

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 318**

51 Int. Cl.:

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.07.2013 PCT/EP2013/064349**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2014 WO14009302**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2013 E 13735011 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2872502**

54 Título: **Nuevos indazoles para el tratamiento y profilaxis de infección por virus sincitial respiratorio**

30 Prioridad:

10.07.2012 WO PCT/CN2012/078440

14.06.2013 WO PCT/CN2013/077232

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.02.2017

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

FENG, SONG;
GAO, LU;
HONG, DI;
WANG, LISHA;
YUN, HONGYING y
ZHAO, SHU-HAI

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 600 318 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

Nuevos indazoles para el tratamiento y profilaxis de infección por virus sincitial respiratorio

- 5 La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para terapia y/o profilaxis en un mamífero, y en particular a inhibidores del virus sincitial respiratorio (VSR) útiles para el tratamiento de infección por VSR.

Campo de la invención

- 10 El Virus Sincitial Respiratorio (VSR) pertenece a la familia de *Paramyxoviridae*, subfamilia de *Pneumovirinae*. El VSR humano es una causa principal de infección aguda del tracto respiratorio superior e inferior en lactantes y niños. Casi todos los niños se infectan con el VSR al menos una vez hacia la edad de tres años. La inmunidad humana natural frente al VSR es incompleta. En adultos normales y niños de edades más avanzadas, la infección por el VSR se asocia principalmente con síntomas en el tracto respiratorio superior. El caso grave de infección por VSR a menudo conduce a bronquiolitis y neumonía, que requiere hospitalización. Algunos factores de alto riesgo para infecciones del tracto respiratorio inferior incluyen nacimiento prematuro, enfermedad cardíaca congénita, enfermedad pulmonar crónica, y afecciones inmuno-comprometidas. Una infección grave a una edad temprana puede conducir a respiración con dificultad y asma recurrentes. Para las personas de edades más avanzadas, la mortalidad relacionada con el de VSR llegar a ser más elevada a medida que avanza la edad.

- 20 La proteína de Fusión del VSR (F) es una glicoproteína de superficie sobre la envoltura viral que, junto con la glicoproteína de superficie G, media la entrada de viral en células hospedadoras. La proteína F inicia la penetración viral mediante fusión de las membranas de células virales y hospedadoras y posteriormente estimula la propagación viral después de infección al mezclar células infectadas con células no infectadas adyacentes, dando como resultado una formación sincitial característica. Mediante la inhibición de la entrada y propagación viral, se espera que el tratamiento con los agentes químicos que se describen en el presente documento disminuya la duración y la gravedad de los síntomas respiratorios y el posterior riesgo de hospitalización prolongada y complicaciones. También se espera limitar la capacidad de los individuos para transmitir el VSR dentro de los hogares, residencias de mayores y en entornos hospitalarios a otros hospedadores potenciales con riesgo elevado de complicaciones.

- 30 No hay disponibilidad de vacuna del VSR para uso humano, a pesar de que se han realizado muchos intentos en enfoques de vacunas subunitarias y vivas-atenuadas. Virazole®, la forma en aerosol de la ribavirina, es el único fármaco antiviral aprobado para tratamiento de la infección por VSR. Sin embargo, clínicamente se usa en raras ocasiones, debido a su eficacia limitada y efectos secundarios potenciales. Dos anticuerpos de profilaxis comercializados se desarrollaron en MedImmune (CA, USA).

- 35 VSR-IGIV (marca comercial RespiGam) es anticuerpo de neutralización del VSR policlonal-concentrado administrado a través de infusión mensual de 750 mg/kg en hospital (Wandstrat TL, Ann Pharmacother. Enero de 1997; 31 (1): 83-8). Posteriormente, el uso de VSR-IGIV se sustituyó en gran medida por palivizumab (marca comercial Synagis®), un anticuerpo monoclonal humanizado frente a la proteína (F) de fusión del VSR aprobado para profilaxis en lactantes de alto riesgo en 1998. Cuando se administra por vía intramuscular a 15 mg/kg una vez al mes para la duración de la temporada del VSR, el palivizumab demostraba un 45 - 55 % de reducción de la tasa de hospitalización causada por infección por el VSR en lactantes seleccionados (Pediatrics. Sep de 1998; 102 (3): 531-7; Feltes TF *et al.*, J Pediatr. Oct de 2003; 143 (4): 532-40). Desafortunadamente, el palivizumab no es eficaz para el tratamiento de la infección por VSR establecida. Una versión más reciente de anticuerpo monoclonal, motavizumab, se diseñó como sustitución potencial de palivizumab pero fracasó en la demostración de un beneficio adicional con respecto al palivizumab en ensayos clínicos recientes en Fase III (Feltes TF *et al.*, Pediatr Res. agosto de 2011, 70 (2): 186-91).

- 50 Se ha descubierto una serie de inhibidores de VSR de molécula pequeña. Entre ellos, solamente unos pocos alcanzaron los ensayos clínicos en Fase I o II. Arrow Therapeutics (en la actualidad un grupo en AstraZeneca, UK) completó un ensayo en Fase II de cinco años del inhibidor de proteína de la nucleocápside (N), VSR-604, en pacientes con trasplante de células madre en febrero de 2010 (www.clinicaltrials.gov), pero no ha dado a conocer los resultados finales. La mayoría de otras moléculas pequeñas se dejaron en espera por diversas razones.

- 55 También se han estudiado minuciosamente algunos agentes terapéuticos del ARNi frente al VSR. ALN-RSV01 (Alnylam Pharmaceuticals, MA, USA) es un ARNsi que se dirige a genes del VSR. Una pulverización nasal administrada durante dos días antes y durante tres días después de la inoculación del VSR disminuía la tasa de infección entre voluntarios adultos (DeVincenzo J. *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA. 11 de mayo de 2010; 107 (19): 8800-5). En otro ensayo en Fase II usando pacientes de trasplante de pulmón infectados de forma natural, los resultados no eran suficientes para conclusión de eficacia antiviral, aunque se han observado ciertos beneficios de salud (Zamora MR *et al.*, Am J Respir Crit Care Med. 15 de Feb de 2011; 183 (4): 531-8). Algunos ensayos clínicos en Fase IIb adicionales en una población de pacientes similares para ALN-RSV01 están en desarrollo (www.clinicaltrials.gov).

- 65 El documento US2002/099208 describe derivados de indazol sustituido para uso en el tratamiento de infecciones por el VSR.

Sin embargo, se necesita con urgencia un tratamiento seguro y eficaz para enfermedad por el VSR.

Sumario de la invención

- 5 Los objetos de la presente invención son nuevos compuestos de fórmula I, su preparación, medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención y su producción así como los compuestos de fórmula (I) para el tratamiento o profilaxis de infección por el VSR.

Descripción detallada de la invención DEFINICIONES

10 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo C₁₋₆" solo o en combinación significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-butilo, 2-butilo, *terc*-butilo y similares. Los grupos "alquilo C₁₋₆" en particular son metilo, etilo, isopropilo, y *terc*-butilo.

15 El término "alquilo C₁₋₃" solo o en combinación significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, saturado que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo y similares.

20 El término "C_xH_{2x}" solo o en combinación significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, saturado que contiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos "C_xH_{2x}" en particular son cadena de alquilo lineal, saturado que contiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono.

25 El término "C_yH_{2y}" solo o en combinación significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, saturado que contiene de 2 a 6, en particular de 2 a 4 átomos de carbono.

El término "C_zH_{2z}" solo o en combinación significa un enlace químico o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, saturado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. "C_zH_{2z}" En particular significa un enlace químico o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, saturado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

30 El término "cicloalquilo", solo o en combinación, se refiere a un anillo de cargo no saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, en particular de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los grupos "cicloalquilo" en particular son ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

35 El término "alcoxi C₁₋₆" solo o en combinación significa un grupo alquil C₁₋₆-O-, en el que el "alquilo C₁₋₆" es como se ha definido anteriormente; por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, 2-butoxi, *terc*-butoxi y similares. Los grupos "alcoxi C₁₋₆" en particular son metoxi y etoxi y más particularmente metoxi.

El término "amino", solo o en combinación, se refiere a camino primario (-NH₂), secundario (-NH-) o terciario amino (

40 ).
).

45 El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. El halógeno es en particular flúor o cloro.

El término "halopiridinilo" se refiere a piridinilo sustituido con halógeno.

El término "hidroxi" solo o en combinación se refiere al grupo -OH.

50 El término "carbonilo" solo o en combinación se refiere al grupo -C(O)-.

El término "carboxi" solo o en combinación se refiere al grupo -COOH.

55 El término "sulfonilo" solo o en combinación se refiere al grupo -S(O)₂-.

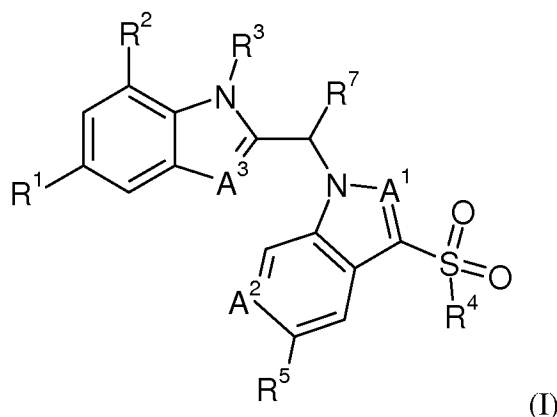
Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden existir en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición de ácido o sales de adición de base convencionales que retienen la eficacia y propiedades biológicas de los compuestos de fórmula I y se forman a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos o bases orgánicas o inorgánicas no tóxicos adecuados. Las sales de adición de ácido incluyen por ejemplo las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y las obtenidas a partir de ácidos orgánicos tales como ácido *p*-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico, y similares. Las sales de adición de base incluyen las obtenidas a partir de amonio, potasio, sodio e, hidróxidos de amonio cuaternario, tales como, por ejemplo, hidróxido de tetrametil amonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico en una sal es una técnica bien conocida

para los químicos farmacéuticos para obtener un aumento de la estabilidad física y química, higroscopia, capacidad de flujo y solubilidad de los compuestos. Se describe, por ejemplo, en Bastin R.J., *et. al.*, Organic Process Research & Development 2000, 4, 427-435; o en Ansel, H., *et. al.*, En: Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6ª ed. (1995), pp. 196 y 1456-1457. Son particulares las sales de sodio de los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula general I que contienen uno o varios centros quirales pueden estar presentes como racematos, mezclas diastereoméricas, o isómeros individuales ópticamente activos. Los racematos se pueden separar de acuerdo con métodos conocidos en los enantiómeros. En particular, las sales diastereoméricas que se pueden separar por cristalización se forman a partir de las mezclas racémicas por reacción con un ácido ópticamente activo tal como por ejemplo ácido D- o L-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o ácido canforsulfónico.

