 3,60 (m, 1H), 3,62 - 3,69 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 8,29, 2,46 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 10,59, 2,30 Hz, 1H); Anal. Calc. para C₁₃H₁₅FN₄O•1,5 TFA: C, 44,35; H, 3,72; N, 12,92. Encontrado: C, 44,93; H, 3,78; N, 13,21.

Ejemplo 56

50 6-fluoro-2-f(2R)-2-metilpirrolidin-2-ill-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

Ejemplo 56A

1-bencil éster del ácido (R)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

55 Una solución del Ejemplo 74D (20 g) en diclorometano (150 ml) se trató con TFA (80 ml) a 0 °C. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió acetonitrilo y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (150 ml) y agua (150 ml). Cs₂CO₃ (170,5 g) y después se añadió cloroformiato de bencilo (14,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró. El residuo se diluyó con una solución 0,5 N de NaOH y se extrajo con éter al 20% en hexanos. La fase acuosa se acidificó con una solución 2 N de HCl a pH 3 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente del 5%-90% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (22,7 g, 99%). EM (DCI/NH₃) m/z 264 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 56B6-fluoro-2-f(2R)-2-metilpirrolidin-2-ill-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

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

10

Ejemplo 576-cloro-2-[(2R)-1,2-dimetilpirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

15 El compuesto del título en forma de sal de TFA preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 47, sustituyendo el Ejemplo 46D por Ejemplo 53. EM (DCI) m/z 293 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,93 (s, 3H); 2,23 (m, 1H); 2,33 (m, 1H); 2,54 (m, 2 H); 3,00 (s, 3 H); 3,54 (m, 1H); 3,98 (m, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,93 (s, 1H); Anal. Calc. para C₁₄H₁₇ClN₄O•1,4 TFA: C, 44,56; H, 4,10; N, 12,38. Encontrado: C, 44,46; H, 4,20; N, 12,59.

Ejemplo 586-cloro-2-f(2R)-1-isopropil-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

25 El compuesto del título en forma de sal de TFA preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 47, sustituyendo el Ejemplo 46D por el Ejemplo 53 y formaldehído por. EM (DCI) m/z 321 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,09 (s a, 3 H); 1,45 (s a, 3 H); 2,02 (s, 3 H); 2,36 (m, 2 H); 2,54 (m, 2 H); 3,62 (m, 1H); 3,81 (m, 1H); 3,98 (m, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,93 (s, 1H); Anal. Calc. para C₁₆H₂₁ClN₄O•1,7 TFA: C, 45,23; H, 4,41; N, 10,88. Encontrado: C, 45,55; H, 4,32; N, 11,00.

Ejemplo 596-cloro-2-[(2R)-1-ciclopentil-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

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

Ejemplo 606-cloro-2-[(2S)-1,2-dimetilpirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

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

Ejemplo 616-cloro-2-[(2S)-1-isopropil-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

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

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

65 El compuesto del título en forma de sal de TFA preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 47, sustituyendo el Ejemplo 46D por el Ejemplo 54 y formaldehído por ciclopentanona. EM (DCI) m/z 347 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,14 (m, 1H); 1,59 (m, 3 H); 1,74 (m, 1H); 1,88 (m, 1H); 2,03 (s, 3 H); 2,16 (m, 1H); 2,35 (m,

2 H); 2,50 (m, 2 H); 2,68 (m, 1H); 3,64(m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,98 (m, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); Anal. Calc. para $C_{18}H_{23}CDI_4O \cdot 1,9$ TFA: C, 46,43; H, 4,42; N, 9,94. Encontrado: C, 46,19; H, 4,39; N, 10,33.

