

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 105**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 235/06</b>	(2006.01)	<b>A61P 1/18</b>	(2006.01)	<b>C07D 409/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/343</b>	(2006.01)	<b>A61P 9/10</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4184</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/416</b>	(2006.01)	<b>A61P 11/06</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/423</b>	(2006.01)	<b>A61P 13/10</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/428</b>	(2006.01)	<b>C07D 231/56</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/433</b>	(2006.01)	<b>C07D 263/56</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/454</b>	(2006.01)	<b>C07D 307/79</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/496</b>	(2006.01)	<b>C07D 403/04</b>	(2006.01)		
<b>A61P 1/02</b>	(2006.01)	<b>C07D 405/04</b>	(2006.01)		
<b>A61P 1/04</b>	(2006.01)	<b>C07D 405/12</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2012 E 12823510 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2015 EP 2746265**

54 Título: **Derivado heterocíclico como inhibidor de prostaglandina E sintasa microsómica (mPGES)**

30 Prioridad:

**18.08.2011 JP 2011179134**

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

**24.02.2016**

73 Titular/es:

**NIPPON SHINYAKU CO., LTD. (100.0%)  
14, Kisshoin Nishinoshō Monguchicho Minami-ku  
Kyoto-shi Kyoto 601-8550, JP**

72 Inventor/es:

**OTSU, HIRONORI**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 561 105 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**

Derivado heterocíclico como inhibidor de prostaglandina E sintasa microsómica (mPGES)

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados heterocíclicos novedosos.

**Antecedentes técnicos**

10 Las prostaglandinas (PG) se producen abundantemente en el sitio de inflamación y están implicadas en el progreso de la inflamación. La producción de prostaglandinas se inicia con la liberación de ácido araquidónico de glicerofosfolípido de membrana por fosfolipasa A2, y el ácido araquidónico se convierte después a prostaglandina H2 (PGH2) por la ciclooxigenasa (COX). PGH2 se convierte a prostaglandinas incluyendo prostaglandina E2 (PGE2), prostaglandina F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ ), prostaglandina D2 (PGD2), prostaglandina I2 (PGI2), y tromboxano A2 (TXA2). Se sabe que estas prostaglandinas tienen varias actividades fisiológicas o patofisiológicas, incluyendo efector inductor de inflamación. Especialmente, se sabe que PGE2 es un inductor inflamatorio en inflamaciones agudas y crónicas y además se sabe que induce pirexia e hiperpatía. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) e inhibidores selectivos de COX-2 tienen efecto antiinflamatorio a través de la producción reducida de PGE2 basado en su efecto inhibidor de COX-1 y/o COX-2. La PGE sintasa (PGES) cataliza el paso final de la ruta sintética de PGE2, que es un mediador inflamatorio. Hasta la fecha, se conocen tres subtipos de PGES, prostaglandina E sintasa-1 microsómica (mPGES-1) [por ejemplo, documento de no patente 1], mPGES-2 [por ejemplo, documento de no patente 2] y prostaglandina sintasa citosólica (cPGES) [por ejemplo, documento de no patente 3]. Entre estas, mPGES-1, de la misma manera que COX-2, principalmente se induce durante la inflamación y desempeña una parte principal en la producción de PGE2 en la lesión inflamatoria. Por otra parte, cPGES es PGES constitutivamente expresada y acoplada a COX-1 para desempeñar una parte en la producción basal de PGE2 [por ejemplo, documento de no patente 4]. Respecto a mPGES-2, es un objeto de controversia ya que hay un artículo que se puede acoplar a ambas isoformas de COX. Los estudios en ratones deficientes en mPGES-1 sugieren que mPGES-1 contribuye al progreso patológico en varios modelos de inflamación, tales como el modelo de contorsión de ácido acético (por ejemplo, documento de no patente 5), modelo de artritis (por ejemplo, documentos de no patente 5 y 6), modelo de esclerosis múltiple (por ejemplo, documento de no patente 7), modelo de fiebre (por ejemplo, documento de no patente 8). Además, los inhibidores de mPGES-1 específicamente inhiben la producción de PGE2 dependiente de COX-2, y por tanto, se espera que reduzcan varios efectos secundarios, comparados con AINE o inhibidores de COX-2. Se cree que el riesgo elevado de sucesos cardiovasculares por inhibidores de COX-2 se atribuye a sistema de coagulación y vasoconstricción aumentado a través de la producción de PGI2 dependiente de COX-2 inhibida (por ejemplo, documento de no patente 9). En contraste, se cree que los inhibidores de mPGES-1 no aumentan el riesgo de sucesos cardiovasculares, que es un problema con los inhibidores de COX-2, ya que no inhiben la producción de PGI2 (por ejemplo, documento de no patente 10). Se espera que los inhibidores de mPGES-1 sirvan como un agente antiinflamatorio seguro inhibiendo solo la producción de PGE2, que participa en la inflamación. Por tanto, un agente farmacéutico que sea capaz de inhibir mPGES-1, y reducir la producción de PGE2 es útil en el tratamiento o prevención de una enfermedad, tal como una enfermedad inflamatoria en la que participa mPGES-1. Se han divulgado inhibidores de mPGES-1 en las solicitudes de patente por NovaSAID AB (documentos de patente 1 y 2) y Boehringer Ingelheim International GmbH (documento de patente 3).

**45 Documentos del estado de la técnica****Documentos de patente**

[Documento de patente 1] WO2009/103778  
 50 [Documento de patente 2] US2010/0324086  
 [Documento de patente 3] WO2011/048004

**Documentos de no patente**

55 [Documento de no patente 1] Jakobsson et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, 96, 7220-7225  
 [Documento de no patente 2] Tanikawa et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2002, 291, 884-889  
 [Documento de no patente 3] Tanioka et al., J. Biol. Chem., 2000, 275, 32775-32782  
 [Documento de no patente 4] Murakami et al., J. Biol. Chem., 2000, 275, 32783-32792  
 [Documento de no patente 5] Kamei et al., J. Biol. Chem., 2004, 279, 33684-33695  
 60 [Documento de no patente 6] Kojima et al., J. Immunol., 2008, 108, 3861-3868  
 [Documento de no patente 7] Kimura et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2000, 106, 21807-21812  
 [Documento de no patente 8] Engblom et al., Nat. Neurosci., 2003, 6, 1137-1138  
 [Documento de no patente 9] Foudi et al., Cardiovasc. Res., 2009, 81, 269-277  
 [Documento de no patente 10] Cheng et al., J. Clin. Invest., 2006, 116, 1391-1399  
 65 [Documento de no patente 11] J. Biol. Chem., 2004, 279 (13), 12647-12658  
 [Documento de no patente 12] Biomed. Pharmacother., 2011, 65 (1), 77-84

- [Documento de no patente 13] Acta. Med. Okayama, 2008, 62 (6), 373-378  
 [Documento de no patente 14] Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2009, 106, 21807-21812  
 [Documento de no patente 15] J. Biol. Chem., 279 (32), 33684-33695  
 [Documento de no patente 16] J. Immunol., 2008, 180, 8361-8368  
 5 [Documento de no patente 17] Glia, 2011, 59, 208-218  
 [Documento de no patente 18] J. Burn. Care. Res., 2011, 32 (1), 79-90  
 [Documento de no patente 19] J. Biol. Chem., 2003, 278 (21), 19396-19405  
 [Documento de no patente 20] Oncogene, 2012, 31 (24), 2943-2952  
 [Documento de no patente 21] Cancer Res., 2008, 68 (9), 3251-3259  
 10 [Documento de no patente 22] Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006, 103, 14507-14512  
 [Documento de no patente 23] Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006, 103(31), 11790-11795  
 [Documento de no patente 24] J. Rheumatol., 2005, 32 (5), 887-895  
 [Documento de no patente 25] J. Pharmacol. Exp. Ther., 2008, 326, 754-763  
 [Documento de no patente 26] Kidney Int., 2011, 79(1), 77-88  
 15 [Documento de no patente 27] J. Immunol., 2012, 188, 4093-4102  
 [Documento de no patente 28] Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2004, 287, L981-L991  
 [Documento de no patente 29] Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2005, 288, L1010-L1016  
 [Documento de no patente 30] J. Immunol., 2012, 188, 4093-4102  
 [Documento de no patente 31] Oncogene, 2012, 31(24), 2943-2952  
 20 [Documento de no patente 32] Arthritis Res. Ther., 2011, 13, R6

**Compendio de la invención**

25 [Problema que se va a resolver por la invención]

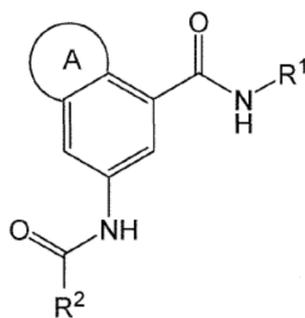
La presente invención proporciona un derivado heterociclo novedoso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, la invención proporciona una composición farmacéutica que contiene tal derivado heterociclo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un principio activo.

30 [Medios para resolver el problema]

La presente invención se basa en el descubrimiento de los inventores de que el derivado heterociclo novedoso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe posteriormente, tiene una excelente actividad inhibidora de mPGES-1.

35 La presente invención proporciona un derivado heterociclo representado por la fórmula general [1] o su tautómero (de aquí en adelante denominado "compuesto de la invención"), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

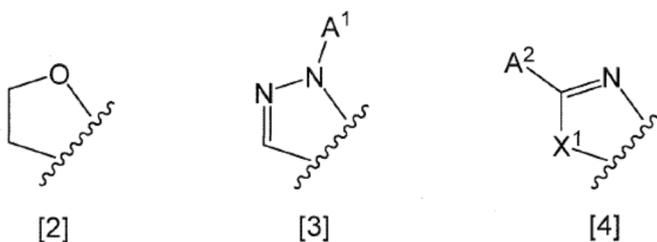
40 [Fórmula química 1]



[1]

45 donde el anillo A es un grupo representado por las fórmulas generales [2], [3] o [4]:

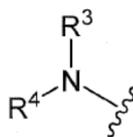
[Fórmula química 2]



donde

- 5  $X^1$  es NH, N-alquilo u O;  
 $A^1$  es hidrógeno o alquilo;  
 $A^2$  es
- 10 i) hidrógeno;  
 ii) halógeno;  
 iii) alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, monolaquilamino, dialquilamino, carbamoilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, un aminocarbonilo cíclico saturado, alcoxi, alcoxialcoxi y alquilcarboniloxi;  
 iv) cicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres halógenos;  
 v) alcoxi;  
 15 vi) un grupo heterociclo saturado opcionalmente sustituido con alquilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarbonilo u oxo;  
 vii) alquiltio;  
 viii) alquilsulfonilo;  
 ix) alquilsulfinilo;  
 20 x) un grupo representado por la fórmula general [5]:

[Fórmula química 3]



[5]

en donde  $R^3$  y  $R^4$  son el mismo grupo o diferente seleccionado de:

- 25 a) hidrógeno;  
 b) alquilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en monoalquilamino, dialquilamino, un amino cíclico saturado opcionalmente sustituido con alquilo, un grupo heterociclo saturado opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, hidroxicarbonilo, hidroxilo, alquiloxicarbonilo, y alquiltio, o  
 c) cicloalquilo; o
- 30 xi) un amino cíclico saturado opcionalmente sustituido con alquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alcoxi o hidroxilo;

35  $R^1$  es fenilo, bencilo, naftilo, cicloalquilo, cicloalquilmetilo, heteroarilo, heteroarilmetilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo, 1,2-dihidrociclobutabencen-3-ilo, 1,2-dihidrociclobutabencen-4-ilo o alquilo,

en donde dicho fenilo, bencilo, cicloalquilo, cicloalquilmetilo, heteroarilo, y heteroarilmetilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en

- 40 i) halógeno,  
 ii) alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y fenilo,  
 iii) alcoxi,  
 iv) hidroxilo, y  
 v) ciano;

45  $R^2$  es fenilo o piridilo,  
 en donde dicho fenilo y piridilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en

- 50 i) halógeno,  
 ii) alquilsulfonilo,  
 iii) alcoxi opcionalmente sustituido con de uno a tres halógenos o alcoxi,  
 iv) alquinilo opcionalmente sustituido con alcoxialquilo o cicloalquilo, y

- v) alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxialcoxi, cicloalquilo, fenilo y halógeno.

5 Una forma de realización preferida de la invención es cualquiera de los siguientes (A) a (C), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

- (A) un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es un grupo de fórmula [4] y  $X^1$  es NH;
- 10 (B) un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^1$  es fenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo, 1,2-dihidrociclobutabencen-3-ilo, o 1,2-dihidrociclobutabencen-4-ilo, y dicho fenilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en
- 15 i) halógeno,  
ii) alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres halógenos,  
iii) alcoxi, y  
iv) ciano; o
- (C) un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^2$  es fenilo y dicho fenilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en
- 20 i) halógeno  
ii) alquilsulfonilo,  
iii) alcoxi opcionalmente sustituido con alcoxi,  
iv) alquinilo opcionalmente sustituido con alcoxialquilo o cicloalquilo, y  
v) alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en
- 25 halógeno, alcoxi, alcoxialcoxi, cicloalquilo y fenilo.

Una forma de realización más preferida de la invención es un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

30 el anillo A es un grupo de fórmula [4],

$X^1$  es NH,  
 $A^2$  es

- i) hidrógeno,
- 35 ii) alquilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en monoalquilamino, dialquilamino, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, un aminocarbonilo cíclico saturado, alcoxi, alcoxialcoxi y alquilcarboniloxi,  
iii) cicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres halógenos,  
iv) alcoxi,  
v) un grupo heterocíclico saturado opcionalmente sustituido con alquilo o alquiloxicarbonilo,
- 40 vi) alquiltio,  
vii) alquilsulfonilo,  
viii) alquilsulfinilo,  
ix) amino sustituido con alquilo en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en monoalquilamino, dialquilamino, un amino cíclico saturado
- 45 opcionalmente sustituido con alquilo, tetrahidrofurilo, morfolino, alcoxi, hidroxicarbonilo, hidroxilo y alquiltio,  
x) amino sustituido con cicloalquilo o  
xi) un amino cíclico saturado opcionalmente sustituido con alquilo, dialquilamino, alcoxi o hidroxilo, y

50  $R^1$  es

- i) fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres halógenos, alcoxi y ciano,
- ii) 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-5-ilo,
- 55 iii) 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo,  
iv) bencilo opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres halógenos,  
v) cicloalquilo,  
vi) cicloalquilmetilo,  
vii) naftilo,
- 60 viii) piridilmetilo opcionalmente sustituido con alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres halógenos,  
ix) tienilo,  
x) tienilmetilo,  
xi) benzotiazolilo,  
xii) benzotiadiazolilo,
- 65 xiii) indolilo o  
xiv) alquilo, y

R<sup>2</sup> es fenilo o piridilo

en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en

- 5 i) halógeno,  
 ii) alquilsulfonilo,  
 iii) alcoxi opcionalmente sustituido con alcoxi,  
 iv) alquinilo opcionalmente sustituido con alcoxialquilo o cicloalquilo, y  
 v) alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en  
 10 dicho piridilo está opcionalmente sustituido con halógeno.

Una forma de realización más preferida adicional de la invención es un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

15 el anillo A es un grupo de fórmula [4],

X<sup>1</sup> es NH,

A<sup>2</sup> es alquilo sustituido con alcoxi, dialquilamino, tetrahidrofurilo, tetrahidrofurilmétilo, alcoxialquilamino, o cicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres halógenos,

R<sup>1</sup> es fenilo sustituido con un halógeno y un metilo, y

20 R<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con un trifluorometilo o dos halógenos.

Una forma de realización particularmente preferida de la invención es cualquiera de los siguientes (1)-(239), o su tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

- 25 (1) N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (2) N-ciclohexil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (3) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (4) N-[(1-hidroxiciclohexil)metil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (5) N-[2-(trifluorometil)bencil]-5-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxamida),  
 30 (6) N-ciclohexil-5-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxamida,  
 (7) N-(3-cloro-2-metilfenil)-5-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxamida,  
 (8) N-ciclohexil-5-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-indazol-7-carboxamida,  
 (9) N-[2-(trifluorometil)bencil]-5-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-indazol-7-carboxamida,  
 (10) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-  
 35 carboxamida,  
 (11) 2-metil-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (12) N-ciclohexil-2-metil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (13) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-metil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (14) N-ciclopentil-2-metil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 40 (15) N-ciclobutil-2-metil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (16) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-etil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (17) N-ciclohexil-2-etil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (18) 2-etil-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (19) N-ciclohexil-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 45 (20) 2-(metoximetil)-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-  
 carboxamida,  
 (21) 2-(metoximetil)-N-(2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (22) 2-(metoximetil)-N-(4-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (23) N-(2-clorobencil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 50 (24) 2-(metoximetil)-N-(4-metilbencil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (25) N-(4,4-difluorociclohexil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-  
 carboxamida,  
 (26) N-(4-tert-butilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (27) 2-(metoximetil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-  
 55 carboxamida,  
 (28) N-(2,4-dimetilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (29) N-(2-cloro-4-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-  
 carboxamida,  
 (30) N-(3,4-dimetilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 60 (31) N-(3-cloro-4-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-  
 carboxamida,  
 (32) N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-  
 carboxamida,  
 (33) 2-(metoximetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-  
 65 carboxamida,  
 (34) N-(2-fluorofenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

- (35) 2-(metoximetil)-N-(2-metoxifenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (36) 2-(metoximetil)-N-(4-metoxifenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (37) N-(3-bromo-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 5 (38) N-(3-cloro-2-metilbencil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (39) N-(2,6-difluorofenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (40) N-(3-ciano-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 10 (41) 2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-N-([3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (42) N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (43) 2-(2-amino-2-oxoetil)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 15 (44) 2-(2-amino-2-oxoetil)-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (45) N-(3-cloro-2-metilfenil)-1-metil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (46) N-ciclohexil-1-metil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 20 (47) 1-metil-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (48) N-(3-cloro-2-metilfenil)-1-etil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (49) N-ciclohexil-1-etil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (50) 1-etil-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (51) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-metil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1,3-benzoxazol-4-carboxamida,  
 25 (52) 2-metil-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1,3-benzoxazol-4-carboxamida,  
 (53) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-etil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1,3-benzoxazol-4-carboxamida,  
 (54) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-etoxi-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (55) 2-etoxi-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (56) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(1-cloro-2-metilpropan-2-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 30 (57) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(dimetilamino)metil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (58) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(2-metilpropil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 35 (59) 2-(2-metilpropil)-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (60) 3-[4-[(3-cloro-2-metilfenil)carbamoil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-benzimidazol-2-il]azetidina-1-carboxilato de tert-butilo,  
 (61) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(metilamino)metil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 40 (62) acetato de {4-[(3-cloro-2-metilfenil)carbamoil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-benzimidazol-2-il}metilo,  
 (63) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 45 (64) 2-[[2(R)-tetrahidrofuran-2-il]-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (65) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2S)-tetrahidrofuran-2-il]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (66) 2-[[2(S)-tetrahidrofuran-2-il]-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 50 (67) 2-(1-acetilacetidin-3-il)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (68) (2S)-2-[4-[(3-cloro-2-metilfenil)carbamoil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-2-il]pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo,  
 55 (69) (2R)-2-[4-[(3-cloro-2-metilfenil)carbamoil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-2-il]pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo,  
 (70) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (71) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 60 (72) 2-[(2S)-1-acetilpirrolidin-2-il]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (73) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2-metoxietoxi)metil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 65 (74) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

- (75) 2-tert-butil-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (76) 2-tert-butil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-N-([3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 5 (77) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(2-etoxietil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (78) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(etoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (79) 2-(etoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-N-([3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 10 (80) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(2-metoxietil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (81) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(2,2-dimetilpropil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (82) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-ciclopropil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 15 (83) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(2-metilpentan-2-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (84) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(1-metilciclopropil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (85) 2-tert-butil-N-(3-cloro-4-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 20 (86) 2-tert-butil-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2,5-diclorofenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (87) 2-tert-butil-N-(3-cloro-4-metilfenil)-6-([2,5-diclorofenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (88) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (89) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1-metil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 25 (90) N-(2-clorobencil)-2-(metoximetil)-1-metil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (91) 6-([2-cloro-6-fluorofenil]carbonil)amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 30 (92) 6-([2-cloro-4-fluorofenil]carbonil)amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-metoximetil-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (93) 6-([2-cloro-5-fluorofenil]carbonil)amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (94) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-clorofenil]carbonil)amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 35 (95) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-cloropiridin-3-il]carbonil)amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (96) 6-([2-bromofenil]carbonil)amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (97) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2,6-diclorofenil]carbonil)amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (98) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2,5-diclorofenil]carbonil)amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (99) 6-([2-cloro-3-fluorofenil]carbonil)amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 40 (100) 6-([2-cloro-3,6-difluorofenil]carbonil)amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (101) 6-([2-bromo-6-clorofenil]carbonil)amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 45 (102) 6-([2-bromo-6-fluorofenil]carbonil)amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (103) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-cloro-6-metilfenil]carbonil)amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (104) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-cloro-4-metilfenil]carbonil)amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 50 (105) 6-([5-bromo-2-clorofenil]carbonil)amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (106) 6-([2-bromo-5-clorofenil]carbonil)amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 55 (107) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-cloro-5-metilfenil]carbonil)amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (108) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-([5-metil-2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (109) 6-([2,5-bis(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 60 (110) 6-([2,4-bis(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (111) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 65 (112) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

- (113) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2-cloro-5-[2-(propan-2-iloxi)etoxi]fenil]carbonil]amino]-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (114) 6-[[2-cloro-5-(2-etoxietoxi)fenil]carbonil]amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 5 (115) 6-[[2-cloro-5-(3-metoxipropil)fenil]carbonil]amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (116) 6-[[5-(3-tert-butoxi)prop-1-in-1-il]-2-clorofenil]carbonil]amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (117) 6-[[5-(3-tert-butoxi)propil]-2-clorofenil]carbonil]amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 10 (118) 6-[[2-cloro-5-(3-hidroxi-3-metilbutil)fenil]carbonil]amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (119) 6-[[2-cloro-5-(etoximetil)fenil]carbonil]amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 15 (120) 6-[[2-cloro-5-[(2-etoxietoxi)metil]fenil]carbonil]amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (121) 6-[[2-cloro-5-(2-ciclopropiletil)fenil]carbonil]amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (122) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2-cloro-5-(2-feniletil)fenil]carbonil]amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 20 (123) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-ciclopentil-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (124) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-ciclopentil-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (125) 6-[[2-cloro-6-fluorofenil]carbonil]amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-ciclopentil-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (126) 6-[[2-cloro-6-fluorofenil]carbonil]amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 25 (127) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,6-diclorofenil]carbonil]amino)-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (128) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino)-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 30 (129) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2S)-5-oxopirrolidin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (130) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (131) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[2-oxo-2-(pirrolicin-1-il)etil]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 35 (132) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (133) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 40 (134) 2-cloro-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (135) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2-metoxietil)amino]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (136) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2-hidroxi)etil]amino]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 45 (137) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metilamino)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (138) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(etilamino)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (139) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2,2-dimetilpropil)amino]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 50 (140) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(ciclopentilamino)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (141) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(piperidin-1-il)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 55 (142) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(4-metilpiperacina-1-il)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (143) 2-bis(2-hidroxi)etil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (144) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(dimetilamino)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 60 (145) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-(morfolina-4-il)etil]amino]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (146) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 65 (147) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(3-hidroxiacetidina-1-il)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

- (148) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolicin-1-il]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (149) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(3S)-3-hidroxi-pirrolicin-1-il]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 5 (150) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-(dietilamino)etil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (151) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-(pirrolicin-1-il)etil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (152) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 10 (153) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (154) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-(dipropan-2-ilamino)etil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 15 (155) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(morfolin-4-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (156) 2-amino-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (157) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[3-(hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 20 (158) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[3-(metiloxetan-3-il)metil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (159) N-{4-[[3-cloro-2-metilfenil]carbamoil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-benzimidazol-2-il}glicinato de tert-butilo,
- (160) N-{4-[[3-cloro-2-metilfenil]carbamoil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-benzimidazol-2-il}glicina,
- 25 (161) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[3-(hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-1-metil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (162) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[3-(metoxi-2,2-dimetilpropil)amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (163) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(pirrolicin-1-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 30 (164) 2-(acetidin-1-il)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (165) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(3-metoxiacetidin-1-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 35 (166) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-(hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (167) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (168) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 40 (169) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-(2S)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (170) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-(2R)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 45 (171) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-(2S)-1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (172) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[3-(metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (173) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[3-(metoxipropil)amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 50 (174) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-(propan-2-iloxi)etil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (175) 2-[[2-(tert-butoxi)etil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 55 (176) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-(metoxi-2-metilpropil)amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (177) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-(metilsulfanil)etil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (178) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metilsulfanil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 60 (179) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metilsulfonil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (180) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metilsulfonil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 65 (181) 6-[[2-(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

- (182) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,6-diclorofenil]carbonil]amino}-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (183) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,4-diclorofenil]carbonil]amino}-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (184) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (185) 6-[[2-(bromo-6-fluorofenil)carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (186) 6-[[2-(bromo-6-clorofenil)carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (187) 6-[[2-cloro-5-(ciclopropiletinil)fenil]carbonil]amino}-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (188) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-2-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (189) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-2-[(3-metoksi-2,2-dimetilpropil)amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (190) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-2-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (191) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-2-[(2-metoksi-2-metilpropil)amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (192) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-2-[[2-(propan-2-iloxi)etil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (193) 6-[[2-(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-(propan-2-iloxi)etil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (194) 2-[[2-tert-butoxietil]amino]-6-[[2-(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (195) 6-[[2-(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(3-metoksi-2,2-dimetilpropil)amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (196) 6-[[2-(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2-metoksi-2-metilpropil)amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (197) 6-[[2-(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2S]-tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (198) 6-[[2-(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2R]-tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (199) 6-[[2-(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (200) 6-[[2-(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2S]-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (201) N-(3-cloro-4-metilfenil)-2-(dimetilamino)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (202) N-(4-tert-butilfenil)-2-(dimetilamino)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (203) N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-(dimetilamino)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (204) 6-[[2-(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil]amino]-N-(3-cloro-4-metilfenil)-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (205) N-(3-cloro-4-metilfenil)-6-[[2,6-diclorofenil]carbonil]amino}-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (206) N-(3-cloro-4-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (207) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-ciclopropil-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (208) N-(3-cloro-4-metilfenil)-2-ciclopropil-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (209) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-2-(1-metilciclopropil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (210) N-(3-cloro-4-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-2-(1-metilciclopropil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (211) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-[[2-(metilsulfonil)fenil]carbonil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (212) N-(3-cloro-4-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-2-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (213) 2-(metoximetil)-N-fenil-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (214) 2-(metoximetil)-N-propil-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (215) 2-(metoximetil)-N-(piridin-3-il)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (216) N-bencil-2-(metoximetil)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (217) N-(ciclohexilmetil)-2-(metoximetil)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (218) 2-(metoximetil)-N-(naftalen-1-il)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (219) 2-(metoximetil)-N-(tiofen-3-il)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (220) N-(2,1,3-benzotiadiazol-4-il)-2-(metoximetil)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (221) N-(1,1-dioxido-1-benzotiofen-6-il)-2-(metoximetil)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (222) 2-(metoximetil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (223) N-(1H-indol-5-il)-2-(metoximetil)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

- (224) N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (225) N-(2,2-dimetilpropil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 5 (226) 2-(metoximetil)-N-(tiofen-2-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (227) N-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (228) N-(2-bencilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (229) 2-(metoximetil)-N-(quinolin-8-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 10 (230) N-(cicloheptilmetil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (231) N-(1,3-benzoxazol-2-il)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (232) N-(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 15 (233) N-[3-cloro-2-(hidroximetil)fenil]-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (234) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([3-fluoropiridin-2-il]carbonil)amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (235) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([3-cloropiridin-4-il]carbonil)amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 20 (236) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([3,5-dicloropiridin-4-il]carbonil)amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (237) 6-([5-butoxi-2-clorofenil]carbonil)amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 (238) 6-([2-cloro-5-(2,2-difluoroetoxi)fenil]carbonil)amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
 25 (239) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-cloro-5-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]carbonil)amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida.

### Descripción detallada de la invención

30 Se proporciona una descripción detallada de los términos usados en la presente especificación como sigue.

Los ejemplos de “halógeno” incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

35 los ejemplos de “alquilo” incluyen alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo. Entre los que el alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono es preferido, y el alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono es más preferido.

40 La fracción alquilo de “moinalquilamino”, “dialquilamino”, “monoalquilaminocarbonilo”, “dialquilaminocarbonilo”, “alquilcarboboilo”, “alquiloxicarbonilo”, “alquilcarbonilo”, “alquiltio”, “alquilsulfonilo”, “alquilsulfino”, “alcoxialquilo”, “monohaloalquilo”, “dihaloalquilo”, “trihaloalquilo” y “alcoxialquilamino” es como se ha definido para “alquilo”.

45 Los ejemplos de “alcoxi” incluyen alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, n-heptiloxi, n-octiloxi.

La fracción alcoxi de “alcoxialcoxi”, “alcoxialquilo” y “alcoxialquilamino” es como se ha definido anteriormente para “alcoxi”.

50 Los ejemplos de “heteroarilo” incluyen anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomo de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomo de azufre. Los ejemplos específicos incluyen furilo (por ejemplo, 2-furilo, 3-furilo), tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (por ejemplo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo),  
 55 pirazolilo (por ejemplo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-4-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, 1-tetrazolilo, 2-tetrazolilo, 5-tetrazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo), isotiazolilo (por ejemplo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo),  
 60 piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), piridacinilo (por ejemplo, 3-piridacinilo, 4-piridacinilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), piracinilo (por ejemplo, 2-piracinilo), benzotiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-benzotiadiazol-4-ilo, 1,2,3-benzotiadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo), benzotiazolilo (por ejemplo, benzotiazol-2-ilo, benzotiazol-4-ilo, benzotiazol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzotiazol-7-ilo), indolilo (por ejemplo, indol-3-ilo e indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, indol-7-ilo), benzotiofenilo (por ejemplo, 1-benzotiofen-2-ilo, 1-benzotiofen-3-ilo, 1-benzotiofen-4-ilo, 1-benzotiofen-5-ilo, 1-benzotiofen-6-ilo, 1-benzotiofen-7-ilo), 1,1-dioxo-1-benzotiofenilo (por ejemplo, 1,1-dioxo-1-benzotiofen-2-ilo, 1,1-dioxo-1-benzotiofen-3-

ilo, 1,1-dioxo-1-benzotiofen-4-ilo, 1,1-dioxo-1-benzotiofen-5-ilo, 1,1-dioxo-1-benzotiofen-6-ilo, 1,1-dioxo-1-benzotiofen-7-ilo), quinolilo (quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, quinolin-8-ilo) y 1,3-benzoxazol-2-ilo.

5 La fracción heteroarilo de “heteroarilmetilo” es como se ha definido anteriormente para “heteroarilo”.

Los ejemplos de “un amino cíclico saturado” incluyen grupos amino cíclicos saturados de 4 a 7 miembros que tienen uno o dos átomos de nitrógeno, dicho anillo opcionalmente tiene un átomo de oxígeno o azufre y opcionalmente está sustituido con oxo. Los ejemplos específicos incluyen 1-acetidino, 1-pirrolidino, 1-imidazolidino, piperidino, 1-piperacino, 1-tetrapirimidino, 4-morfolino, 4-tiomorfolino, 1-homopiperacino, y 2-oxo-oxazolidin-3-ilo.

La fracción amino cíclico saturado de un “aminocarbonilo cíclico saturado” es como se ha definido anteriormente para “un amino cíclico saturado”.

15 Los ejemplos de “un grupo heterociclo saturado” incluyen un grupo heterociclo saturado de 4 a 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno u oxígeno en el anillo. Los ejemplos específicos incluyen 2-pirrolidino, 3-pirrolidino, 2-piperidino, 3-piperidino, 4-piperidino, 2-oxetano, 3-oxetano, 2-tetrahidrofuranilo y 3-tetrahidrofuranilo.

Los ejemplos de “cicloalquilo” incluyen un cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

La fracción cicloalquilo de “cicloalquilmetilo” es como se ha definido anteriormente para “cicloalquilo”.

Los ejemplos de “naftilo” incluyen 1-naftilo y 2-naftilo.

Los ejemplos de piridilo incluyen 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo.