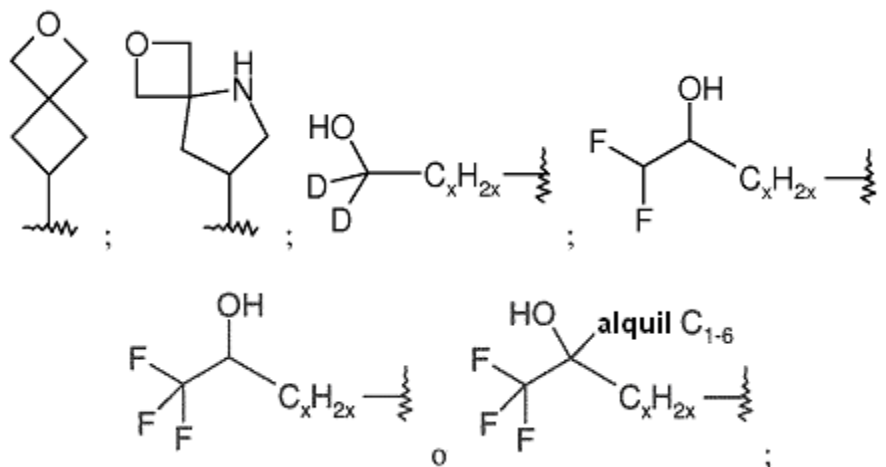
INHIBIDORES DE VSR

La presente invención proporciona (i) nuevos compuestos que tienen la fórmula general I:



en la que

R¹ es hidrógeno o halógeno;
 R² es hidrógeno o halógeno;
 R³ es azetidinilo; alcoxi C₁₋₆piridinilo; alquil C₁₋₆sulfonil-C_xH_{2x}-; carboxicicloalquilo; difluorocicloalquilo; 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo; halopiridinilo; hidroxi-C_yH_{2y}-; hidroxi-C_xH_{2x}-cicloalquilo; hidroxi-C_yH_{2y}-O-C_yH_{2y}-; hidroxicicloalquil-C₂H_{2z}-, sin sustituir o sustituido por alquilo C₁₋₃, hidroxi o hidroxi-C_xH_{2x}-; 4-hidroxipiperidin-1-il-C_yH_{2y}-; 3-hidroxi-pirrolidin-1-il-C_yH_{2y}-; morfolinil-C_yH_{2y}-; oxetanilo; oxetanil-C_xH_{2x}-, sin sustituir o sustituido por alquilo C₁₋₃; piperidinilo; oxo-piperidinilo; oxo-pirrolidinilo; pirrolidinilo, sin sustituir o sustituido por alquil C₁₋₆carbonilo, alquil C₁₋₆sulfonilo, hidroxi-C_yH_{2y}-, hidroxi-C_xH_{2x}-carbonilo, amino-C_xH_{2x}-carbonilo o trifluorometil-C_xH_{2x}-; tetrahydrofuran-3-il-C₂H_{2z}-; tetrahidropirranilo; trifluorometil-C_xH_{2x}-;



R⁴ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo;
 R⁵ es hidrógeno o halógeno;
 R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 A¹ es -N- o -CH;
 A² es -N-, -NO o -CH;

A³ es -N- o -CH;
x es 1-6;
y es 2-6;
z es 0-6;

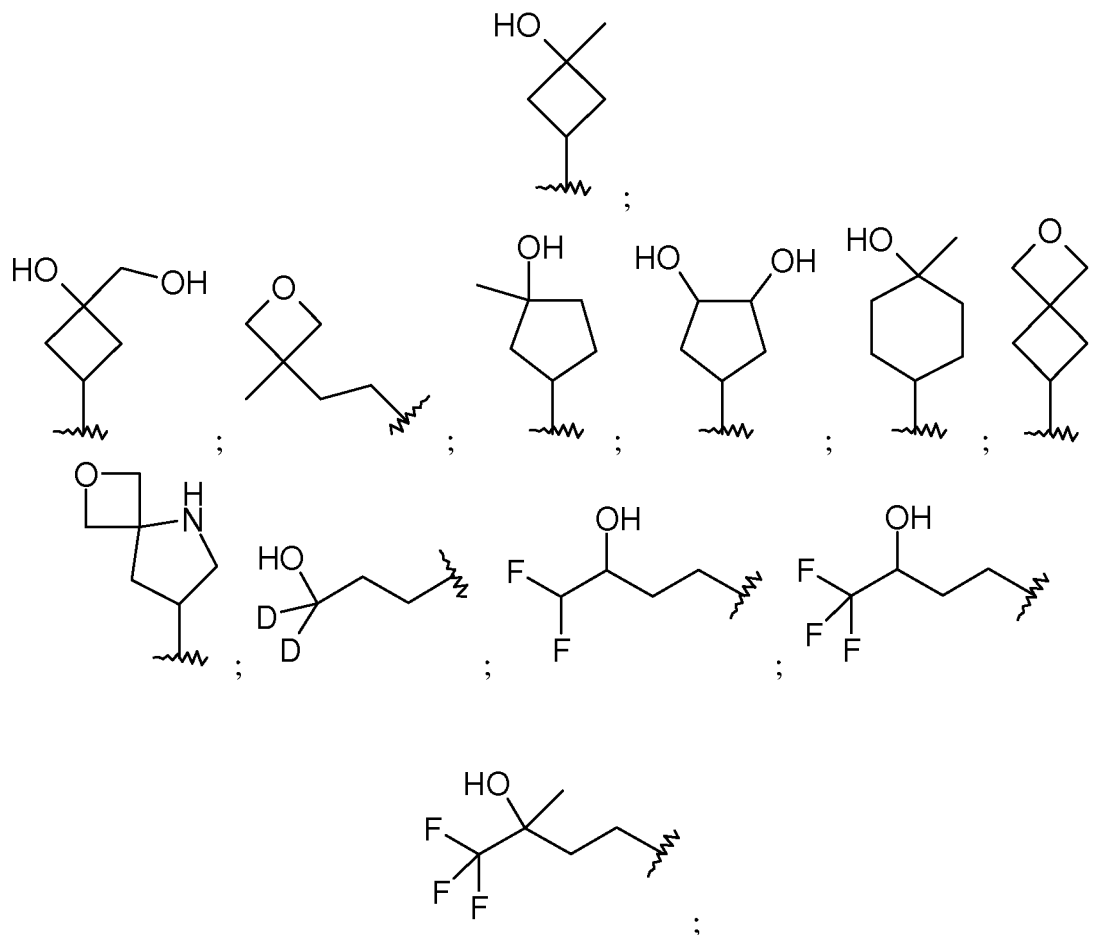
o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una realización adicional de la presente invención es (ii) un compuesto de fórmula I, en la que

R^1 es hidrógeno o cloro;

R² es hidrógeno o flúor;

R³ es azetidin-3-ilo; metoxipiridinilo; metilsulfoniletilo; metilsulfonilpropilo; carboxiciclobutilo; difluorociclopentilo; 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo; cloropiridinilo; fluoropiridinilo; hidroxipropilo; hidroxibutilo; hidroxiisopropiletilo; hidroxilisopropilpropilo; hidroximetilciclobutilo; hidroxiisopropilciclobutilo; hidroxietoxietilo; hidroxiciclobutilo; hidroxilciclohexilo; hidroxiciclopentilo; hidroxiciclopropiletilo; 4-hidroxipiperidin-1-iletilo; 3-hidroxi-pirrolidin-1-iletilo; morfoliniletilo; oxetan-3-ilo; oxetan-3-ilmetilo; oxetan-3-iletilo; piperidin-4-ilo; 2-oxo-piperidin-4-ilo; 2-oxo-pirrolidin-4-ilo; pirrolidin-3-ilo, sin substituir o substituído una vez por metilcarbonilo, etilcarbonilo, isopropilcarbonilo, metilsulfonilo, hidroxietilo, hidroximetilcarbonilo, hidroxiisopropilcarbonilo, aminometilcarbonilo o trifluorometilmetilo; tetrahidrofuran-3-ilo; tetrahidrofuran-3-ilmetilo; tetrahidropiran-4-ilo; trifluorometiletilo; trifluorometilpropilo;



R⁴ es metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo;

R⁵ es hidrógeno o flúor;

R⁷ es hidrógeno o metilo;

$$A^1 \text{ es } -N-O-CH_3;$$

A² es -N-, -NO o -CH:

$$A^3 \text{ es } -N-O-CH_3;$$

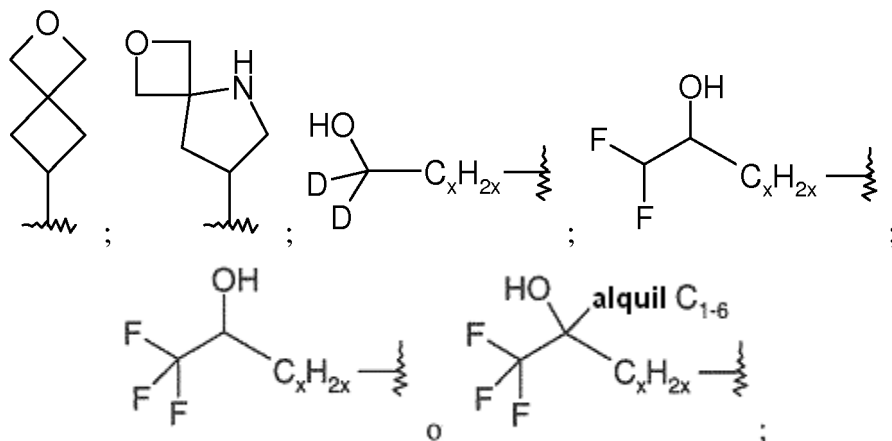
o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otra realización de la presente invención es (iii) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R^1 es halógeno;

R² es hidrógeno o halógeno;

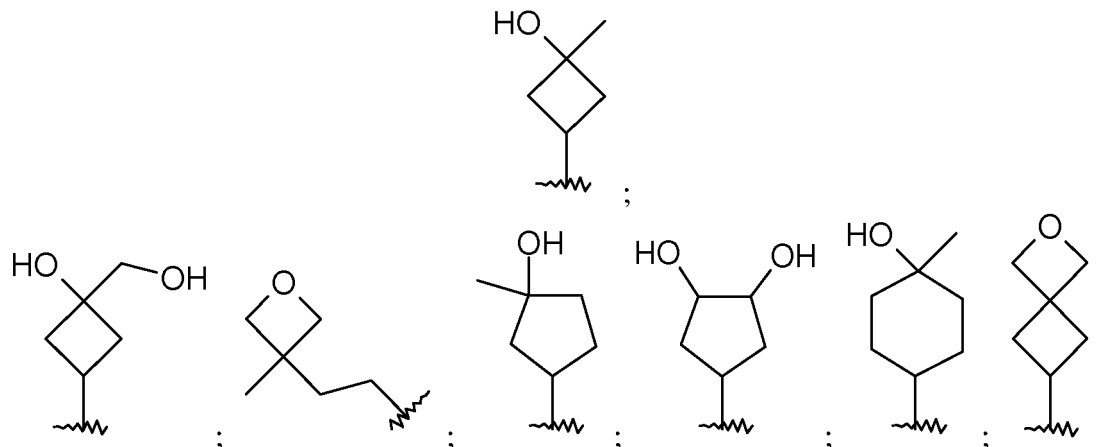
R^3 es azetidino; alcoxi C_{1-6} piridinilo; alquil C_{1-6} sulfonil- C_xH_{2x} -; carboxicicloalquilo; difluorocicloalquilo; 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo; halopiridinilo; hidroxi- C_yH_{2y} -; hidroxi- C_xH_{2x} -cicloalquilo; hidroxi- C_yH_{2y} -O- C_yH_{2y} -; hidroxicicloalquil- C_2H_{2z} -, sin sustituir o sustituido por alquilo C_{1-3} , hidroxi o hidroxi- C_xH_{2x} -; 4-hidroxipiperidin-1-il- C_yH_{2y} -; 3-hidroxi-pirrolidin-1-il- C_yH_{2y} -; morfolinil- C_yH_{2y} -; oxetanilo; oxetanil- C_xH_{2x} -, sin sustituir o sustituido por alquilo C_{1-3} ; piperidinilo; oxo-piperidinilo; oxo-pirrolidinilo; pirrolidinilo, sin sustituir o sustituido por alquil C_{1-6} carbonilo, alquil C_{1-6} sulfonilo, hidroxi- C_yH_{2y} -, hidroxi- C_xH_{2x} -carbonilo, amino- C_xH_{2x} -carbonilo o trifluorometil- C_xH_{2x} -; tetrahydrofuran-3-il- C_2H_{2z} -; tetrahidropiranilo; trifluorometil- C_xH_{2x} -;

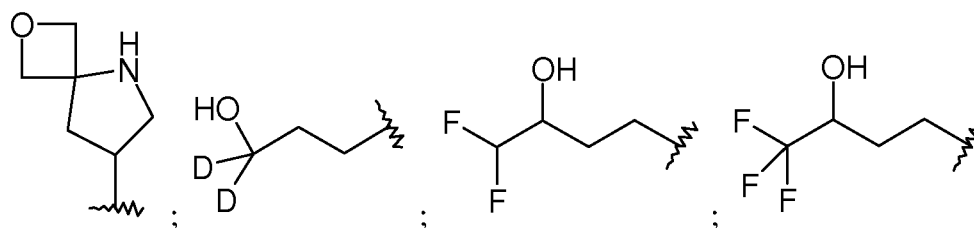


R^4 es alquilo C_{1-6} ;
 R^5 es hidrógeno;
 R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 A^1 es -N-;
 A^2 es -N-, -NO o -CH;
 A^3 es -N- o -CH;
 x es 1-6;
 y es 2-6;
 z es 0-6.