Ejemplo 63

5

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

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

10

Ejemplo 64

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

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

20

Ejemplo 65

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

El compuesto del título en forma de sal de TFA preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 47, sustituyendo el Ejemplo 46D por el Ejemplo 55 y formaldehído por ciclopentanona. EM (DCI) m/z 331 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,13 (m, 1H); 1,60 (m, 3 H); 1,80 (m, 2 H); 2,01 (s, 3 H); 2,15 (m, 1H); 2,33 (m, 2 H); 2,47 (m, 2 H); 2,68 (m, 1H); 3,62 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,97 (m, 1H); 7,51 (dd, J = 7,98, 2,45 Hz, 1H); 7,74 (dd, J = 10,43, 2,45 Hz, 1H).

25

30

Ejemplo 66

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

El compuesto del título en forma de sal de TFA preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 47, sustituyendo el Ejemplo 46D por el Ejemplo 56B. EM (DCI) m/z 277 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,96 (s, 3 H); 2,33 (m, 2 H); 2,53 (m, 2 H); 3,00 (s, 3 H); 3,59 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 7,51 (dd, J = 7,98, 2,45 Hz, 1H); 7,74 (dd, J = 10,43, 2,45 Hz, 1H).

35

40

Ejemplo 67

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

El compuesto del título en forma de sal de TFA preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 47, sustituyendo el Ejemplo 46D por el Ejemplo 56B y formaldehído por acetona. EM (DCI) m/z 305 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,07 (s a, 3 H); 1,43 (s a, 3 H); 2,00 (s, 3 H); 2,35 (m, 2 H); 2,49 (m, 2 H); 3,61 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,94 (m, 1H); 7,50 (dd, J = 7,98, 2,15 Hz, 1H); 7,73 (dd, J = 10,43, 2,45 Hz, 1H).

45

50

Ejemplo 68

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

El compuesto del título en forma de sal de TFA preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 47, sustituyendo el Ejemplo 46D por el Ejemplo 56B y formaldehído por ciclopentanona. EM (DCI) m/z 331 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,14 (m, 1H); 1,58 (m, 3 H); 1,83 (m, 2 H); 2,03 (s, 3 H); 2,15 (m, 1H); 2,35 (m, 2 H); 2,50 (m, 2 H); 2,70 (m, 1H); 3,64 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,98 (m, 1H); 7,51 (dd, J = 7,98, 2,45 Hz, 1H); 7,73 (dd, J = 10,43, 2,45 Hz, 1H).

55

60

Ejemplo 69

2-[(2R)-1-etil-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

Una solución del Ejemplo 3B en forma de al de bis-HCl (50 mg, 0,15 mmol) en metanol (3 ml) se trató con trietilamina (63 μl, 0,45 mmol) y acetaldehído (32% en peso, en agua, 80 μl, 0,75 mmol) a temperatura ambiente

65

durante 1 hora. Después, se añadió cianoborohidruro sódico (47 mg, 0,75 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche y a 50 °C durante 5 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se separó por HPLC (Zorbax, C-18, columna de 250 x 2,54, Fase móvil A: TFA al 0,1% en H₂O; B: TFA al 0,1% en CH₃CN; gradiente del 0-100%) para proporcionar el Ejemplo 69 en forma de sal de TFA. Este material se disolvió en 3 ml de una mezcla 1:1 de cloruro de metileno y metanol, y se trató con HCl en éter (1,0 M, 10 ml). La retirada de los volátiles proporcionó el Ejemplo 69 en forma de la sal de HCl (57 mg, 96%). EM (APCI/NH₃) m/z 273 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,42 (t, J = 6,90 Hz, 3 H), 1,97 (s, 3 H), 2,39 (m, 2 H), 2,55 (m, 2 H), 3,22 - 3,33 (m, 1H), 3,55 (m, 2 H), 4,05 (m, 1H), 7,48 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,67 Hz, 1H); Anal. Calc. para C₁₅H₂₀N₄O•2,9 HCl: C, 47,65; H, 6,10; N, 14,82. Encontrado: C, 47,72; H, 6,58; N, 14,42.