Los ejemplos de “alquinilo” incluyen alquinilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo y 4-pentinilo.

[Modo de llevar a cabo la invención]

El compuesto de la invención se puede preparar según los siguientes procedimientos, ejemplos de trabajo o procedimientos conocidos en la técnica. Si el material de partida tiene un grupo sustituyente que pueda interferir con una reacción durante el proceso, se puede proteger con un grupo protector adecuado según métodos conocidos antes de someterlo a la reacción.

Se pueden usar las siguientes abreviaturas en el presente documento para simplificar la descripción.

p-: para-,  
t-: tert-,  
s-: sec-,  
m-: meta,

45 THF: tetrahidrofurano

DMF: N,N-dimetilformamida,

DMA: N,N-dimetilacetamida,

HBTU: hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio,

50 HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio,

TFA: ácido trifluoroacético.

DME: éter dimetílico de etilenglicol,

NMP: N-metil-2-pirrolidona,

DMSO: dimetilsulfóxido,

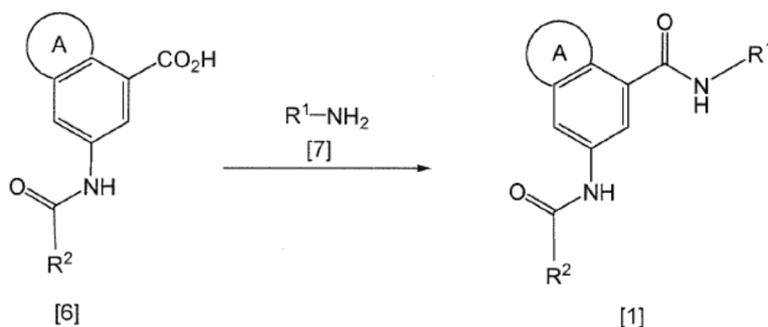
MeOH: metanol,

55 EtOH: etanol.

Proceso 1

[Fórmula 4]

60



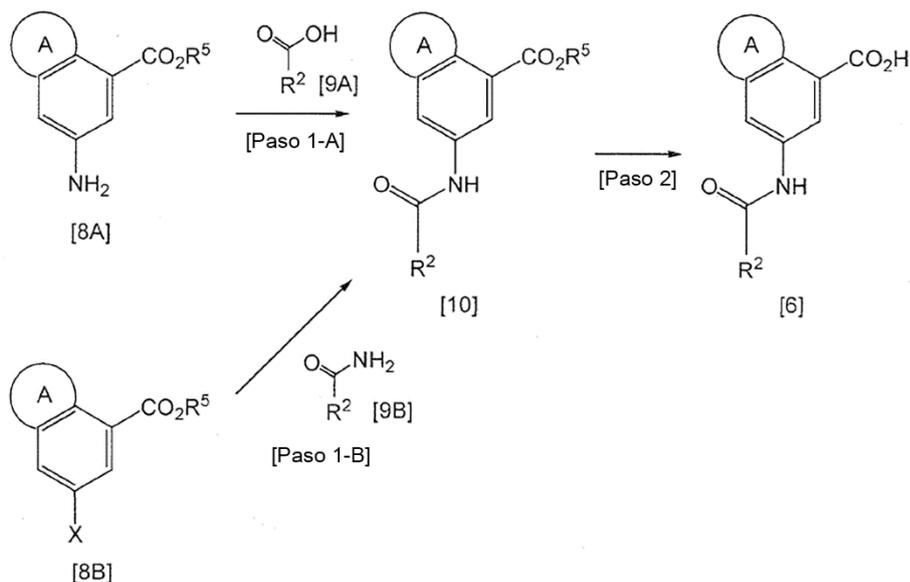
en donde el anillo A, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente.

- 5 Esta reacción es la condensación del compuesto [6] con el compuesto [7] y se puede realizar según un método para reacción de condensación conocido por sí. Se puede sintetizar un compuesto de la invención por la reacción de un compuesto ácido carboxílico [6] o su derivado reactivo con un derivado amina [7]. Los ejemplos de tal derivado reactivo del compuesto [6] incluyen los comúnmente usados en la formación por condensación de una amida, tal como, por ejemplo, haluros ácidos (por ejemplo, cloruro ácido, bromuro ácido), anhídros mezcla, imidazolinas, amidas activas. Cuando se usa el compuesto [6], la reacción se puede realizar usando un agente de condensación a una temperatura en el intervalo de -20°C a 100°C en presencia o ausencia de una base. Los ejemplos del agente de condensación que se puede usar para esta reacción incluyen 1,1'-oxalildiimidazol, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, dicitlohexilcarbodiimida, cianofosfonato de dietilo, HBTU, HATU, hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio. Los ejemplos de la base que se puede usar para esta reacción incluyen bases orgánicas tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N,N-dimetilanilina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno. Se puede usar cualquier solvente siempre que no interfiera con la reacción, y los ejemplos de tal solvente incluyen éteres tal como THF, 1,4-dioxano y éter dietílico, amidas tales como DMF y DMA, nitrilos tal como acetonitrilo y propionitrilo, hidrocarburos tales como benceno y tolueno, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo y cloruro de metileno, y solventes mezcla de los mismos. Además, se puede usar un agente aditivo si es necesario. Los ejemplos de tal aditivo que se puede usar incluyen 1-hidroxibenzotriazol y 1-hidroxí-7-aza-benzotriazol. El tiempo de reacción preferido está generalmente en el intervalo de 10 minutos a 24 horas, pero debe variar dependiendo del material de partida, la temperatura de reacción etc. Las cantidades preferidas del compuesto [7] y el agente de condensación que se van a usar están en el intervalo de 1 a 3 moles por mol de compuesto [6]. La cantidad preferida de la base que se va a usar está en el intervalo de 1 eq a 10 eq, preferiblemente de 1 eq q 4 eq, respecto al compuesto [6].

Por ejemplo, el compuesto [6] se puede preparar según el proceso que se describe a continuación

[Fórmula 5]

30



en donde el anillo A y R<sup>2</sup> son como se han definido anteriormente, X representa halógeno y R<sup>5</sup> representa alquilo.

## Paso 1-A

Esta reacción es una reacción de condensación del compuesto [8A] con el compuesto [9A] para sintetizar el compuesto [10] según el proceso 1 como se ha descrito anteriormente.

5

## Paso 1-B

La reacción es una reacción de acoplamiento del compuesto [8B] con el compuesto [9B] usando un catalizador de paladio, y la reacción se realiza según un método conocido por sí. El solvente que se puede usar no está limitado siempre que no interfiera con una reacción, y los ejemplos de tales solventes incluyen hidrocarburos tal como tolueno y xileno, éteres tal como 1,4-dioxano y THF, amidas tales como DMF, DMA y NMP, y un solvente mezcla de los mismos. La reacción se realiza en presencia de una base a una temperatura en el intervalo de 20°C a 200°C, opcionalmente usando microondas. Los ejemplos del catalizador de paladio que se puede usar incluyen tris(dibencilidenacetona) (cloroformo) dipaladio (0), tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) y acetato de paladio (II). La cantidad adecuada de tal catalizador de paladio está en el intervalo de 0,001 mol a 0,3 mol, hasta 1 mol de haluro de arilo. Los ejemplos del ligando para el catalizador de paladio que se pueden usar incluyen 1,1'-bis(difenilfosfina) ferroceno, 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9'-dimetilxanteno, 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, (±)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, 2-(di-t-butilfosfina)bifenilo, bis[2-(difenilfosfina)fenil] éter, tri-t-butilfosfina, etc. Los ejemplos de la base que se puede usar incluyen t-butoxido de sodio, fosfato tripotásico y carbonato de cesio. La cantidad de la base que se va a usar está en el intervalo desde 1 eq a 10 eq, preferiblemente en el intervalo de 1 eq a 4 eq, respecto al compuesto [8B]. El tiempo de reacción apropiado está generalmente en el intervalo de 10 minutos a 24 horas, pero debe variar dependiendo del material de partida, la temperatura de reacción, etc.

15

20

## Paso 2

25

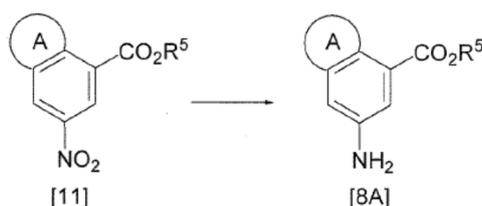
El compuesto [6] se puede preparar hidrolizando el compuesto [10] según un método conocido. La reacción habitualmente se realiza en presencia de ácido o base en un solvente adecuado. Los ejemplos del ácido usado en la hidrólisis incluyen ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico, y los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. Los ejemplos del solvente de reacción incluyen alcoholes tal como MeOH y EtOH, éteres tal como THF y dioxano, agua, y solventes mezcla de los mismos. La reacción se realiza a una temperatura en el intervalo de 0°C a 100°C, y el tiempo de reacción está habitualmente en el intervalo de 30 minutos a 24 horas.

30

Por ejemplo, el compuesto [8A] se puede preparar por el siguiente proceso.

35

[Fórmula 6]



40 en donde el anillo A y R<sup>5</sup> son como se han definido anteriormente.

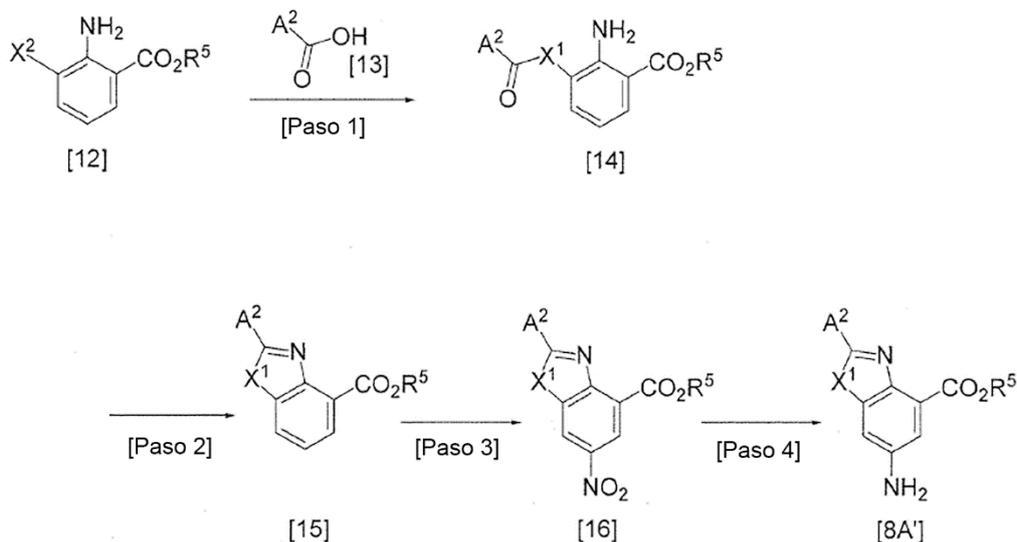
Esta reacción es una reacción de reducción del compuesto [11] a amina aromática, y la reacción se puede llevar a cabo con un método convencional. Por ejemplo, la reacción se logra por reducción catalítica de hidrógeno del compuesto [11] usando un catalizador tal como níquel Raney, paladio, rodio, platino, etc., en un solvente adecuado en atmósfera de gas hidrógeno, reducción de hidruro usando hidruro de litio y aluminio, etc., reducción de hierro usando un reactivo de hierro reducido y cloruro de amonio etc., o reducción de zinc usando polvo de zinc y ácido acético etc. Además, también hay un método que usa sulfuros tal como hidrosulfito de sodio y un método de reducción por formiato de amonio, hidracina, etc., con un catalizador metálico tal como paladio sobre carbono. La selección del solvente depende del tipo de compuesto o reactivo que se va a usar, y el solvente se puede usar solo o como una mezcla del mismo. Los ejemplos de tal solvente incluyen tolueno, THF, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoximetano, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, DMF o alcoholes tal como MeOH, EtOH y tert-butanol, y agua. Aunque la temperatura de reacción depende del tipo de compuesto y reactivo que se va a usar, habitualmente está en el intervalo de 0°C a 300°C, preferiblemente en el intervalo de 20°C a 150°C.

45

50

55 Cuando el anillo A del compuesto [8A] es un grupo representado por la fórmula general [2] o [3], el compuesto se puede preparar según el método descrito en el documento WO2008/65508. Cuando el anillo A del compuesto [8A] es un grupo representado por la fórmula general [4], el compuesto se puede preparar según un método descrito en la bibliografía (por ejemplo, documento EP2226315, J. Org. Chem., 1960, 25, 942, etc.). Además, el compuesto se puede preparar según el siguiente proceso.

[Fórmula 7]



5

en donde  $X^1$ ,  $R^5$  y  $A^2$  son como se han definido anteriormente, y  $X^2$  representa  $\text{NH}_2$  u  $\text{OH}$ .

Paso 1

10 Esta reacción es una reacción de acilación del compuesto [12] con el compuesto [13] o su derivado reactivo y se puede realizar según un método conocido por sí como reacción de acilación. Los ejemplos del derivado reactivo del compuesto [13] incluyen los generalmente usados para la reacción de acilación e incluyen haluros ácidos (por ejemplo, cloruro ácido, bromuro ácido), anhídridos ácidos mezcla, imidazolidas, amidas activas, etc. Cuando se usa el compuesto [13], la reacción se puede realizar usando un agente de condensación en presencia o ausencia de una base a una temperatura en un intervalo de  $-20^\circ\text{C}$  a  $100^\circ\text{C}$ . Los ejemplos del agente de condensación que se puede usar para esta reacción incluyen 1,1'-oxalildiimidazol, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, dicitohexilcarbodiimida, cianofosfonato de dietilo, HBTU, HATU y hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio. Los ejemplos de la base que se puede usar para esta reacción incluyen bases orgánicas tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N,N-dimetilanilina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno. El solvente que se va a usar no está limitado siempre que no interfiera con una reacción, y los ejemplos de tal solvente incluyen éteres tal como THF, 1,4-dioxano y éter dietílico, amidas tal como DMF y DMA, nitrilos tal como acetonitrilo y propionitrilo, hidrocarburos tal como benceno y tolueno, hidrocarburos halogenados tal como cloroformo y cloruro de metileno, y un solvente mezcla de los mismos. Además, se puede usar un agente aditivo si es necesario. Los ejemplos de tal agente aditivo que se puede usar incluyen 1-hidroxibenzotriazol y 1-hidrox-7-aza-benzotriazol. La cantidad preferida de la base que se va a usar está en el intervalo desde 1 eq a 10 eq, preferiblemente desde 1 eq a 4 eq, respecto al compuesto [13]. El tiempo de reacción preferido generalmente está en el intervalo de 10 minutos a 24 horas, pero debe variar dependiendo del material de partida, temperatura de reacción, etc. Las cantidades preferidas de compuesto [13] y del agente de condensación que se van a usar están en el intervalo de 1 a 3 moles por mol de compuesto [12].

30

Paso 2

35 Esta reacción es la ciclación intramolecular del compuesto [14] usando un catalizador ácido y se puede realizar según un método conocido por sí. La reacción se realiza en un solvente adecuado o en ausencia de un solvente, y los ejemplos del ácido que se puede usar incluyen ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, p-toluenosulfonato de piridinio, ácido polifosfórico, cloruro de fosforilo, etc. La reacción se puede llevar a cabo habitualmente a una temperatura en el intervalo de  $0^\circ\text{C}$  a  $200^\circ\text{C}$ . El solvente que se puede usar no está limitado siempre que no interfiera con una reacción, y los ejemplos de tal solvente incluyen hidrocarburos tal como tolueno y xileno, alcoholes tal como MeOH y EtOH, éteres tal como 1,4-dioxano y THF, amidas tal como DMF y DMA, hidrocarburos halogenados tal como cloroformo y diclorometano, acetonitrilo, o un solvente mezcla de los mismos. El tiempo de reacción generalmente está en el intervalo de 30 minutos a 48 horas, aunque debe variar dependiendo del material de partida y la temperatura de reacción.

40

Paso 3

45

Esta reacción es una reacción de nitración del compuesto [15] y se puede realizar según un método conocido. Generalmente, se usa un agente de nitración, tal como ácido nítrico, ácido mezcla, nitrato metálico, nitrato de acetilo, pentaóxido de dinitrógeno, sal de nitronio (por ejemplo, tetrafluoroborato de nitronio, trifluorometanosulfonato de nitronio), etc. El solvente de reacción no está limitado siempre que no interfiera con una reacción, y ejemplo de tal solvente incluye solventes halogenados tal como diclorometano y cloroformo, pentano, TFA, acetonitrilo, etc.

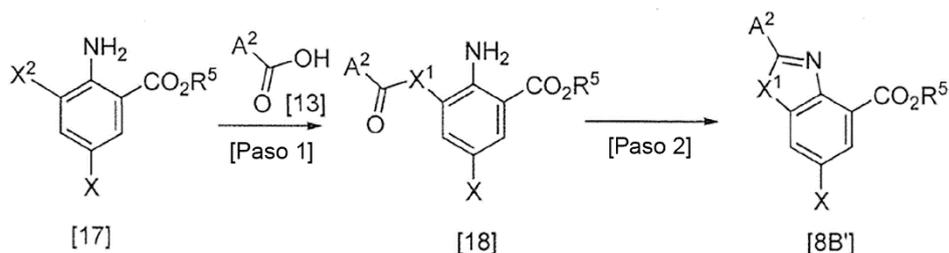
La reacción se lleva a cabo en condiciones neutras o ácidas. Cuando la reacción se lleva a cabo en condiciones ácidas, los ejemplos del ácido que se va a usar incluyen ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, y anhídrido acético. Además, solo tal ácido se puede usar como solvente de reacción sin usar el solvente de reacción mencionado anteriormente. La temperatura de reacción generalmente está en el intervalo de  $-20^{\circ}\text{C}$  a temperatura ambiente, aunque se debe variar dependiendo del compuesto y reactivo que se va a usar. El tiempo de reacción preferido está generalmente en el intervalo de 30 minutos a 24 horas, aunque se debe variar dependiendo del material de partida y la temperatura de reacción.

#### Paso 4

Esta reacción es una reacción de reducción del compuesto [16] a una amina aromática y se puede llevar a cabo para preparar el compuesto [8A'] según un proceso similar de la preparación del compuesto [8A].

El compuesto [8B] se puede preparar según el método descrito en la bibliografía (por ejemplo, J. Med. Chem., 1999, 42, 5020, documento WO2008/65508). Cuando el anillo A del compuesto [8B] es un grupo representado por la fórmula general [4], el compuesto también se puede preparar por el siguiente proceso.

[Fórmula 8]



en donde  $\text{A}^2$ , X,  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$  y  $\text{R}^5$  son como se han definido anteriormente.

#### Paso 1

Esta reacción es una reacción de condensación del compuesto [17] con el compuesto [13] o su derivado reactivo y se puede llevar a cabo para preparar el compuesto [18] según un procedimiento similar del paso 1 en el proceso del compuesto [8A'].

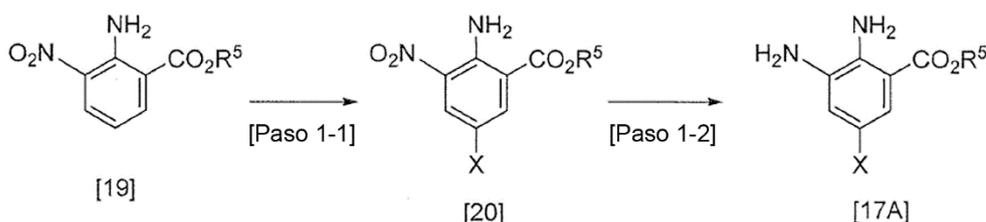
#### Paso 2

Esta reacción es una reacción de ciclación intramolecular del grupo acilo y el grupo amino usando un catalizador ácido y se puede llevar a cabo para preparar el compuesto [8B'] según el procedimiento del paso 2 en el proceso mencionado anteriormente de la preparación del compuesto [8A'].

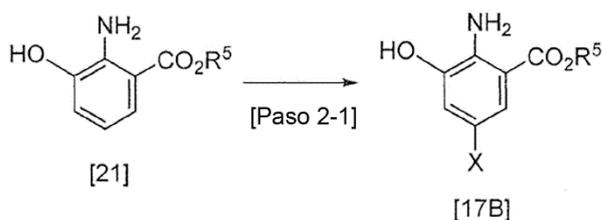
Por ejemplo, el compuesto [17] se puede preparar según el siguiente proceso.

[Fórmula 9]

$\text{X}^2 = -\text{NH}_2$



$X^2 = -OH$



en donde X y  $R^5$  son como se han definido anteriormente.

5 Paso 1-1

Esta reacción es una reacción de halogenación del compuesto [19] y se puede llevar a cabo según un método conocido por sí como reacción de halogenación. Los ejemplos del agente de halogenación que se puede usar incluyen N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, bromo, yodo, etc., y generalmente, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura en el intervalo de 0°C a 200°C. El solvente que se puede usar no está limitado siempre que no interfiera con una reacción, y los ejemplos de tal solvente incluyen hidrocarburos, tal como tolueno y xileno, éteres tal como 1,4-dioxano y THF, amidas tal como DMF y DMA, hidrocarburos halogenados tal como cloroformo y diclorometano, acetonitrilo, y un solvente mezcla de los mismos. Además se puede añadir una base adecuada si es necesario, y los ejemplos de tal base que se puede usar incluyen piridina, N,N-diisopropiletilamina, etc. La cantidad de la base que se va a usar, por ejemplo, está en el intervalo desde 1 eq a 10 eq, preferiblemente en el intervalo de 1 eq-4 eq, respecto al compuesto [19]. El tiempo de reacción preferido está generalmente en el intervalo desde 30 minutos a 24 horas, aunque se debe variar dependiendo del material de partida y la temperatura de reacción.

20 Paso 1-2

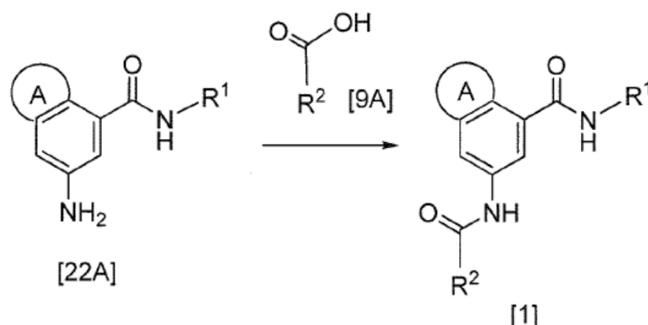
Esta reacción es una reacción de reducción del compuesto [20] a una amina aromática, y se puede realizar para preparar el compuesto [17A] según un proceso similar del anteriormente mencionado compuesto [8A].

25 Paso 2-1

Esta reacción es una reacción de halogenación del compuesto [21] y se puede realizar para preparar el compuesto [17B] según el procedimiento similar del paso 1-1 en el proceso de la preparación del compuesto [17].

30 Proceso 2

[Fórmula 10]

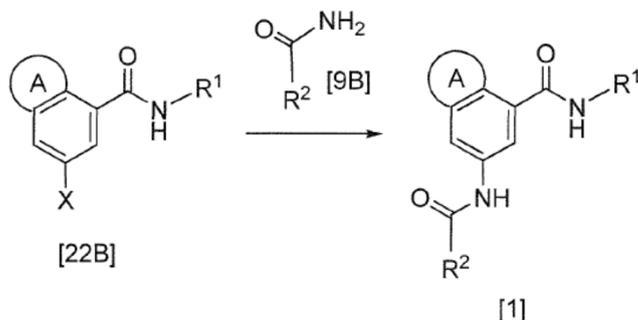


35 en donde el anillo A,  $R^1$  y  $R^2$  son como se han definido anteriormente.

Esta reacción es una reacción de condensación del compuesto [22A] con el compuesto [9A] y se puede realizar según el proceso 1 para preparar un compuesto de la invención.

5 Además, se puede preparar un compuesto de la invención por los siguientes procedimientos.

[Fórmula 11]



10

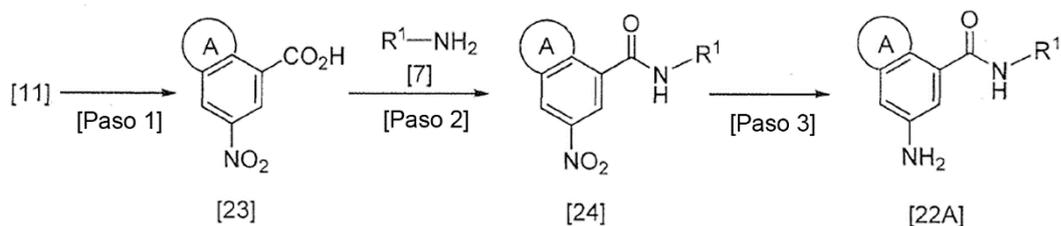
en donde el anillo A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y X son como se han definido anteriormente.

Esta reacción es una reacción de acoplamiento del compuesto [22B] con el compuesto [9B], y se puede realizar para preparar un compuesto de la invención según el procedimiento similar del paso 1-B en el proceso del compuesto [6].

15

El compuesto [22A] se puede preparar según el siguiente proceso, por ejemplo.

[Fórmula 12]



20

en donde el anillo A y R<sup>1</sup> son como se han definido anteriormente.

Paso 1

25

Esta reacción es una reacción de hidrólisis del compuesto [11] como material de partida y se puede realizar para preparar el compuesto [23] según el procedimiento similar del paso 2 en el proceso de la preparación del compuesto [6].

30 Paso 2

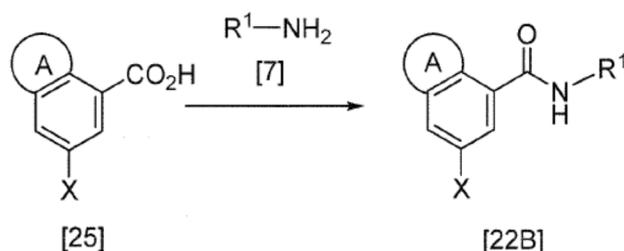
Esta reacción es una reacción de condensación del compuesto [23] con el compuesto [7] y se puede realizar para preparar el compuesto [24] según el proceso 1.

35 Paso 3

Esta reacción es una reacción de reducción del compuesto [24] a una amina aromática y se puede realizar para preparar el compuesto [22A] según el proceso de la preparación del compuesto [8A].

40 Por ejemplo, el compuesto [22B] también se puede preparar por el siguiente proceso.

[Fórmula 13]



en donde el anillo A,  $R^1$  y X son como se han definido anteriormente.

- 5 Esta reacción es una reacción de condensación del compuesto [25] con el compuesto [7], y se puede realizar para preparar el compuesto [22B] según el proceso 1. El compuesto [25] se puede preparar según un método descrito en la bibliografía (por ejemplo, el documento EP124872B1; documento US6387938B1; Bioorg. Med. Chem., 1999, 7, 2271; J. Med. Chem., 1999, 42, 5020), y también se puede preparar hidrolizando el compuesto [8B] según el procedimiento similar del paso 2 en el proceso de la preparación del compuesto [6].

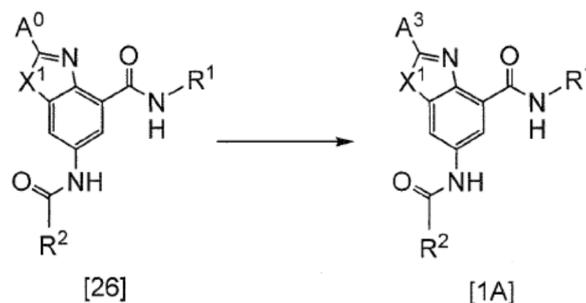
10

Proceso 3

15 Cuando anillo A es un grupo representado por la fórmula general [4] y  $A^2$  es alquilitio, alcoxi o un grupo representado por la fórmula general [5], el compuesto se puede preparar según el siguiente proceso.

15

[Fórmula 14]



- 20 en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $X^1$  son como se han definido anteriormente, y  $A^0$  representa halógeno, mesilato, tosilato, etc., y  $A^3$  representa alquilitio, alcoxi o un grupo representado por la fórmula general [5].

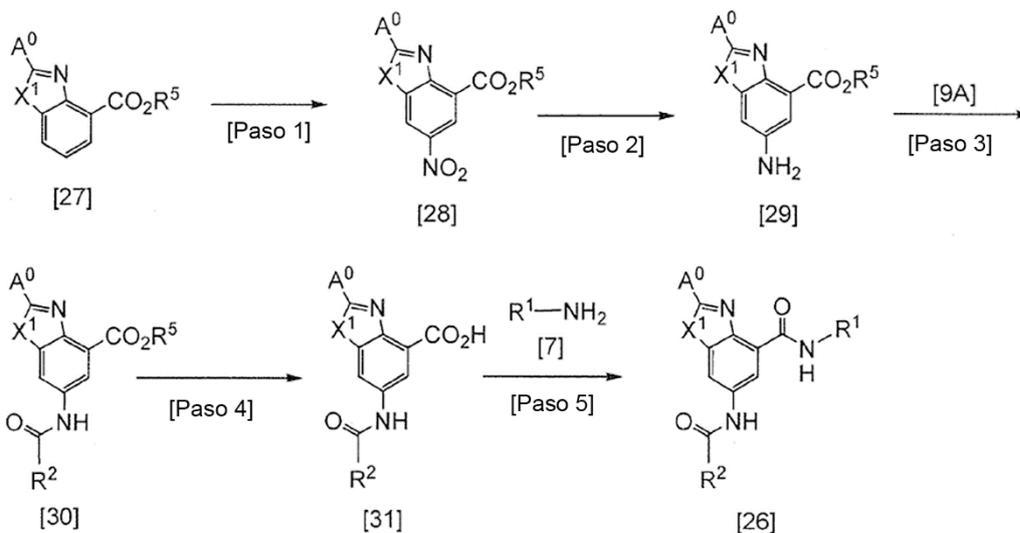
25 Esta reacción es una reacción de sustitución nucleofílica del compuesto [26] por aminas, alcoxi metálico o tiol sustituido y se puede llevar a cabo según un método conocido. La reacción se lleva a cabo en un solvente adecuado o en ausencia de solvente, usando una cantidad excesiva de reactivos, o en presencia de una base. Los ejemplos de la base adecuada que se va a usar incluyen piridina, trietilamina, N,N-diisopropil-etilamina, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, etc. El solvente que se va a usar no está limitado siempre que no interfiera con una reacción, y los ejemplos de tal solvente incluyen éteres tal como THF y éter dietílico, amidas tal como DMF y DMA, nitrilos tal como acetonitrilo y propionitrilo, hidrocarburos tal como benceno y tolueno, alcoholes tal como MeOH y EtOH, agua, o un solvente mezcla de los mismos. Además, se puede usar una cantidad excesiva de la amina en la reacción en lugar del solvente. La reacción generalmente se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de  $0^\circ\text{C}$  a  $200^\circ\text{C}$ , aunque depende del compuesto y reactivos que se van a usar. La cantidad de la base está, por ejemplo, en el intervalo de 1 eq a 10 eq, preferiblemente en el intervalo de 1 eq a 4 eq, respecto al compuesto [26]. El tiempo de reacción preferido generalmente está en el intervalo de 30 minutos a 24 horas, aunque debe variar dependiendo del material de partida y la temperatura de reacción.

35

El compuesto [26] se puede preparar, por ejemplo, según el siguiente proceso.

[Fórmula 15]

40



en donde  $X^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  y  $A^0$  son como se han definido anteriormente.

5 Paso 1

Esta reacción es una reacción de nitración del compuesto [27] como material de partida y se puede realizar según el procedimiento similar del paso 3 en el proceso para la preparación del compuesto [8A']. El compuesto [27] se puede preparar según el método descrito en la bibliografía (por ejemplo, documento WO2006/116412; J. Med. Chem., 1993, 36, 2182).

Paso 2

Esta reacción es una reacción de reducción del compuesto [28] a una amina aromática y se puede realizar para preparar el compuesto [29] según el procedimiento similar del proceso para la preparación del compuesto [8A].

Paso 3

Esta reacción es una reacción de condensación del compuesto [29] con el compuesto [9A] y se puede realizar para preparar el compuesto [30] según el procedimiento similar en el proceso 1.

Paso 4

Esta reacción es una reacción de hidrólisis del compuesto [30] y se puede realizar para preparar el compuesto [31] según el procedimiento similar en el paso 2 en la preparación del compuesto [6].