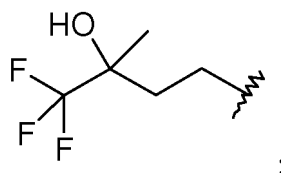
Una realización adicional de la presente invención es (iv) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R^1 es cloro;
 R^2 es hidrógeno o flúor;
 R^3 es azetidín-3-ilo; metoxipiridinilo; metilsulfoniletilo; metilsulfonilpropilo; carboxiciclobutilo; difluorociclopentilo; 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo; cloropiridinilo; fluoropiridinilo; hidroxipropilo; hidroxibutilo; hidroxiisopropiletilo; hidroxilisopropilpropilo; hidroximetilciclobutilo; hidroxiisopropilciclobutilo; hidroxietoxietilo; hidroxiciclobutilo; hidroxilciclohexilo; hidroxiciclopentilo; hidroxiciclopropiletilo; 4-hidroxipiperidin-1-iletilo; 3-hidroxi-pirrolidin-1-iletilo; morfoliniletilo; oxetan-3-ilo; oxetan-3-ilmetilo; oxetan-3-iletilo; piperidin-4-ilo; 2-oxo-piperidin-4-ilo; 2-oxo-pirrolidin-4-ilo; pirrolidin-3-ilo, sin sustituir o sustituido una vez por metilcarbonilo, etilcarbonilo, isopropilcarbonilo, metilsulfonilo, hidroxietilo, hidroximetilcarbonilo, hidroxiisopropilcarbonilo, aminometilcarbonilo o trifluorometilmetilo; tetrahydrofuran-3-ilo; tetrahydrofuran-3-ilmetilo; tetrahidropiran-4-ilo; trifluorometiletilo; trifluorometilpropilo;





o



5

R^4 es metilo, etilo o isopropilo;

R^5 es hidrógeno;

R^7 es hidrógeno o metilo;

10 A^1 es -N-;

A^2 es -N-, -NO o -CH;

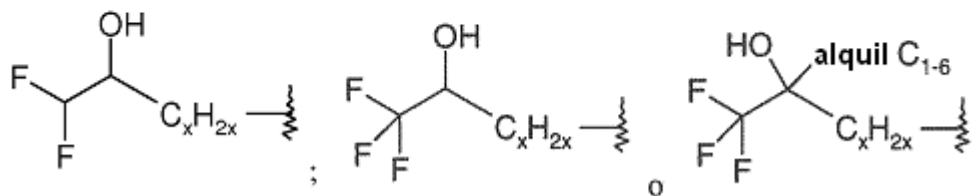
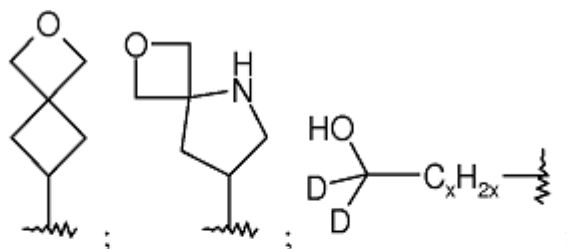
A^3 es -N- o -CH.

Otra realización de la presente invención es (v) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R^1 es halógeno;

R^2 es hidrógeno o halógeno;

20 R^3 es azetidino; alquil C_{1-6} sulfonil- C_xH_{2x} -; carboxicicloalquilo; difluorocicloalquilo; 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo; halopiridinilo; hidroxil- C_yH_{2y} -; hidroxil- C_xH_{2x} -cicloalquilo; hidroxil- C_yH_{2y} -O- C_yH_{2y} -; hidroxilcicloalquil- C_zH_{2z} -, sin sustituir o sustituido por alquilo C_{1-3} , hidroxil o hidroxil- C_xH_{2x} -; 4-hidroxipiperidin-1-il- C_yH_{2y} -; 3-hidroxipirrolidin-1-il- C_yH_{2y} -; morfolinil- C_yH_{2y} -; oxetanilo; oxetanil- C_xH_{2x} -; oxo-piperidinilo; oxo-pirrolidinilo; pirrolidinilo, sin sustituir o sustituido por alquil C_{1-6} carbonilo, alquil C_{1-6} sulfonilo, hidroxil- C_yH_{2y} -, hidroxil- C_xH_{2x} -carbonilo, amino- C_xH_{2x} -carbonilo o trifluorometil- C_xH_{2x} -; tetrahidrofuran-3-il- C_zH_{2z} -; tetrahidropirano; trifluorometil- C_xH_{2x} -;



25

R^4 es alquilo C_{1-6} ;

R^5 es hidrógeno;

R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

30 A^1 es -N-;

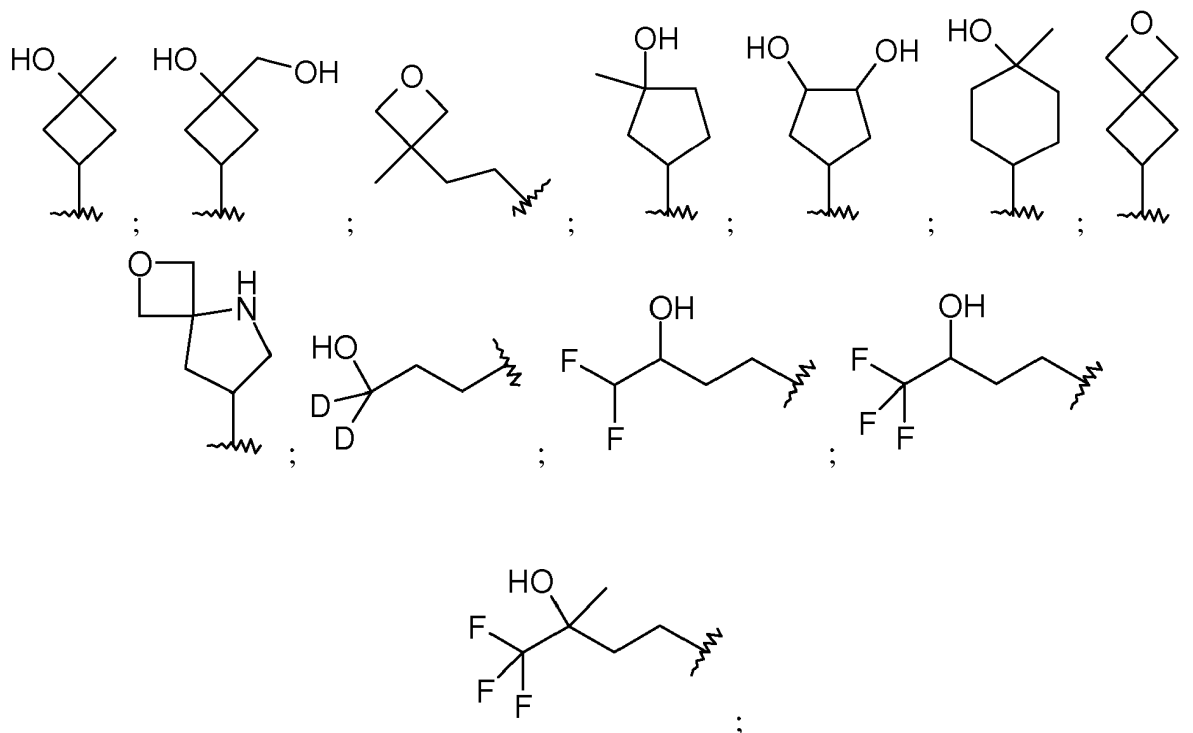
A^2 es -N-;

A^3 es -N- o -CH; x es 1-6;

y es 2-6; z es 0-6.

35 Una realización adicional de la presente invención es (vi) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R¹ es cloro;
 R² es hidrógeno o flúor;
 R³ es azetidin-3-ilo; metilsulfoniletilo; metilsulfonilpropilo; carboxiciclobutilo; difluorociclopentilo;
 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo; fluoropiridinilo; hidroxipropilo; hidroxibutilo; hidroxisopropiletilo; hidroxisopropilpropilo;
 5 hidroximetil- ciclobutilo; hidroxisopropilciclobutilo; hidroxietoxietilo; hidroxiciclobutilo; hidroxiciclohexilo;
 hidroxiciclopentilo; hidroxiciclopropiletilo; 4-hidroxipiperidin-1-iletilo; 3-hidroxi-pirrolidin-1-iletilo; morfoliniletilo;
 oxetan-3-ilo; oxetan-3-ilmetilo; oxetan-3-iletilo; 2-oxo-piperidin-4-ilo; 2-oxo-pirrolidin-4-ilo; pirrolidin-3-ilo, sin sustituir o
 sustituido una vez por metilcarbonilo, isopropilcarbonilo, metilsulfonilo, hidroxietilo, hidroximetilcarbonilo,
 10 hidroxisopropilcarbonilo, aminometilcarbonilo o trifluorometilmetilo; tetrahidrofuran-3-ilo; tetrahidrofuran-3-ilmetilo ;
 tetrahidropiran- 4-ilo; trifluorometiletilo; trifluorometilpropilo;



R⁴ es metilo;
 R⁵ es hidrógeno;
 R⁷ es hidrógeno o metilo;
 A¹ es -N-;
 A² es -N-;
 A³ es -N- o -CH.

Otra realización de la presente invención es (vii) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que
 R¹ es halógeno;
 R² es hidrógeno;
 30 R³ es alcoxi C₁₋₆piridinilo; alquil C₁₋₆sulfonil-C_xH_{2x-}; difluorocicloalquilo; 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo; halopiridinilo;
 oxetanilo; piperidinilo; alquil C₁₋₆carbonilpirrolidinilo; tetrahidrofuran-3-ilo; tetrahidropiranilo o trifluorometil-C_xH_{2x-};
 R⁴ es alquilo C₁₋₆;
 R⁵ es hidrógeno;
 R⁷ es hidrógeno;
 35 A¹ es -N-;
 A² es -CH;
 A³ es -N-;
 x es 1-6.