Ejemplo 70

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

El compuesto del título en forma de sal de HCl se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 69, sustituyendo el Ejemplo 3B por el Ejemplo 4. Rendimiento: 85%. EM (DCI/NH₃) m/z 273 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,42 (t, J = 6,90 Hz, 3 H), 1,94 (s, 3 H), 2,40 (m, 2 H), 2,53 (m, 2 H), 3,23 (m, 1H), 3,52 (m, 2 H), 4,06 (m, 1H), 7,46 (t, J = 7,83 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,67 Hz, 1H); Anal. Calc. para C₁₅H₂₀N₄O•2,75 HCl: C, 48,35; H, 6,15; N, 15,04. Encontrado: C, 48,45; H, 6,76; N, 14,58.

Ejemplo 71

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

El compuesto del título en forma de sal de HCl se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 69, sustituyendo el Ejemplo 3B por el Ejemplo 46D. Rendimiento: 95%. EM (DCI/NH₃) m/z 307 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,38 - 1,45 (m, 3 H), 1,82 (s, 3 H), 2,44 - 2,53 (m, 0,5 H), 2,54 - 2,62 (m, 0,5 H), 2,86 - 2,95 (m, 1H), 3,37 - 3,54 (m, 3 H), 3,85 - 4,10 (m, 2,5 H), 4,51 (d, J = 12,21 Hz, 0,5 H), 7,91 (d, J = 10,37 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,85 Hz, 1H); Anal. Calc. para C₁₅H₁₉ClN₄O•2,5 HCl: C, 45,27; H, 5,45; N, 14,08. Encontrado: C, 45,45; H, 5,67; N, 13,78.

Ejemplo 72

2-[(2R)-1,2-dimetilpirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título en forma de sal de HCl se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 47, sustituyendo el Ejemplo 46D por el Ejemplo 3B. Rendimiento: 69%. EM (DCI/NH₃) m/z 259 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,97 (s, 3 H), 2,24 (m, 1H), 2,32 - 2,41 (m, 2 H), 2,51 - 2,66 (m, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 3,57 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 7,47 (t, J = 7,78 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,63 Hz, 1H); Anal. Calc. para C₁₄H₁₈N₄O•3 HCl: C, 45,73; H, 5,76; N, 15,24. Encontrado: C, 45,49; H, 6,37; N, 14,86.

Ejemplo 73

2-[(2R)-2-metil-5-oxopirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

Ejemplo 73A

1-terc-butil éster del ácido (R)-2-metil-5-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

A una solución de Ejemplo 74D (348 mg, 1,52 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (3 ml), tetracloruro de carbono (3 ml) y agua (4,6 ml) se añadió peryodato sódico (1,3 g, 6,08 mmol) e hidrato de cloruro de rutenio (III) (64 mg, 0,30 mmol). Esta mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 días. El material sólido se retiró por filtración y el filtrado se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se concentró y el residuo se separó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente del 0-15% de metanol en 2:1 de EtOAc/hexano) para dar el compuesto del título (122 mg, 32%). EM (DCI/NH₃) m/z 244 (M+H)⁺.

Ejemplo 73B

2-[(2R)-2-metil-5-oxopirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida

Una solución del Ejemplo 73A (120 mg, 0,49 mmol) en una mezcla de piridina (3 ml) y DMF (3 ml) se trató con 1,1'-carbonyldiimidazol (88 mg, 0,54 mmol) a 45 °C durante 2 h. Se añadió diclorhidrato de 2,3-diamino-benzamida (110 mg, 0,49 mmol, sintetizada como se describe en la solicitud de patente anterior WO0026192), y la mezcla se agitó a ta durante una noche. Después de concentración al vacío, el residuo se disolvió en ácido acético (6 ml) y se calentó a 80 °C durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se separó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente del 0-15% de MeOH en CH₂Cl₂) para dar el producto

en bruto. Este material se purificó adicionalmente por HPLC (Zorbax, C-18, columna de 250 x 2,54, Fase móvil A: TFA al 0,1% en H₂O; B: TFA al 0,1% en CH₃CN; gradiente del 0-100%) para proporcionar el Ejemplo 73B en forma de la sal de TFA (80 mg, 36%). EM (DCI/NH₃) m/z 259 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,88 (s, 3 H), 2,41 - 2,48 (m, 1H), 2,50 - 2,55 (m, 2 H), 2,58 - 2,66 (m, 1H), 7,48(t, J = 7,67 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,67 Hz, 1H); Anal. Calc. para C₁₃H₁₄N₄O₂·1,75 TFA: C, 43,29; H, 3,47; N, 12,24. Encontrado: C, 43,29; H, 3,85; N, 12,38.