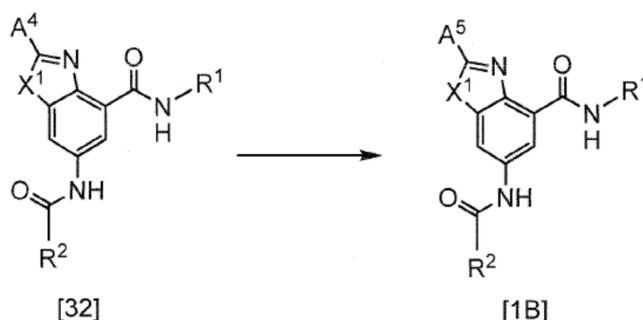
Paso 5

Esta reacción es una reacción de condensación del compuesto [31] con el compuesto [7] y se puede realizar para preparar el compuesto [26] según un procedimiento similar en el proceso 1.

Proceso 4

El compuesto también se puede preparar por el siguiente proceso en el caso donde el anillo A es un grupo representado por la fórmula general [4] y A es alquilsulfinilo, alquilsulfonilo.

[Fórmula 16]



en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $X^1$  son como se han definido anteriormente,  $A^4$  represente alquiltio y  $A^5$  representa alquilsulfonilo, alquilsulfonilo.

5 Esta reacción es una reacción de oxidación del compuesto [32] como material de partida y se puede llevar a cabo según un método convencional. Por ejemplo, la reacción se logra en un solvente adecuado usando un peróxido tal como permanganato de potasio, ácido metacloroperbenzoico, y permonosulfato de oxono. El solvente se debe seleccionar según el tipo de material de partida y no está limitado siempre que no interfiera con una reacción, y los  
10 ejemplos de tal solvente incluyen diclorometano, cloroformo, dicloroetano, THF, 1,4-dioxano, DME, tolueno, MeOH, etc., y tal solvente se puede usar solo o como un solvente mezcla. La cantidad del agente oxidante está en el intervalo desde 0,5 eq a 10 eq, preferiblemente en el intervalo de 0,9 eq a 3 eq, respecto al material de partida. La temperatura de reacción habitualmente está en el intervalo de  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $80^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente en el intervalo de  $0^{\circ}\text{C}$  a  $50^{\circ}\text{C}$ , aunque debe depender de los tipos del compuesto y reactivo que se van a usar. La temperatura de reacción  
15 preferida habitualmente está en el intervalo de 30 minutos a 24 horas, aunque depende del tipo de material de partida que se va a usar y la temperatura de reacción.

El compuesto de la invención se puede usar como un fármaco como está, y también se puede usar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo formada según un método conocido. Los ejemplos de tal sal incluyen sal  
20 inorgánica de ácidos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y sal orgánica de ácidos tal como ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, y ácido metanosulfónico.

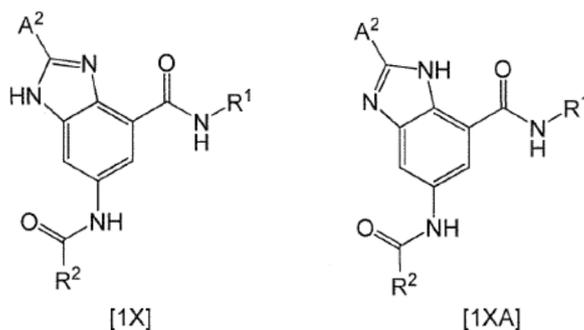
Por ejemplo, se puede formar un clorhidrato de un compuesto de la invención disolviendo el compuesto de la invención en una solución de cloruro de hidrógeno en alcohol, acetato de etilo o éter dietílico.  
25

El compuesto de la invención puede tener un carbono asimétrico, y cada uno de tales isómeros ópticos y una mezcla de los mismos están dentro del ámbito de la presente invención. Tal isómero óptico se puede preparar por  
30 resolución óptica de una mezcla racémica obtenida en los siguientes ejemplos de trabajo, según un método conocido usando un ácido ópticamente activo tal como ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido 10-canforsulfónico, etc., o por el uso de un compuesto ópticamente activo previamente preparado como material de partida. Alternativamente, tal compuesto se puede preparar por resolución óptica usando una columna quiral o síntesis asimétrica.

35 Algunos de los compuestos de la invención pueden existir como tautómeros, y cada uno de tales tautómeros y una mezcla de los mismos están en el ámbito de la invención.

Por ejemplo, el derivado heterociclo representado por la fórmula general [1] (es decir, el derivado heterociclo representado por la siguiente fórmula general [1X]), en donde el anillo A es un grupo representado por la fórmula  
40 general [4] y  $X^1$  es NH, puede formar un derivado heterociclo representado por la siguiente fórmula general [1XA].

[Fórmula 17]



en donde  $R^1$ ,  $R^2$ , y  $A^2$  son como se ha definido anteriormente.

5 Como se muestra en los ejemplos de prueba descritos posteriormente, el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene actividad inhibidora de mPGES-1. Además, puesto que el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene actividad inhibidora de mPGES-1, tiene efecto inhibidor de PGE2, acción analgésica y efecto antiinflamatorio.

10 Por tanto, el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar como un agente de prevención o tratamiento para enfermedades que implican mPGES-1, enfermedades asociadas con PGE2, y enfermedades en las que se espera eficacia basado en acción analgésica o antiinflamatoria.

15 Los ejemplos de enfermedad que pueden aplicar un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, véase el documento de no patente 11), síndrome de intestino irritable, migraña, dolor de cabeza, lumbalgia, estenosis espinal, hernia discal, trastornos articulares temporomandibulares, síndrome cervical, espondilosis cervical, endometriosis (por ejemplo, véase el documento de no patente 12), adenomiosis, parto prematuro y parto, amenaza de parto prematuro, dismenorrea, vejiga hiperactiva, nocturia (por ejemplo, véase el documento de no patente 13), cistitis intersticial, enfermedad neurodegenerativa tal como la enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple (por ejemplo, véase el documento de no patente 14), psoriasis, artritis reumatoide (por ejemplo, véase el documento de no patente 15 y documento de no patente 16), fiebre reumática, fibromialgia, neuralgia (por ejemplo, véase el documento de no patente 17), síndrome de dolor regional complejo, disfunción fascial, infecciones víricas tal como gripe, resfriado común, zóster y SIDA, infección bacteria, micosis, quemadura (por ejemplo, véase el documento de no patente 18), inflamación y dolor después de operación, lesión y extracción dental, tumores malignos tal como cáncer de colon, cáncer de mama, 20 cáncer de pulmón, cáncer prostático, etc. (por ejemplo, véase el documento de no patente 19, el documento de no patente 20, y el documento de no patente 21), aterosclerosis (por ejemplo, véase el documento de no patente 22), ictus (por ejemplo, véase el documento de no patente 23), gota, artritis, artrosis (por ejemplo, véase el documento de no patente 24 y el documento de no patente 25), artritis juvenil, espondilitis anquilosante, tenosinovitis, osificación del ligamento, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, pancreatitis, nefritis (por ejemplo, véase el documento de no patente 26), conjuntivitis, iritis, escleritis, uveítis, terapia de heridas, dermatitis, eczema, osteoporosis, asma (por ejemplo, véase el documento de no patente 27), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (por ejemplo, véase el documento de no patente 28), fibrosis pulmonar (por ejemplo, véase el documento de no patente 29), enfermedad alérgica (por ejemplo, véase el documento de no patente 30), poliposis adenomatosa familiar (por ejemplo, véase el documento de no patente 31), escleroderma (por ejemplo, véase el documento de no patente 32), bursitis, 35 leiomioma del útero, prostatitis y un dolor de cáncer.

40 Cuando se administra como un fármaco, un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra como está o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, del 0,001% al 99,5%, preferiblemente del 0,1% al 90%, en un soporte farmacéuticamente aceptable no tóxico e inerte a un mamífero incluyendo un ser humano.

45 En la composición farmacéutica, se puede usar como soporte un diluyente en forma de un sólido, un semisólido o un líquido, un agente de carga, y uno o más de otros aditivos de formulación. Preferiblemente, la composición farmacéutica de la invención se administra en una forma farmacéutica unitaria. La composición farmacéutica se puede administrar por administración intratisular, administración oral, administración intravenosa, administración local tal como administración dérmica, instilación ocular, administración intraperitoneal, administración intratorácica, etc., o administración transrectal. Por supuesto, la composición se debe administrar en una forma farmacéutica adecuada para estas vías de administración.

50 La dosis como medicamento se debe ajustar preferiblemente en consideración de las condiciones del paciente tal como edad, peso corporal, naturaleza y gravedad de la enfermedad, vía de administración, el compuesto de la invención que se va a administrar, si tal compuesto es una sal o no, y el tipo de tal sal. Para la administración oral, una dosis diaria del compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo para un adulto está generalmente en el intervalo de 0,01 mg a 5 g, preferiblemente de 1 mg a 500 mg para un humano adulto. Sin embargo, una dosis menor por debajo de dicho intervalo puede ser suficiente en algunos casos, o una dosis mayor por encima de dicho intervalo puede ser necesaria en otros casos. Generalmente, una dosis diaria se administra una vez al día o se puede administrar en varias divisiones en un día. Alternativamente, una dosis diaria se puede administrar por vía intravenosa por administración rápida o infusión continua durante 24 horas.

## 60 Ejemplo

Aunque la presente invención se describe adicionalmente en detalle en los siguientes ejemplos de referencia, ejemplos, ejemplos de prueba y ejemplos de formulación, la presente invención no se limita a los mismos.

65 Las condiciones de medida para la cromatografía líquida de alta resolución espectrometría de masas; LCMS son como sigue.

Instrumento analítico: sistema ACUITY UPLC MS/PDA (Waters)  
 Espectrómetro de masas; detector Waters 3100 MS  
 Detector de fotodiodos en serie; detector ACUITY PDA (210-400 nm)

5 Columna: Acuity BEH C<sub>18</sub>, 1,7 µm, 2,1 x 50 mm  
 Velocidad de flujo; 0,5 ml/min  
 Temperatura de columna: 40°C  
 Solvente:

10 Líquido A: ácido fórmico al 0,1%/H<sub>2</sub>O (v/v)  
 Líquido B: ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo (v/v)

Condición de gradiente:

Método A:

15 0,0-2,5 min; % de líquido A/%de líquido B = 90/10 → 10/90  
 2,5-3,0 min; % de líquido A/%de líquido B = 10/90  
 3,0-3,5 min; % de líquido A/%de líquido B = 0/100

Método B:

20 0,0-2,5 min; % de líquido A/%de líquido B = 50/50 → 10/90  
 2,5-3,0 min; % de líquido A/%de líquido B = 10/90  
 3,0-3,5 min; % de líquido A/%de líquido B = 0/100

Los valores [MS (m/z)] (MS: espectrometría de masas) observados en la espectrometría de masas se expresan en m/z, y los tiempos de retención se expresan en Tr (minutos).

25 Ejemplo de referencia 1

Ácido 2-cloro-5-(etoximetil)benzoico

30 La mezcla de 5-(bromometil)-2-clorobenzoato de metilo (preparado como se describe en el documento WO2010/132999) (0,2 g), carbonato de potasio (0,21 g), EtOH (3 mL) y THF (3 mL) se agitó a 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua después, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó en cromatografía en columna para obtener 2-cloro-5-(etoximetil)-benzoato de etilo (0,15 g). Este se disolvió en THF-MeOH-H<sub>2</sub>O (3:3:2, 8 mL), y se añadió hidróxido de litio hidrato (0,15 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (0,12 g) como un aceite amarillo pálido.

40 Ejemplo de referencia 2

Ácido 2-cloro-5-[(etoxietoxi)metil]benzoico

45 El compuesto del título se obtuvo según el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 1, usando 2-etoxietanol en lugar de EtOH.

Ejemplo de referencia 3

Ácido 2-cloro-5-(ciclopropiletinil)benzoico

50 A una solución de 5-bromo-2-clorobenzoato de etilo (1,9 g) en DMF (12 mL), se añadieron tolueno (0,3 mL), ciclopropilacetileno (714 mg), yoduro de cobre (275 mg), dicloro bis(trifenilfosfina) paladio (1,01 g) y trietilamina (20,1 mL), y la mezcla se desgasificó, se agitó a 100°C en una atmósfera de argón durante 8 horas después, y después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. El material insoluble se filtró en celite. El licor madre se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Mediante purificación en cromatografía en columna, se obtuvo 2-cloro-5-(ciclopropiletinil)benzoato de etilo (1,86 g) como aceite marrón.

60 Este se disolvió en MeOH-THF (1:1, 60 mL), se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (20 mL), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó a presión reducida, se añadió agua al residuo, y la mezcla se separó con éter dietílico.

65 La fase acuosa se separó, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El sólido residual se lavó con n-hexano, y el compuesto del título (1,02 g) se obtuvo como un polvo beis.

Ejemplo de referencia 4

## Ácido 2-cloro-5-(2-ciclopropiletinil)benzoico

5 A una solución de ácido 2-cloro-5-(ciclopropiletinil)benzoico (200 mg) en acetato de etilo (20 mL) se añadió paladio al 10% sobre carbono (40 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (0,2 Mpa) durante 14 horas más, después se filtró en celite, y el licor madre se concentró al vacío. El residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (190 mg) como aceite amarillo.

## Ejemplo de referencia 5

10

## Ácido 2-cloro-5-(2-feniletinil)benzoico

## Paso 1

15 Ácido 2-cloro-5-(feniletinil)benzoico

Según el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 3 usando fenilacetileno en lugar de ciclopropilacetileno, se obtuvo ácido 2-cloro-5-(feniletinil)benzoico como polvo amarillo.

20 Paso 2

## Ácido 2-cloro-5-(2-feniletinil)benzoico

25 El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido, según el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4 usando ácido 2-cloro-5-(feniletinil)benzoico en lugar de ácido 2-cloro-5-(ciclopropiletinil)benzoico.

## Ejemplo de referencia 6

30

## Ácido 5-(3-tert-butoxi-1-propinil)-2-clorobenzoico

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 3, usando éter tert-butilpropargílico en lugar de ciclopropilacetileno.

35 Ejemplo de referencia 7

## Ácido 5-(3-tert-butoxipropil)-2-clorobenzoico

40 El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4 usando ácido 5-(3-tert-butoxi-1-propinil)-2-clorobenzoico en lugar de ácido 2-cloro-5-(ciclopropiletinil)benzoico.

## Ejemplo de referencia 8

45 Ácido 2-cloro-5-(3-hidroxi-3-metilbutil)benzoico

## Paso 1

## Ácido 2-cloro-5-(3-hidroxi-3-metil-1-butinil)benzoico

50 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 3, usando 2-metil-3-butin-2-ol en lugar de ciclopropilacetileno.

## Paso 2

55 Ácido 2-cloro-5-(3-hidroxi-3-metilbutil)benzoico

60 El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo de referencia 4, usando ácido 2-cloro-5-(3-hidroxi-3-metil-1-butinil)benzoico en lugar de ácido 2-cloro-5-(ciclopropiletinil)benzoico.

## Ejemplo de referencia 9

## 3-Metoxi-N,2,2-trimetilpropan-1-amina

65 Paso 1

## (3-Hidroxi-2,2-dimetilpropil)carbamato de tert-butilo

Una solución de 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol (6,98 g) y carbonato de sodio (7,18 g) en 1,4-dioxano-H<sub>2</sub>O (1:1, 240 mL) se agitó enfriando en hielo, y se añadió dicarbonato de di-tert-butilo (14,77 g), y la mezcla se agitó durante 5 horas. Se añadió acetato de etilo, y la fase orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (12,7 g) como un sólido incoloro.

## Paso 2

## 3-Metoxi-N,2,2-trimetilpropan-1-amina

Una solución de hidruro de sodio al 60% (1,89 g) en DMF (60 mL) se agitó enfriando en hielo, se dejó caer lentamente una solución de (3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)carbamato de tert-butilo (3,84 g) en DMF (45 mL) durante 5 minutos. Se añadió yoduro de metilo (10,73 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió éter dietílico a la mezcla de reacción. La fase orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó en cromatografía en columna para obtener (3-metoxi-2,2-dimetilpropilmetil)carbamato de tert-butilo (3,1 g) como un aceite incoloro. Este se agitó enfriando en hielo, se añadió TFA (8 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más. La mezcla se agitó enfriando en hielo, y el pH se subió hasta aproximadamente pH 9 con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N, y se extrajo con éter dietílico. La fase de éter dietílico se secó y se concentró al vacío con sulfato de magnesio para obtener el compuesto del título (2,6 g) como aceite amarillo pálido.

## Ejemplo de referencia 10

## Ácido 5-butoxi-2-clorobenzoico

A una solución de ácido 2-cloro-5-fluorobenzoico (50 mg) y 1-butanol (263 µL) en THF (0,5 mL) y DMF (3 mL) se añadió t-butoxido de potasio (329 mg) y la solución se hizo reaccionar a 120°C durante 10 minutos en un sintetizador de microondas (Biotage, Initiator). La mezcla de reacción se enfrió y acidificó por adición de agua y ácido clorhídrico 2 M, se extrajo con éter dietílico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se purificó en cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (17 mg) como polvo blanco.

## Ejemplo de referencia 11

## Ácido 2-cloro-5-(2,2-difluoroetoxi)benzoico

## [Paso 1]

## 2-Cloro-5-(2,2-difluoroetoxi)benzoato de metilo

A una suspensión de 2-cloro-5-hidroxibenzoato de metilo (50 mg) y carbonato de potasio (111 mg) en acetona (1 mL) se añadió 2-yodo-1,1-difluoroetano (35 µL), y la suspensión se hizo reaccionar a 120°C durante 10 minutos en un sintetizador de microondas (Biotage, Initiator). Después de reacción a 130°C durante 15 minutos adicionales, la mezcla de reacción se purificó directamente en cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (55 mg) como aceite amarillo.

## [Paso 2]

## Ácido 2-cloro-5-(2,2-difluoroetoxi)benzoico

A una solución de 2-cloro-5-(2,2-difluoroetoxi)benzoato de metilo (55 mg) en MeOH (1 mL) se añadió hidróxido de litio acuoso 1 M (0,88 mL), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se agitó enfriando en hielo, se añadió ácido clorhídrico 2 M lentamente para acidificar a pH 2-3, y el sólido precipitado se filtró. El sólido se lavó secuencialmente con una pequeña cantidad de agua y éter dietílico, se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (28 g) como polvo blanco.

## Ejemplo de referencia 12

## Ácido 2-cloro-5-(4,4,4-trifluorobutoxi)benzoico

## [Paso 1]

## 2-Cloro-5-(4,4,4-trifluorobutoxi)benzoato de metilo

65

A una suspensión de 2-cloro-5-hidroxibenzoato de metilo de metilo (50 mg) y carbonato de potasio (111 mg) en acetona (1 mL) se añadió 1-bromo-4,4,4-trifluorobutano (50 µL), y la suspensión se hizo reaccionar a 120°C durante 10 minutos en un sintetizador de microondas (Biotage, Initiator). La mezcla de reacción se purificó directamente en cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (74 mg) como aceite incoloro.

5

[Paso 2]

Ácido 2-cloro-5-(4,4,4-trifluorobutoxi)benzoico

10 A una solución de 2-cloro-5-(4,4,4-trifluorobutoxi)benzoato de metilo (74 mg) en MeOH (1 mL) se añadió solución acuosa de hidróxido de litio 1 M (0,99 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se agitó enfriando en hielo, se añadió ácido clorhídrico 2 M lentamente para acidificar a pH 2-3. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (49 g) como un polvo incoloro.

15

Ejemplo 1

N-[2-(Trifluorometil)bencil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

20 [Paso 1]

1H-Bencimidazol-4-carboxilato de metilo

25 A una suspensión de 2-amino-3-nitrobenzoato de metilo (1,0 g) en ácido fórmico (> 87%) se añadió paladio al 5% en carbono (100 mg) y la suspensión se calentó con agitación a 100°C durante 23 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el catalizador se filtró en celite y el licor madre se concentró al vacío. El sólido residual se lavó con éter dietílico con agitación, el sólido se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (872 mg) como un polvo incoloro.

30 [Paso 2]

6-Nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

35 Se disolvió 1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (315 mg) en ácido sulfúrico concentrado (3 mL), y la solución se agitó en un baño de hielo. Se añadió una pequeña cantidad de nitrato de potasio (199 mg) en porciones, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se echó en hielo, se alcalinizó con solución acuosa de hidróxido de sodio 3 M con agitación en un baño de hielo, y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El compuesto del título (334 mg) se obtuvo como polvo incoloro después de destilar un solvente a presión reducida.

40

[Paso 3]

6-Amino-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

45 Se resuspendió 6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (304 mg) en MeOH (10 mL), a la suspensión se le añadió paladio al 5% en carbono (30 mg), y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm). El catalizador se filtró en celite y se lavó con MeOH, y el licor madre se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (269 mg) como polvo amarillo pálido.  
MS (ESI+) m/z 192 (M+H)<sup>+</sup>

50

[Paso 4]

6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

55 A una solución de 6-amino-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (266 mg) en THF deshidratado (12 mL), se añadió N,N-isopropiletilamina (284 µL), y la solución se agitó enfriando en hielo. A esta solución, se añadió lentamente gota a gota cloruro de 2-(trifluorometil)benzoilo (284 µL) en THF deshidratado (5 mL), y se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Después de añadir agua helada, se eliminó THF a presión reducida, y se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna en gel de sílice NH (acetato de etilo → acetato de etilo/MeOH) para obtener el compuesto del título (309 mg) como polvo amarillo pálido.

60

[Paso 5]

65

Ácido 6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

5 Se disolvió 6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (356 mg) en MeOH (10 mL), y se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (2 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de eliminar MeOH a presión reducida, se añadió agua al residuo, y la solución se acidificó con ácido clorhídrico 1 N hasta pH 5 enfriando en hielo. El precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (276 mg) como polvo ligeramente marrón.

[Paso 6]

10 N-[2-(Trifluorometil)bencil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

15 A una solución de ácido 6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico (50 mg) en DMF (2 mL) se añadieron clorhidrato de N'-(etilcarbonimidóil)-N,N-dimetil-1,3-propanodiuamina (33 mg), 1-hidroxibenzotriazol (23 mg) y trietilamina (24 µL), y se añadió 2-(trifluorometil)bencilamina (24 µL) enfriando en hielo, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se echó en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se lavó con n-hexano/acetato de etilo (1:1) y se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (61 mg) como polvo incoloro. MS (ESI+) m/z 507 (M+H)<sup>+</sup>

20 Ejemplo 2

N-Ciclohexil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

25 El compuesto del título se obtuvo como un polvo incoloro según el procedimiento descrito en el paso 6 del ejemplo 1 usando ciclohexilamina en lugar de 2-(trifluorometil)bencilamina. MS (ESI+) m/z 431 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 3

30 N-(3-Cloro-2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

35 A una solución de ácido 6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico (ejemplo 1, paso 5) (40 mg) en DMF (2 mL), se añadieron HBTU (53 mg), trietilamina (20 µL). Enfriando en hielo, se añadió 3-cloro-2-metilaniolina (17 µL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se echó en agua helada, se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se lavó con n-hexano/acetato de etilo (1:1) y se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (33 mg) como polvo incoloro. MS (ESI+) m/z 473 (M+H)<sup>+</sup>

40 Ejemplo 5

N-[(1-Hidroxiciclohexil)metil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

45 El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el paso 6 del ejemplo 1, usando 1-aminometil-1-ciclohexanol en lugar de 2-(trifluorometil)bencilamina. MS (ESI+) m/z 461 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 6

50 N-[2-(Trifluorometil)bencil]-5-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxamida

[Paso 1]

5-5-Bromo-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxilato de etilo

55 A una solución de ácido 5-bromo-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxílico (1,0 g) en EtOH (15 mL), se añadió ácido sulfúrico (0,5 mL), y la solución se calentó a reflujo durante 30 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se eliminó el EtOH. Al residuo se añadió agua, y la solución se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó secuencialmente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,07 g) como polvo amarillo pálido.

[Paso 2]

65 5-([2-(Trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxilato de etilo

Se añadió 1,4-dioxano (20 mL) a 5-bromo-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxilato de etilo (600 mg), 2-(trifluorometil)benzamida (501 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (96 mg), carbonato de cesio (1,01 g) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (114 mg). Después de desgasificar, la mezcla se agitó a 100°C en una atmósfera de argón durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró en celite, el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se purificó en cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el compuesto del título (220 mg) como polvo ligeramente amarillo.

[Paso 3]

10 Ácido 5-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxílico

A una suspensión de 5-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxilato de etilo (220 mg) obtenida en el paso 2 en EtOH (5 mL), se añadió solución de hidróxido de sodio acuosa 1 N (1 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se eliminó el EtOH a presión reducida. Se añadió agua al residuo, y se acidificó a pH 3 con ácido clorhídrico 1 N enfriando en hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título (195 mg) como polvo ligeramente amarillo.

20 [Paso 4]

N-[2-(Trifluorometil)bencil]-5-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxamida

A una solución de ácido 5-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxílico (35 mg) en DMF (2 mL), se añadieron clorhidrato de N<sup>1</sup>-(etilcarbonimidóil)-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (23 mg), 1-hidroxibenzotriazol (23 mg) y trietilamina (17 µL). Enfriando en hielo, a la mezcla se añadió 2-(trifluorometil)bencilamina (15 µL), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se echó en agua helada, y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se lavó con n-hexano/acetato de etilo (1:1) y se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (43 mg) como polvo incoloro. MS (ESI+) m/z 509 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,31 minutos (método A)

Ejemplo 7

35 N-Ciclohexil-5-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 6 usando ciclohexilamina en lugar de 2-(trifluorometil)bencilamina.

MS (ESI+) m/z 433 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,25 minutos (método A)

40

Ejemplo 8

N-(3-Cloro-2-metilfenil)-5-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxamida

45 El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 3, usando ácido 5-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxílico en lugar de ácido 6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-benzimidazol-4-carboxílico. MS (ESI+) m/z 475 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,47 minutos (método A)

50 Ejemplo 9

N-Ciclohexil-5-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-indazol-7-carboxamida

[Paso 1]

55 5-Bromo-1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-indazol-7-carboxilato de metilo

En una atmósfera de argón, una solución de 5-bromo-1H-indazol-7-carboxilato de metilo (preparado según el documento WO2008/65508) (658 mg) en DMF (20 mL) se agitó enfriando en hielo. Se añadió lentamente hidruro de sodio al 60% (124 mg), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (544 µL) gota a gota lentamente usando una jeringa, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se echó en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (696 mg) como aceite ligeramente amarillo.

65

## [Paso 2]

5-[[2-(benciloxi)carbonil]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-7-carboxilato de metilo

- 5 El compuesto del título se obtuvo como aceite ligeramente amarillo a partir de 5-bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-7-carboxilato de metilo preparado en el paso 1, según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 6, usando carbamato de bencilo en lugar de 2-(trifluorometil)benzamida.

## [Paso 3]

- 10 5-Amino-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-7-carboxilato de metilo
- 15 A una solución de 5-[[2-(benciloxi)carbonil]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-7-carboxilato de metilo (364 mg) en MeOH (10 mL) se añadió paladio al 5% en carbono (55 mg), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche en una atmósfera de hidrógeno a una presión normal. La mezcla de reacción se filtró en celite y se lavó con MeOH. El licor madre se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (234 mg) como polvo verde.

## [Paso 4]

- 20 5-[[2-(Trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-7-carboxilato de metilo
- 25 El compuesto del título (323 mg) se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 1, usando 5-amino-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-7-carboxilato de metilo (231 mg).

## [Paso 5]

- 30 Ácido 5-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-7-carboxílico
- 30 El compuesto del título (291 mg) se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el paso 5 del ejemplo 1, usando 5-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-7-carboxilato de metilo (321 mg).

## [Paso 6]

- 35 N-Ciclohexil-5-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-indazol-7-carboxamida
- 40 A una solución de ácido 5-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-7-carboxílico (obtenido en el paso 5) (48 mg) en DMF (2 mL) se añadieron HBTU (46 mg) y trietilamina (17 µL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, y se le añadió ciclohexilamina (12,5 µL) y se agitó a la misma temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se echó en agua helada, se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó secuencialmente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se eliminó el solvente a presión reducida. El residuo se tritura en n-hexano/acetato de etilo (10:1), y se recoge por filtración para obtener 59 mg de N-ciclohexil-5-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-7-carboxamida como polvo incoloro. Esto se disolvió en MeOH (2 mL), se añadió ácido clorhídrico 6 N (2 mL), y la solución se agitó en un baño de aceite a 60-80°C durante 10 horas. El solvente se eliminó, y se añadió agua helada al residuo. El precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (33 mg) como polvo incoloro.
- 50 MS (ESI+) m/z 431 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,91 minutos (método A)  
 Análisis elemental para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+0,1H<sub>2</sub>O  
 Calculado (%) C:61,13 H: 4,94 N: 12,96  
 Determinado (%): C: 60,93 H: 4,91 N: 12,71

## Ejemplo 10

- 55 N-[2-(Trifluorometil)bencil]-5-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-indazol-7-carboxamida
- 60 El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el paso 6 del ejemplo 9, usando 2-(trifluorometil)bencilamina en lugar de ciclohexilamina.  
 MS (ESI+) m/z 507 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,05 minutos (método A)

## Ejemplo 11

- 65 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

[Paso 1]

2-Amino-3-[(metoxiacetil)amino]benzoato de metilo

- 5 A una solución de 2,3-diaminobenzoato de metilo (3,0 g) en THF (50 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (4,0 mL). La solución se agitó enfriando en hielo, y se añadió cloruro de metoxiacetilo (1,81 mL) en THF (10 mL) gota a gota lentamente y se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. A la mezcla de reacción se le añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se eliminó el THF a presión reducida. Al residuo se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (3,60 g) como polvo amarillo pálido.

[Paso 2]

- 15 2-(Metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

Se disolvió 2-amino-3-[(metoxiacetil)amino]benzoato de metilo (280 mg) en ácido acético (6 mL), y la solución se calentó a 100°C durante 0,5 horas con agitación. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se eliminó el ácido acético. Al residuo se le añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado enfriando en hielo, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título (241 mg) como polvo amarillo pálido.

[Paso 3]

- 25 2-(Metoximetil)-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

El compuesto del título (274 mg) se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 1, usando 2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (240 mg) en lugar de 1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

[Paso 4]

- 35 6-Amino-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

El compuesto del título (202 mg) se obtuvo como polvo amarillo según el procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 1, usando 2-(metoximetil)-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (271 mg) en lugar de 6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

- 40 [Paso 5]

2-(Metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

El compuesto del título (281 mg) se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 1, usando 6-amino-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (200 mg) en lugar de 6-amino-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

[Paso 6]

- 50 Ácido 2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

El compuesto del título (263 mg) se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el paso 5 del ejemplo 1 usando 2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (278 mg) en lugar de 6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

- 55 [Paso 7]

N-(3-Cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

60 A una solución de ácido 2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico (153 mg) en DMF (5 mL), se añadieron HBTU (178 mg) y trietilamina (65 µL). A la mezcla se añadió 3-cloro-2-metilaniolina (56 µL) con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se echó en bicarbonato de sodio acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice para obtener N-(3-cloro-2-

metilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (165 mg) como polvo incoloro.

[Paso 8]

5 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

10 Se resuspendió N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (165 mg) obtenida en el paso 7 en EtOH (3 mL). A la suspensión se añadió ácido clorhídrico 1 M (0,32 mL) y se agitó para obtener una solución homogénea, y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trituró en acetato de etilo, se recogió por filtración, y se secó para obtener el compuesto del título (167 mg) como polvo incoloro.

15 MS (ESI+) m/z 517 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,41 minutos (método A)

Análisis elemental para C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·HCl+1,0H<sub>2</sub>O

Calculado (%) C:52,55 H: 4,06 N: 9,81

Determinado (%): C: 52,35 H: 3,96 N: 9,89

Ejemplo 12

20 Clorhidrato de 2-metil-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

25 El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando cloruro de acetilo en lugar de cloruro de metoxiacetilo, y 2-(trifluorometil)bencilamina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

MS (ESI+) m/z 521 (M+H)<sup>+</sup>,

Tr = 1,74 minutos (método A)

Análisis elemental para C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·HCl+1,5H<sub>2</sub>O

30 Calculado (%) C:51,42 H: 3,80 N: 9,60

Determinado (%): C: 51,68 H: 3,81 N: 9,45

Ejemplo 13

35 Clorhidrato de N-ciclohexil-2-metil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando cloruro de acetilo en lugar de cloruro de metoxiacetilo, y ciclohexilamina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

MS (ESI+) m/z 445 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,52 minutos (método A)

40 Ejemplo 14

45 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-metil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando cloruro de acetilo en lugar de cloruro de metoxiacetilo.