Una realización adicional de la presente invención es (viii) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que
 R¹ es cloro;
 R² es hidrógeno;
 R³ es metoxipiridinilo; metilsulfoniletilo; metilsulfonilpropilo; difluorociclopentilo; 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo;
 45 cloropiridinilo; fluoropiridinilo; oxetan-3-ilo; piperidin-4-ilo; 1-metilcarbonilpirrolidin-3-ilo; 1-etilcarbonilpirrolidin-3-ilo;

tetrahidrofuran-3-ilo; tetrahidropiran-4-ilo o trifluorometilpropilo;

R⁴ es metilo, etilo o isopropilo;

R⁵ es hidrógeno;

R⁷ es hidrógeno;

5 A¹ es -N-;

A² es -CH;

A³ es -N-.

10 Otra realización de la presente invención es (ix) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R¹ es halógeno;

R² es hidrógeno;

R³ es halopiridinilo, hidroxicicloalquilo o trifluorometil-C_xH_{2x}-; en el que x es 1-6;

15 R⁴ es alquilo C₁₋₆;

R⁵ es hidrógeno;

R⁷ es hidrógeno;

A¹ es -N-;

A² es -NO;

20 A³ es -N-.

Otra realización de la presente invención es (x) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

25 R¹ es hidrógeno o halógeno;

R² es hidrógeno;

R³ es alquil C₁₋₆sulfonil-C_xH_{2x}-, en el que x es 1-6;

R⁴ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo;

R⁵ es hidrógeno o halógeno;

30 R⁷ es hidrógeno;

A¹ es -CH;

A² es -N- o -CH;

A³ es -N-.

35 Una realización adicional de la presente invención es (xi) un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R¹ es hidrógeno o cloro;

R² es hidrógeno;

40 R³ es metilsulfoniletilo o metilsulfonilpropilo;

R⁴ es metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo;

R⁵ es hidrógeno o flúor;

R⁷ es hidrógeno;

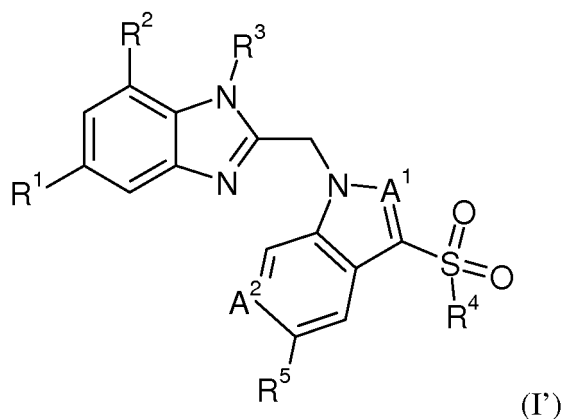
A¹ es -CH;

45 A² es -N- o -CH;

A³ es -N-.

Otra realización de la presente invención es (xii) un compuesto de fórmula I' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

50



en la que

- 5 R^1 es hidrógeno o halógeno;
 R^2 es hidrógeno o halógeno;
 R^3 es azetidino; alcoxi C_{1-6} piridinilo; alquil C_{1-6} sulfonil- C_xH_{2x-} ; difluorocicloalquilo C_{3-7} ; 1,1-dioxo-tetrahidrotiofenilo; halopiridinilo; hidroxicicloalquilo C_{3-7} ; oxetanilo; oxetanil- C_xH_{2x-} ; piperidinilo; oxo-piperidinilo; pirrolidinilo, sin sustituir o sustituido una vez por alquil C_{1-6} carbonilo, hidroxi- C_xH_{2x-} carbonilo, amino- C_xH_{2x-} carbonilo o trifluorometil- C_xH_{2x-} ; tetrahidrofuranoilo; tetrahidropiranilo o trifluorometil- C_xH_{2x-} ; en los que x es 1-6;
10 R^4 es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} ;
 R^5 es hidrógeno o halógeno;
 A^1 es -N- o -CH;
 A^2 es -N-, -NO o -CH.

- 15 Una realización adicional de la presente invención es (xiii) un compuesto de fórmula I' o una sal farmacéuticamente aceptable el mismo, en la que
 R^1 es hidrógeno o cloro;
 R^2 es hidrógeno o flúor;
 R^3 es azetidín-3-ilo; metoxipiridinilo; metilsulfoniletilo; metilsulfonilpropilo; difluorociclopentilo; 1,1-dioxo-tetrahidrotiofenilo; cloropiridinilo; fluoropiridinilo; hidroxiciclohexilo; hidroxiciclopentilo; oxetan-3-ilo;
20 oxetanilmetilo; oxetaniletilo; piperidin-4-ilo; 2-oxo-piperidin-4-ilo; pirrolidin-3-ilo, sin sustituir o sustituido una vez por metilcarbonilo, hidroximetilcarbonilo, aminometilcarbonilo o trifluorometilmetilo; tetrahidrofuran-3-ilo; tetrahidropiran-4-ilo; trifluorometiletilo o trifluorometilpropilo;
 R^4 es metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo;
 R^5 es hidrógeno o flúor;
25 A^1 es -N- o -CH;
 A^2 es -N-, -NO o -CH.

- Otra realización de la presente invención es (xiv) un compuesto de fórmula I' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que
30 R^1 es halógeno;
 R^2 es hidrógeno o halógeno;
 R^3 es azetidino; alcoxi C_{1-6} piridinilo; alquil C_{1-6} sulfonil- C_xH_{2x-} ; difluorocicloalquilo C_{3-7} ; 1,1-dioxo-tetrahidrotiofenilo; halopiridinilo; hidroxicicloalquilo C_{3-7} ; oxetanilo; oxetanil- C_xH_{2x-} ; piperidinilo; oxo-piperidinilo; pirrolidinilo, sin sustituir o sustituido una vez por alquil C_{1-6} carbonilo, hidroxi- C_xH_{2x-} carbonilo, amino- C_xH_{2x-} carbonilo o trifluorometil- C_xH_{2x-} ;
35 tetrahidrofuranoilo; tetrahidropiranilo o trifluorometil- C_xH_{2x-} ; en los que x es 1-6;
 R^4 es alquilo C_{1-6} ;
 R^5 es hidrógeno;
 A^1 es -N-;
 A^2 es -N-, -NO o -CH.

- 40 Una realización adicional de la presente invención es (xv) un compuesto de fórmula I' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que
 R^1 es cloro;
 R^2 es hidrógeno o flúor;
45 R^3 es azetidín-3-ilo; metoxipiridinilo; metilsulfoniletilo; metilsulfonilpropilo; difluorociclopentilo; 1,1-dioxo-tetrahidrotiofenilo; cloropiridinilo; fluoropiridinilo; hidroxiciclohexilo; hidroxiciclopentilo; oxetan-3-ilo; oxetanilmetilo; oxetaniletilo; piperidin-4-ilo; 2-oxo-piperidin-4-ilo; pirrolidin-3-ilo, sin sustituir o sustituido una vez por metilcarbonilo, hidroximetilcarbonilo, aminometilcarbonilo o trifluorometilmetilo; tetrahidrofuran-3-ilo; tetrahidropiran-4-ilo; trifluorometiletilo o trifluorometilpropilo;
50 R^4 es metilo, etilo o isopropilo;
 R^5 es hidrógeno;
 A^1 es -N-;
 A^2 es -N-, -NO o -CH.

- 55 Además, otra realización de la presente invención es (xvi) un compuesto de fórmula I' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que
 R^1 es halógeno;
 R^2 es hidrógeno o halógeno;
 R^3 es azetidino; alquil C_{1-6} sulfonil- C_xH_{2x-} ; difluorocicloalquilo C_{3-7} ; 1,1-dioxo-tetrahidrotiofenilo; halopiridinilo;
60 hidroxicicloalquilo C_{3-7} ; oxetanilo; oxetanil- C_xH_{2x-} ; oxo-piperidinilo; pirrolidinilo, sin sustituir o sustituido una vez por alquil C_{1-6} carbonilo, hidroxi- C_xH_{2x-} carbonilo, amino- C_xH_{2x-} carbonilo o trifluorometil- C_xH_{2x-} ; tetrahidropiranilo o trifluorometil- C_xH_{2x-} ; en los que x es 1-6;
 R^4 es alquilo C_{1-6} ;
 R^5 es hidrógeno;
65 A^1 es -N-;
 A^2 es -N-.

Una realización más adicional de la presente invención es (xvii) un compuesto de fórmula I' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R¹ es cloro;

R² es hidrógeno o flúor;

5 R³ es azetidín-3-ilo; metilsulfonilpropilo; difluorociclopentilo; 1,1-dioxo-tetrahidrotiofenilo; fluoropiridinilo; hidroxíciclohexilo; oxetan-3-ilo; oxetaniletilo; oxetanilmetilo; 2-oxo-piperidín-4-ilo; pirrolidín-3-ilo, sin sustituir o sustituido una vez por metilcarbonilo, hidroximetilcarbonilo, aminometilcarbonilo o trifluorometilmetilo; tetrahidropiran-4-ilo; trifluorometiletilo o trifluorometilpropilo;

R⁴ es metilo;

10 R⁵ es hidrógeno;

A¹ es -N-;

A² es -N-.

Otra realización de la presente invención es (xviii) un compuesto de fórmula I' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R¹ es halógeno;

R² es hidrógeno;

R³ es alcoxi C₁₋₆piridinilo; alquil C₁₋₆sulfonil-C_xH_{2x-}; difluorocicloalquilo C₃₋₇; 1,1-dioxo-tetrahidrotiofenilo; halopiridinilo; oxetanilo; piperidinilo; tetrahidrofuranóilo; tetrahidropiranilo o trifluorometil-C_xH_{2x-}; en los que x es 1-6;

20 R⁴ es alquilo C₁₋₆;

R⁵ es hidrógeno;

A¹ es -N-;

A² es -CH.

25 Una realización adicional de la presente invención es (xix) un compuesto de fórmula I' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R¹ es cloro;

R² es hidrógeno;

30 R³ es metoxipiridinilo; metilsulfoniletilo; metilsulfonilpropilo; difluorociclopentilo; 1,1-dioxo-tetrahidrotiofenilo; cloropiridinilo; fluoropiridinilo; oxetan-3-ilo; piperidín-4-ilo; tetrahidrofuran-3-ilo; tetrahidropiran-4-ilo o trifluorometilpropilo;

R⁴ es metilo, etilo o isopropilo;

R⁵ es hidrógeno;

A¹ es -N-;

35 A² es -CH.

Otra realización de la presente invención es (xx) un compuesto de fórmula I' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

40 R¹ es halógeno;

R² es hidrógeno;

R³ es halopiridinilo, hidroxícicloalquilo C₃₋₇ o trifluorometil-C_xH_{2x-}; en el que x es 1-6;

R⁴ es alquilo C₁₋₆;

R⁵ es hidrógeno;

45 A¹ es -N-;

A² es -NO.

Otra realización de la presente invención es (xxi) un compuesto de fórmula I' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

50 R¹ es hidrógeno o halógeno;

R² es hidrógeno;

R³ es alquil C₁₋₆sulfonil-C_xH_{2x-}, en el que x es 1-6;

R⁴ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;

R⁵ es hidrógeno o halógeno;

55 A¹ es -CH;

A² es -N- o -CH.