Ejemplo 74

10 1-*tert*-butil éster del ácido (R)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Ejemplo 74A

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

Ejemplo 74B

25 El Ejemplo 74A (10,2 g, en forma de una solución en 81 ml de metil *tert*-butil éter) se cargó en un reactor que contenía dicarbonato de di-*tert*-butilo (10,0 g). Esta mezcla se agitó a 25 °C durante una noche. Después, se cargó N,N-dimetiletilendiamina (1,15 g) en el reactor con el exceso de dicarbonato de di-*tert*-butilo. Después de mezclar a 25 °C durante una noche se recogió una muestra para análisis de RMN. Después, la mezcla de reacción se lavó dos veces con una solución 1 N de H₃PO₄ (cada una de 27 g), después con NaHCO₃ al 5% (28 g), agua (27 g) y salmuera (36 g). La solución de producto se secó con Na₂SO₄ y después se concentró. Después de seguir destilación de extracción con tolueno, se formó una solución de producto, 13,9 g (rendimiento del 96%). La solución se usó sin purificación adicional.

35 Ejemplo 74C

El Ejemplo 74B (solución al 60% en peso, en tolueno, 50,0 g, ensayo de 30,0 g) se diluyó con DMF (240 ml), se añadió y la solución se enfrió a ≤ 20 °C. Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (25% en peso, en THF, 70 g) de forma continua durante ~3 horas, de manera que se mantuvo la temperatura interna. La reacción se interrumpió en NH₄Cl ac. al 10% en peso (250 g). La mezcla resultante se extrajo dos veces con heptano (cada una de 225 ml). Las capas de heptano combinadas se lavaron con una solución al 10% de NaCl (206 g), después con una solución al 20% de NaCl (201 g). La capa de heptano se destiló, después se añadió acetato de isopropilo (175 ml) y se destiló. Se añadió más cantidad de acetato de isopropilo (175 ml) y la solución se filtró, después se usó más cantidad de acetato de isopropilo (0,7 kg / kg SM) como un enjuague. Finalmente, el acetato de isopropilo se destiló a ~40 g, y se usó sin purificación adicional para un ensayo de 27,4 g (102%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), en forma de una mezcla ~2:1 de rotámeros, δ ppm 1,35 (s, 6 H) 1,41 (s, 3 H) 1,54 (s, 2 H) 1,60 (s, 1H) 1,77 - 1,97 (m, 3 H) 2,08 - 2,22 (m, 1H) 3,39 - 3,64 (m, 2 H) 5,02 - 5,24 (m, 2 H) 7,26 - 7,38 (m, 5 H)

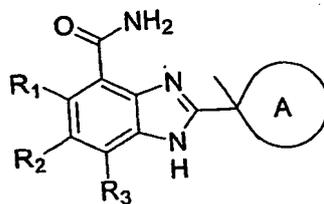
Ejemplo 74D

50 1-*tert*-butil éster del ácido (R)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Un reactor a presión se cargó con paladio al 5% sobre carbono (2,56 g) y se purgó con nitrógeno. El Ejemplo 74C (solución a ~60% en peso, en acetato de isopropilo, ensayo de 83,1 g) se añadió, junto con EtOH desnaturalizado (335 g). El reactor se presurizó con hidrógeno (0,28 MPa (40 psig)). La hidrogenólisis se continuó mientras se mantenía una temperatura de reacción por debajo de 40 °C. El catalizador se retiró por filtración para proporcionar un rendimiento del ensayo de del 97%, producto 93,9% ee. Los disolventes se destilaron al vacío y se extrajeron con acetato de isopropilo (240 g). La solución resultante se extrajo adicionalmente con heptanos (200 g), después se añadió más cantidad de heptanos (500 g) y se calentó a reflujo hasta que se disolvieron todos los sólidos. Después de enfriar a 20 °C, los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con heptano (80 g) y se secaron para proporcionar 54,8 g (rendimiento del 88%) del Ejemplo 74D. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) δ ppm 1,42 (s) y 1,47 (s), (9 H); 1,52 (s) y 1,61 (s) (2 H); 1,73 - 2,05 (m, 3 H) 2,19 - 2,38 (m) y 2,46 - 2,67 (m) (1H); 3,26 - 3,71 (m, 2 H).