MS (ESI+) m/z 487 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,10 minutos (método A)

50 Ejemplo 15

N-Ciclopentil-2-metil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

55 El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el paso 1 al paso 7 del ejemplo 11, usando cloruro de acetilo en lugar de cloruro de metoxiacetilo, y ciclopentilamina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

MS (ESI+) m/z 431 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,39 minutos (método A)

Ejemplo 16

60 N-Ciclobutil-2-metil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el paso 1 al paso 7 del ejemplo 11, usando cloruro de acetilo en lugar de cloruro de metoxiacetilo, y ciclobutilamina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

65 MS (ESI+) m/z 417 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,29 minutos (método A)

## Ejemplo 17

5 N-(3-Cloro-2-metilfenil)-2-etil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 1 al paso 7 del ejemplo 11, usando cloruro de propionilo en lugar de cloruro de metoxiacetilo.

MS (ESI+) m/z 501 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,39 minutos (método A)

## 10 Ejemplo 18

N-Ciclohexil-2-etil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

15 El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el paso 1 al paso 7 del ejemplo 11, usando cloruro de propionilo en lugar de cloruro de metoxiacetilo, y ciclohexilamina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

MS (ESI+) m/z 459 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,75 minutos (método A)

## 20 Ejemplo 19

2-Etil-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

25 El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el paso 1 al paso 7 del ejemplo 11, usando cloruro de propionilo en lugar de cloruro de metoxiacetilo, y 2-(trifluorometil)bencilamina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

MS (ESI+) m/z 535 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,96 minutos (método A)

## Ejemplo 20

30 N-Ciclohexil-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el paso 1 al paso 7 del ejemplo 11, usando ciclohexilamina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

MS (ESI+) m/z 475 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,97 minutos (método A)

## 35 Ejemplo 21

2-(Metoximetil)-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

40 El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el paso 1 al paso 7 del ejemplo 11, usando 2-(trifluorometil)bencilamina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

MS (ESI+) m/z 551 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,12 minutos (método A)

## 45 Ejemplo 22

Clorhidrato de 2-(metoximetil)-N-(2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

50 El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando orto-toluidina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

MS (ESI+) m/z 483 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,06 minutos (método B)

## Ejemplo 23

55 Clorhidrato de 2-(metoximetil)-N-(4-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando para-toluidina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

60 MS (ESI+) m/z 483 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,06 minutos (método B)

## Ejemplo 24

65 Clorhidrato de N-(2-clorobencil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando 2-clorobencilamina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

MS (ESI+) m/z 517 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,04 minutos (método A)

5 Ejemplo 25

Clorhidrato de 2-(metoximetil)-N-(4-metilbencil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

10 El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando 4-metilbencilamina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

MS (ESI+) m/z 497 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,99 minutos (método A)

15 Ejemplo 26

Clorhidrato de N-(4,4-difluorociclohexil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

20 El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando 4,4-difluorociclohexilamina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

MS (ESI+) m/z 511 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,88 minutos (método A)

Ejemplo 27

25 Clorhidrato de N-(4-tert-butilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando 4-tert-butilanilina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

30 MS (ESI+) m/z 525 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,63 minutos (método B)

Ejemplo 28

35 Clorhidrato de 2-(metoximetil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando 1-amino-4-(trifluorometil)benceno en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

MS (ESI+) m/z 537 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,39 minutos (método B)

40

Ejemplo 29

45 Clorhidrato de N-(2,4-dimetilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando 2,4-dimetilanilina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

MS (ESI+) m/z 497 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,24 minutos (método B)

50 Ejemplo 30

Clorhidrato de N-(2-cloro-4-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

55 El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando 2-cloro-4-metilanilina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

MS (ESI+) m/z 517 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,42 minutos (método B)

Ejemplo 31

60

Clorhidrato de N-(3,4-dimetilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando 3,4-dimetilanilina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

65 MS (ESI+) m/z 497 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,22 minutos (método B)

## Ejemplo 32

Clorhidrato de N-(3-cloro-4-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando 3-cloro-4-metilnilina en lugar de 3-cloro-2-metilnilina.

MS (ESI+) m/z 517 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,46 minutos (método B)

## Ejemplo 33

Clorhidrato de N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo gris según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando 5-aminoindano en lugar de 3-cloro-2-metilnilina.

MS (ESI+) m/z 509 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,36 minutos (método A)

## Ejemplo 34

Clorhidrato de 2-(metoximetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilamina en lugar de 3-cloro-2-metilnilina.

MS (ESI+) m/z 523 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,44 minutos (método A)

## Ejemplo 35

N-(2-Fluorofenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

Una solución en agitación de ácido 2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico en THF (2 mL) se agitó enfriando en hielo, se le añadió una cantidad catalítica de DMF, y después se añadió cloruro de oxalilo (7,7 µL). Una hora después, a la mezcla de reacción se le añadió cloruro de oxalilo adicional (7,7 µL) y se agitó durante una hora adicional, y los elementos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (2 mL), y se añadieron secuencialmente 2-fluoroanilina (8,8 µL) y trietilamina (11 µL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se le añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se trituró en n-hexano/éter dietílico para obtener el compuesto del título (21 mg) como polvo incoloro.

MS (ESI+) m/z 487 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,14 minutos (método A)

## Ejemplo 36

2-(Metoximetil)-N-(2-metoxifenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el paso 1 al paso 7 del ejemplo 11, usando orto-anisidina en lugar de 3-cloro-2-metilnilina.

MS (ESI+) m/z 499 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,07 minutos (método A)

## Ejemplo 37

2-(Metoximetil)-N-(4-metoxifenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el paso 1 al paso 7 del ejemplo 11, usando para-anisidina en lugar de 3-cloro-2-metilnilina.

MS (ESI+) m/z 499 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,96 minutos (método A)

## Ejemplo 38

N-(3-Bromo-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el paso 1 al paso 7 del ejemplo 11, usando 3-bromo-2-metilnilina en lugar de 3-cloro-2-metilnilina.

MS (ESI+) m/z 563 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,45 minutos (método A)

## Ejemplo 39

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilbencil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el paso 1 al paso 7 del ejemplo 11, usando 3-cloro-2-metilbencilamina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

MS (ESI+) m/z 531 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,19 minutos (método A)

## Ejemplo 40

N-(2,6-Difluorofenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 35, usando 2,6-difluoroanilina en lugar de 2-fluoroanilina.

MS (ESI+) m/z 505 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,94 minutos (método A)

## Ejemplo 41

N-(3-Ciano-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

A una solución de N-(3-bromo-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (ejemplo 38) (85 mg) en DMF (0,5 mL), se añadió cianuro de zinc (contenido del 60%, 60 mg). Después de desgasificar, a la mezcla se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (88 mg), y se agitó a 100°C durante 24 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua helada, y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en capa fina preparativa para obtener el compuesto del título (14 mg) como polvo incoloro.

MS (ESI+) m/z 508 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,02 minutos (método B)

## Ejemplo 42

Diclorhidrato de 2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-N-([3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando 2-(aminometil)-3-(trifluorometil)piridina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

MS (ESI+) m/z 552 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,86 minutos (método A)

## Ejemplo 43

Clorhidrato de N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando 2-cloro-6-metilanilina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

MS (ESI+) m/z 517 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,35 minutos (método A)

## Ejemplo 44

Clorhidrato de 2-(2-amino-2-oxoetil)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

## [Paso 1]

2-(2-Amino-2-oxoetil)-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

Enfriando en hielo, se añadió nitrato de potasio (117 mg) lentamente en porciones a una solución en agitación de 2-(cianometil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el documento EP1479681) (226 mg) en ácido sulfúrico concentrado (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se echó en hielo, y se alcalinizó con solución acuosa de hidróxido de sodio 3 N, y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se lavó con MeOH, se filtró y secó para obtener el compuesto del título (243 mg).

[Paso 2]

6-Amino-2-(2-amino-2-oxoetil)-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

- 5 El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo según el procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 11, usando 2-(2-amino-2-oxoetil)-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 2-(metoximetil)-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

[Paso 3]

10 2-(2-Amino-2-oxoetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

- 15 El compuesto del título se obtuvo como polvo naranja según el procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 1, usando 6-amino-2-(2-amino-2-oxoetil)-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 6-amino-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

[Paso 4]

20 Ácido 2-(2-amino-2-oxoetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

- El compuesto del título se obtuvo como polvo marrón según el procedimiento descrito en el paso 5 del ejemplo 1, usando 2-(2-amino-2-oxoetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

[Paso 5]

25 Clorhidrato de 2-(2-amino-2-oxoetil)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

- 30 El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el paso 7 del ejemplo 11, usando ácido 2-(2-amino-2-oxoetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico. MS (ESI+) m/z 530 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,86 minutos (método A)

35 Ejemplo 45

Clorhidrato de 2-(2-amino-2-oxoetil)-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

- 40 El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el paso 7 del ejemplo 11, usando ácido 2-(2-amino-2-oxoetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico, y 2-(trifluorometil)bencilamina en lugar de 3-cloro-2-metilaniлина. MS (ESI+) m/z 564 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,72 minutos (método A)

45 Ejemplo 46

N-(3-Cloro-2-metilfenil)-1-metil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

[Paso 1]

1-Metil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

- 55 A una solución de 6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo 1, paso 4) (189 mg) en THF (5 mL), se añadió lentamente NaH (60%, 25 mg) enfriando en hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó además enfriando en hielo, y se le añadió yoduro de metilo (81 µL) lentamente, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (78 mg) como polvo incoloro.

[Paso 2]

65 Ácido 1-metil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el paso 5 del ejemplo 1, usando 1-metil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

5 [Paso 3]

N-(3-Cloro-2-metilfenil)-1-metil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

10 El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el paso 7 del ejemplo 11 usando ácido 1-metil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico.

MS (ESI+) m/z 487 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,44 minutos (método B)

Ejemplo 47

15

N-Ciclohexil-1-metil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 46, usando ciclohexilamina en lugar de 3-cloro-2-metilamina.

20 MS (ESI+) m/z 445 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 48

25

1-Metil-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 46, usando 2-(trifluorometil)bencilamina en lugar de 3-cloro-2-metilamina.

MS (ESI+) m/z 521 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,06 minutos (método B)

30 Ejemplo 49

N-(3-Cloro-2-metilfenil)-1-etil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

35 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 46, usando yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo.

MS (ESI+) m/z 501 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,53 minutos (método A)

Ejemplo 50

40 N-Ciclohexil-1-etil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 46, usando yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo, y ciclohexilamina en lugar de 3-cloro-2-metilaminilina.

MS (ESI+) m/z 459 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,14 minutos (método A)

45

Ejemplo 51

1-Etil-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

50 El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 46, usando yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo, y 2-(trifluorometil)bencilamina en lugar de 3-cloro-2-metilaminilina.

MS (ESI+) m/z 535 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,28 minutos (método A)

Ejemplo 52

55

N-(3-Cloro-2-metilfenil)-2-metil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1,3-benzoxazol-4-carboxamida

[Paso 1]

60 Ácido 6-bromo-2-metil-1,3-benzoxazol-4-carboxílico

A una solución de ácido 5-bromo-3-hidroxiantranílico (preparado como se describe en Eur. J. Med. Chem., 1999, 34, 729) (400 mg) en xileno (30 mL), se añadieron cloruro de acetilo (135 µL), trietilamina (265 µL) y p-toluenosulfonato de piridinio (130 mg), y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de

65

magnesio anhidro, y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (471 mg).

[Paso 2]

5

6-Bromo-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-metil-1,3-benzoxazol-4-carboxamida

10

A una solución de ácido 6-bromo-2-metil-1,3-benzoxazol-4-carboxílico (136 mg) en DMF (2 mL), se añadieron HBTU (242 mg) y trietilamina (110 µL). A la mezcla se añadió 3-cloro-2-metilaniлина (76 µL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se echó en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (53 mg) como polvo blanco.

15

[Paso 3]

N-(3-Cloro-2-metilfenil)-2-metil-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1,3-benzoxazol-4-carboxamida

20

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 6, usando 6-bromo-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-metil-1,3-benzoxazol-4-carboxamida en lugar de 5-bromo-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxilato de etilo.

MS (ESI+) m/z 488 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,96 minutos (método B)

25

Ejemplo 53

2-Metil-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1,3-benzoxazol-4-carboxamida

[Paso 1]

30

6-Bromo-2-metil-N-[2-(trifluorometil)bencil]-1,3-benzoxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 52, usando 2-(trifluorometil)bencilamina en lugar de 3-cloro-2-metilaniлина.

35

[Paso 2]

2-Metil-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1,3-benzoxazol-4-carboxamida

40

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 6, usando 6-bromo-2-metil-N-[2-(trifluorometil)bencil]-1,3-benzoxazol-4-carboxamida en lugar de 5-bromo-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxilato de etilo.

MS (ESI+) m/z 522 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,49 minutos (método A)

45

Ejemplo 54

N-(3-Cloro-2-metilfenil)-2-etil-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1,3-benzoxazol-4-carboxamida

[Paso 1]

50

Ácido 6-bromo-2-etil-1,3-benzaxazol-4-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo según el procedimiento descrito en el paso 1 del ejemplo 52, usando cloruro de propionilo en lugar de cloruro de acetilo.

55

[Paso 2]

6-Bromo-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-etil-1,3-benzoxazol-4-carboxamida

60

El compuesto del título se obtuvo según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 52, usando ácido 6-bromo-2-etil-1,3-benzaxazol-4-carboxílico en lugar de ácido 6-bromo-2-metil-1,3-benzaxazol-carboxílico.

[Paso 3]

65

N-(3-Cloro-2-metilfenil)-2-etil-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1,3-benzoxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 6, usando 6-bromo-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-etil-1,3-benzoxazol-4-carboxamida en lugar de 5-bromo-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxilato de etilo.

MS (ESI+) m/z 502 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,29 minutos (método B)

5

Ejemplo 55

N-(3-Cloro-2-metilfenil)-2-etoxi-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

10 [Paso 1]

2-Etoxi-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

15 A una solución en agitación de 2-etoxi-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (preparado como se describe en J. Med. Chem., 1993, 36, 2182) (500 mg) en ácido sulfúrico concentrado (5 mL), se añadió nitrato de potasio (275 mg) en porciones enfriando en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se echó en hielo, se alcalinizó con solución acuosa de hidróxido de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título (595 mg) como polvo blanco.

20

[Paso 2]

6-Amino-2-etoxi-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

25

El compuesto del título se obtuvo como un polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 1, usando 2-etoxi-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

30 [Paso 3]

2-Etoxi-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

35 El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 1, usando 6-amino-2-etoxi-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 6-amino-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

[Paso 4]

40 Ácido 2-etoxi-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el paso 5 del ejemplo 1, usando 2-etoxi-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

45

[Paso 5]

N-(3-Cloro-2-metilfenil)-2-etoxi-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

50 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 7 del ejemplo 11, usando ácido 2-etoxi-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico.

MS (ESI+) m/z 517 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,72 minutos (método B)

55 Ejemplo 56

2-Etoxi-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

60 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 55, usando 2-(trifluorometil)bencilamina en lugar de 3-cloro-2-metilnilina.

MS (ESI+) m/z 551 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,32 minutos (método B)

Ejemplo 57

65 N-(3-Cloro-2-metilfenil)-2-(1-cloro-2-metilpropan-2-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando cloruro de 3-cloro-2,2-dimetilpropionilo en lugar de cloruro de metoxiacetilo.

MS (ESI+) m/z 563 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,75 minutos (método A)

5

Ejemplo 58

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(dimetilamino)metil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

10

[Paso 1]

2-(Clorometil)-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

15

El compuesto del título se obtuvo como polvo ligeramente amarillo según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 1, usando 2-(clorometil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el documento WO2003/106430) en lugar de 1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

[Paso 2]

20

2-[(Dimetilamino)metil]-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

A una solución de 2-(clorometil)-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (72 mg) en acetonitrilo (3 mL), se añadió solución de dimetilamina 2 M/MeOH (1,3 mL), y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche.

25

El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó en cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (68 mg) como sólido ligeramente amarillo.

[Paso 3]

30

6-Amino-2-[(dimetilamino)metil]-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

El compuesto del título se obtuvo como amorfo amarillo según el procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 1, usando 2-[(dimetilamino)metil]-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

35

[Paso 4]

2-[(Dimetilamino)metil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

40

El compuesto del título se obtuvo como un polvo incoloro según el procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 1, usando 6-amino-2-[(dimetilamino)metil]-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 6-amino-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

45

[Paso 5]

Ácido 2-[(dimetilamino)metil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como amorfo amarillo según el procedimiento descrito en el paso 5 del ejemplo 1, usando 2-[(dimetilamino)metil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

50

[Paso 6]

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(dimetilamino)metil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

55

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 7 del ejemplo 11, usando ácido 2-[(dimetilamino)metil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico.

60

MS (ESI+) m/z 530 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,54 minutos (método A)

Ejemplo 59

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(2-metilpropil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

65

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando cloruro de isovalerilo en lugar de cloruro de metoxiacetilo.

MS (ESI+) m/z 529 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,95 minutos (método B)

5

Ejemplo 60

Clorhidrato de 2-(2-metilpropil)-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

10

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando cloruro de isovalerilo en lugar de cloruro de metoxiacetilo, y 2-(trifluorometil)bencilamina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

MS (ESI+) m/z 563 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,20 minutos (método B)

15

Ejemplo 61

3-{4-[3-Cloro-2-metilfenil]carbamoil}-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-benzimidazol-2-il}azetidina-1-carboxilato de tert-butilo

20

El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según los procedimientos descritos en el paso 1 a 7 del ejemplo 11, usando cloruro de 1-(tert-butoxicarbonil)acetidin-3-carbonilo (preparado como se describe en el documento US6020368) en lugar de cloruro de metoxiacetilo.

MS (ESI+) m/z 628 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,87 minutos (método B)

25

Ejemplo 62

Diclorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(metilamino)metil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

30

[Paso 1]

2-[(tert-butoxicarbonil)(metil)amino]metil]-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

35

A una solución de 2-(clorometil)-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo 58, paso 1) (72 mg) en acetonitrilo (2 mL), se añadió solución de metilamina al 40%/MeOH (0,27 mL), y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. El solvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se le añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró. El residuo obtenido (68 mg) se disolvió en THF anhidro (2 mL), se añadió trietilamina (93 µL) a la solución. Se añadió dicarbonato de di-tert-butilo (141 µL) a la solución con agitación enfriando en hielo durante 3 horas. A la mezcla se reaccionó se le añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (54 mg) como amorfo ligeramente amarillo.

40

45 [Paso 2]

6-Amino-2-[(tert-butoxicarbonil)(metil)amino]metil]-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

50

El compuesto del título se obtuvo como amorfo amarillo según el procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 1 usando 2-[(tert-butoxicarbonil)(metil)amino]metil]-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

[Paso 3]

55 2-[(Tert-butoxicarbonil)(metil)amino]metil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

El compuesto del título se obtuvo como amorfo ligeramente amarillo según el procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 1, usando 6-amino-2-[(tert-butoxicarbonil)(metil)amino]metil]-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 6-amino-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

60

[Paso 4]

65 Ácido carboxílico 2-[(tert-butoxicarbonil)(metil)amino]metil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-

El compuesto del título se obtuvo como amorfo amarillo según el procedimiento descrito en el paso 5 del ejemplo 1, usando 2-[[[tert-butoxicarbonil](metil)amino]metil]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

5 [Paso 5]

Diclorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(metilamino)metil]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

10 Se obtuvo 2-[[[tert-butoxicarbonil](metil)amino]metil]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (9 mg) según el procedimiento descrito en el paso 7 del ejemplo 11, usando ácido 2-[[[tert-butoxicarbonil](metil)amino]metil]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2-(metoximetil)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico. Esta se disolvió en cloruro de metileno (1 mL). Al residuo se le añadió hielo y después bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna para obtener N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(metilamino)metil]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (5 mg) como polvo ligeramente amarillo. Éste se disolvió en MeOH (0,5 mL), y se trató con ácido clorhídrico 1 M (2 eq), y se concentró para obtener el compuesto del título (5 mg) como polvo ligeramente amarillo.

15 MS (ESI+) m/z 516 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,55 minutos (método A)

Ejemplo 63

25 Acetato de {4-[(3-cloro-2-metilfenil)carbamoil]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-benzimidazol-2-il}metilo

[Paso 1]

2-[(Acetiloxi)metil]-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

30 A una solución de 2-(clorometil)-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo 58, paso 1) (99 mg) en DMF (1 mL), se añadió acetato de sodio (17 mg), y la mezcla se agitó a 50°C durante 6 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua helada, y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó en cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (65 mg) como polvo incoloro.

[Paso 2]

2-[(Acetiloxi)metil]-6-amino-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

40 El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 1, usando 2-[(acetiloxi)metil]-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

45 [Paso 3]

2-[(Acetiloxi)metil]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

50 El compuesto del título se obtuvo como amorfo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 1, usando 2-[(acetiloxi)metil]-6-amino-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 6-amino-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

[Paso 4]

55 Ácido 2-(hidroximetil)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el paso 5 del ejemplo 1, usando 2-[(acetiloxi)metil]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

60 [Paso 5]

Acetato de {4-[(3-cloro-2-metilfenil)carbamoil]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-benzimidazol-2-il}metilo

65 Una mezcla de ácido 2-(hidroximetil)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico (50 mg) y N,N-diisopropiletilamina (49 µL) en cloruro de metileno-THF (1:1) (2 mL) se agitó enfriando en hielo, se le añadió

cloruro de acetilo (19 µL). y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se echó en una solución de ácido cítrico acuosa al 10% fría, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (3 mL), y se le añadió HBTU (65 mg) y trietilamina (24 µL), y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se echó en agua helada, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida.

El residuo obtenido se purificó en cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (6 mg) como polvo incoloro.

MS (ESI+) m/z 545 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,41 minutos (método A)

#### Ejemplo 64

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2R)-tetrahydrofuran-2-il]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como un polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando cloruro de (2R)-tetrahydro-2-furancarboxilato (preparado como se describe en el documento WO2006/79642) en lugar de cloruro de metoxiacetilo.

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,56 minutos (método A)

Análisis elemental para C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·HCl+1,5H<sub>2</sub>O

Calculado (%) C: 53,48 H:4,32 N:9,24

Determinado (%) C: 53,26 H: 4,17 N:9,19

#### Ejemplo 65

2-[(2R)-Tetrahydrofuran-2-il]-N-[2-(trifluorometil)encil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando cloruro de (2R)-tetrahydro-2-furancarboxilato (preparado como se describe en el documento WO2006/79642) en lugar de cloruro de metoxiacetilo, y 2-(trifluorometil)encilamina en lugar de 3-cloro-2-metilaniolina.

MS (ESI+) m/z 577 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,25 minutos (método A)

#### Ejemplo 66

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2S)-tetrahydrofuran-2-il]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando cloruro de (2S)-tetrahydro-2-furancarboxilato (preparado como se describe en el documento WO2006/79642) en lugar de cloruro de metoxiacetilo.

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,56 minutos (método A)

#### Ejemplo 67

Clorhidrato de 2-[(2S)-tetrahydrofuran-2-il]-N-[2-(trifluorometil)encil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando cloruro de (2S)-tetrahydro-2-furancarboxilato (preparado como se describe en el documento WO2006/79642) en lugar de cloruro de metoxiacetilo, y 2-(trifluorometil)encilamina en lugar de 3-cloro-2-metilaniolina.

MS (ESI+) m/z 577 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,25 minutos (método A)

#### Ejemplo 68

Clorhidrato de 2-(1-acetilacetidin-3-il)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

A una solución de 3-{4-[3-cloro-2-metilfenil]carbamoil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-benzimidazol-2-il}azetidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 61) (50 mg) en cloruro de metileno (2 mL), se añadió tianisól (50 µL). A la mezcla se le añadió TFA (1 mL) enfriando en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se echó en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trituró en n-hexano/acetato de etilo, y el precipitado se recogió por filtración y se secó para

obtener 2-(acetidin-3-il)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (38 mg). Esta se disolvió en THF (1 mL), y se le añadió piridina (23 µL), y la mezcla se agitó enfriando en hielo. A la mezcla se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (7,7 µL), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se echó en agua helada, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna para obtener 2-(1-acetilacetidin-3-il)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (7,5 mg). Esta se disolvió en MeOH (0,5 mL), se trató con cloruro de hidrógeno 1 M/MeOH, y se concentró para obtener el compuesto del título (5,5 mg) como polvo ligeramente gris.

MS (ESI+) m/z 570 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,98 minutos (método A)

#### Ejemplo 69

(2S)-2-{4-[(3-Cloro-2-metilfenil)carbamoil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según los procedimientos descritos en los pasos 1 a 7 del ejemplo 11, usando (2S)-2-(clorocarbonil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (preparado como se describe en Tetrahedron Asymmetry, 2007, 18, 2011) en lugar de cloruro de metoxiacetilo.

MS (ESI+) m/z 642 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,77 minutos (método A)

#### Ejemplo 70

(2R)-2-{4-[(3-Cloro-2-metilfenil)carbamoil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según los procedimientos descritos en los pasos 1 a 7 del ejemplo 11, usando (2R)-2-(clorocarbonil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (preparado como se describe en Tetrahedron Asymmetry, 2007, 18, 2011) en lugar de cloruro de metoxiacetilo.

MS (ESI+) m/z 642 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,77 minutos (método A)

#### Ejemplo 71

Diclorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

A una solución de (2S)-2-{4-[(3-cloro-2-metilfenil)carbamoil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (26 mg) (ejemplo 69) en acetato de etilo (2 mL), se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N/acetato de etilo (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió n-hexano a la mezcla de reacción, el precipitado se recogió, y se secó para obtener el compuesto del título (20 mg) como polvo amarillo pálido.

MS (ESI+) m/z 542 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,65 minutos (método A)

#### Ejemplo 72

N-(3-Cloro-2-metilfenil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

A una solución de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (ejemplo 71) (25 mg) en MeOH (0,4 mL), se le añadió solución acuosa del formaldehído al 38% (7,2 µL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le añadió borano de 2-picolina (10 mg), y se agitó durante 3 horas, el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (11 mg) como polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 556 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,67 minutos (método A)

#### Ejemplo 73

2-[(2S)-1-Acetilpirrolidin-2-il]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

A una solución de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (ejemplo 71) (26 mg) en solución de THF (0,5 mL), se añadió piridina (12 µL), y la mezcla se agitó enfriando en hielo. A la mezcla se le añadió cloruro de acetilo (5,1 µL), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua helada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se eliminó a

presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (15 mg) como polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 584 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,26 minutos (método A)

5 Ejemplo 74

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2-metoxietoxi)metil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

10 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando cloruro de 2-(metoxietoxi)acetilo en lugar de cloruro de metoxiacetilo.

MS (ESI+) m/z 561 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,43 minutos (método A)

15 Ejemplo 75

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

20 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando cloruro de 3-metoxi-2,2-dimetilpropanoilo (preparado como se describe en Bull. Chem. Soc. Jpn., 2001, 74, 1695) en lugar de cloruro de metoxiacetilo.

MS (ESI+) m/z 559 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,82 minutos (método A)

25 Ejemplo 76

Clorhidrato de 2-tert-butil-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

30 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando cloruro de pivaloilo en lugar de cloruro de metoxiacetilo.

MS (ESI+) m/z 529 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 3,03 minutos (método A)

Ejemplo 77

35 Diclorhidrato de 2-tert-butil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-N-([3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

40 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando cloruro de pivaloilo en lugar de cloruro de metoxiacetilo, y 2-(aminometil)-3-(trifluorometil)piridina en lugar de 3-cloro-2-metilnilina.

MS (ESI+) m/z 564 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,39 minutos (método A)

Ejemplo 78

45 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(2-etoxietil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

50 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando cloruro de 3-etoxi-propionilo (preparado como se describe en el documento EP1803350) en lugar de cloruro de metoxiacetilo.

MS (ESI+) m/z 545 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,69 minutos (método A)

Ejemplo 79

55 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(etoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

60 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando cloruro de 3-etoxiacetilo (preparado como se describe en el documento US2004/39038) en lugar de cloruro de metoxiacetilo.

MS (ESI+) m/z 531 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,77 minutos (método A)

Ejemplo 80

65 Diclorhidrato de 2-(etoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-N-([3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando cloruro de 3-etoxiacetilo (preparado como se describe en el documento US2004/39038) en lugar de cloruro de metoxiacetilo, y 2-(aminometil)-3-(trifluorometil)piridina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

5 MS (ESI+) m/z 566 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,18 minutos (método A)

#### Ejemplo 81

10 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(2-metoxietil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando cloruro de metoxipropionilo en lugar de cloruro de metoxiacetilo.

15 MS (ESI+) m/z 531 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,58 minutos (método A)

#### Ejemplo 82

20 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(2,2-dimetilpropil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando cloruro de tert-butilacetilo en lugar de cloruro de metoxiacetilo.

25 MS (ESI+) m/z 543 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 3,25 minutos (método A)

#### Ejemplo 83

30 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-ciclopropil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando cloruro de ciclopropanocarbonilo en lugar de cloruro de metoxiacetilo.

35 MS (ESI+) m/z 513 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,91 minutos (método A)

#### Ejemplo 84

40 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(2-metilpentan-2-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando cloruro de 2,2-dimetilpentanoilo (preparado como se describe en J. Am. Chem. Soc., 1974, 96, 1518) en lugar de cloruro de metoxiacetilo.

45 MS (ESI+) m/z 557 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 3,16 minutos (método B)

#### Ejemplo 85

50 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(1-metilciclopropil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando cloruro de 1-metil-ciclopropanocarbonilo (preparado como se describe en el documento WO2009/68512) en lugar de cloruro de metoxiacetilo.

55 MS (ESI+) m/z 527 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 3,16 minutos (método A)

Análisis elemental para C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·HCl+1,0H<sub>2</sub>O

Calculado (%) C: 55,78 H: 4,33 N: 9,64

55 Determinado (%) C: 55,48 H: 3,94 N: 9,63

#### Ejemplo 86

60 Clorhidrato de 2-tert-butil-N-(3-cloro-4-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando cloruro de pivaloilo en lugar de cloruro de metoxiacetilo, y 3-cloro-4-metilanilina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

65 MS (ESI+) m/z 529 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,83 minutos (método B)

#### Ejemplo 87

Clorhidrato de 2-tert-butil-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-((2,5-diclorofenil)carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

[Paso 1]

5

6-Amino-2-tert-butil-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según los procedimientos descrito en el paso 1 al paso 4 del ejemplo 11, usando cloruro de pivaloilo en lugar de cloruro de metoxiacetilo en el paso 1.

10

[Paso 2]

Ácido 2-tert-butil-6-((2,5-diclorofenil)carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

15 El compuesto del título se obtuvo según los procedimientos descritos en el paso 4 y paso 5 del ejemplo 1, usando 6-amino-2-tert-butil-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 6-amino-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo, y cloruro de 2,5-diclorobenzoilo en lugar de cloruro de 2-(trifluorometil)benzoilo.

[Paso 3]

20

Clorhidrato de 2-tert-butil-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-((2,5-diclorofenil)carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo según los procedimientos descritos en el paso 7 y paso 8 del ejemplo 11, usando ácido 2-tert-butil-6-((2,5-diclorofenil)carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2-(metoximetil)-6-((2-(trifluorometil)fenil)carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico.

25

MS (ESI+) m/z 529 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,97 minutos (método B)

Ejemplo 88

30 Clorhidrato de 2-tert-butil-N-(3-cloro-4-metilfenil)-6-((2,5-diclorofenil)carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según los procedimientos descritos en el paso 7 y paso 8 del ejemplo 11, usando ácido 2-tert-butil-6-((2,5-diclorofenil)carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2-(metoximetil)-6-((2-(trifluorometil)fenil)carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico, y 3-cloro-4-metilnilina en lugar de 3-cloro-2-metilnilina.