Una realización adicional de la presente invención es (xxii) un compuesto de fórmula I' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

60 R¹ es hidrógeno o cloro;

R² es hidrógeno;

R³ es metilsulfoniletilo o metilsulfonilpropilo;

R⁴ es metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo;

65 R⁵ es hidrógeno o flúor;

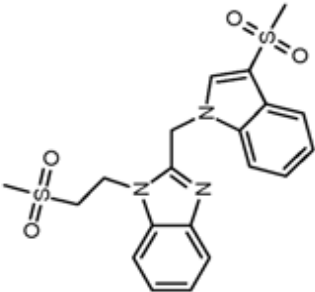
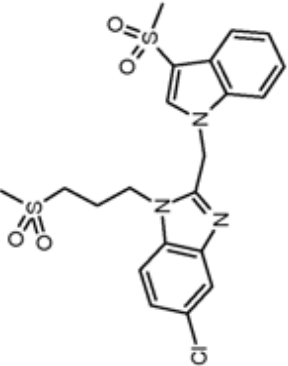
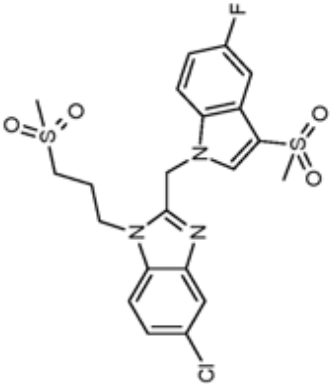
A¹ es -CH;

A² es -N- o -CH.

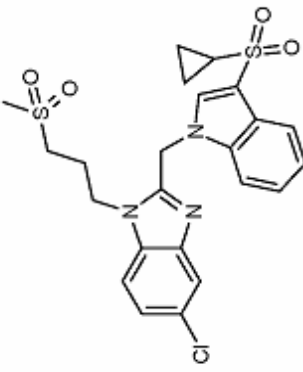
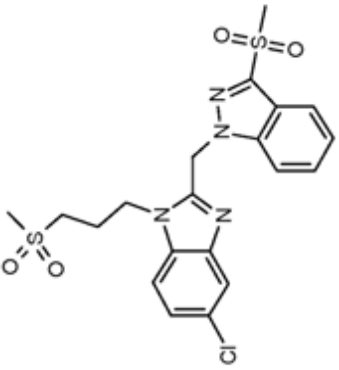
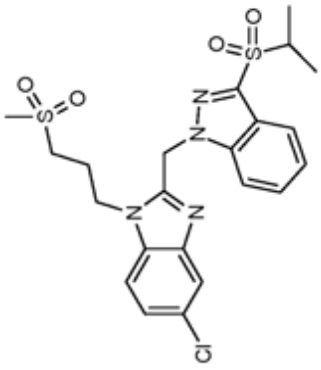
En particular, los compuestos de fórmula I, incluyendo sus datos de actividad, datos de RMN y datos de MS se resumen en las siguientes Tablas 1 y 2.

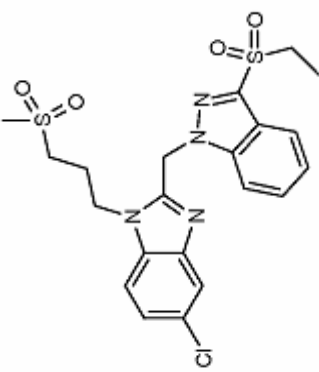
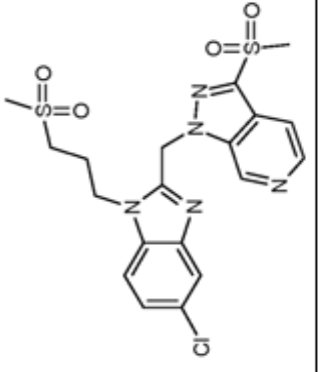
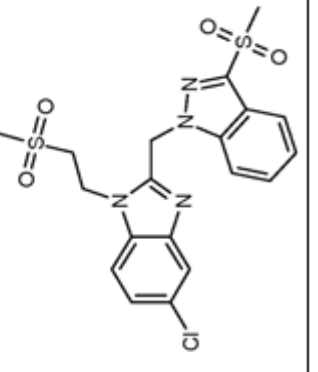
5

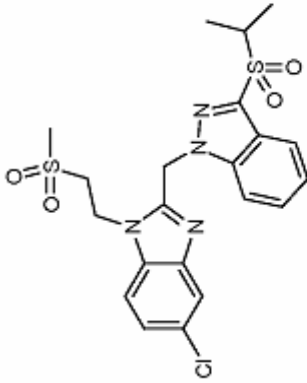
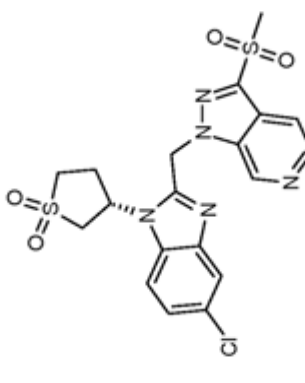
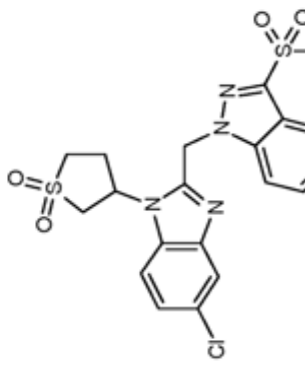
Tabla 1: Datos de estructura, nombre y actividad de compuestos en particular

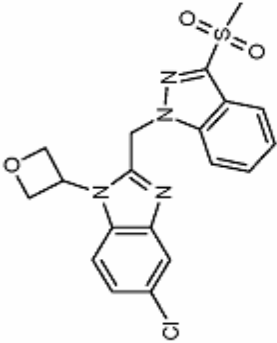
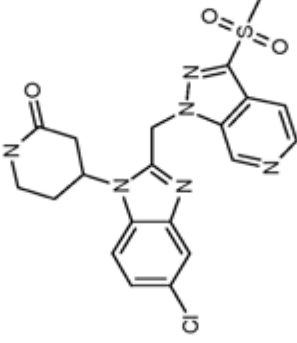
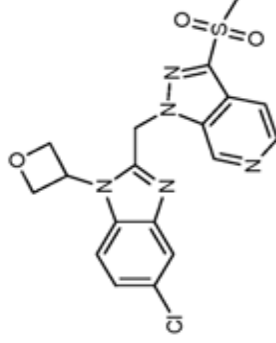
Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
1-1		1-[2-(Methylsulfonyl)etil]-2-([3-(methylsulfonyl)-1 <i>H</i> -indol-1-yl]metil)-1 <i>H</i> -bencimidazol	2,414
1-2		5-Cloro-2-([3-(methylsulfonyl)-1 <i>H</i> -indol-1-yl]metil)-1-[3-(methylsulfonyl)propil]-1 <i>H</i> -bencimidazol	0,0625
1-3		5-Cloro-2-([5-fluoro-3-(methylsulfonyl)-1 <i>H</i> -indol-1-yl]metil)-1-[3-(methylsulfonyl)propil]-1 <i>H</i> -bencimidazol	0,197

Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
1-4		5-Cloro-1-[3-(metilsulfoni)propil]-2-({[3-(metilsulfoni)-1- <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>c</i>]piridin-1- <i>il</i>]metil}-1- <i>H</i> -bencimidazol	0,082
1-5		5-Cloro-2-([3-(etilsulfoni)-1- <i>H</i> -indol-1- <i>il</i>]metil}-1-[3-(metilsulfoni)propil]-1- <i>H</i> -bencimidazol	0,065
1-6		5-Cloro-1-[3-(metilsulfoni)propil]-2-({[3-(propan-2-ilsulfoni)-1- <i>H</i> -indol-1- <i>il</i>]metil}-1- <i>H</i> -bencimidazol	0,119

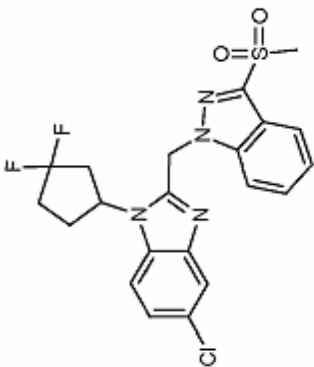
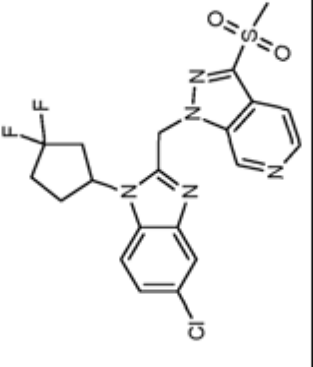
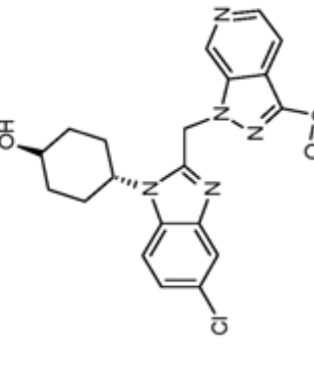
Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
1-7		5-Cloro-2-([3-(ciclopropilsulfonil)-1 <i>H</i> -indol-1-il]metil)-1 <i>H</i> -bencimidazol	0,227
1-8		1-([5-Cloro-1-([3-(metilsulfonil)propil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -indazol	0,016
1-9		1-([5-Cloro-1-([3-(metilsulfonil)propil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]metil)-3-(propan-2-ilsulfonil)-1 <i>H</i> -indazol	0,07442

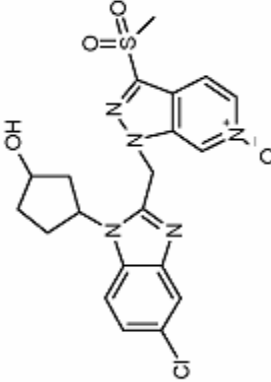
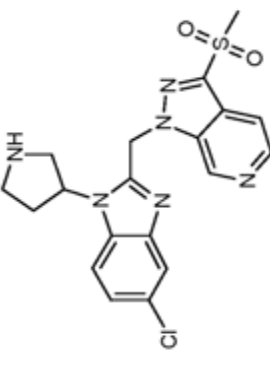
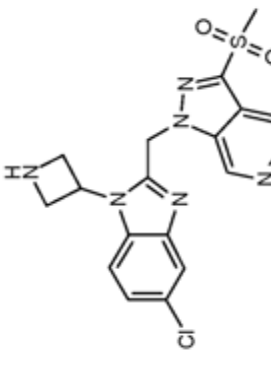
Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
1-10		1-((5-Cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)metil)-3-(etilsulfonil)-1 <i>H</i> -indazol	0,03776
1-11		1-((5-Cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)metil)-3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridina	0,0046
1-12		1-((5-Cloro-1-[2-(metilsulfonil)etil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)metil)-3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -indazol	0,02616

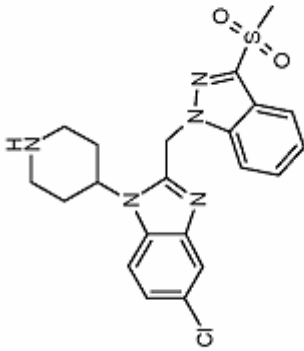
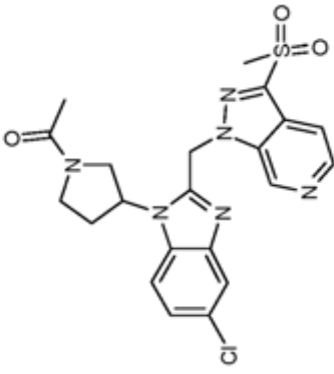
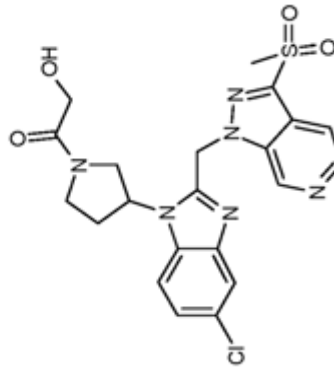
Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
1-13		1-([5-Cloro-1-[2-(metilsulfonil)etil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]metil)-3-(propan-2-il sulfonil)-1 <i>H</i> -indazol	0,31216
2-1		1-([5-Cloro-1-[3-((3 <i>R</i>)-1,1-dioxido-1,2,3,4-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-3-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridina	0,00899
2-2		1-([5-Cloro-1-[(1,1-dioxido-1,2,3,4-tetrahidro-1 <i>H</i> -indazol-3-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -indazol	0,00786