REIVINDICACIONES

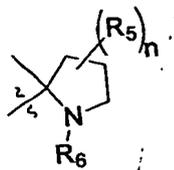
1. Un compuesto de Fórmula (I),



(I),

5 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de cáncer en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento, donde

10 R_1 , R_2 , y R_3 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueniilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilo, alquinilo, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, $NR_A R_B$ y $(NR_A R_B)$ carbonilo;
A es



15 R_5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alqueniilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilo, alquinilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, $NR_C R_D$, y $(NR_C R_D)$ carbonilo;
 n es 0, 1, 2 o 3;
 R_6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueniilo, alcóxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxialquilo, $(NR_C R_D)$ alquilo, $(NR_C R_D)$ carbonilo, $(NR_C R_D)$ carbonilalquilo y $(NR_C R_D)$ sulfonilo;
20 R_A y R_B se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo; y
 R_C y R_D se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

2. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, donde

25 R_1 , R_2 y R_3 son hidrógeno;
 n es 0;
 R_6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclo, heteroarilalquilo, and $(NR_C R_D)$ sulfonilo; y
 R_C y R_D se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

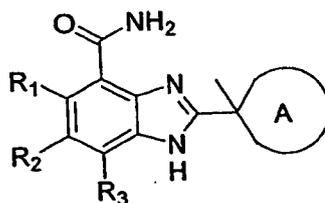
3. El compuesto para el uso de la reivindicación 1 o 2, donde el compuesto de Fórmula (I) es

35 2-(2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida;
2-[(2R)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida;
2-[(2S)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida;

o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el cáncer es leucemia, cáncer de colon, glioblastomas, linfomas, melanomas, carcinomas de mama o carcinomas de cuello uterino.

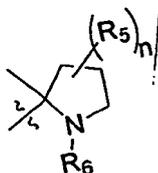
5. Un compuesto de Fórmula (I),



(I),

o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la potenciación de la terapia citotóxica contra el cáncer en un mamífero con una necesidad reconocida de dicho tratamiento, donde

- 5 R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxi, alcóxicarbonilo, alquilo, alquino, ciano, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, NR_AR_B y (NR_AR_B)carbonilo;
A es



- 10 R₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcóxicarbonilo, alquilo, alquino, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, NR_CR_D y (NR_CR_D)carbonilo;
n es 0, 1, 2 o 3;
R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilalquilo, alquilo, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxialquilo, (NR_CR_D)alquilo, (NR_CR_D)carbonilo, (NR_CR_D)carbonilalquilalquilo y (NR_CR_D)sulfonilo;
15 R_A y R_B se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo; y
R_C y R_D se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

- 20 6. El compuesto para el uso de la reivindicación 5, donde

R₁, R₂ y R₃ son hidrógeno;
n es 0;

- 25 R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclo, heteroarilalquilo y (NR_CR_D)sulfonilo; y
R_C y R_D se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

7. El compuesto para el uso de la reivindicación 5 o 6, donde el compuesto de Fórmula (I) es

- 30 2-(2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol-4-carboxamida;
2-[(2R)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida;
2-[(2S)-2-metilpirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-4-carboxamida;

o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

- 35 8. El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en el que la terapia citotóxica contra el cáncer es radiación.

- 40 9. El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en el que la terapia citotóxica contra el cáncer es quimioterapia.