35

MS (ESI+) m/z 529 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 3,05 minutos (método B)

Ejemplo 89

40 N-(3-Cloro-2-metilfenil)-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-6-((2-(trifluorometil)fenil)carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según los procedimientos descrito en los pasos 1 a 7 del ejemplo 11, usando cloruro de 1-(trifluorometil)ciclopropanocarbonilo (preparado como se describe en el documento WO2005/23773) en lugar de cloruro de metoxicarbonilo.

45

MS (ESI+) m/z 581 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 3,15 minutos (método A)

Ejemplo 90

50 N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1-metil-6-((2-(trifluorometil)fenil)carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

[Paso 1]

55 Ácido 2-(metoximetil)-1-metil-6-((2-(trifluorometil)fenil)carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo según el procedimiento descrito en el ejemplo 46, usando 2-(metoximetil)-6-((2-(trifluorometil)fenil)carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 6-((2-(trifluorometil)fenil)carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

60

[Paso 2]

N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1-metil-6-((2-(trifluorometil)fenil)carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

65

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el paso 7 del ejemplo 11 usando ácido 2-(metoximetil)-1-metil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico.

MS (ESI+) m/z 531 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,58 minutos (método A)

5

## Ejemplo 91

N-(2-Clorobencil)-2-(metoximetil)-1-metil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el paso 7 del ejemplo 11 usando ácido 2-(metoximetil)-1-metil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico, y 2-clorobencilamina en lugar de 3-cloro-2-metilnilina.

MS (ESI+) m/z 531 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,25 minutos (método A)

15

## Ejemplo 92

Clorhidrato de 6-([2-(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil]amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

20

## [Paso 1]

6-Amino-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

A una suspensión de 2-(metoximetil)-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (ejemplo 11, paso 3) (4,8 g), en MeOH (120 mL), se añadieron hidróxido de litio hidrato (4,56 g) y agua (54 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Enfriando en hielo, se añadió ácido clorhídrico 1 N lentamente a la mezcla de reacción para ajustar el pH a aproximadamente 2. El precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener ácido 2-(metoximetil)-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxílico (4,6 g). A la solución de ácido 2-(metoximetil)-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxílico (4,6 g) en DMF (90 mL), se añadieron secuencialmente HBTU (8,23 g), trietilamina (2,19 g) y 3-cloro-2-metilnilina (3,07 g), y la solución se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se echó en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se agitó durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración y se lavó secuencialmente con agua y acetato de etilo para obtener N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxamida (7,2 g) como polvo amarillo pálido. A la solución de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxamida (7,2 g) en MeOH-THF (1:1, 120 mL), se añadieron platino al 1% + cobre al 1%-carbón activo (Degussa tipo CF105 R/W) (1,4 g). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (3 atm) durante 4 horas. El catalizador se filtró, y el líquido madre se concentró. El sólido residual se lavó con acetato de etilo para obtener 6-amino-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (5,1 g) como polvo amarillo pálido.

40

## [Paso 2]

Clorhidrato de 6-([2-(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil]amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

45

A una solución de 6-amino-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (40 mg) en THF (1 mL), se añadió N,N-diisopropiletilamina (24 µL), y la mezcla se agitó enfriando en hielo. A la mezcla se le añadió cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo (24 mg), y se agitó durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna para obtener 6-([2-(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil]amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (50 mg). Esta se disolvió en acetato de etilo (2 mL), y se trató con cloruro de hidrógeno 4 N/acetato de etilo (1,2 eq). El precipitado se recogió por filtración, y se secó para obtener el compuesto del título (40 mg) como polvo blanco.

50

MS (ESI+) m/z 501 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,39 minutos (método A)

## Ejemplo 93

Clorhidrato de 6-([2-(2-cloro-4-fluorofenil)carbonil]amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-metoximetil-1H-bencimidazol-4-carboxamida

60

El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 92, usando cloruro de 2-cloro-4-fluorobenzoilo en lugar de cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo.

MS (ESI+) m/z 501 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,40 minutos (método A)

65

## Ejemplo 94

Clorhidrato de 6-[[2-cloro-5-fluorofenil]carbonil]amino}-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

- 5 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 92, usando cloruro de 2-cloro-5-fluorobenzoilo en lugar de cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo.  
MS (ESI+) m/z 501 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,41 minutos (método A)

Ejemplo 95

- 10 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2-clorofenil]carbonil]amino}-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

- 15 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 92, usando cloruro de 2-clorobenzoilo en lugar de cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo.  
MS (ESI+) m/z 483 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,36 minutos (método A)

Ejemplo 96

- 20 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2-cloropiridin-3-il]carbonil]amino}-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

- 25 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 92, usando cloruro de 2-cloronicotinoilo en lugar de cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo.  
MS (ESI+) m/z 484 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,16 minutos (método A)

Ejemplo 97

- 30 Clorhidrato de 6-[[2-bromofenil]carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

- 35 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 92, usando cloruro de 2-bromobenzoilo en lugar de cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo.  
MS (ESI+) m/z 527 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,39 minutos (método A)

Ejemplo 98

- 40 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,6-diclorofenil]carbonil]amino}-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

- El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 92, usando cloruro de 2,6-diclorobenzoilo en lugar de cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo.  
MS (ESI+) m/z 517 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,46 minutos (método A)

45 Ejemplo 99

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

- 50 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 92, usando cloruro de 2,5-diclorobenzoilo en lugar de cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo.  
MS (ESI+) m/z 517 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,54 minutos (método A)

Ejemplo 100

- 55 Clorhidrato de 6-[[2-cloro-3-fluorefenil]carbonil]amino}-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

- 60 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 92, usando cloruro de 2-cloro-3-fluorobenzoilo en lugar de cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo.  
MS (ESI+) m/z 501 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,43 minutos (método A)

Ejemplo 101

- 65 Clorhidrato de 6-[[2-cloro-3,6-difluorofenil]carbonil]amino}-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 92, usando cloruro de 2-cloro-3,6-difluorobenzoilo en lugar de cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo.

MS (ESI+) m/z 519 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,46 minutos (método A)

5

#### Ejemplo 102

Clorhidrato de 6-[[[(2-bromo-6-clorofenil)carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

10

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 92, usando cloruro de 2-cloro-6-bromobenzoilo (preparado como se describe en el documento WO2008/124575) en lugar de cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo.

MS (ESI+) m/z 561 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,50 minutos (método A)

15

#### Ejemplo 103

Clorhidrato de 6-[[[(2-bromo-6-fluorofenil)carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

20

A una solución de 6-amino-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (50 mg) en DMF (1,5 mL), se añadieron HBTU (66 mg), N,N-diisopropiletilamina (30 µL) y ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico (38 mg) en turnos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se echó en bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna para obtener 6-[[[(2-bromo-6-fluorofenil)carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (46 mg). Esta se disolvió en acetato de etilo (2 mL), y se trató con cloruro de hidrógeno 4 N/acetato de etilo (1,2 eq). El precipitado se recogió por filtración, y se secó para obtener el compuesto del título (24 mg) como polvo blanco.

25

30

MS (ESI+) m/z 545 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,44 minutos (método A)

#### Ejemplo 104

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[[(2-cloro-6-metilfenil)carbonil]amino]-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

35

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 103, usando ácido 2-cloro-6-metilbenzoico en lugar de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico.

MS (ESI+) m/z 497 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,44 minutos (método A)

40

#### Ejemplo 105

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[[(2-cloro-4-metilfenil)carbonil]amino]-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

45

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 103, usando ácido 2-cloro-4-metilbenzoico en lugar de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico.

MS (ESI+) m/z 497 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,47 minutos (método A)

50

#### Ejemplo 106

Clorhidrato de 6-[[[(5-bromo-2-clorofenil)carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

55

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 103, usando ácido 5-bromo-2-clorobenzoico en lugar de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico.

MS (ESI+) m/z 561 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,62 minutos (método A)

60

#### Ejemplo 107

Clorhidrato de 6-[[[(2-bromo-5-clorofenil)carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

65

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 103, usando ácido 2-bromo-5-clorobenzoico en lugar de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico.

MS (ESI+) m/z 561 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,63 minutos (método A)

## Ejemplo 108

5 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-((2-cloro-5-metilfenil)carbonil)amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 103, usando ácido 2-cloro-5-metilbenzoico en lugar de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico.

MS (ESI+) m/z 497 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,54 minutos (método A)

10

## Ejemplo 109

15 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-((5-metil-2-(trifluorometil)fenil)carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 103, usando ácido 5-metil-2-(trifluorometil)benzoico en lugar de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico.

MS (ESI+) m/z 531 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,59 minutos (método A)

## 20 Ejemplo 110

Clorhidrato de 6-((2,5-bis(trifluorometil)fenil)carbonil)amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

25 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 103, usando ácido 2,5-bis(trifluorometil)benzoico en lugar de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico.

MS (ESI+) m/z 585 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,76 minutos (método A)

## Ejemplo 111

30

Clorhidrato de 6-((2,4-bis(trifluorometil)fenil)carbonil)amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 103, usando ácido 2,4-bis(trifluorometil)benzoico en lugar de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico.

MS (ESI+) m/z 585 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,80 minutos (método A)

35

## Ejemplo 112

40 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-((5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)carbonil)amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 103, usando ácido 5-fluoro-2-(trifluorometil)benzoico en lugar de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico.

MS (ESI+) m/z 535 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,68 minutos (método A)

45

## Ejemplo 113

50 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-((2-cloro-6-(trifluorometil)fenil)carbonil)amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 103, usando ácido 2-cloro-6-(trifluorometil)benzoico en lugar de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico.

MS (ESI+) m/z 551 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,76 minutos (método A)

55

## Ejemplo 114

60 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-((2-cloro-5-[2-(propan-2-iloxi)etoxi]fenil)carbonil)amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

En una atmósfera de argón, se añadió tert-butóxido de potasio (168 mg) a una solución de 2-isopropoxietanol (172 µL) en NMP (1,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se le añadió ácido 2-cloro-5-fluorobenzoico (87 mg) y después se agitó a 130°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, y se le añadió agua, y después se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida para obtener ácido 2-cloro-5-[2-(propan-2-iloxi)etoxi]benzoico crudo. Este se disolvió en DMF (2 mL), se le

65

añadió HATU (61 mg), N,N-diisopropiletilamina (29  $\mu$ L) y 6-amino-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (50 mg) en este orden, y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se echó en bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna para obtener N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-cloro-5-[2-(propan-2-iloxi)etoxi]fenil]carbonil)amino]-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (41 mg) como polvo blanco. Esta se disolvió en acetato de etilo (2 mL), y se trató con cloruro de hidrógeno 4 N/acetato de etilo (1,2 eq). El precipitado se recogió por filtración, y se secó para obtener el compuesto del título (28 mg) como polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 585 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 3,14 minutos (método A)

#### Ejemplo 115

Clorhidrato de 6-([2-cloro-5-(2-etoxietoxi)fenil]carbonil)amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 114, usando 2-etoxietanol en lugar de 2-isopropoxietanol.

MS (ESI+) m/z 571 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,71 minutos (método A)

#### Ejemplo 116

Clorhidrato de 6-([2-cloro-5-(3-metoxipropil)fenil]carbonil)amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 103, usando ácido 2-cloro-5-(3-metoxipropil)benzoico (preparado como se describe en Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 2204) en lugar de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico.

MS (ESI+) m/z 555 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,73 minutos (método A)

#### Ejemplo 117

Clorhidrato de 6-([5-(3-tert-butoxi-1-propinil)-2-clorofenil]carbonil)amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 103, usando ácido 5-(3-tert-butoxi-1-propinil)-2-clorobenzoico (ejemplo de referencia 6) en lugar de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico.

MS (ESI+) m/z 593 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 3,17 minutos (método A)

#### Ejemplo 118

Clorhidrato de 6-([5-(3-tert-butoxi-1-propil)-2-clorofenil]carbonil)amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 103, usando ácido 5-(3-tert-butoxi-1-propil)-2-clorobenzoico (ejemplo de referencia 7) en lugar de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico.

MS (ESI+) m/z 597 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 3,28 minutos (método A)

#### Ejemplo 119

Clorhidrato de 6-([2-cloro-5-(3-hidroxi-3-metilbutil)fenil]carbonil)amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 103, usando ácido 2-cloro-5-(3-hidroxi-1-metilbutil)benzoico (ejemplo de referencia 8) en lugar de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico.

MS (ESI+) m/z 569 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,64 minutos (método A)

#### Ejemplo 120

6-([2-Cloro-5-(etoximetil)fenil]carbonil)amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

65

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 103, usando ácido 2-cloro-5-(etoximetil)benzoico (ejemplo de referencia 1) en lugar de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico.  
MS (ESI+) m/z 541 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,52 minutos (método A)

5 Ejemplo 121

Clorhidrato de 6-([2-cloro-5-[(2-etoxietoxi)metil]fenil]carbonil)amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

10 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 103, usando ácido 2-cloro-5-[2-(etoxietoxi)metil]benzoico (ejemplo de referencia 2) en lugar de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico.  
MS (ESI+) m/z 585 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,51 minutos (método A)

15 Ejemplo 122

6-([2-Cloro-5-(2-ciclopropiletil)fenil]carbonil)amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

20 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 103, usando ácido 2-cloro-5-(2-ciclopropiletil)benzoico (ejemplo de referencia 4) en lugar de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico.  
MS (ESI+) m/z 551 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,92 minutos (método A)

Ejemplo 123

25 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-cloro-5-(2-feniletil)fenil]carbonil)amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

30 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 103, usando ácido 2-cloro-5-(2-feniletil)benzoico (ejemplo de referencia 5) en lugar de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico.  
MS (ESI+) m/z 587 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,98 minutos (método A)

Ejemplo 124

35 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-ciclopentil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

[Paso 1]

2-Ciclopentil-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

40 El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en los pasos 1 a 3 del ejemplo 11, usando cloruro de ciclopentanocarbonilo en lugar de cloruro de metoxiacetilo.

[Paso 2]

45 6-Amino-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-ciclopentil-1H-bencimidazol-4-carboxamida

50 El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo según el procedimiento descrito en el paso 1 del ejemplo 92, usando 2-ciclopentil-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 2-(metoximetil)-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

[Paso 3]

55 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-ciclopentil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

60 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 92, usando 6-amino-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-ciclopentil-1H-bencimidazol-4-carboxamida en lugar de 6-amino-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida, y cloruro de 2-(trifluorometil)benzoilo en lugar de cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo.  
MS (ESI+) m/z 541 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 3,21 minutos (método A)

Ejemplo 125

65 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-ciclopentil-6-([2,(5-diclorofenil)carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 92, usando 6-amino-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-ciclopentil-1H-bencimidazol-4-carboxamida en lugar de 6-amino-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida, y cloruro de 2,5-diclorobenzoilo en lugar de

5 cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo.  
MS (ESI+) m/z 543 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 3,32 minutos (método A)

#### Ejemplo 126

10 Clorhidrato de 6-[[2-cloro-6-fluorofenil]carbonil]aminol-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-ciclopentil-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 92, usando 6-amino-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-ciclopentil-1H-bencimidazol-4-carboxamida en lugar de 6-amino-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida.

15 MS (ESI+) m/z 525 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 3,24 minutos (método A)

#### Ejemplo 127

20 Clorhidrato de 6-[[2-cloro-6-fluorofenil]carbonil]amino}-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

#### [Paso 1]

25 6-Nitro-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en los pasos 1 a 3 del ejemplo 11, usando cloruro de (2R)-tetrahidro-2-furancarboxilato (preparado como se describe en el documento WO2006/79642) en lugar de cloruro de metoxiacetilo.

30 [Paso 2]

6-Amino-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

35 El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo según el procedimiento descrito en el paso 1 del ejemplo 92, usando 6-nitro-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 2-(metoximetil)-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

#### [Paso 3]

40 Clorhidrato de 6-[[2-cloro-6-fluorofenil]carbonil]aminol-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-ciclopentil-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 92, usando 6-amino-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida en lugar de 6-amino-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida.

45 MS (ESI+) m/z 527 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,75 minutos (método A)

#### Ejemplo 128

50 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,6-diclorofenil]carbonil]amino}-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 92, usando 6-amino-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida en lugar de 6-amino-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida, y cloruro de 2,6-diclorobenzoilo en lugar de cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo.

55 MS (ESI+) m/z 543 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,80 minutos (método A)

#### Ejemplo 129

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

65 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 92, usando 6-amino-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida en lugar de 6-

amino-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida, y cloruro de 2,5-diclorobenzoilo en lugar de cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo.

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,86 minutos (método A)

5 Ejemplo 130

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2S)-5-oxopirrolidin-2-il]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

10 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando cloruro de (S)-(-)-2-pirrolidona-5-carbonilo (preparado según se describe en Tetrahedron Lett., 1997, 38, 2259) en lugar de cloruro de metoxiacetilo.

MS (ESI+) m/z 556 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,03 minutos (método A)

15 Ejemplo 131

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

20 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando cloruro de (R)-(+)-2-pirrolidona-5-carbonilo (preparado según se describe en Tetrahedron Lett., 1997, 38, 2259) en lugar de cloruro de metoxiacetilo.

MS (ESI+) m/z 556 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,03 minutos (método A)

25 Ejemplo 132

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

30 [Paso 1]

2-(2-Etoxi-2-oxoetil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

35 Una solución de 2,3-diaminobenzoato de metilo (680 mg) y 3-amino-3-etoxiacrilato de etilo clorhidrato (880 mg) en EtOH (12 mL) se agitó a 60°C durante 2 horas. Se eliminó el EtOH a presión reducida, y el residuo se purificó en cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (1,14 g) como un sólido amarillo pálido.

[Paso 2]

40 2-(2-Etoxi-2-oxoetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según los procedimientos descritos en los pasos 3 a 5 del ejemplo 11, usando 2-(2-etoxi-2-oxoetil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo como material de partida.

45

[Paso 3]

2-[2-Oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

50 Se añadió pirrolidina (1 mL) a 2-(2-etoxi-2-oxoetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (80 mg), y la solución se agitó a 70°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con salmuera. La fase de acetato de etilo se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (74 mg) como polvo blanco.

55 [Paso 4]

Ácido 2-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

60 Una solución de 2-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (74 mg), hidróxido de litio hidrato (66 mg) en MeOH-agua (1:1, 2 mL) se agitó a 50°C durante 30 minutos. De la mezcla de reacción se eliminó el solvente a presión reducida, se le añadió agua, y se neutralizó por ácido clorhídrico 1 N enfriando en hielo. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico, y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (60 mg) como polvo amarillo pálido.

65 [Paso 5]

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

5 A una solución de ácido 2-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico (30 mg) y HATU (30 mg) en DMF (0,5 mL), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (28 µL) y 3-cloro-2-metilaniolina (10 µL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna para obtener un polvo amarillo pálido (28 mg). Este se resuspendió en MeOH (1 mL), y se añadió solución de cloruro de hidrógeno 2 N/EtOH (1 eq) para obtener una solución homogénea, que  
10 después se concentró a presión reducida. El residuo se trituró en éter dietílico y se lavó. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (20 mg) como polvo blanco.  
MS (ESI+) m/z 584 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,24 minutos (método A)

15 Ejemplo 133

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

20 [Paso 1]

2-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

25 El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 132 usando solución acuosa de dimetilamina al 40% en THF en lugar de pirrolidina.

[Paso 2]

Ácido 2-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

30 El compuesto del título se obtuvo como polvo gris según el procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 132, usando 2-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 2-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

35 [Paso 3]

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

40 El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el paso 5 del ejemplo 132, usando ácido 2-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico.

MS (ESI+) m/z 558 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,12 minutos (método A)

45 Ejemplo 134

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

50 [Paso 1]

2-[2-(Metilamino)-2-oxoetil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

55 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 132 usando solución acuosa de metilamina al 40% en THF en lugar de pirrolidina.

[Paso 2]

60 Ácido 2-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

El compuesto del título se obtuvo como polvo marrón según el procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 132, usando 2-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 2-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

[Paso 3]

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

5 El compuesto del título se obtuvo como polvo rojo pálido según el procedimiento descrito en el paso 5 del ejemplo 132, usando ácido 2-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico.

10 MS (ESI+) m/z 544 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,98 minutos (método A)

Ejemplo 135

2-Cloro-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

15 [Paso 1]

2-Cloro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

20 Una solución de 2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el documento US2009/186879) (2,0 g) en cloruro de fosforilo (18 mL) se agitó a 120°C durante 2,5 horas. El exceso de cloruro de fosforilo se eliminó a presión reducida. Al residuo se le añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado enfriando en hielo, y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó en cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (1,5 g) como polvo blanco.

25 [Paso 2]

2-Cloro-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

30 El compuesto del título (0,98 g) se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 1, usando 2-cloro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (1,46 g) en lugar de 1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

35 [Paso 3]

6-Amino-2-cloro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

40 A una solución de 2-cloro-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (0,87 g) en MeOH (100 mL) se añadió platino al 1% + cobre al 0,1%-carbón activo (Degussa tipo CF105 R/W) (0,19 g), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (0,2 MPa) durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con MeOH. El líquido madre se concentró para obtener el compuesto del título (0,78 g) como polvo amarillo.

45 [Paso 4]

2-Cloro-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

50 El compuesto del título (0,69 g) se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 1, usando 6-amino-2-cloro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (0,78 g) en lugar de 6-amino-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

[Paso 5]

Ácido 2-cloro-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

55 El compuesto del título (620 mg) se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 5 del ejemplo 1, usando 2-cloro-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (688 mg) en lugar de 6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

60 [Paso 6]

2-Cloro-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

65 Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (1,42 mL) a una solución en agitación de ácido 2-cloro-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico (1,27 g) en THF (13 mL) enfriando en hielo. A la mezcla se le añadió DMF (cinco gotas), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. De la mezcla de

reacción se eliminó el solvente y el cloruro de oxalilo en exceso a presión reducida. Al residuo se le añadió tolueno, y se concentró a presión reducida, se secó, y después se disolvió en THF (10 mL). La solución se dejó gotear lentamente a una solución de 3-cloro-2-metilfenilina (0,42 mL) y N,N-diisopropiletilamina (2,3 mL) en THF (10 mL) enfriando en hielo durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,58 g) como polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 507 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,56 minutos (método A)

#### Ejemplo 136

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2-metoxietil)amino]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

Se añadió 2-metoxietilamina (2 mL) a 2-cloro-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (40 mg, ejemplo 135). La mezcla se agitó a 150°C en un recipiente de acero inoxidable resistente a la presión sellado durante 17 horas. La mezcla de reacción se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna para obtener N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2-metoxietil)amino]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (35 mg) como polvo blanco. Esta se disolvió en MeOH (1 mL), se le añadió solución de cloruro de hidrógeno 2 N/EtOH (1 eq), se agitó y concentró. El residuo se trituró en éter dietílico, y el precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (28 mg) como polvo blanco.

MS (ESI+) m/z 546 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,80 minutos (método A)

#### Ejemplo 137

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2-hidroxietil)amino]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo marrón según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando 2-aminoetanol en lugar de 2-metoxietilamina.

MS (ESI+) m/z 532 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,58 minutos (método A)

#### Ejemplo 138

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(etilamino)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando solución acuosa de etilamina al 40% en lugar de 2-metoxietilamina.

MS (ESI+) m/z 502 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,69 minutos (método A)

#### Ejemplo 139

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(etilamino)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando solución acuosa de etilamina al 70% en lugar de 2-metoxietilamina.

MS (ESI+) m/z 516 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,80 minutos (método A)

#### Ejemplo 140

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2,2-dimetilpropil)amino]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando neopentilamina en lugar de 2-metoxietilamina.

MS (ESI+) m/z 558 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,22 minutos (método A)

Análisis elemental para C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·HCl+0,5H<sub>2</sub>O

Calculado (%) C: 55,73 H: 4,84 N: 11,61

Determinado (%) C: 55,99 H: 4,75 N: 11,69

#### Ejemplo 141

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(ciclopentilamino)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando ciclopentilamina en lugar de 2-metoxietilamina.

MS (ESI+) m/z 556 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,10 minutos (método A)

5 Ejemplo 142

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(piperidin-1-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

10 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando piperidina en lugar de 2-metoxietilamina.

MS (ESI+) m/z 556 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,54 minutos (método A)

15 Ejemplo 143

Diclorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(4-metilpiperacina-1-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

20 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando 1-metilpiperacina en lugar de 2-metoxietilamina.

MS (ESI+) m/z 571 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,63 minutos (método A)

25 Ejemplo 144

Clorhidrato de 2-[bis(2-hidroxi)etil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

30 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando dietanolamina en lugar de 2-metoxietilamina.

MS (ESI+) m/z 576 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,66 minutos (método A)

Ejemplo 145

35 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(dimetilamino)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando solución acuosa de dimetialmiana al 50% en lugar de 2-metoxietilamina.

40 MS (ESI+) m/z 516 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,13 minutos (método A)

Análisis elemental para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·HCl+0,5H<sub>2</sub>O

Calculado (%) C: 53,49 H: 4,13 N: 12,48

Determinado (%) C: 53,44 H: 4,17 N: 12,39

45 Ejemplo 146

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-([2-(morfolin-4-il)etil]amino)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

50 El compuesto del título se obtuvo como polvo rosa según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando 4-(2-aminoetil)morfolina en lugar de 2-metoxietilamina.

MS (ESI+) m/z 601 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,53 minutos (método A)

Ejemplo 147

55 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-([2-(dimetilamino)etil]amino)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

60 El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando N,N-dimetiletildiamina en lugar de 2-metoxietilamina.

MS (ESI+) m/z 559 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,51 minutos (método A)

Ejemplo 148

65 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando clorhidrato de 3-hidroxiaacetidina, N,N-diisopropiletilamina y EtOH en lugar de 2-metoxietilamina.  
MS (ESI+) m/z 544 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,77 minutos (método A)

5 Ejemplo 149

Diclorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

10 El compuesto del título se obtuvo como polvo marrón según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando (S)-(-)-3-dimetilpirrolidina, N,N-diisopropiletilamina y EtOH en lugar de 2-metoxietilamina.  
MS (ESI+) m/z 585 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,53 minutos (método A)

15 Ejemplo 150

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

20 El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando (S)-3-hidroxi-pirrolidina, N,N-diisopropiletilamina y EtOH en lugar de 2-metoxietilamina.  
MS (ESI+) m/z 558 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,75 minutos (método A)

25 Ejemplo 151

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-(dietilamino)etil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

30 El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando N,N-dietiletilendiamina en lugar de 2-metoxietilamina.  
MS (ESI+) m/z 587 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,57 minutos (método A)

Ejemplo 152

35 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

40 El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando 1-(2-aminoetil)pirrolidina en lugar de 2-metoxietilamina.  
MS (ESI+) m/z 585 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,59 minutos (método A)

Ejemplo 153

45 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

50 El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando N,N-dimetil-1,3-propanodiamina en lugar de 2-metoxietilamina.  
MS (ESI+) m/z 573 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,43 minutos (método A)

Ejemplo 154

55 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando N,N,2,2-tetrametil-1,3-propanodiamina en lugar de 2-metoxietilamina.  
MS (ESI+) m/z 601 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,56 minutos (método A)

60 Ejemplo 155

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-(dipropan-2-ilamino)etil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

65 El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando N,N-diisopropiletilendiamina en lugar de 2-metoxietilamina.

MS (ESI+) m/z 615 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,69 minutos (método A)

Ejemplo 156

5 N-(3-Cloro-2-metilfenil)-2-(morfolin-4-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando morfolina en lugar de 2-metoxietilamina.

MS (ESI+) m/z 558 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,25 minutos (método A)

10

Ejemplo 157

Clorhidrato de 2-amino-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

15

Según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, se obtuvo N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(4-metoxibencil)amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (97 mg) como polvo amarillo, usando 4-metoxibencilamina en lugar de 2-metoxietilamina. Esta se disolvió en TFA (2 mL), y la solución se agitó a 70°C durante 2 horas, y se eliminó el TFA a presión reducida. Al residuo se le añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna para obtener 2-amino-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (35 mg). Esta se resuspendió en MeOH (0,3 mL), y el MeOH se eliminó a presión reducida. El residuo se trituró en 2-propanol/éter dietílico, y el precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (21 mg) como polvo amarillo.

20

25

MS (ESI+) m/z 488 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,62 minutos (método A)

Ejemplo 158

30 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol en lugar de 2-metoxietilamina.

35

MS (ESI+) m/z 574 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,81 minutos (método A)

Ejemplo 159

40 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(3-metiloxetan-3-il)metil]amino)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando 1-(3-metiloxetan-3-il)metanamina (preparada como se describe en el documento US2009/76062) en lugar de 2-metoxietilamina.

45

MS (ESI+) m/z 572 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,66 minutos (método A)

Ejemplo 160

50 N-{4-[(3-Cloro-2-metilfenil)carbamoil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-2-il}glicinato de tert-butilo clorhidrato

El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando éster tert-butílico de glicina en lugar de 2-metoxietilamina.

55

MS (ESI+) m/z 602 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,42 minutos (método A)

Ejemplo 161

60 Clorhidrato de N-{4-[(3-cloro-2-metilfenil)carbamoil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-benzimidazol-2-il}glicina

Se añadió TFA (1 mL) a una solución de N-{4-[(3-cloro-2-metilfenil)carbamoil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-benzimidazol-2-il}glicinato de tert-butilo (95 mg) en cloruro de metileno (2 mL), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se neutralizó con NaOH acuoso 1 N enfriando en hielo y se extrajo con EtOAc. La fase de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó en cromatografía en columna para obtener N-{4-[(3-cloro-2-metilfenil)carbamoil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-benzimidazol-2-il}glicina (50 mg) como polvo

65

blanco. Se resuspendió N-{4-[(3-cloro-2-metilfenil)carbamoil]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-benzimidazol-2-il}glicina (16 mg) en MeOH. A la suspensión se le añadió solución de cloruro de hidrógeno 2 N/EtOH (1 eq) para obtener una solución homogénea. De la mezcla de reacción se eliminó el solvente a presión reducida. El residuo se trituró en éter dietílico, y el precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del

5 título (12 mg) como polvo blanco.  
MS (ESI+) m/z 546 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,74 minutos (método A)

#### Ejemplo 162

10 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-1-metil-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

Se añadió hidróxido de sodio en polvo (6,2 mg) a una solución de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-benzimidazol-4-carboxamida (80 mg) en DMF (2 mL), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se le añadió yoduro de metilo (8,7 µL) y se agitó durante 17 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna para obtener N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-1-metil-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-benzimidazol-4-carboxamida (20 mg) como polvo blanco. Este se resuspendió en MeOH, y se le añadió cloruro de hidrógeno 2 N/EtOH (1 eq) y se agitó para obtener una solución y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se lavó con éter dietílico, y el precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (15 mg) como polvo blanco.

20 MS (ESI+) m/z 588 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,06 minutos (método A)

#### Ejemplo 163

25 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)amino]-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando 3-metoxi-2,2-dimetil-propilamina (preparada como se describe en el documento WO2007/28051) en lugar de 2-metoxietilamina.

30 MS (ESI+) m/z 588 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,11 minutos (método A)

Análisis elemental para C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·HCl+0,5H<sub>2</sub>O

Calculado (%) C: 54,98 H: 4,93 N: 11,06

35 Determinado (%) C: 54,94 H: 4,63 N: 11,09

#### Ejemplo 164

40 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(pirrolidin-1-il)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando pirrolidina en lugar de 2-metoxietilamina.

45 MS (ESI+) m/z 542 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,15 minutos (método A)

Análisis elemental para C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·HCl+1,0H<sub>2</sub>O

Calculado (%) C: 54,37 H: 4,39 N: 11,74

Determinado (%) C: 54,34 H: 4,66 N: 12,26

#### Ejemplo 165

50 Clorhidrato de 2-(acetidin-1-il)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

Una solución de 2-cloro-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-benzimidazol-4-carboxamida (80 mg, ejemplo 135), clorhidrato de acetidina (60 mg) y N,N-diisopropiletilamina (208 µL) en EtOH (1,8 mL) se hizo reaccionar a 120°C durante 20 minutos en un reactor de microondas (Biotage, Initiator). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó en cromatografía en columna para obtener 2-(acetidin-1-il)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-benzimidazol-4-carboxamida (27 mg). Esta se disolvió en MeOH (1 mL), y se le añadió solución de cloruro de hidrógeno 2 N/MeOH (1 eq), y se agitó y concentró. El residuo se trituró en éter dietílico, y el precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (21 mg) como polvo blanco.