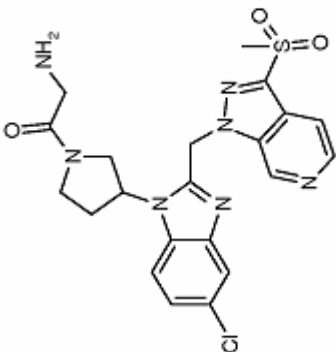
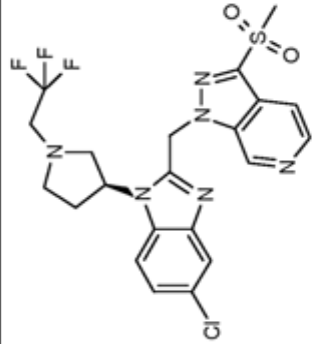
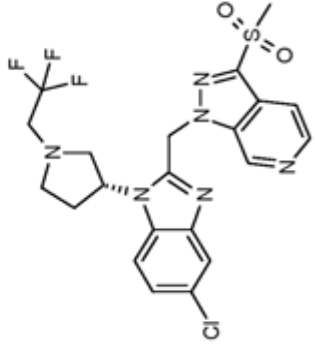
Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
2-3		1-({[5-Chloro-1-(oxetan-3-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl}-3-(methylsulfonyl)-1H-indazol-1-yl)-1H-indazole	0,0218
2-4		4-(5-Chloro-2-({[3-(methylsulfonyl)-1H-pirazol-3,4-c]pyridin-1-yl]methyl}-1H-benzimidazol-1-yl)piperidin-2-one	0,00735
2-5		1-({[5-Chloro-1-(oxetan-3-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl}-3-(methylsulfonyl)-1H-pirazol-3,4-c]pyridine	0,02238

Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
2-6		1-([5-Cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1H-indazol	0,02181
2-7		1-([5-Cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina	0,00772
2-8		1-([5-Cloro-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1H-indazol	0,0361

Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
2-9		1-({[5-Chloro-1-(3,3-difluorociclopentil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -indazol	0,00697
2-10		1-({[5-Chloro-1-(3,3-difluorociclopentil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-c]piridina	0,01433
2-11		4-(5-Chloro-2-({[3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-c]pitidin-1-il]metil}-1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)ciclohexanol	0,0082

Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
2-12		3-(5-Cloro-2-([3-(metilsulfonil)-6-oxido-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)ciclopentanol	0,76896
2-13		1-([5-Cloro-1-(pirrolidin-3-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-c]piridina	0,04423
2-14		1-([1-(Azetidín-3-il)-5-cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-c]piridina	0,70808

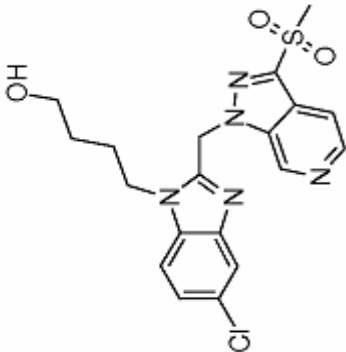
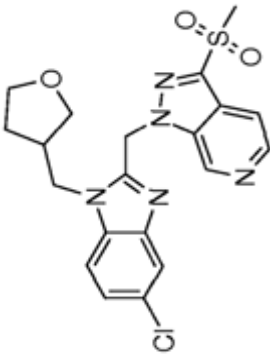
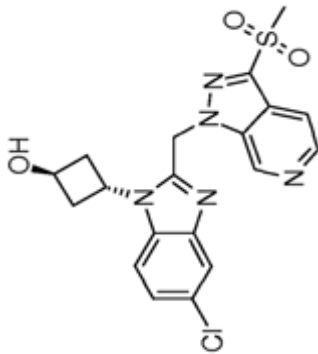
Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
2-15		1-({[5-Chloro-1-(piperidin-4-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl}-3-(methylsulfonyl)-1H-indazol-1-yl)-1H-indazole	0,59081
2-16		1-[3-(5-Chloro-2-({[3-(methylsulfonyl)-1H-pirazole(3,4-c)pyridin-1-yl]methyl}-1H-benzimidazol-1-yl)pyrrolidin-1-yl)etanona	0,01635
2-17		1-[3-(5-Chloro-2-({[3-(methylsulfonyl)-1H-pirazole(3,4-c)pyridin-1-yl]methyl}-1H-benzimidazol-1-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-hidroxi-etanona	0,01093

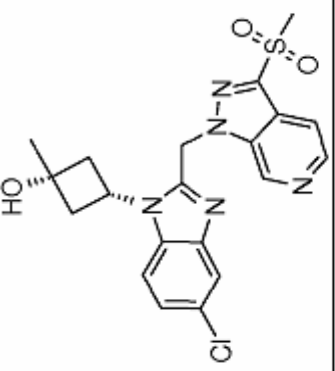
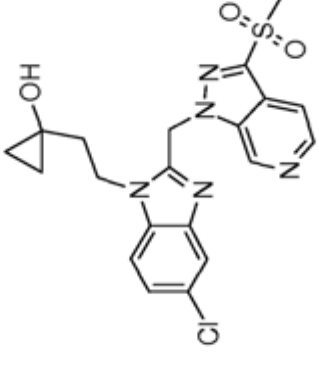
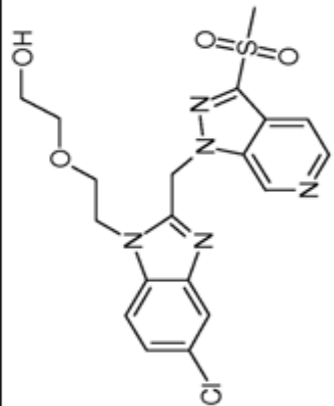
Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
2-18		2-Amino- 1-[3-(5-cloro- 2-([3-(metilsulfoni)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-1-il]metil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il]pirrolidin-1-il]etanona	0,03602
2-19		1-((5-Cloro-1-[(3 <i>S</i>)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfoni)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridina	1,174
2-20		1-((5-Cloro-1-[(3 <i>R</i>)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfoni)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridina	0,188

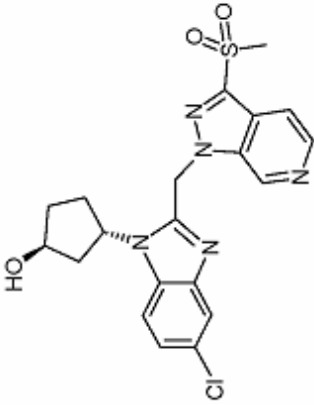
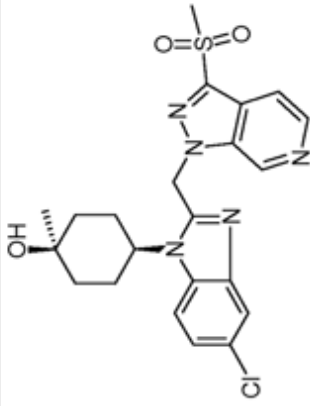
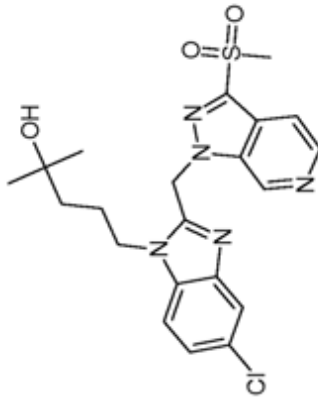
Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
2-21		1-({[5-Cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridina	0,01908
2-22		1-({[5-Cloro-1-(oxetan-3-ilmetil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridina	0,006
2-23		1-({[5-Cloro-1-[2-(oxetan-3-il)etil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridina	0,006

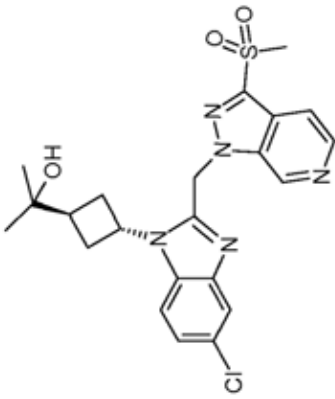
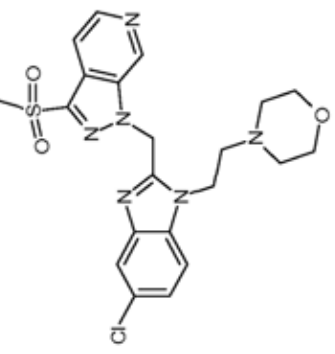
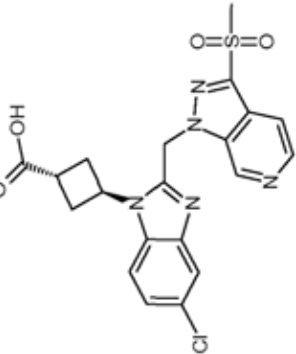
Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
2-24		1-({[5-Cloro-1-(2-oxaespiro[3,3]hept-6-yl)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina	0,00866
2-25		1-({[5-Cloro-1-[2-(3-metioxetan-3-il)etil]-1H-bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina	0,00679
2-26		<i>trans</i> -3-(5-Cloro-2-({[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil}-1H-bencimidazol-1-il)-1-metilciclobutanol	0,007

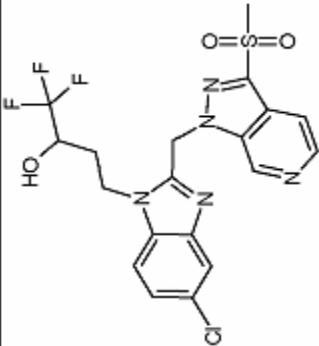
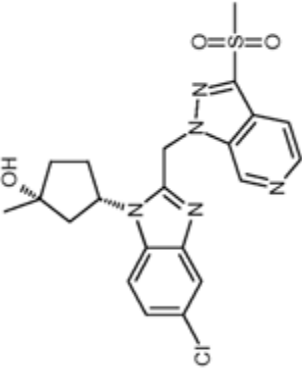
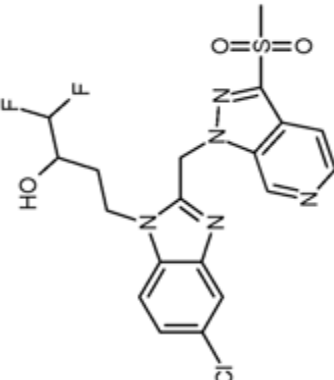
Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
2-27		3-(5-Cloro-2-([3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>] piridin-1- <i>il</i>]metil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-1- <i>il</i>)propan-1-ol	0,00753
2-28		1-([5-Cloro-1-(tetrahidrofuran-3- <i>il</i>)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2- <i>il</i>]metil)-3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridina	0,00757
2-29		4-(5-Cloro-2-([3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-1- <i>il</i>]metil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-1- <i>il</i>)-2-metilbutan-2-ol	0,00804