60 MS (ESI+) m/z 528 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,09 minutos (método A)

#### Ejemplo 166

65

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(3-metoxiacetidin-1-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

5 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando clorhidrato de 3-metoxiacetidina, N,N-diisopropiletilamina y EtOH en lugar de 2-metoxietilamina.  
MS (ESI+) m/z 558 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,20 minutos (método A)

Ejemplo 167

10 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

15 El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando 1-amino-2-metil-2-propanol (preparado como se describe en el documento WO2009/57827) y THF en lugar de 2-metoxietilamina.  
MS (ESI+) m/z 560 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,87 minutos (método A)

Ejemplo 168

20 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

25 El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando (S)-(+)-tetrahidrofurfurilamina y THF en lugar de 2-metoxietilamina.  
MS (ESI+) m/z 572 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,04 minutos (método A)

Ejemplo 169

30 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

35 El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando (R)-(-)-tetrahidrofurfurilamina y THF en lugar de 2-metoxietilamina.  
MS (ESI+) m/z 572 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,04 minutos (método A)  
Análisis elemental para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·HCl+0,7H<sub>2</sub>O  
Calculado (%) C: 54,15 H: 4,45 N: 11,28  
Determinado (%) C: 54,16 H: 4,57 N: 11,19

Ejemplo 170

40 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2S)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il]amino)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

45 El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando (S)-(+)-2-amino-3-metil-1-butanol y THF en lugar de 2-metoxietilamina.  
MS (ESI+) m/z 574 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,98 minutos (método A)

Ejemplo 171

50 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2R)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il]amino)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

55 El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando (R)-(-)-2-amino-3-metil-1-butanol y THF en lugar de 2-metoxietilamina.  
MS (ESI+) m/z 574 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,98 minutos (método A)

Ejemplo 172

60 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2S)-1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il]amino)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando (S)-tert-leucinol y THF en lugar de 2-metoxietilamina.  
MS (ESI+) m/z 588 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,20 minutos (método A)

65 Ejemplo 173

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

- 5 El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando 3-metoxi-N,2,2-trimetilpropan-1-amina (ejemplo de referencia 9) y THF en lugar de 2-metoxietilamina. MS (ESI+) m/z 602 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,71 minutos (método A)

Ejemplo 174

- 10 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(3-metoxipropil)amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

- 15 El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando 3-metoxipropilamina y THF en lugar de 2-metoxietilamina. MS (ESI+) m/z 560 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,10 minutos (método A)

Ejemplo 175

- 20 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(propan-2-iloxi)etil]amino)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

- 25 El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando 2-aminoetil isopropil éter y THF en lugar de 2-metoxietilamina. MS (ESI+) m/z 574 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,29 minutos (método A)

Ejemplo 176

- 30 Clorhidrato de 2-[(2-tert-butoxi)etil]amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

- 35 El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando O-tert-butil-2-aminoetanol y THF en lugar de 2-metoxietilamina. MS (ESI+) m/z 588 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,42 minutos (método A)

Ejemplo 177

- 40 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2-metoxi-2-metilpropil)amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

- El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando 2-metoxi-2-metilpropilamina y THF en lugar de 2-metoxietilamina. MS (ESI+) m/z 574 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,30 minutos (método A)

- 45 Ejemplo 178

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2-(metilsulfanil)etil)amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

- 50 El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 136, usando 2-(metiltio)etilamina y THF en lugar de 2-metoxietilamina. MS (ESI+) m/z 562 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,51 minutos (método A)

Ejemplo 179

- 55 N-(3-Cloro-2-metilfenil)-2-(metilsulfanil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

[Paso 1]

- 60 2-(Metilsulfanil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

- 65 A una solución de 2-sulfanil-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (preparado como se describe en el documento WO2003/106430) (1,0 g) en DMF (15 mL), se añadieron carbonato de potasio (700 mg) y yoduro de metilo (0,32 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (860 mg) como polvo blanco.

[Paso 2]

2-(Metilsulfanil)-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

5 El compuesto del título (840 mg) se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 1, usando 2-(metilsulfanil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (860 mg) en lugar de 1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

10 [Paso 3]

6-Amino-2-(metilsulfanil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

15 El compuesto del título (380 mg) se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el paso 3 del ejemplo 1, usando 2-(metilsulfanil)-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (840 mg) en lugar de 6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

[Paso 4]

20 2-(Metilsulfanil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

25 El compuesto del título (250 mg) se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 1, usando 6-amino-2-(metilsulfanil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (150 mg) en lugar de 6-amino-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

[Paso 5]

Ácido 2-(metilsulfanil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

30 El compuesto del título (240 mg) se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el paso 5 del ejemplo 1, usando 2-(metilsulfanil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (250 mg) en lugar de 6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

[Paso 6]

35 N-(3-Cloro-2-metilfenil)-2-(metilsulfanil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

40 El compuesto del título (35 mg) se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 6 del ejemplo 135 usando ácido 2-(metilsulfanil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico (45 mg) en lugar de ácido 2-cloro-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico. MS (ESI+) m/z 519 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,79 minutos (método A)

Ejemplo 180

45 N-(3-Cloro-2-metilfenil)-2-(metilsulfonil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

50 A una solución de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metilsulfanil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (33 mg) en MeOH (5 mL), se añadió una solución acuosa (0,5 mL) de compuesto monopersulfato Oxone (75 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Adicionalmente a la mezcla se le añadió una solución acuosa (0,5 mL) de compuesto monopersulfato Oxone (50 mg), y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se separó, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (11 mg) como polvo blanco. MS (ESI+) m/z 551 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,54 minutos (método A)

Ejemplo 181

N-(3-Cloro-2-metilfenil)-2-(metilsulfonil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

60 A una solución de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metilsulfanil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (26 mg) en THF (3 mL), se le añadió una solución acuosa de ácido m-cloroperbenzoico (75%, 12 mg) (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (10 mg) como polvo amarillo pálido. MS (ESI+) m/z 535 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,42 minutos (método A)

## Ejemplo 182

5 Clorhidrato de 6-[[2-cloro-6-fluorofenil]carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

## [Paso 1]

10 2-(Dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

Se añadió cloruro de (diclorometileno)dimetiliminio (4,93 g) a una solución de 2,3-diaminobenzoato de metilo (4,2 g) en cloruro de metileno (75 mL), y la solución se agitó en un baño de aceite a 50°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (4,7 g) como un sólido amarillo pálido.

## [Paso 2]

20 2-(Dimetilamino)-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

El compuesto del título (1,8 g) se obtuvo como polvo naranja según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 1, usando 2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (4,57 g) en lugar de 1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

## [Paso 3]

25 Ácido 2-(dimetilamino)-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxílico

Una solución de 2-(dimetilamino)-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (1,5 g) e hidróxido de litio hidrato (2,4 g) en THF-H<sub>2</sub>O (1:1, 100 mL) se agitó a 50°C durante 2 horas. Se eliminó el THF a presión reducida, y se añadió ácido clorhídrico 1 N al residuo con agitación enfriando en hielo para ajustar el pH a 5. El precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,38 g) como sólido amarillo.

## [Paso 4]

35 N-(3-Cloro-2-metilfenil)-2-(dimetilamino)-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxamida

A una solución de ácido 2-(dimetilamino)-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxílico (520 mg) y HBTU (1,03 g) en DMF (6 mL), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (942 µL) y 3-cloro-2-metilaniлина (323 µL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo-THF (1:1), se lavó con salmuera, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con MeOH para obtener el compuesto del título (650 mg) como un sólido amarillo.

## [Paso 5]

45 6-Amino-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

A una suspensión de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(dimetilamino)-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxamida (580 mg) en MeOH-THF (1:1, 60 mL), se añadió cloruro de hidrógeno 2 N/EtOH (1 mL). A la mezcla se le añadió platino al 1% + cobre al 0,1%-carbón activo (Degussa tipo CF105 R/W) (150 mg) y se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno (0,2 MPa) durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través celite, y la mezcla madre se concentró. Al residuo se le añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (265 mg) como polvo marrón.

## [Paso 6]

60 Clorhidrato de 6-[[2-cloro-6-fluorofenil]carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

A una solución de 6-amino-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (30 mg) en THF (1 mL), se le añadió N,N-diisopropiletilamina (22 µL). La mezcla se agitó enfriando en hielo, y se le añadió lentamente cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzilo (13 µL), y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener 6-[[2-cloro-6-fluorofenil]carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-

carboxamida (30 mg) como polvo amarillo pálido. Este se resuspendió en MeOH (1 mL), y se le añadió cloruro de hidrógeno 1 N/MeOH (1 eq) para obtener una solución homogénea, y el MeOH se eliminó a presión reducida. El residuo se trituró en n-hexano/acetato de etilo (1:1), y el precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (23 mg) como polvo amarillo pálido.

5 MS (ESI+) m/z 500 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,13 minutos (método A)

#### Ejemplo 183

10 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,6-diclorofenil]carbonil]amino}-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 6 del ejemplo 182, usando cloruro de 2,6-diclorobenzoilo en lugar de cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo.

15 MS (ESI+) m/z 516 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,19 minutos (método A)

#### Ejemplo 184

20 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,4-diclorofenil]carbonil]amino}-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 6 del ejemplo 182, usando cloruro de 2,4-diclorobenzoilo en lugar de cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo.

25 MS (ESI+) m/z 516 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,31 minutos (método A)

#### Ejemplo 185

30 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 6 del ejemplo 182, usando cloruro de 2,5-diclorobenzoilo en lugar de cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo.

35 MS (ESI+) m/z 516 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,31 minutos (método A)

Análisis elemental para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·HCl+0,5H<sub>2</sub>O

Calculado (%) C: 51,27 H: 3,94 N: 12,46

35 Determinado (%) C: 51,10 H: 4,02 N: 12,45

#### Ejemplo 186

40 Clorhidrato de 6-[[2-bromo-6-fluorofenil]carbonil]amino}-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo gris según el procedimiento descrito en el paso 6 del ejemplo 182, usando cloruro de 2-bromo-6-fluorobenzoilo (preparado como se describe en el documento WO2007/144327) en lugar de cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo.

45 MS (ESI+) m/z 544 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,23 minutos (método A)

#### Ejemplo 187

50 Clorhidrato de 6-[[2-bromo-6-clorofenil]carbonil]amino}-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo marrón claro según el procedimiento descrito en el paso 6 del ejemplo 182, usando cloruro de 2-bromo-6-clorobenzoilo en lugar de cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo.

55 MS (ESI+) m/z 560 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,29 minutos (método A)

#### Ejemplo 188

60 Clorhidrato de 6-[[2-cloro-5-(ciclopropiletinil)fenil]carbonil]amino}-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

A una solución de ácido 2-cloro-5-(ciclopropiletinil)benzoico (33 mg, ejemplo de referencia 3), 6-amino-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (50 mg) y HATU (72 mg) en DMF (1 mL), se añadió N,N-diisopropiletilamina (66 µL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó secuencialmente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna para obtener 6-[[2-cloro-5-(ciclopropiletinil)fenil]carbonil]amino}-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(dimetilamino)-

1H-bencimidazol-4-carboxamida (74 mg). Esta se resuspendió en MeOH (1 mL), y se le añadió solución de cloruro de hidrógeno 2 N/EtOH (1 eq) para obtener una solución homogénea, y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trituró en acetato de etilo, y el precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (58 mg) como polvo amarillo pálido.

5 MS (ESI+) m/z 546 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,60 minutos (método A)

Ejemplo 189

10 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino)-2-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

[Paso 1]

15 2-Cloro-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

El compuesto del título (1,68 g) se obtuvo como amorfo incoloro según el procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 1, usando 6-amino-2-cloro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 6-amino-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo, y cloruro de 2,5-diclorobenzilo en lugar de cloruro de 2-(trifluorometil)benzilo.

20 [Paso 2]

Ácido 2-cloro-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

25 El compuesto del título (1,41 g) se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 5 del ejemplo 1, usando 2-cloro-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (1,68 g) en lugar de 6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo.

[Paso 3]

30 2-Cloro-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco según el procedimiento descrito en el paso 6 del ejemplo 135, usando ácido 2-cloro-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2-cloro-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico.

35

[Paso 4]

40 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino)-2-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

Se añadió THF (1 mL) a 2-cloro-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (50 mg) y 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol (400 mg). La mezcla se agitó a 150°C en un recipiente de acero inoxidable resistente a presión sellado durante 8 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna para obtener N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino)-2-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida (50 mg) como polvo amarillo pálido. Este se disolvió en MeOH (1 mL), y se le añadió solución de cloruro de hidrógeno 2 N/EtOH (1 eq), y se agitó y concentró. El residuo se trituró en éter dietílico, y el precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (40 mg) como polvo blanco.

50 MS (ESI+) m/z 574 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,06 minutos (método A)

Ejemplo 190

55 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino)-2-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 189, usando 3-metoxi-2,2-dimetilpropilamina en lugar de 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol.

MS (ESI+) m/z 588 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,41 minutos (método A)

60 Ejemplo 191

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino)-2-[(2-hidroxi-2-metilpropil)amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

65 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 189, usando 2-hidroxi-2-metilpropilamina en lugar de 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol.

MS (ESI+) m/z 560 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,12 minutos (método A)

Ejemplo 192

5 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2-(2,5-diclorofenil)carbonil]amino]-2-[(2-metoxi-2-metilpropil)amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 189, usando 2-metoxi-2-metilpropilamina en lugar de 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol.

10 MS (ESI+) m/z 574 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,48 minutos (método A)

Ejemplo 193

15 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2-(2,5-diclorofenil)carbonil]amino]-2-[[2-(propan-2-iloxi)etil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco lechoso según el procedimiento descrito en el ejemplo 189, usando 2-aminoetil isopropil éter en lugar de 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol.

20 MS (ESI+) m/z 574 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,60 minutos (método A)

Análisis elemental para C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·HCl+0,1H<sub>2</sub>O

Calculado (%) C: 52,89 H: 4,47 N: 11,42

Determinado (%) C: 52,55 H: 4,10 N: 12,36

Ejemplo 194

25 Clorhidrato de 6-[[2-(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-(propan-2-iloxi)etil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

[Paso 1]

30 2-Cloro-6-[[2-(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco según los procedimientos descritos en los pasos 1 a 3 del ejemplo 189, usando cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzilo en lugar de cloruro de 2,5-diclorobenzilo en el paso 1

35 [Paso 2]

40 Clorhidrato de 6-[[2-(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-(propan-2-iloxi)etil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

Se añadió THF (1 mL) a 2-cloro-6-[[2-(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (50 mg) y 2-aminoetil isopropil éter (32 mg). La mezcla se agitó a 150°C en un recipiente de acero inoxidable resistente a presión sellado durante 17 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna para obtener 6-[[2-(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-(propan-2-iloxi)etil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida (41 mg) como polvo amarillo pálido. Este se disolvió en MeOH (1 mL), y se le añadió solución de cloruro de hidrógeno 2 N/EtOH (1 eq), y se agitó y concentró. El residuo se trituró en éter dietílico, y el precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (35 mg) como polvo blanco.

50 MS (ESI+) m/z 558 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,41 minutos (método A)

Ejemplo 195

55 Clorhidrato de 2-[(2-tert-butoxi)etil]amino]-6-[[2-(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 194, usando O-tert-butil-2-aminoetanol en lugar de 2-aminoetil isopropil éter.

MS (ESI+) m/z 572 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,49 minutos (método A)

Ejemplo 196

60 Clorhidrato de 6-[[2-(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

65 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 194, usando 3-metoxi-2,2-dimetilpropilamina en lugar de 2-aminoetil isopropil éter.

MS (ESI+) m/z 572 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,51 minutos (método A)

Ejemplo 197

5 Clorhidrato de 6-[[[(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2-metoxi-2-metilpropil)amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 194, usando 2-metoxi-2,2-dimetilpropilamina en lugar de 2-aminoetil isopropil éter.

10 MS (ESI+) m/z 558 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,34 minutos (método A)

Ejemplo 198

15 Clorhidrato de 6-[[[(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo rosa pálido según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 194, usando (S)-(+)-tetrahidrofurfurilamina en lugar de 2-aminoetil isopropil éter.

20 MS (ESI+) m/z 556 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,28 minutos (método A)

Ejemplo 199

25 Clorhidrato de 6-[[[(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo rosa pálido según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 194, usando (R)-(-)-tetrahidrofurfurilamina en lugar de 2-aminoetil isopropil éter.

30 MS (ESI+) m/z 556 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,28 minutos (método A)

Ejemplo 200

Clorhidrato de 6-[[[(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

35 El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 194, usando 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol en lugar de 2-aminoetil isopropil éter.

MS (ESI+) m/z 558 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,22 minutos (método A)

Ejemplo 201

40 Clorhidrato de 6-[[[(2-cloro-6-fluorofenil)carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2S)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

45 El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 194, usando (S)-(+)-2-amino-3-metil-1-butanol en lugar de 2-aminoetil isopropil éter.

MS (ESI+) m/z 558 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,31 minutos (método A)

Ejemplo 202

50 Clorhidrato de N-(3-cloro-4-metilfenil)-2-(dimetilamino)-6-[[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

[Paso 1]

55 Ácido 2-(dimetilamino)-6-[[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxílico

A una solución en agitación de 6-amino-2-cloro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo (400 mg, ejemplo 135, paso 3) y trietilamina (209 µL) en THF (18 mL), se dejó caer lentamente cloruro de 2-(trifluorometil)benzoilo (316 µL) enfriando en hielo. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 2-cloro-6-[[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo crudo. Este se disolvió en THF (15 mL) y MeOH (7 mL), y se le añadió solución acuosa de hidróxido de litio 1 N (9 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. De la mezcla de reacción se eliminó THF y MeOH a presión reducida. Al residuo se le añadió agua, y se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N enfriando en hielo. Se recogió la precipitación por filtración para obtener ácido 2-cloro-6-[[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxílico crudo. Este se disolvió en THF (10 mL) y se le añadió solución acuosa de dimetilamina al 40% (7 mL), y se agitó a

120°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el THF se eliminó a presión reducida. Al residuo se le añadió agua, y se ajustó a pH 3-4 con ácido clorhídrico 1 N enfriando en hielo. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico, y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (589 mg) como sólido ligeramente amarillo.

5 [Paso 2]  
Clorhidrato de N-(3-cloro-4-metilfenil)-2-(dimetilamino)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

10 A una solución de ácido 2-(dimetilamino)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico (50 mg) y HATU (82 mg) en DMF (1 mL), se añadieron N,N-diisopropiletilamina (88 µL) y 3-cloro-4-metilanilina (26 µL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna para obtener N-(3-cloro-4-metilfenil)-2-(dimetilamino)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (65 mg) como polvo blanco. Este se resuspendió en MeOH (1,5 mL), y se le añadió cloruro de hidrógeno 2 N/MeOH (1 eq), se agitó y concentró. El residuo se trituró en éter dietílico, y el precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (40 mg) como polvo blanco.

15 MS (ESI+) m/z 516 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,20 minutos (método A)

20

Ejemplo 203

25 Clorhidrato de N-(4-tert-butilfenil)-2-(dimetilamino)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 202, usando 4-tert-butilanilina en lugar de 3-cloro-4-metilanilina.

30 MS (ESI+) m/z 524 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,30 minutos (método A)

Ejemplo 204

35 Clorhidrato de N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-(dimetilamino)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo gris según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 202, usando 5-aminoindano en lugar de 3-cloro-4-metilanilina.

40 MS (ESI+) m/z 508 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,11 minutos (método A)

Ejemplo 205

Clorhidrato de 6-([2-(cloro-6-fluorofenil)carbonil]amino)-N-(3-cloro-4-metilfenil)-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

45 [Paso 1]

6-Amino-N-(3-cloro-4-metilfenil)-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

50 Se obtuvo N-(3-cloro-4-metilfenil)-2-(dimetilamino)-6-nitro-1H-bencimidazol-4-carboxamida (520 mg) como polvo amarillo según el procedimiento descrito en el paso 4 del ejemplo 182, usando 3-cloro-4-metilanilina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina. Esta se hizo reaccionar después según el procedimiento descrito en el paso 5 del ejemplo 182, para obtener el compuesto del título (358 mg) como polvo amarillo.

55 [Paso 2]

Clorhidrato de 6-([2-(cloro-6-fluorofenil)carbonil]amino)-N-(3-cloro-4-metilfenil)-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

60 A una solución de 6-amino-N-(3-cloro-4-metilfenil)-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (50 mg) en THF (1,5 mL), se añadió N,N-diisopropiletilamina (37 µL) y la mezcla se agitó enfriando en hielo. A la mezcla se le añadió lentamente cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo (24 µL), y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna para obtener 6-([2-(cloro-6-fluorofenil)carbonil]amino)-N-(3-cloro-4-metilfenil)-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (30 mg) como polvo amarillo pálido. Este se resuspendió después en MeOH (1 mL), y se le añadió cloruro de hidrógeno 2 N/MeOH (1 eq) para obtener una solución homogénea, y el MeOH se eliminó a presión

65

reducida. El residuo se trituró en n-hexano/acetato de etilo (1:1). y el precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (24 mg) como polvo púrpura pálido.  
MS (ESI+) m/z 500 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,20 minutos (método A)

## 5 Ejemplo 206

Clorhidrato de N-(3-cloro-4-metilfenil)-6-[[2,6-diclorofenil]carbonil]amino}-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

10 El compuesto del título se obtuvo como polvo púrpura pálido según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 205, usando cloruro de 2,6-diclorobenzoilo en lugar de cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo.  
MS (ESI+) m/z 516 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,26 minutos (método A)

## 15 Ejemplo 207

Clorhidrato de N-(3-cloro-4-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

20 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el paso 2 del ejemplo 205, usando cloruro de 2,5-diclorobenzoilo en lugar de cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo.  
MS (ESI+) m/z 516 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,39 minutos (método A)

Análisis elemental para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·HCl

Calculado (%) C: 52,10 H: 3,83 N: 12,66

Determinado (%) C: 51,96 H: 3,61 N: 12,76

25

## Ejemplo 208

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-ciclopropil-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-1H-bencimidazol-4-carboxamida

30 [Paso 1]

6-Amino-2-ciclopropil-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

35 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según los procedimientos descritos en el paso 1 al paso 4 del ejemplo 11, usando cloruro de ciclopropanocarbonilo en lugar de cloruro de metoxiacetilo en el paso 1.

[Paso 2]

40 Ácido 2-ciclopropil-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-1H-bencimidazol-4-carboxílico

El compuesto se obtuvo según los procedimientos descritos en el paso 4 y el paso 5 del ejemplo 1, usando 6-amino-2-ciclopropil-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 6-aminol-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo, y cloruro de 2,5-diclorobenzoilo en lugar de cloruro de 2-(trifluorometil)benzoilo.

45

[Paso 3]

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-ciclopropil-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-1H-bencimidazol-4-carboxamida

50

El compuesto del título se obtuvo según los procedimientos descritos en el paso 7 y paso 8 del ejemplo 11, usando ácido 2-ciclopropil-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-1H-bencimidazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2-(metoximetil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-1H-bencimidazol-4-carboxílico.

MS (ESI+) m/z 513 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,88 minutos (método A)

55

## Ejemplo 209

Clorhidrato de N-(3-cloro-4-metilfenil)-2-ciclopropil-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-1H-bencimidazol-4-carboxamida

60

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según los procedimientos descritos en el paso 7 y el paso 8 del ejemplo 11, usando ácido 2-ciclopropil-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-1H-bencimidazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2-(metoximetil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-1H-bencimidazol-4-carboxílico, y 3-cloro-4-metilaniлина en lugar de 3-cloro-2-metilaniлина.

65 MS (ESI+) m/z 513 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,85 minutos (método A)

## Ejemplo 210

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino)-2-(1-metilciclopropil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

5

[Paso 1]

6-Amino-2-(1-metilciclopropil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

10 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según los procedimientos descritos en el paso 1 al paso 4 del ejemplo 11, usando cloruro de 1-metil-ciclopropanocarbonilo (preparado como se describe en el documento WO2009/68512) en lugar de cloruro de metoxiacetilo en el paso 1.

[Paso 2]

15

Ácido 2-(1-metilciclopropil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

20 El compuesto se obtuvo según los procedimientos descritos en el paso 4 y el paso 5 del ejemplo 1, usando 6-amino-2-(1-metilciclopropil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 6-amino-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo, y cloruro de 2,5-diclorobenzoilo en lugar de cloruro de 2-(trifluorometil)benzoilo.

[Paso 3]

25 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino)-2-(1-metilciclopropil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo según los procedimientos descritos en el paso 7 y el paso 8 del ejemplo 11, usando ácido 2-(1-metilciclopropil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2-(metoximetil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico.

30 MS (ESI+) m/z 527 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,12 minutos (método A)

## Ejemplo 211

35 Clorhidrato de N-(3-cloro-4-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino)-2-(1-metilciclopropil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

40 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según los procedimientos descritos en el paso 7 y el paso 8 del ejemplo 11, usando ácido 2-(1-metilciclopropil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2-(metoximetil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico, y 3-cloro-4-metilanilina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

MS (ESI+) m/z 527 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,18 minutos (método A)

## Ejemplo 212

45 N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(metilsulfonil)fenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 103, usando ácido 2-(metilsulfonil)benzoico en lugar de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico.

50 MS (ESI+) m/z 527 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,08 minutos (método A)

## Ejemplo 213

55 Clorhidrato de N-(3-cloro-4-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino)-2-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

[Paso 1]

6-Amino-2-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-4-carboxilato de metilo

60 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según los procedimientos descritos en el paso 1 al paso 4 del ejemplo 11, usando cloruro de metoxipropionilo en lugar de cloruro de metoxiacetilo en el paso 1.

[Paso 2]

65 Ácido 2-(2-metoxietil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino)-1H-bencimidazol-4-carboxílico

El compuesto se obtuvo según los procedimientos descritos en el paso 4 y el paso 5 del ejemplo 1, usando 6-amino-2-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 6-amino-1H-benzimidazol-4-carboxilato de metilo, y cloruro de 2,5-diclorobenzoilo en lugar de cloruro de 2-(trifluorometil)benzoilo.

5 [Paso 3]

Clorhidrato de N-(3-cloro-4-metilfenil)-6-((2,5-diclorofenil)carbonil)amino)-2-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

10 El compuesto del título se obtuvo según los procedimientos descritos en el paso 7 y el paso 8 del ejemplo 11, usando ácido 2-(2-metoxietil)-6-((2,5-diclorofenil)carbonil)amino)-1H-benzimidazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2-(metoximetil)-6-((2,5-diclorofenil)carbonil)amino)-1H-benzimidazol-4-carboxílico.  
MS (ESI+) m/z 531 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,43 minutos (método A)

15 Ejemplo 214

Clorhidrato de 2-(metoximetil)-N-fenil-6-((2-(trifluorometil)fenil)carbonil)amino)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

20 El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando anilina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.  
MS (ESI+) m/z 469 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,01 minutos (método A)

Ejemplo 215

25 Clorhidrato de 2-(metoximetil)-N-propil-6-((2-(trifluorometil)fenil)carbonil)amino)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando n-propilamina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.  
MS (ESI+) m/z 435 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,61 minutos (método A)

30

Ejemplo 216

Clorhidrato de 2-(metoximetil)-N-(piridin-3-il)-6-((2-(trifluorometil)fenil)carbonil)amino)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

35

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando 3-aminopiridina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.  
MS (ESI+) m/z 470 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,25 minutos (método A)

40 Ejemplo 217

Clorhidrato de N-bencil-2-(metoximetil)-6-((2-(trifluorometil)fenil)carbonil)amino)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

45 El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando bencilamina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.  
MS (ESI+) m/z 483 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,83 minutos (método A)

Ejemplo 218

50 Clorhidrato de N-(ciclohexilmetil)-2-(metoximetil)-6-((2-(trifluorometil)fenil)carbonil)amino)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando ciclohexanometilamina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.  
MS (ESI+) m/z 489 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,11 minutos (método A)

55

Ejemplo 219

Clorhidrato de 2-(metoximetil)-N-(naftalen-1-il)-6-((2-(trifluorometil)fenil)carbonil)amino)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

60

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando 1-naftilamina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.  
MS (ESI+) m/z 519 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,29 minutos (método A)

65

Ejemplo 220

Clorhidrato de 2-(metoximetil)-N-(tiofen-3-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

- 5 El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando 3-aminotiofeno en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.  
MS (ESI+) m/z 475 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,92 minutos (método A)

Ejemplo 221

10 Clorhidrato de N-(2,1,3-benzotiadiazol-4-il)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

- 15 El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando 4-amino-2,1,3-benzotiadiazol en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.  
MS (ESI+) m/z 527 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,16 minutos (método A)

Ejemplo 222

20 Clorhidrato de N-(1,1-dioxido-1-benzotiofen-6-il)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

- 25 El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando 1,1-dióxido de 6-aminobenzo[b]tiofeno en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.  
MS (ESI+) m/z 557 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,82 minutos (método A)

Ejemplo 223

30 Clorhidrato de 2-(metoximetil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

- 35 El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando 2-tiofenometilamina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.  
MS (ESI+) m/z 489 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,77 minutos (método A)

Ejemplo 224

N-(1H-Indol-5-il)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

- 40 El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando 5-aminoindol en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.  
MS (ESI+) m/z 508 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,75 minutos (método A)

Ejemplo 225

45 Clorhidrato de N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

- 50 El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando 2-aminobenzotiazol en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.  
MS (ESI+) m/z 526 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,20 minutos (método A)

Ejemplo 226

55 Clorhidrato de N-(2,2-dimetilpropil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

- 60 El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando neopentilamina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.  
MS (ESI+) m/z 463 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,95 minutos (método A)

Ejemplo 227

65 Clorhidrato de 2-(metoximetil)-N-(tiofen-2-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando 2-aminotiofeno en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

MS (ESI+) m/z 475 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,94 minutos (método A)

5 Ejemplo 228

Clorhidrato de N-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

10 El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando 2-amino-5-clorobenzoxazol en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

MS (ESI+) m/z 544 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,09 minutos (método A)

Ejemplo 229

15 Clorhidrato de N-(2-bencilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

20 El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando 2-bencilanilina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

MS (ESI+) m/z 559 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,34 minutos (método A)

Ejemplo 230

25 Clorhidrato de 2-(metoximetil)-N-(quinolin-8-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando 8-aminoquinolina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

30 MS (ESI+) m/z 520 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,03 minutos (método A)

Ejemplo 231

35 Clorhidrato de N-(cicloheptilmetil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando cicloheptanometilenamina en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

MS (ESI+) m/z 503 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,23 minutos (método A)

40

Ejemplo 232

45 Clorhidrato de N-(1,3-benzoxazol-2-il)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

45

El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando 2-aminobenzoxazol en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

MS (ESI+) m/z 510 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,80 minutos (método A)

50 Ejemplo 233

Clorhidrato de N-(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

55 El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando 2-amino-6-clorobenzoxazol en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

MS (ESI+) m/z 544 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,09 minutos (método A)

Ejemplo 234

60

N-3-cloro-2-(hidroximetil)fenil]-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

65 El compuesto del título se obtuvo como polvo incoloro según el procedimiento descrito en el ejemplo 11, usando (2-amino-6-clorofenil)metanol (preparado como se describe en J. Med. Chem., 2005, 48, 2080) en lugar de 3-cloro-2-metilanilina.

MS (ESI+) m/z 533 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,08 minutos (método A)

Ejemplo 235

5 Metanosulfonato de N-(3-cloro-4-metilfenil)-6-((2,5-diclorofenil)carbonil)amino}-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

10 A una suspensión de N-(3-cloro-4-metilfenil)-6-((2,5-diclorofenil)carbonil)amino}-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (200 mg) (obtenida en el ejemplo 207) en MeOH (2 mL), se le añadió ácido metanosulfónico (1 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se filtró a través de un filtro de vidrio para recoger cristales, que se secaron a presión reducida para obtener el compuesto del título (180 mg) como polvo blanco.