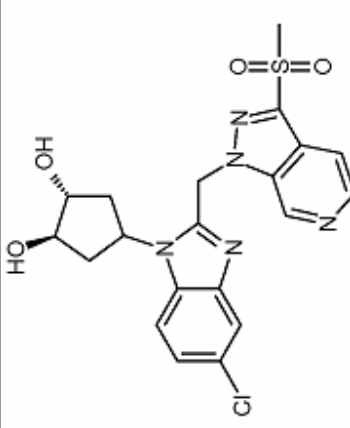
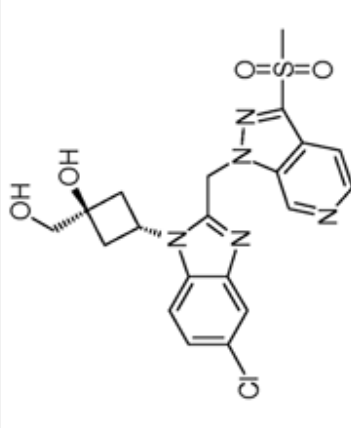
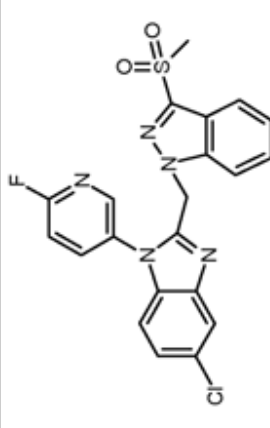
Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
2-30		4-(5-Cloro-2-([3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>] piridin-1-il]metil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)butan-1-ol	0,00481
2-31		1-([5-Cloro-1-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridina	0,00434
2-32		<i>trans</i> -3-(5-Cloro-2-([3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-1-il]metil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)ciclobutanol	0,00332

Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
2-33		<i>cis</i> -3-(5-Cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-1-il]metil})-1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-1-meticiclobutanol	0,00985
2-34		1-[2-(5-Cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-1-il]metil})-1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)etil]ciclopropanol	0,0087
2-35		2-[2-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-1-il]metil})-1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)etoxi]etanol	0,015

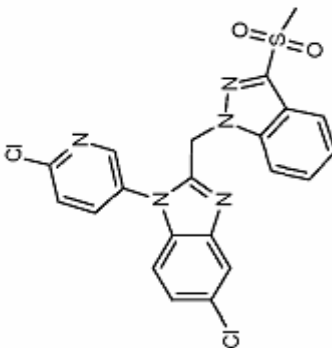
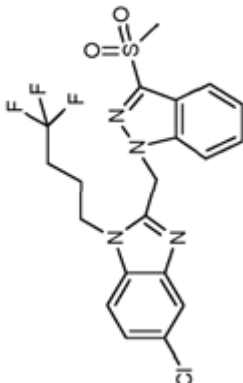
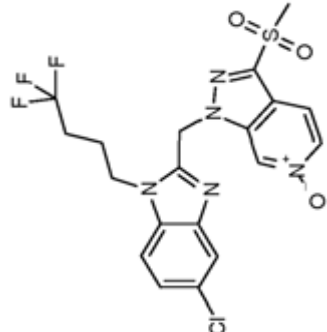
Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
2-36		<i>trans</i> -3-(5-cloro-2-([3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-1-il]metil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)ciclopentanol	0,002
2-37		<i>cis</i> -4-(5-cloro-2-([3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-1-il]metil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-1-metilciclohexanol	0,006
2-38		5-(5-cloro-2-([3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-1-il]metil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-2-metilpentan-2-ol	0,008

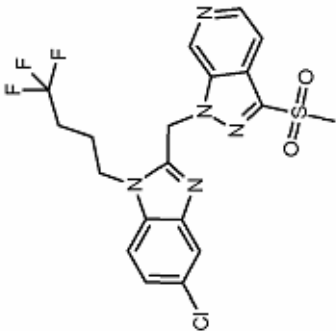
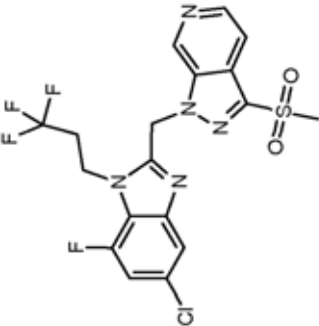
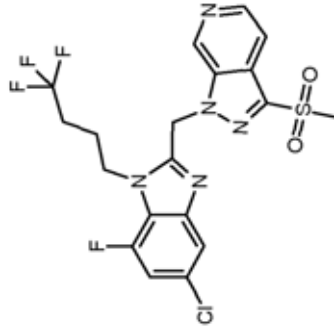
Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
2-39		2-[<i>trans</i> -3-(5-cloro-2-([3-(metilsulfonil)-1- <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-1-il]metil)-1- <i>H</i> -bencimidazol-1-il)ciclobutil]propan-2-ol	0,002
2-40		1-([5-cloro-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1- <i>H</i> -bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1- <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridina	0,013
2-41		ácido <i>trans</i> -3-(5-cloro-2-([3-(metilsulfonil)-1- <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-1-il]metil)-1- <i>H</i> -bencimidazol-1-il)ciclobutanocarboxílico	0,007

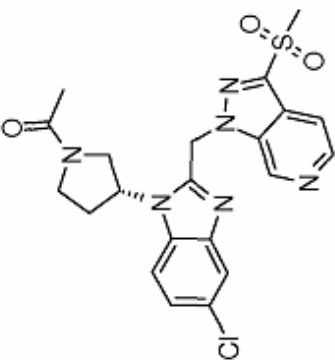
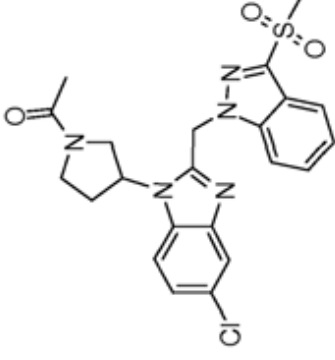
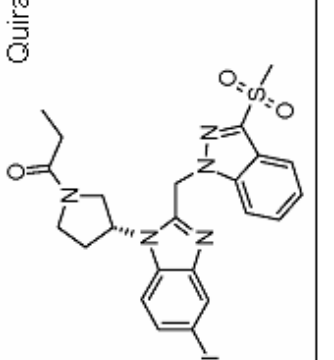
Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
2-42		4-(5-cloro-2-([3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-1-il]metil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol	0,0016
2-43		<i>cis</i> -3-(5-cloro-2-([3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-1-il]metil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-1-metilciclopentanol	0,0179
2-44		4-(5-cloro-2-([3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-1-il]metil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-1,1,1-difluorobutan-2-ol	0,0033

Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
2-45		<i>trans</i> -4-(5-cloro-2-([3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-1-il]metil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)ciclopentano-1,2-diol	0,0061
2-46		<i>trans</i> -3-(5-cloro-2-([3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-1-il]metil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-1-(hidroximetil)ciclobutanol	0,0072
3-1		1-([5-Cloro-1-(6-fluoropiridin-3-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -indazol	0,00986

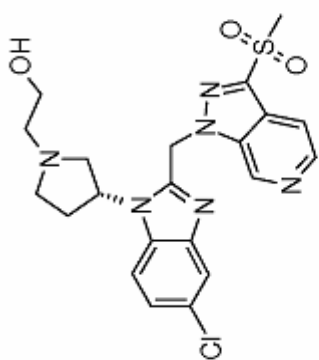
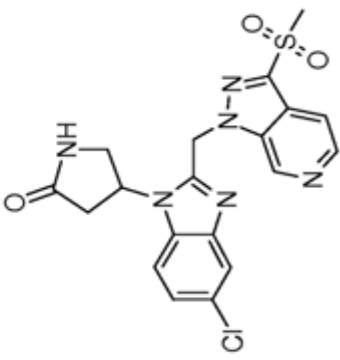
Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
3-2		1-([5-Cloro-1-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-benzimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina	0,01868
3-3		1-([5-Cloro-1-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-benzimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina 6-óxido	1,53842
3-4		1-([5-Cloro-1-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-benzimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1H-indazol	0,03349

Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
3-5		1-([5-Cloro-1-(6-cloropiridin-3-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -indazol	0,01809
4-1		1-([5-Cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -indazol	0,0146
4-2		1-([5-Cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-c]piridina 6-óxido	0,01595

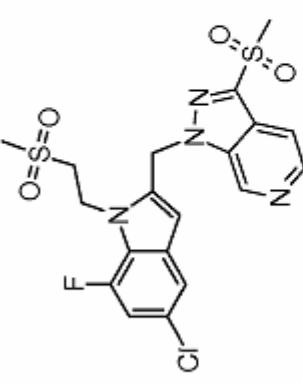
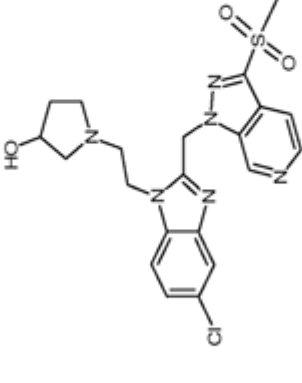
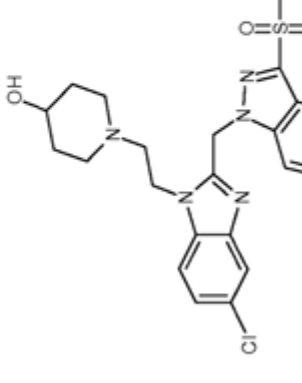
Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
4-3		1-([5-Cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfoni)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina	0,005
5-1		1-([5-Cloro-7-fluoro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfoni)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina	0,017
5-2		1-([5-Cloro-7-fluoro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfoni)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina	0,007

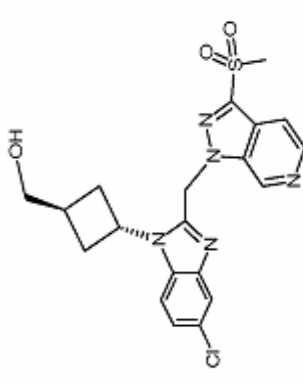
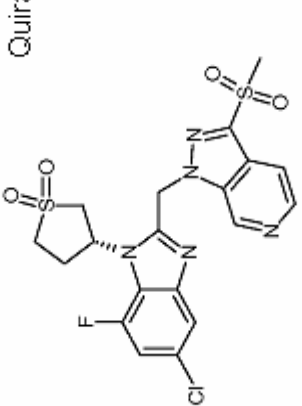
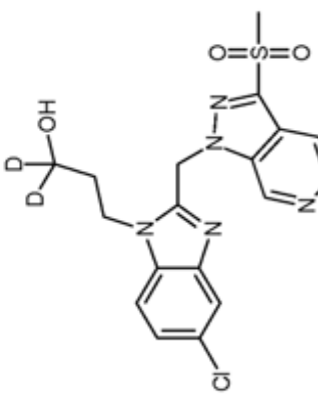
Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
6-1		1-[(3 <i>R</i>)-3-(5-Cloro-2-((3-(metilsulfoni)-1- <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-1- <i>il</i>)metil)-1- <i>H</i> -bencimidazol-1- <i>il</i>)pirrolidin-1- <i>il</i>]etanona	0,007
6-2		1-[(3 <i>R</i>)-3-(5-Cloro-2-((3-(metilsulfoni)-1- <i>H</i> -indazol-1- <i>il</i>)metil)-1- <i>H</i> -bencimidazol-1- <i>il</i>)pirrolidin-1- <i>il</i>]etanona	0,00875
6-3	 Quiral	1-[(3 <i>R</i>)-3-(5-Cloro-2-((3-(metilsulfoni)-1- <i>H</i> -indazol-1- <i>il</i>)metil)-1- <i>H</i> -bencimidazol-1- <i>il</i>)pirrolidin-1- <i>il</i>]propan-1-ona	0,00607