Análisis elemental para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H+1,5H<sub>2</sub>O

Calculado (%) C: 46,92 H: 4,25 N: 10,94

Determinado (%) C: 46,85 H: 4,04 N: 10,89

15

Ejemplo 236

20 4-Metilbencenosulfonato de N-(3-cloro-4-metilfenil)-6-((2,5-diclorofenil)carbonil)amino}-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 235, usando ácido p-toluenosulfónico monohidrato (1 eq) en lugar de ácido metanosulfónico.

Análisis elemental para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S+1,2H<sub>2</sub>O

Calculado (%) C: 52,40 H: 4,31 N: 9,86

25 Determinado (%) C: 52,24 H: 4,28 N: 9,95

Ejemplo 237

30 Sulfato de N-(3-cloro-4-metilfenil)-6-((2,5-diclorofenil)carbonil)amino}-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 235, usando ácido sulfúrico (1 eq) en lugar de ácido metanosulfónico.

Análisis elemental para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>+1,5H<sub>2</sub>O

35 Calculado (%) C: 44,91 H: 3,93 N: 10,91

Determinado (%) C: 44,71 H: 3,81 N: 10,85

Ejemplo 238

40 Metanosulfonato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

45 Se añadió ácido metanosulfónico (1 eq) a una suspensión de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (250 mg) (obtenida en el ejemplo 11) en MeOH (2 mL). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se eliminó el MeOH a presión reducida para obtener el compuesto del título como polvo blanco.

Análisis elemental para C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H+1,0H<sub>2</sub>O

Calculado (%) C: 49,49 H: 4,15 N: 8,88

50 Determinado (%) C: 49,20 H: 4,14 N: 8,78

Ejemplo 239

55 4-Metilbencenosulfonato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 238, usando ácido p-toluenosulfónico monohidrato (1 eq) en lugar de ácido metanosulfónico.

Análisis elemental para C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S

Calculado (%) C: 55,78 H: 4,10 N: 8,13

60 Determinado (%) C: 55,62 H: 4,12 N: 8,16

Ejemplo 240

65 Sulfato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 238, usando ácido sulfúrico (1 eq) en lugar de ácido metanosulfónico

Análisis elemental para  $C_{25}H_{20}ClF_3N_4O_3 \cdot H_2SO_4 + 0,5H_2O$

Calculado (%) C: 48,12 H: 3,72 N: 8,98

5 Determinado (%) C: 48,34 H: 3,57 N: 8,99

#### Ejemplo 241

10 Metanosulfonato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(1-metilciclopropil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

Se añadió ácido metanosulfónico (1 eq) a una suspensión de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(1-metilciclopropil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (250 mg) (obtenida en el ejemplo 85) en MeOH (2 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, el MeOH se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título como polvo blanco.

15 Análisis elemental para  $C_{27}H_{22}ClF_3N_4O_2 \cdot CH_3SO_3H + 0,5H_2O$

Calculado (%) C: 53,21 H: 4,31 N: 8,86

Determinado (%) C: 52,97 H: 4,14 N: 8,90

#### 20 Ejemplo 242

4-Metilbencenosulfonato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(1-metilciclopropil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

25 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 241, usando ácido p-toluenosulfónico monohidrato (1 eq) en lugar de ácido metanosulfónico.

Análisis elemental para  $C_{27}H_{22}ClF_3N_4O_2 \cdot C_7H_8O_3S$

Calculado (%) C: 58,41 H: 4,32 N: 8,01

Determinado (%) C: 58,13 H: 4,50 N: 8,00

30

#### Ejemplo 243

Sulfato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(1-metilciclopropil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

35

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 241, usando ácido sulfúrico (1 eq) en lugar de ácido metanosulfónico.

Análisis elemental para  $C_{27}H_{22}ClF_3N_4O_2 \cdot H_2SO_4 + 0,6H_2O$

Calculado (%) C: 51,00 H: 3,99 N: 8,81

40 Determinado (%) C: 51,35 H: 4,39 N: 8,85

#### Ejemplo 244

45 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-((3-fluoropiridin-2-il)carbonil)amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 103, usando ácido 3-fluoropiridin-2-carboxílico en lugar de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico.

MS (ESI+) m/z 468 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,17 minutos (método A)

50

#### Ejemplo 245

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-((3-cloropiridin-4-il)carbonil)amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

55

El compuesto del título se obtuvo como polvo amarillo pálido según el procedimiento descrito en el ejemplo 103, usando ácido 3-cloropicolínico en lugar de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico.

MS (ESI+) m/z 484 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,08 minutos (método A)

#### 60 Ejemplo 246

Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-((3,5-dicloropiridin-4-il)carbonil)amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

65 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 103, usando ácido 3,5-dicloroisocotínico en lugar de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico.

MS (ESI+) m/z 518 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,24 minutos (método A)

Ejemplo 247

- 5 Clorhidrato de 6-[[5-butoxi-2-clorofenil]carbonil]amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

10 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 103, usando ácido 5-butoxi-2-clorobenzoico (preparado en el ejemplo de referencia 10) en lugar de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico.

MS (ESI+) m/z 555 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 2,67 minutos (método A)

Ejemplo 248

- 15 Clorhidrato de 6-[[2-cloro-5-(2,2-difluoroetoxi)fenil]carbonil]amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

20 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 103, usando ácido 2-cloro-5-(2,2-difluoroetoxi)benzoico (preparado en el ejemplo de referencia 11) en lugar de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico.

MS (ESI+) m/z 563 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,66 minutos (método A)

Ejemplo 249

- 25 Clorhidrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2-cloro-5-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]carbonil]amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

30 El compuesto del título se obtuvo como polvo blanco según el procedimiento descrito en el ejemplo 103, usando ácido 2-cloro-5-(4,4,4-trifluorobutoxi)benzoico (preparado en el ejemplo de referencia 12) en lugar de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico.

MS (ESI+) m/z 609 (M+H)<sup>+</sup>, Tr = 1,99 minutos (método A)

Las estructuras químicas de los compuestos de los ejemplos 1 a 249 se muestran en las siguientes tablas 1 a 14.

[Tabla 1]

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
1		7		13	
2		8		14	
3		9		15	
		10		16	
5		11		17	
6		12		18	

[Tabla 2]

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
19		25		31	
20		26		32	
21		27		33	
22		28		34	
23		29		35	
24		30		36	

[Tabla 3]

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
37		43		49	
38		44		50	
39		45		51	
40		46		52	
41		47		53	
42		48		54	

[Tabla 4]

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
55		61		67	
56		62		68	
57		63		69	
58		64		70	
59		65		71	
60		66		72	

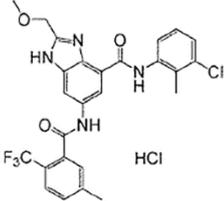
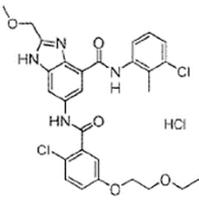
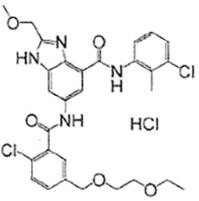
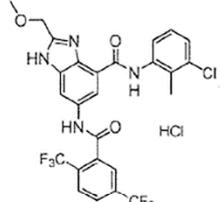
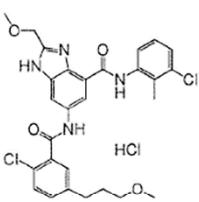
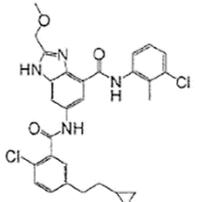
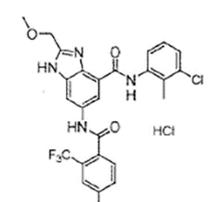
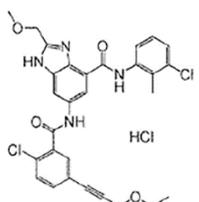
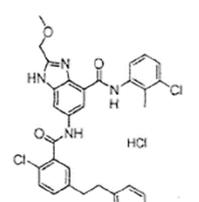
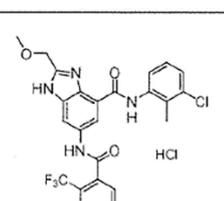
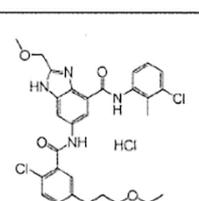
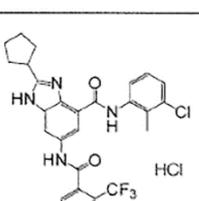
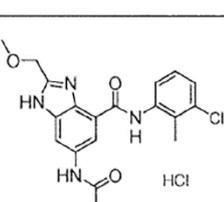
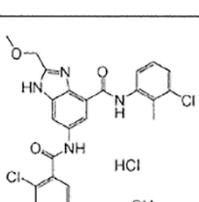
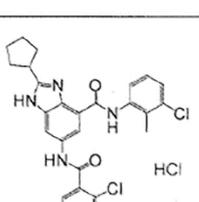
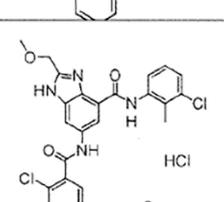
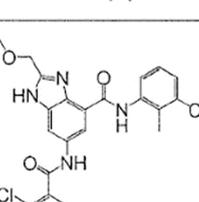
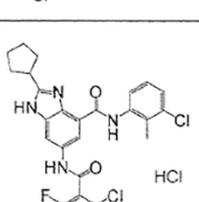
[Tabla 5]

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
73		79		85	
74		80		86	
75		81		87	
76		82		88	
77		83		89	
78		84		90	

[Tabla 6]

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
91		97		103	
92		98		104	
93		99		105	
94		100		106	
95		101		107	
96		102		108	

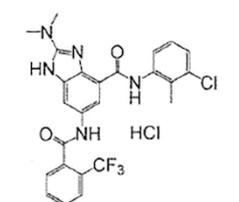
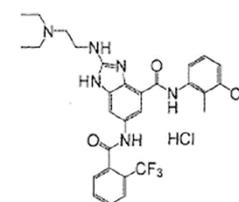
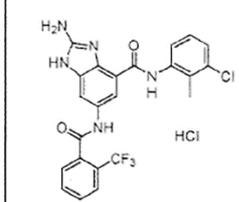
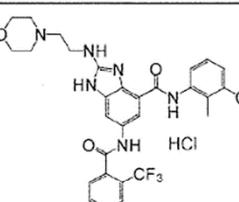
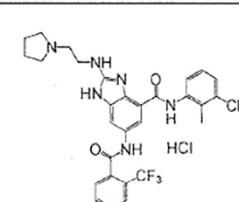
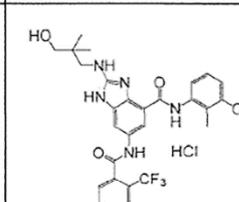
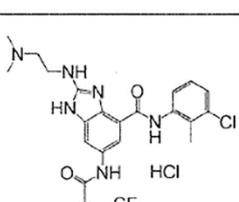
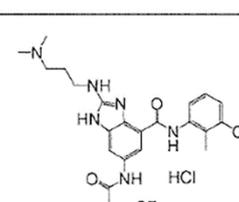
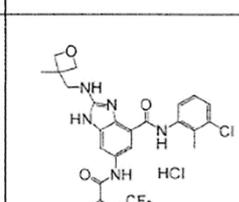
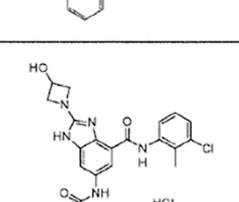
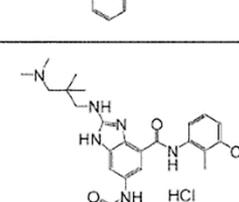
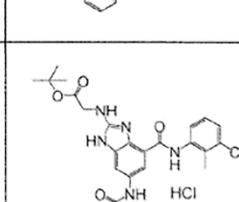
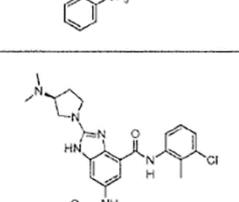
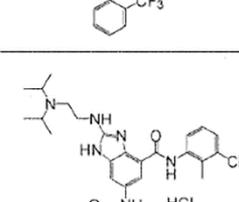
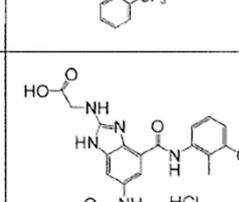
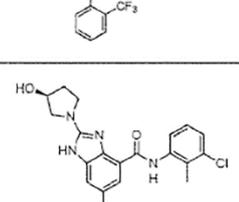
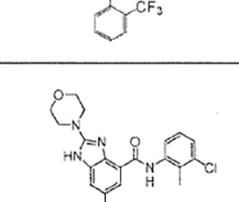
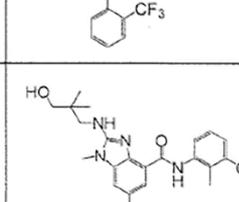
[Tabla 7]

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
109		115		121	
110		116		122	
111		117		123	
112		118		124	
113		119		125	
114		120		126	

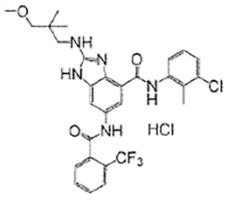
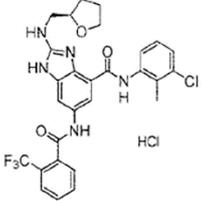
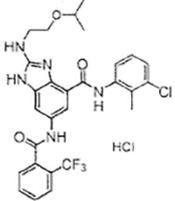
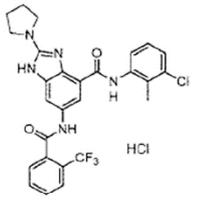
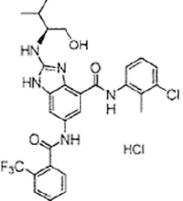
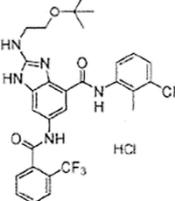
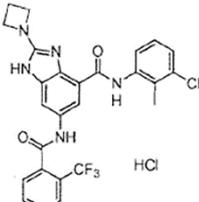
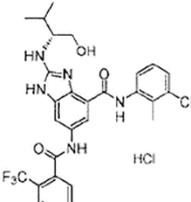
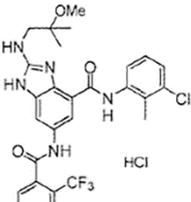
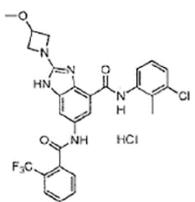
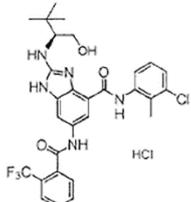
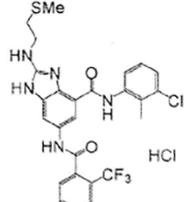
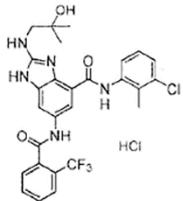
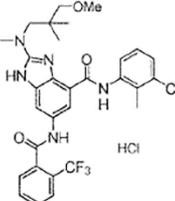
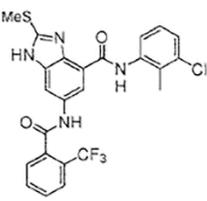
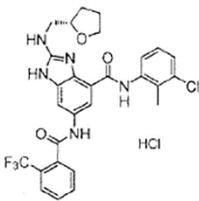
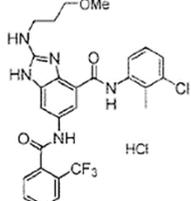
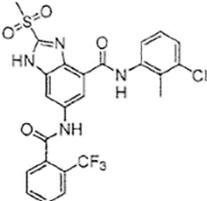
[Tabla 8]

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
127		133		139	
128		134		140	
129		135		141	
130		136		142	
131		137		143	
132		138		144	

[Tabla 9]

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
145		151		157	
146		152		158	
147		153		159	
148		154		160	
149		155		161	
150		156		162	

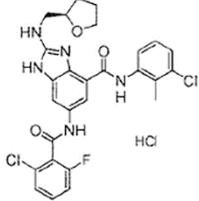
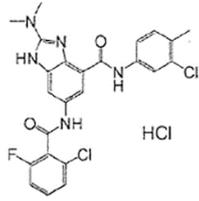
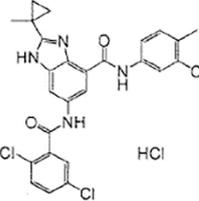
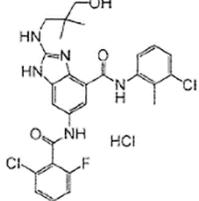
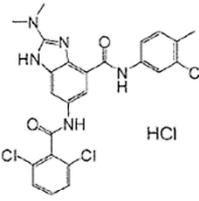
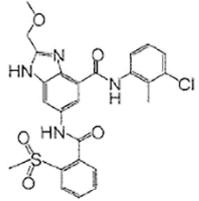
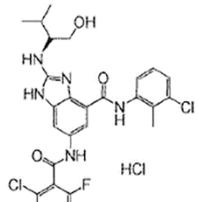
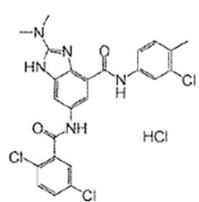
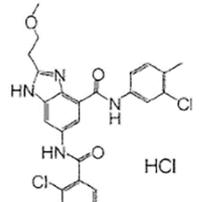
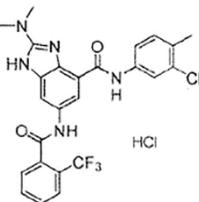
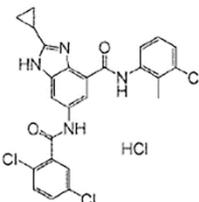
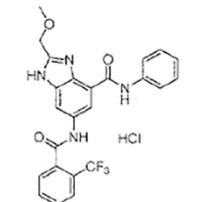
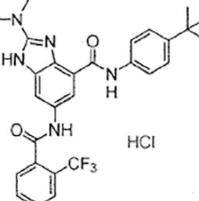
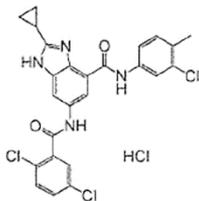
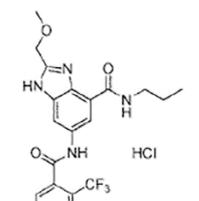
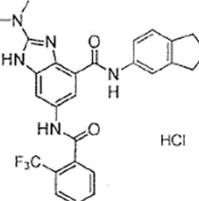
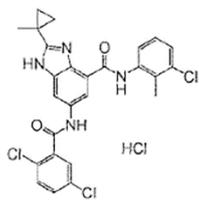
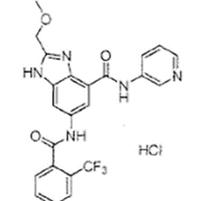
[Tabla 10]

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
163		169		175	
164		170		176	
165		171		177	
166		172		178	
167		173		179	
168		174		180	

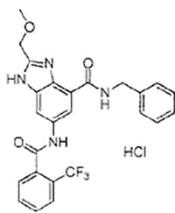
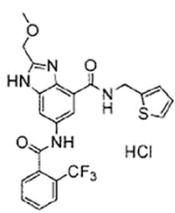
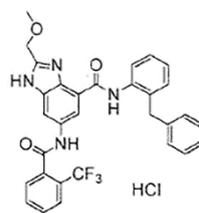
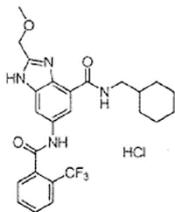
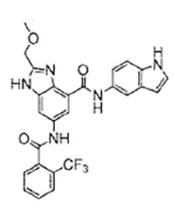
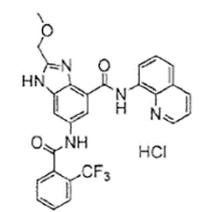
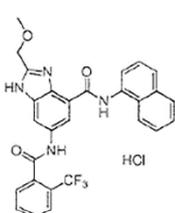
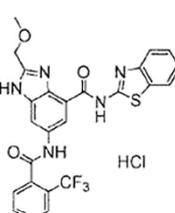
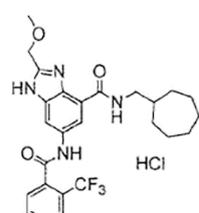
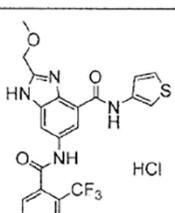
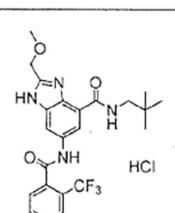
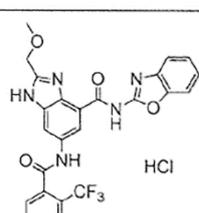
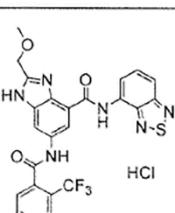
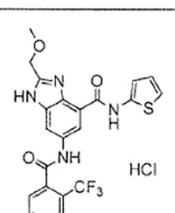
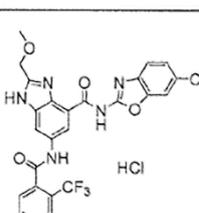
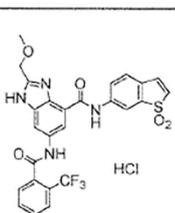
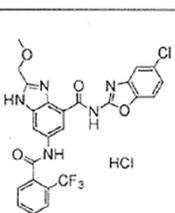
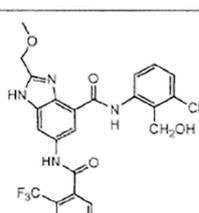
[Tabla 11]

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
181		187		193	
182		188		194	
183		189		195	
184		190		196	
185		191		197	
186		192		198	

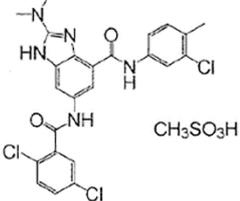
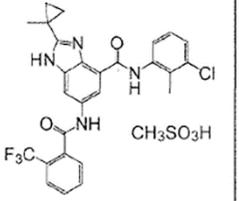
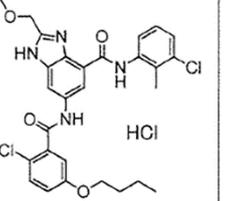
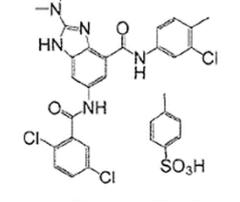
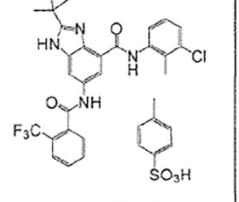
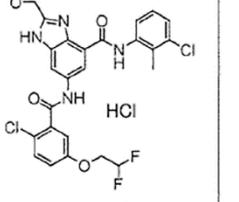
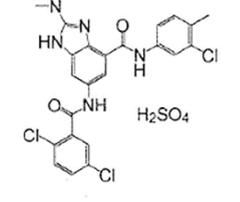
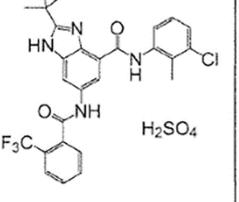
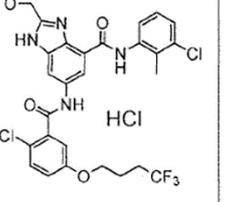
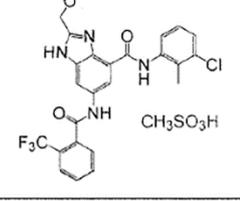
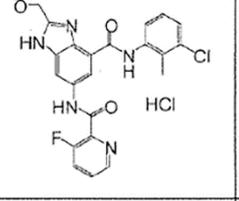
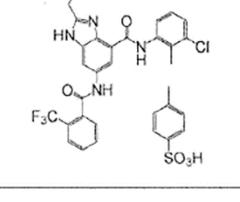
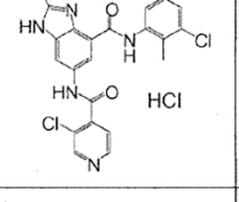
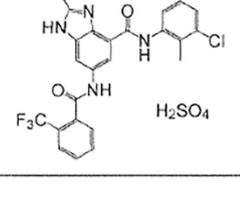
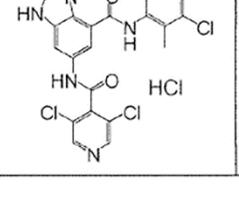
[Tabla 12]

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
199		205		211	
200		206		212	
201		207		213	
202		208		214	
203		209		215	
204		210		216	

[Tabla 13]

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
217		223		229	
218		224		230	
219		225		231	
220		226		232	
221		227		233	
222		228		234	

[Tabla 14]

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
235	 CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	241	 CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	247	 HCl
236	 SO <sub>3</sub> H	242	 SO <sub>3</sub> H	248	 HCl
237	 H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	243	 H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	249	 HCl
238	 CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	244	 HCl		
239	 SO <sub>3</sub> H	245	 HCl		
240	 H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	246	 HCl		

5

Ejemplo de prueba 1: actividad inhibidora de mPGES-1

10

Se prepararon fracciones microsómicas de mPGES-1 de células CHO-K1 transfectadas transitoriamente con plásmido que codifica el ADNc de mPGES-1 humano. Los microsomas se diluyeron con tampón fosfato de potasio que contenía glutatión reducido (pH 7,4), y se añadió DMSO que contenía el compuesto de prueba o DMSO solo, que era cada uno el 1% de la concentración final de DMSO, y se incubó a 4°C durante 20 minutos. A continuación, las reacciones enzimáticas se iniciaron por la adición de sustrato PGH2 (concentración final 1 µM) y se incubó a 4°C durante 60 segundos. La reacción se terminó por la adición de la solución citrato (concentración final de citrato 50

mM) que contenía cloruro férrico (concentración final 1 mg/ml). Se midió la producción de PGE2 en la alícuota de reacción enzimática usando el kit HTRF (Cisbio International, catálogo #62P2APEC). Se usó la solución sin compuestos de prueba como control positivo, y se usó la solución sin compuesto de prueba ni microsomas como control negativo. Se definió el 100% de actividad como la producción de PGE2 en el control positivo menos la producción de PGE2 en el control negativo. Se calculó el valor CI50 por método estándar.

Ejemplo de prueba 2: Inhibición de la producción de PGE2 y PGF2α en células A549

Se sembraron células A549 humanas en una placa de 96 pocillos a  $2 \times 10^4$  células/100 µl por pocillo y se dejó incubar durante la noche. Después de eliminar el medio de cultivo y lavar con solución salina tamponada en fosfato, el medio de cultivo se sustituyó por medio de cultivo RPMI con SBF al 3% que contenía una solución de DMSO que contenía el compuesto de prueba o DMSO solo, que cada una era el 0,1% de la concentración final de DMSO. Después de incubar durante 60 minutos, se añadió IL-1β (5 ng/pocillo) y se incubó a 37°C durante 24 horas. A continuación, se midió PGE2 en el medio de cultivo usando el kit HTRF (Cisbio International, catálogo #62P2APEC), y se midió PGF2α en el medio de cultivo usando el kit EIA (Cayman Chemical Company, catálogo #516011). Se usó la solución sin compuesto de prueba como control positivo, y se usó la solución sin compuesto de prueba ni IL-1β como control negativo. Se definió el 100% de actividad como la producción de PGE2 y PGF2α en el control positivo menos la producción de PGE2 y PGF2α en el control negativo. Se calculó el valor CI50 por método estándar.

Los resultados del ejemplo de prueba 1 y el ejemplo de prueba 2 se muestran en las tablas 15-18 (“-” significa prueba no administrada).

[Tabla 15]

Ejemplo	Inhibición de mPGES-1 CI50 (nM)	Inhibición de la producción de PGE2 en células A549 CI50 (nM)	Ejemplo	Inhibición de mPGES-1 CI50 (nM)	Inhibición de la producción de PGE2 en células A549 CI50 (nM)
1	12,5	88,9	39	10,4	236,9
2	7,6	240,5	40	194,5	300,2
3	1,5	24,6	41	52,5	145,0
			42	28,5	1857,9
5	453,4	-	43	70,7	438,3
6	27,4	-	44	4,1	1101,2
7	105,1	341,6	45	4,9	2084,5
8	160,3	105,8	46	26,0	230,8
9	452,2	-	47	269,6	-
10	332,8	-	48	49,9	146,3
11	6,6	12,9	49	100,3	375,3
12	7,1	41	50	140,3	810,2
13	35,1	75,6	51	120,2	330,4
14	3,8	15,2	52	40,2	280,7
15	37,4	465,0	53	179,3	279,9
16	63,9	1303,5	54	23,2	225,3
17	9,8	21,6	55	2,7	64,3
18	21,6	110,1	56	7,5	85,0
19	9,4	47,8	57	0,5	16,8
20	5,6	98	58	5,4	157,0
21	8,3	69,4	59	2,1	12,9
22	4,8	104,2	60	19,8	8,0
23	7,2	115,7	61	3,2	66,7
24	10,5	750,6	62	11,0	51,6
25	89,0	849,6	63	5,6	54,8
26	171,5	871,5	64	2,3	20,1
27	2,4	16,0	65	9,6	72,2
28	3,3	114,4	66	9,9	57,3
29	3,5	85,5	67	11,0	56,4
30	1,8	210,1	68	63,4	10000<
31	4,1	69,0	69	10,0	21,6
32	5,2	71,7	70	4,6	146,9
33	3,0	33,6	71	33,1	227,2
34	4,9	27,6	72	9,8	60,0
35	20,3	204,6	73	18,6	76,4
36	147,2	234,2	74	71,3	10,4

ES 2 561 105 T3

37	23,3	265,1	75	31,7	19,7
38	6,6	17,4	76	0,2	5,5

[Tabla 16]

Ejemplo	Inhibición de mPGES-1 CI50 (nM)	Inhibición de la producción de PGE2 en células A549 CI50 (nM)	Ejemplo	Inhibición de mPGES-1 CI50 (nM)	Inhibición de la producción de PGE2 en células A549 CI50 (nM)
77	1,7	32,9	115	11,5	37,0
78	96,8	176,8	116	9,7	251,5
79	15,0	284,6	117	583,8	-
80	29,4	1251,4	118	7,3	5,3
81	5,0	404,5	119	207,6	-
82	0,4	6,3	120	57,5	513,2
83	9,8	16,5	121	6,3	432,4
84	0,8	6,5	122	9,7	1000<
85	0,5	3,7	123	8,7	99,8
86	1,0	5,1	124	2,2	3,2
87	5,7	6,9	125	25,6	56,9
88	15,1	9,2	126	5,6	13,1
89	1,2	2,1	127	6,3	144,1
90	117,7	348,4	128	1	253,3
91	327,3	-	129	59,4	177,6
92	6,7	32,2	130	3,9	10000<
93	4,2	153,5	131	32,8	10000<
94	9,1	182,1	132	2,2	590,4
95	5,1	105,3	133	7,0	487,5
96	34,0	125,7	134	10,3	921,3
97	6,1	43,1	135	0,3	87,3
98	6,0	11,9	136	2,4	61,9
99	3,7	18,9	137	3,3	1106,7
100	33,3	122,2	138	2,2	87,4
101	77,8	117,9	139	1,9	72,8
102	1,6	49,1	140	0,2	33,0
103	2,8	59,6	141	0,4	36,5
104	2,9	71,1	142	0,4	82,7
105	8,9	324,6	143	5,3	87,5
106	4,5	63,8	144	9,7	2992,1
107	1,5	42,0	145	1,6	13,0
108	11,5	87,9	146	3,1	128,9
109	7,8	8,7	147	15,8	185,9
110	2,6	35,5	148	1,9	324,4
111	764,8	-	149	1,0	43,3
112	2,6	186,7	150	2,1	375,8
113	0,1	1,2	151	11,6	327,5
114	3,5	8,8	152	31,6	854,4

5 [Tabla 17]

Ejemplo	Inhibición de mPGES-1 CI50 (nM)	Inhibición de la producción de PGE2 en células A549 CI50 (nM)	Ejemplo	Inhibición de mPGES-1 CI50 (nM)	Inhibición de la producción de PGE2 en células A549 CI50 (nM)
153	22,3	617,8	191	3,9	49,5
154	20,0	64,4	192	9,9	18,1
155	100,6	208,7	193	0,4	18,9
156	1,6	24,6	194	0,4	33,8
157	3,9	10856,6	195	2,3	17,2
158	8,5	82,2	196	6,5	35,9
159	403,3	-	197	5,2	34,4
160	7,6	71,6	198	6,0	34,1
161	3,8	10000<	199	9,7	43,2

162	23,8	52,2	200	4,6	107,6
163	5,9	23,2	201	0,5	253,0
164	0,3	13,3	202	4,9	5,9
165	1,3	7,4	203	1,4	5,2
166	3,2	29,0	204	1,0	12,2
167	1,0	217,3	205	3,7	25,6
168	3,2	23,9	206	3,2	74,5
169	2,4	88,6	207	3,6	6,2
170	3,2	17,8	208	0,7	13,0
171	4,7	97,8	209	1,0	10,3
172	4,5	134,4	210	4,7	13,8
173	1,1	60,8	211	2,5	8,5
174	2,0	117,2	212	42,3	305,4
175	3,6	143,9	213	0,9	141,6
176	0,3	138,4	214	5,2	60,7
177	8,3	45,2	215	140,4	772,5
178	1,2	12,8	216	203,6	-
179	3,6	20,2	217	26,9	316,7
180	1,1	773,6	218	5,3	42,8
181	1,1	705,0	219	2,0	26,0
182	1,6	38,4	220	8,6	-
183	1,9	6,1	221	2,2	-
184	1,0	138,2	222	661,1	-
185	4,5	5,6	223	68,2	-
186	6,1	13,9	224	26,5	-
187	3,6	12,7	225	15,6	-
188	456,9	1019,5	226	26,9	-
189	1,4	24,5	227	0,1	-
190	0,1	7,0	228	1,9	-

[Tabla 18]

Ejemplo	Inhibición de mPGES-1 CI50 (nM)	Inhibición de la producción de PGE2 en células A549 CI50 (nM)	Ejemplo	Inhibición de mPGES-1 CI50 (nM)	Inhibición de la producción de PGE2 en células A549 CI50 (nM)
229	2,3	39	244	56,2	104
230	1,9	100	245	25,7	166
231	1,9	150	246	35,9	132
232	7,7	125	247	68,4	55
233	2,5	195	248	201	-
234	97,4	198	249	404	-

5 Ejemplo de prueba 3: Inhibición de la producción de PGE2 en sangre completa humana

Se llevó a cabo el ensayo de sangre completa humana según Brideau et al., (Inflamm. Res., vol. 45, p.68, 1996). Se recogieron sangres venosas de voluntarios en cada tubo (con heparina). Estos voluntarios no tenían apariencia clínica de inflamación y no tomaron AINE al menos siete días antes de la recogida de sangre. Se añadió solución de DMSO que contenía compuesto de prueba o DMSO solo, que era cada uno el 0,25% de la concentración final de DMSO, a la sangre, y se incubó a 37°C durante 20 minutos. Se añadió LPS de E. coli (E. coli de serotipo 0111:B4 diluido con solución salina tamponada con fosfato) a la concentración final de 100 µg/ml y se incubó a 37°C durante 24 horas. Después de la incubación, la sangre se centrifugó a 2000 rpm durante 5 minutos a 4°C, y se midió PGE2 en el sobrenadante usando el kit HTRF (Cisbio International, catálogo #62P2APEC). La solución sin el compuesto de prueba se usó como control positivo, y la solución sin compuesto de prueba ni LPS se usó como control negativo. Se definió el 100% de actividad como la producción de PGE2 en el control positivo menos la producción de PGE2 en el control negativo. Se calculó el valor CI50 por método estándar.

20 Ejemplo de prueba 4: Inhibición de la producción de PGE2 en modelo de bolsa de aire de ratón

Se estableció una bolsa de aire en ratones BALB/c por la inyección subcutánea (dos veces a intervalos de 3 días) de aire esterilizado en el lomo. 3 días después de la segunda inyección de aire, se inyectó zimosano al 0,5% en la bolsa de aire. 5 horas después, se inyectó 1 ml de solución salina tamponada con fosfato que contenía indometacina 10 µM en la bolsa de aire para lavar el interior de la misma, y se midieron los glóbulos blancos y PGE2 en el líquido de la bolsa. Se cuantificó PGE2 usando el kit HTRF (Cisbio International, catálogo #62P2APEC). El compuesto de

prueba se resuspendió en solución de metilcelulosa al 0,5% y se administró por vía oral 1 hora antes de la inyección de zimosano. El grupo al que se administró solo solución de metilcelulosa se usó como control para comparación.

Ejemplo de prueba 5: Ensayo farmacocinético en rata.

Se preparó un compuesto de prueba 10 mg/5 ml de líquido resuspendiendo el compuesto en solución de metilcelulosa al 0,5%. El líquido se administró por vía oral a ratas SD hembras en estado de ayuno a una dosis de 10 mg/kg, y se recogió sangre de la vena yugular 1, 2, 4 y 6 horas después de la administración. Las muestras de sangre se centrifugaron para separar el plasma. Después de la desproteización del plasma, se midió la concentración del compuesto de prueba en plasma por HPLC.

Ejemplo de prueba 6: Evaluación del efecto analgésico usando la prueba de contorsión en ratón

Se evaluó el efecto analgésico a partir del comportamiento relacionado con dolor inducido por la inyección intraperitoneal de solución de ácido acético al 0,6% (10 ml/kg) en ratón ddY. El número de veces de contorsión en 20 minutos después de la inyección de ácido acético se contó como comportamiento relacionado con dolor. El compuesto de prueba se resuspendió en solución de metilcelulosa al 0,5% y se administró por vía oral 1 hora antes de la inyección de ácido acético. El grupo al que se le administró solo solución de metilcelulosa se usó como control para comparación.

Ejemplo de prueba 7: Evaluación del efecto analgésico usando la prueba de formalina en ratón

Se evaluó el efecto analgésico a partir del comportamiento relacionado con dolor inducido por la inyección de solución de formalina al 5% (0,02 ml/ratón) en la almohadilla de la pata trasera derecha de ratón ICR. La suma de la duración de los lamidos en 30 minutos después de la inyección de formalina se midió como comportamiento relacionado con dolor. El compuesto de prueba se resuspendió en solución de metilcelulosa al 0,5% y se administró por vía oral 1 hora antes de la inyección de formalina. El grupo al que se le administró solo solución de metilcelulosa se usó como control para comparación.

Ejemplo de prueba 8: Evaluación del efecto antiinflamatorio en modelo de edema por carragenano en rata

Se evaluó el efecto antiinflamatorio a partir del edema en la garra inducido por la inyección de solución de carragenano al 0,5% (0,1 ml/rata) en la almohadilla de la pata posterior derecha de rata SD. Se midió el volumen de la garra antes y 3 horas después de la inyección de carragenano usando un pletismómetro (Unicom Inc., catálogo #TK-105). Se determinó el volumen de hinchazón del aumento en el volumen a partir del volumen antes de la inyección. Se determinó el índice de inhibición como la proporción del volumen de hinchazón medio en el grupo al que se dio el compuesto de prueba respecto a la hinchazón media en el grupo control. El compuesto de prueba se resuspendió en solución de metilcelulosa al 0,5% y se administró por vía oral 1 hora antes de la inyección de carragenano. El grupo al que se le administró solo solución de metilcelulosa se usó como control para comparación.

El compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo mostró potente actividad inhibidora de mPGES-1 e inhibió la producción de PGE2, como se muestra en el ejemplo de prueba 1 y el ejemplo de prueba 2. Por tanto, es particularmente útil como un agente para el tratamiento o prevención de enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome de intestino irritable, migraña, dolor de cabeza, lumbalgia, estenosis espinal, hernia discal, trastornos articulares temporomandibulares, síndrome cervical, espondilosis cervical, endometriosis, adenomiosis, parto prematuro y parto, amenaza de parto prematuro, dismenorrea, vejiga hiperactiva, nocturia, cistitis intersticial, enfermedad neurodegenerativa, psoriasis, artritis reumatoide, fiebre reumática, fibromialgia, neuralgia, síndrome de dolor regional complejo, disfunción fascial, infecciones víricas, infección bacteriana, micosis, quemadura, inflamación y dolor después de operación, lesión y extracción dental, tumores malignos, aterosclerosis, ictus, gota, artritis, artrosis, artritis juvenil, espondilitis anquilosante, tenosinovitis, osificación del ligamento, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, pancreatitis, nefritis, conjuntivitis, iritis, escleritis, uveítis, terapia de heridas, dermatitis, eczema, osteoporosis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, enfermedad alérgica, poliposis adenomatosa familiar, escleroderma, bursitis, leiomioma del útero, prostatitis y un dolor de cáncer.

Formulación 1: comprimidos de 80 mg para la administración oral

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Compuesto del ejemplo 1	5,0
Almidón de maíz	46,6
Celulosa, cristalina	24,0
Metilcelulosa	4,0
Estearato de magnesio	0,4

Los componentes se mezclan y comprimen para formar comprimidos.

**Aplicabilidad industrial**

5 El compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene actividad inhibidora de mPGES-1 y es particularmente útil como un agente para el tratamiento o prevención de enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome de intestino irritable, migraña, dolor de cabeza, lumbalgia, estenosis espinal, hernia discal, trastornos articulares temporomandibulares, síndrome cervical, espondilosis cervical, endometriosis, adenomiosis, parto prematuro y parto, amenaza de parto prematuro, dismenorrea, vejiga hiperactiva, nocturia, cistitis intersticial, enfermedad neurodegenerativa, psoriasis, artritis reumatoide, fiebre reumática, fibromialgia, neuralgia, síndrome de dolor regional complejo, disfunción fascial, infecciones víricas, infección bacteriana, micosis, quemadura, inflamación y dolor después de operación, lesión y extracción dental, tumores malignos, aterosclerosis, ictus, gota, artritis, artrosis, artritis juvenil, espondilitis anquilosante, tenosinovitis, osificación del ligamento, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, pancreatitis, nefritis, conjuntivitis, iritis, escleritis, uveítis, terapia de heridas, dermatitis, eczema, osteoporosis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, enfermedad alérgica, poliposis adenomatosa familiar, escleroderma, bursitis, leiomioma del útero, prostatitis y un dolor de cáncer.

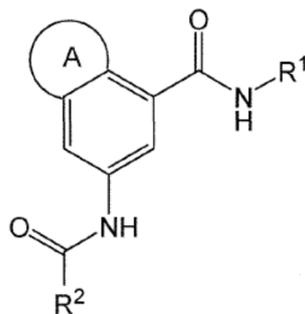
10

15

REIVINDICACIONES

1. Un derivado heterocíclico representado por la fórmula general [1]:

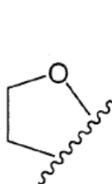
5



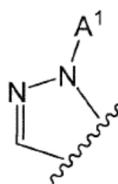
[1]

o su tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es un grupo representado por las fórmulas generales [2], [3] o [4]:

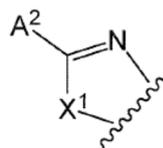
10



[2]



[3]



[4]

en donde

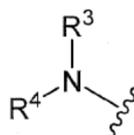
15

X<sup>1</sup> es NH, N-alquilo u O;  
A<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo;  
A<sup>2</sup> es

20

- i) hidrógeno;
- ii) halógeno;
- iii) alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, monolaquilamino, dialquilamino, carbamoilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, un aminocarbonilo cíclico saturado, alcoxi, alcoxialcoxi y alquilcarbonilo;
- iv) cicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres halógenos;
- v) alcoxi;
- vi) un grupo heterociclo saturado opcionalmente sustituido con alquilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarbonilo u oxo;
- vii) alquiltio;
- viii) alquilsulfonilo;
- ix) alquilsulfinilo;
- x) un grupo representado por la fórmula general [5]:

30



[5]

35

en donde  
R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son el mismo grupo o diferente seleccionado de:

- a) hidrógeno;
- b) alquilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en monoalquilamino, dialquilamino, un amino cíclico saturado opcionalmente sustituido con alquilo, un

- grupo heterociclo saturado opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, hidroxicarbonilo, hidroxilo, alquiloxicarbonilo, y alquiltio, o
- 5 c) cicloalquilo; o
- xi) un amino cíclico saturado opcionalmente sustituido con alquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, alcoxi o hidroxilo;
- 10  $R^1$  es fenilo, bencilo, naftilo, cicloalquilo, cicloalquilmetilo, heteroarilo, heteroarilmetilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo, 1,2-dihidrociclobutabencen-3-ilo, 1,2-dihidrociclobutabencen-4-ilo o alquilo, en donde dicho fenilo, bencilo, cicloalquilo, cicloalquilmetilo, heteroarilo, y heteroarilmetilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en
- 15 i) halógeno,  
ii) alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y fenilo,  
iii) alcoxi,  
iv) hidroxilo, y  
v) ciano;
- 20  $R^2$  es fenilo o piridilo, en donde dicho fenilo y piridilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en
- 25 i) halógeno,  
ii) alquilsulfonilo,  
iii) alcoxi opcionalmente sustituido con de uno a tres halógenos o alcoxi,  
iv) alquinilo opcionalmente sustituido con alcoxialquilo o cicloalquilo, y  
v) alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxialcoxi, cicloalquilo, fenilo y halógeno.
- 30 2. El derivado heterocíclico según la reivindicación 1, en donde el anillo A es un grupo de fórmula [4] y  $X^1$  es NH, o su tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 3. El derivado heterocíclico según la reivindicación 1, en donde  $R^1$  es fenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo, 1,2-dihidrociclobutabencen-3-ilo, o 1,2-dihidrociclobutabencen-4-ilo, y dicho fenilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en
- 40 i) halógeno  
ii) alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres halógenos,  
iii) alcoxi, y  
iv) ciano,
- o su tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 4. El derivado heterocíclico según la reivindicación 1, en donde  $R^2$  es fenilo y dicho fenilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en
- 50 i) halógeno  
ii) alquilsulfonilo,  
iii) alcoxi opcionalmente sustituido con alcoxi,  
iv) alquinilo opcionalmente sustituido con alcoxialquilo o cicloalquilo, y  
v) alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi, alcoxialcoxi, cicloalquilo y fenilo,
- o su tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 55 5. El derivado heterocíclico según la reivindicación 1, en donde el anillo A es un grupo de fórmula [4],  $X^1$  es NH,  $A^2$  es
- 60 i) hidrógeno  
ii) alquilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, monoalquilamino, dialquilamino, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, un aminocarbonilo cíclico saturado, alcoxi, alcoxialcoxi y alquilcarbonilo,  
iii) cicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres halógenos,  
65 iv) alcoxi,  
v) un grupo heterocíclico saturado opcionalmente sustituido con alquilo o alquiloxicarbonilo,

- vi) alquiltio,  
vii) alquilsulfonilo,  
viii) alquilsulfinilo,  
ix) amino sustituido con alquilo en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en monoalquilamino, dialquilamino, un amino cíclico saturado opcionalmente sustituido con alquilo, tetrahidrofurilo, morfolino, alcoxi, hidroxicarbonilo, hidroxilo y alquiltio,  
x) amino sustituido con cicloalquilo o  
xi) un amino cíclico saturado opcionalmente sustituido con alquilo, dialquilamino, alcoxi o hidroxilo, y
- 10 R<sup>1</sup> es  
i) fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres halógenos, alcoxi y ciano,  
ii) 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-5-ilo,  
iii) 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo,  
iv) bencilo opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres halógenos,  
v) cicloalquilo,  
vi) cicloalquilmetilo,  
vii) naftilo,  
viii) piridilmetilo opcionalmente sustituido con alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres halógenos,  
ix) tienilo,  
x) tienilmetilo,  
xi) benzotiazolilo  
xii) benzotiadiazolilo,  
xiii) indolilo, o  
xiv) alquilo, y
- 30 R<sup>2</sup> es fenilo o piridilo  
en donde dicho fenilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en  
i) halógeno,  
ii) alquilsulfonilo,  
iii) alcoxi opcionalmente sustituido con alcoxi,  
iv) alquilnilo opcionalmente sustituido con alcoxialquilo o cicloalquilo, y  
v) alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alcoxi, alcoxialcoxi, cicloalquilo y fenilo, y  
dicho piridilo está opcionalmente sustituido con halógeno,  
o su tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. El derivado heterocíclico según la reivindicación 1, en donde el anillo A es un grupo de fórmula [4]  
X<sup>1</sup> es NH,  
A<sup>2</sup> es alquilo sustituido con alcoxi, dialquilamino, tetrahidrofurilo, tetrahidrofurilmetilo, alcoxialquilamino, o cicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres halógenos,  
R<sup>1</sup> es fenilo sustituido con un halógeno y un metilo, y R<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con un trifluorometilo o dos halógenos,  
o su tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. El derivado heterocíclico según la reivindicación 1 seleccionado de los siguientes (1)-(239), o su tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:  
(1) N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
(2) N-ciclohexil-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
(3) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
(4) N-[(1-hidroxíciclohexil)metil]-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,  
(5) N-[2-(trifluorometil)bencil]-5-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxamida),  
(6) N-ciclohexil-5-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxamida,  
(7) N-(3-cloro-2-metilfenil)-5-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxamida,  
(8) N-ciclohexil-5-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-indazol-7-carboxamida,  
(9) N-[2-(trifluorometil)bencil]-5-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-indazol-7-carboxamida,  
(10) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- (11) 2-metil-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (12) N-ciclohexil-2-metil-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (13) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-metil-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (14) N-ciclopentil-2-metil-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (15) N-ciclobutil-2-metil-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (16) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-etil-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (17) N-ciclohexil-2-etil-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (18) 2-etil-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (19) N-ciclohexil-2-(metoximetil)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (20) 2-(metoximetil)-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (21) 2-(metoximetil)-N-(2-metilfenil)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (22) 2-(metoximetil)-N-(4-metilfenil)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (23) N-(2-clorobencil)-2-(metoximetil)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (24) 2-(metoximetil)-N-(4-metilbencil)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (25) N-(4,4-difluorociclohexil)-2-(metoximetil)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (26) N-(4-tert-butilfenil)-2-(metoximetil)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (27) 2-(metoximetil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (28) N-(2,4-dimetilfenil)-2-(metoximetil)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (29) N-(2-cloro-4-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (30) N-(3,4-dimetilfenil)-2-(metoximetil)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (31) N-(3-cloro-4-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (32) N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-(metoximetil)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (33) 2-(metoximetil)-N-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (34) N-(2-fluorofenil)-2-(metoximetil)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (35) 2-(metoximetil)-N-(2-metoxifenil)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (36) 2-(metoximetil)-N-(4-metoxifenil)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (37) N-(3-bromo-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (38) N-(3-cloro-2-metilbencil)-2-(metoximetil)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (39) N-(2,6-difluorofenil)-2-(metoximetil)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (40) N-(3-ciano-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (41) 2-(metoximetil)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-N-{{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (42) N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (43) 2-(2-amino-2-oxoetil)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (44) 2-(2-amino-2-oxoetil)-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (45) N-(3-cloro-2-metilfenil)-1-metil-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
  - (46) N-ciclohexil-1-metil-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

- (47) 1-metil-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (48) N-(3-cloro-2-metilfenil)-1-etil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 5 (49) N-ciclohexil-1-etil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (50) 1-etil-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (51) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-metil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1,3-benzoxazol-4-carboxamida,
- 10 (52) 2-metil-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1,3-benzoxazol-4-carboxamida,
- (53) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-etil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1,3-benzoxazol-4-carboxamida,
- (54) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-etoxi-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 15 (55) 2-etoxi-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (56) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(1-cloro-2-metilpropan-2-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (57) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(dimetilamino)metil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 20 (58) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(2-metilpropil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (59) 2-(2-metilpropil)-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 25 (60) 3-[4-[3-cloro-2-metilfenil]carbamoil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-benzimidazol-2-il]azetidina-1-carboxilato de tert-butilo,
- (61) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(metilamino)metil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (62) acetato de {4-[(3-cloro-2-metilfenil)carbamoil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-benzimidazol-2-il}metilo,
- 30 (63) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (64) 2-[[2-(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 35 (65) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2S)-tetrahidrofuran-2-il]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (66) 2-[[2-(2S)-tetrahidrofuran-2-il]-N-[2-(trifluorometil)bencil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (67) 2-(1-acetilacetidin-3-il)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 40 (68) (2S)-2-[4-[(3-cloro-2-metilfenil)carbamoil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-2-il]pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo,
- (69) (2R)-2-[4-[(3-cloro-2-metilfenil)carbamoil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-2-il]pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo,
- 45 (70) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (71) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-il]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (72) 2-[(2S)-1-acetilpirrolidin-2-il]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 50 (73) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2-metoxietoxi)metil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (74) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (75) 2-tert-butil-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 55 (76) 2-tert-butil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-N-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (77) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(2-etoxietil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 60 (78) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(etoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (79) 2-(etoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-N-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 65 (80) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(2-metoxietil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

- (81) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(2,2-dimetilpropil)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (82) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-ciclopropil-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 5 (83) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(2-metilpentan-2-il)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (84) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(1-metilciclopropil)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 10 (85) 2-tert-butil-N-(3-cloro-4-metilfenil)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (86) 2-tert-butil-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-({[2,5-diclorofenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (87) 2-tert-butil-N-(3-cloro-4-metilfenil)-6-({[2,5-diclorofenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (88) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 15 (89) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1-metil-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (90) N-(2-clorobencil)-2-(metoximetil)-1-metil-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 20 (91) 6-({[2-cloro-6-fluorofenil]carbonil}amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (92) 6-({[2-cloro-4-fluorofenil]carbonil}amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (93) 6-({[2-cloro-5-fluorofenil]carbonil}amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 25 (94) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-({[2-clorofenil]carbonil}amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (95) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-({[2-cloropiridin-3-il]carbonil}amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 30 (96) 6-({[2-bromofenil]carbonil}amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (97) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-({[2,6-diclorofenil]carbonil}amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (98) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-({[2,5-diclorofenil]carbonil}amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 35 (99) 6-({[2-cloro-3-fluorefenil]carbonil}amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (100) 6-({[2-cloro-3,6-difluorofenil]carbonil}amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 40 (101) 6-({[2-bromo-6-clorofenil]carbonil}amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (102) 6-({[2-bromo-6-fluorofenil]carbonil}amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 45 (103) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-({[2-cloro-6-metilfenil]carbonil}amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (104) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-({[2-cloro-4-metilfenil]carbonil}amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (105) 6-({[5-bromo-2-clorofenil]carbonil}amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 50 (106) 6-({[2-bromo-5-clorofenil]carbonil}amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (107) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-({[2-cloro-5-metilfenil]carbonil}amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (108) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-({[5-metil-2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 55 (109) 6-({[2,5-bis(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (110) 6-({[2,4-bis(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 60 (111) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-({[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (112) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-({[2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (113) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-({[2-cloro-5-[2-(propan-2-iloxi)etoxi]fenil]carbonil}amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 65 (114) 6-({[2-cloro-5-(2-etoxietoxi)fenil]carbonil}amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

- (115) 6-({[2-cloro-5-(3-metoxipropil)fenil]carbonil}amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (116) 6-({[5-(3-tert-butoxi-prop-1-in-1-il)-2-clorofenil]carbonil}amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 5 (117) 6-({[5-(3-tert-butoxi-propil)-2-clorofenil]carbonil}amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (118) 6-({[2-cloro-5-(3-hidroxi-3-metilbutil)fenil]carbonil}amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 10 (119) 6-({[2-cloro-5-(etoximetil)fenil]carbonil}amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (120) 6-({[2-cloro-5-[(2-etoxietoxi)metil]fenil]carbonil}amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (121) 6-({[2-cloro-5-(2-ciclopropiletil)fenil]carbonil}amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 15 (122) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-({[2-cloro-5-(2-feniletil)fenil]carbonil}amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (123) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-ciclopentil-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 20 (124) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-ciclopentil-6-({[2,5-diclorofenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (125) 6-({[2-cloro-6-fluorofenil]carbonil}amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-ciclopentil-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (126) 6-({[2-cloro-6-fluorofenil]carbonil}amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 25 (127) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-({[2,6-diclorofenil]carbonil}amino)-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (128) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-({[2,5-diclorofenil]carbonil}amino)-2-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (129) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2S)-5-oxopirrolidin-2-il]-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 30 (130) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2R)-5-oxopirrolidin-2-il]-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (131) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 35 (132) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (133) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 40 (134) 2-cloro-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (135) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2-metoxietil)amino]-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (136) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2-hidroxi)etil]amino]-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 45 (137) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metilamino)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (138) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(etilamino)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (139) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2,2-dimetilpropil)amino]-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 50 (140) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(ciclopentilamino)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (141) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(piperidin-1-il)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 55 (142) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(4-metilpiperacin-1-il)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (143) 2-[bis(2-hidroxi)etil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (144) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(dimetilamino)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 60 (145) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2-morfolin-4-il)etil]amino]-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (146) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(2-(dimetilamino)etil]amino)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 65 (147) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

- (148) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolicin-1-il]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (149) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(3S)-3-hidroxipirrolicin-1-il]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 5 (150) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-(dietilamino)etil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (151) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-(pirrolicin-1-il)etil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 10 (152) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (153) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (154) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-(dipropan-2-ilamino)etil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 15 (155) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(morfolin-4-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (156) 2-amino-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 20 (157) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[3-hidroxi-2,2-dimetilpropil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (158) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[3-metiloxetan-3-il]metil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (159) N-{4-[[3-cloro-2-metilfenil]carbamoil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-benzimidazol-2-il}glicinato de tert-butilo,
- 25 (160) N-{4-[[3-cloro-2-metilfenil]carbamoil]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-benzimidazol-2-il}glicina,
- (161) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[3-hidroxi-2,2-dimetilpropil]amino]-1-metil-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 30 (162) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[3-metoxi-2,2-dimetilpropil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (163) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(pirrolicin-1-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (164) 2-(acetidin-1-il)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 35 (165) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(3-metoxiacetidin-1-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (166) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-hidroxi-2-metilpropil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 40 (167) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2(S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (168) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2(R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 45 (169) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2(S)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (170) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2(R)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (171) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2(S)-1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 50 (172) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[3-metoxi-2,2-dimetilpropil]metil]amino)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (173) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[3-metoxipropil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (174) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-(propan-2-iloxi)etil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 55 (175) 2-[[2-tert-butoxi]etil]amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (176) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-metoxi-2-metilpropil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 60 (177) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-(metilsulfanil)etil]amino]-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (178) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metilsulfanil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (179) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metilsulfonil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 65 (180) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metilsulfinil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

- (181) 6-[[2-cloro-6-fluorofenil]carbonil]amino}-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (182) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,6-diclorofenil]carbonil]amino}-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 5 (183) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,4-diclorofenil]carbonil]amino}-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (184) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 10 (185) 6-[[2-bromo-6-fluorofenil]carbonil]amino}-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (186) 6-[[2-bromo-6-clorofenil]carbonil]amino}-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (187) 6-[[2-cloro-5-(ciclopropiletinil)fenil]carbonil]amino}-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 15 (188) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-2-[(3-idroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (189) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-2-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 20 (190) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-2-[(2-idroxi-2-metilpropil)amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (191) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-2-[(2-metoxi-2-metilpropil)amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (192) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-2-[[2-(propan-2-iloxi)etil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 25 (193) 6-[[[2-cloro-6-fluorofenil]carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-(propan-2-iloxi)etil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (194) 2-[(2-tert-butoxi)etil]amino}-6-[[2-cloro-6-fluorofenil]carbonil]amino}-N-(3-cloro-2-metilfenil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (195) 6-[[[2-cloro-6-fluorofenil]carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 30 (196) 6-[[[2-cloro-6-fluorofenil]carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2-metoxi-2-metilpropil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (197) 6-[[[2-cloro-6-fluorofenil]carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2S]-tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 35 (198) 6-[[[2-cloro-6-fluorofenil]carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2R]-tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (199) 6-[[[2-cloro-6-fluorofenil]carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[(3-idroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 40 (200) 6-[[[2-cloro-6-fluorofenil]carbonil]amino]-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-[[2S]-1-idroxi-3-metilbutan-2-il]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (201) N-(3-cloro-4-metilfenil)-2-(dimetilamino)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (202) N-(4-tert-butilfenil)-2-(dimetilamino)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 45 (203) N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-(dimetilamino)-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (204) 6-[[2-cloro-6-fluorofenil]carbonil]amino}-N-(3-cloro-4-metilfenil)-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (205) N-(3-cloro-4-metilfenil)-6-[[2,6-diclorofenil]carbonil]amino}-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 50 (206) N-(3-cloro-4-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-2-(dimetilamino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (207) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-ciclopropil-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 55 (208) N-(3-cloro-4-metilfenil)-2-ciclopropil-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (209) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-2-(1-metilciclopropil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (210) N-(3-cloro-4-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-2-(1-metilciclopropil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 60 (211) N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-6-[[2-(metilsulfonyl)fenil]carbonil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (212) N-(3-cloro-4-metilfenil)-6-[[2,5-diclorofenil]carbonil]amino}-2-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 65 (213) 2-(metoximetil)-N-fenil-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (214) 2-(metoximetil)-N-propil-6-[[2-(trifluorometil)fenil]carbonil]amino]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

- (215) 2-(metoximetil)-N-(piridin-3-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (216) N-bencil-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 5 (217) N-(ciclohexilmetil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (218) 2-(metoximetil)-N-(naftalen-1-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (219) 2-(metoximetil)-N-(tiofen-3-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 10 (220) N-(2,1,3-benzotiadiazol-4-il)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (221) N-(1,1-dioxido-1-benzotiofen-6-il)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (222) 2-(metoximetil)-N-(tiofen-2-ilmetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 15 (223) N-(1H-indol-5-il)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (224) N-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 20 (225) N-(2,2-dimetilpropil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (226) 2-(metoximetil)-N-(tiofen-2-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (227) N-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 25 (228) N-(2-bencilfenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (229) 2-(metoximetil)-N-(quinolin-8-il)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 30 (230) N-(cicloheptilmetil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (231) N-(1,3-benzoxazol-2-il)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 35 (232) N-(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (233) N-(3-cloro-2-(hidroximetil)fenil)-2-(metoximetil)-6-([2-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (234) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-((3-fluoropiridin-2-il)carbonil)amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 40 (235) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-((3-cloropiridin-4-il)carbonil)amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (236) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-((3,5-dicloropiridin-4-il)carbonil)amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (237) 6-((5-butoxi-2-clorofenil)carbonil)amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- 45 (238) 6-([2-cloro-5-(2,2-difluoroetoxi)fenil]carbonil)amino)-N-(3-cloro-2-metilfenil)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida,
- (239) N-(3-cloro-2-metilfenil)-6-([2-cloro-5-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]carbonil)amino)-2-(metoximetil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida
- 50
8. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto seleccionado del grupo que consiste en el derivado heterocíclico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, su tautómero y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.
- 55 9. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en el derivado heterocíclico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, su tautómero y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como un agente inhibidor de mPGES.
- 60 10. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en el derivado heterocíclico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, su tautómero y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención o tratamiento de enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome de intestino irritable, migraña, dolor de cabeza, lumbalgia, estenosis espinal, hernia discal, trastornos articulares temporomandibulares, síndrome cervical, espondilosis cervical, endometriosis, adenomiosis, parto prematuro y parto, amenaza de parto prematuro, dismenorrea, vejiga hiperactiva, nocturia, cistitis intersticial, enfermedad neurodegenerativa, psoriasis, artritis reumatoide, fiebre reumática, fibromialgia, neuralgia, síndrome de dolor regional complejo, disfunción fascial, infecciones víricas, infección bacteriana, micosis, quemadura, inflamación y dolor después
- 65

de operación, lesión y extracción dental, tumores malignos, aterosclerosis, ictus, gota, artritis, artrosis, artritis juvenil, espondilitis anquilosante, tenosinovitis, osificación del ligamento, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, pancreatitis, nefritis, conjuntivitis, iritis, escleritis, uveítis, terapia de heridas, dermatitis, eczema, osteoporosis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, enfermedad alérgica, poliposis adenomatosa familiar, escleroderma, bursitis, leiomioma del útero, o un dolor de cáncer.

- 5
11. El compuesto para uso según la reivindicación 10, en donde la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer o esclerosis múltiple.
- 10 12. El compuesto para uso según la reivindicación 10, en donde la enfermedad infecciosa vírica es gripe, resfriado común, zoster o SIDA.
13. El compuesto para uso según la reivindicación 10, en donde el tumor maligno es cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de pulmón o cáncer prostático.
- 15