Ejemlo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
6-4	Quiral	1-[(3 <i>R</i>)-3-(5-Chloro-2-[(3-(4-(3,4-cyridin-1-yl)methyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4-c]pyridin-1-yl)methyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-yl)pyrrolidin-1-yl]-2-metil propan-1-ona	0,004
6-5	Quiral	1-[(3 <i>R</i>)-3-(5-Chloro-2-[(3-(4-(3,4-cyridin-1-yl)methyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4-c]pyridin-1-yl)methyl]-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-yl)pyrrolidin-1-yl]-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona	0,01298
6-6	Quiral	1-[(5-Chloro-1-[(3 <i>R</i>)-1-(4-(3,4-cyridin-1-yl)methyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4-c]pyridin-3-yl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)methyl]-3-(4-(3,4-cyridin-1-yl)methyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4-c]pyridina	0,003

Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
6-7	Quiral 	2-[(3 <i>R</i>)-3-(5-Chloro-2-[(3-(<i>N</i> -methylsulfonyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]píridin-1-íl)methyl]-1 <i>H</i> -bencimidazol-1-íl)pirrolidin-1-íl]etanol	0,00368
7		4-(5-Chloro-2-[(3-(<i>N</i> -methylsulfonyl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>c</i>]píridin-1-íl)methyl]-1 <i>H</i> -bencimidazol-1-íl)pirrolidin-2-ona	0,00843

Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
8		1-((5-Cloro-1-(2-oxa-5-azaespiro[3,4]oct-7-yl)-1H-benzimidazol-2-yl)metil)-3-(metanosulfonil)-1H-piridina	0,01939
9-1		1-((5-Cloro-1-[2-(metilsulfonil)etil]-1H-indol-2-yl)metil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina	0,00371
9-2		1-((5-Cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-indol-2-yl)metil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina	0,00812

Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
9-3		1-((5-cloro-7-fluoro-1-[2-(metilsulfoni)etil]-1 <i>H</i> -indol-2-il)metil)-3-(metilsulfoni)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-c]piridina	0,00721
10-1		1-[2-(5-cloro-2-((3-(metilsulfoni)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)metil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)etil]pirrolidin-3-ol	0,006
10-2		1-[2-(5-cloro-2-((3-(metilsulfoni)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)metil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)etil]piperidin-4-ol	0,0035

Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
11		[trans-3-(5-cloro-2-((3-(metilsulfoni)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-1- <i>il</i>)metil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-1- <i>il</i>)ciclobutil]metanol	0,003
12	 Quiral	1-((5-cloro-1-(3 <i>R</i>)-1,1-dioxidotetrahidrofien-3- <i>il</i>)-7-fluoro-1 <i>H</i> -bencimidazol-2- <i>il</i>)metil)-3-(metilsulfoni)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridina	0,002
13		3-(5-cloro-2-((3-(metilsulfoni)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-1- <i>il</i>)metil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-1- <i>il</i>)(1,1- ² H ₃)propan-1-ol	0,003

Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
14		4-(5-cloro-2-{{3-(metilsulfoni)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-1-il}metil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il)-1,1,1-trifluoro-2-metilbutan-2-ol	0,0028
15-1	Quiral	1-{{(1 <i>R</i>)-1-[5-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]etil}-3-(metilsulfoni)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridina	0,227

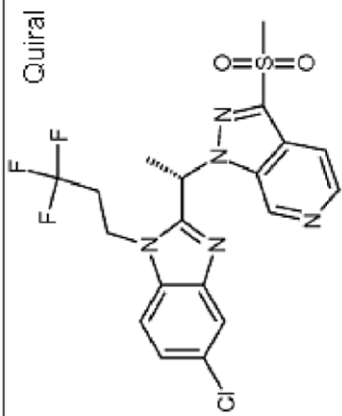
Ejemplo N.º	Estructura	Nombre	CPE Largo CE50 (µM)
15-2	 Quiral	1-1-((1S)-1-[5-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-2-il]etil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina	0,068

Tabla 2: Datos de RMN y MS de compuestos en particular

Ejemplo N.º	Datos de RMN ^1H	MW
1-1	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,21 (s, 1H), 7,84-7,86 (m, 1H), 7,50-7,67 (m, 3H), 7,17-7,32 (m, 4H), 6,00 (s, 2H), 4,80 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,69 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,09 (s, 3H)	MS obsd. (ESI^+) [[M+H] $^+$]: 432,1
1-2	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,29 (s, 1H), 7,80-7,86 (m, 1H), 7,65-7,73 (m, 3H), 7,26-7,34 (m, 3H), 5,92 (s, 2H), 4,86 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,73 (a, 3H), 3,19 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,08 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H)	MS obsd. (ESI^+) [[M+H] $^+$]: 480,1
1-3	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,22 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,63-7,56 (m, 3H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,14-7,13 (m, 1H), 5,98 (s, 2H), 4,57 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,20 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,17 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H)	MS obsd. (ESI^+) [[M+H] $^+$]: 498,1
1-4	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,47 (s, 2H), 8,28 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 5,96 (s, 2H), 4,57 (t, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,26 (t, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,23 (m, 2H)	MS obsd. (ESI^+) [[M+H] $^+$]: 481,1
1-5	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,14 (s, 1H), 7,77-7,24 (m, 7H), 5,93 (s, 2H), 4,50-4,49 (m, 2H), 3,25-3,06 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,06-2,04 (m, 2H), 1,33-1,28 (m, 3H)	MS obsd. (ESI^+) [[M+H] $^+$]: 495,1
1-6	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,10 (s, 1H), 7,89-7,29 (m, 7H), 5,91 (s, 2H), 4,47-4,44 (m, 2H), 3,35 (s, 1H), 3,05-3,02 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,36-1,17 (m, 6H)	MS obsd. (ESI^+) [[M+H] $^+$]: 509,1
1-7	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,01 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,41-7,32 (m, 4H), 5,81 (s, 2H), 4,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,82-2,79 (m, 5H), 2,67 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,37-1,36 (m, 2H), 1,07-1,05 (m, 2H)	MS obsd. (ESI^+) [[M+H] $^+$]: 507,1
1-8	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,61 (t, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,53 (t, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,21 (t, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,10 (m, 2H)	MS obsd. (ESI^+) [[M+H] $^+$]: 481,1
1-9	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,61 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,43 (t, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 6,29 (s, 2 H), 4,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 3,50 (m, 1 H), 3,24 (t, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,16 (m, 2 H), 1,22 (d, $J = 6,5$ Hz, 6 H)	MS obsd. (ESI^+) [[M+H] $^+$]: 509,1
1-10	RMN ^1H (400 MHz, $\text{MeOD}+\text{CDCl}_3$) δ ppm 8,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,65-7,56 (m, 2 H), 7,42 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 6,13 (s, 2 H), 4,60 (t, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 3,41-3,39 (m, 2 H), 3,22 (t, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 2,05 (m, 2 H), 1,32 (d, $J = 7,5$ Hz, 3 H)	MS obsd. (ESI^+) [[M+H] $^+$]: 495,1
1-11	RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 9,33 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,24 (s, 2H), 4,53 (t, 2H), 3,23 (t, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,16 (t, 3H)	MS obsd. (ESI^+) [[M+H] $^+$]: 482,1
1-12	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,12 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,44 (m, 1H), 7,37 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6,23 (s, 2H), 4,99 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,35 (t, 3H), 3,06 (s, 3H)	MS obsd. (ESI^+) [[M+H] $^+$]: 466,1
1-13	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,07 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,63 (m, 3H), 7,44 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6,24 (s, 2H), 5,00 (t, 3H), 3,85 (t, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 1,33 (m, 6H)	MS obsd. (ESI^+) [[M+H] $^+$]: 495,1
2-1	RMN ^1H (CD_3OD) δ ppm 9,55 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 7,66 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,39 (s, 2H), 6,01 (c, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,87 (c, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,66 (c, $J = 4,2$ Hz, 1H), 3,55 (c, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,36 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 2,73 (c, $J = 6,4$ Hz, 1H)	MS obsd. (ESI^+) [[M+H] $^+$]: 480,1
2-2	RMN ^1H (DMSO- d_6) δ ppm 8,02-7,98 (dd, $J = 10$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,43 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,36 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 6,4$ Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 5,86 (m, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,83 (dd, $J = 8$ Hz, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 2,68 (m, 2H)	MS obsd. (ESI^+) [[M+H] $^+$]: 479,1
2-3	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,08 (d, $J = 8,84$ Hz, 1 H), 8,01 (d, $J = 8,34$ Hz, 1 H), 7,93 (d, $J = 8,59$ Hz, 1 H), 7,72 (d, $J = 2,02$ Hz, 1 H), 7,55 - 7,66 (m, 1 H), 7,41 (dd, $J = 8,72$, 2,15 Hz, 2 H), 6,23 (s, 2 H), 5,95 - 6,10 (m, 1 H), 5,09 - 5,20 (m, 2 H), 4,98 - 5,08 (m, 2 H), 3,36 (s, 3 H)	MS obsd. (ESI^+) [[M+H] $^+$]: 417,1
2-4	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,46 (s, 1H), 8,49 (dd, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,24 (dd, $J = 2$ Hz, 1H), 6,49 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,93-3,00 (m, 1H), 2,55-2,67 (m, 3H), 1,98 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 1,23 (s, 1H)	MS obsd. (ESI^+) [[M+H] $^+$]: 459,1

ES 2 600 318 T3

Ejemplo N.º	Datos de RMN ¹ H	MW
2-5	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,40 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 5,77 Hz, 1 H), 8,07 (dd, J = 5,77, 1,25 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 8,78 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 7,29 - 7,38 (m, 1 H), 6,27 - 6,37 (m, 2 H), 4,77 (dd, J = 7,78, 6,53 Hz, 2 H), 4,56 (t, J = 6,27 Hz, 2 H), 3,35 (s, 3 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 418,0
2-6	RMN ¹ H (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,72 - 8,90 (m, 2 H), 8,56 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 8,43 (ddd, J = 8,46, 7,07, 1,14 Hz, 1 H), 8,24 (ddd, J = 8,08, 7,07, 0,76 Hz, 1 H), 8,07 (dd, J = 8,84, 2,02 Hz, 1 H), 7,15 (s, 2 H), 5,74 (s, 1 H), 4,82 (dd, J = 11,37, 4,04 Hz, 2 H), 4,27 (t, J = 11,12 Hz, 2 H), 4,17 (s, 3 H), 3,15 (dd, J = 12,25, 4,42 Hz, 2 H), 2,47 (dd, J = 12,13, 2,78 Hz, 2 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 445,1
2-7	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,43 - 9,55 (m, 1 H), 8,44 - 8,60 (m, 1 H), 7,89 - 8,04 (m, 1 H), 7,73 - 7,85 (m, 1 H), 7,63 - 7,73 (m, 1 H), 7,21 - 7,35 (m, 1 H), 6,51 (s, 2 H), 4,86 - 5,01 (m, 1 H), 3,98 - 4,16 (m, 2 H), 3,46 - 3,61 (m, 2 H), 3,40 (s, 2 H), 3,18 (s, 3 H), 2,28 - 2,42 (m, 2 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 446,1
2-8	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,04 - 8,18 (m, 1 H), 7,86 - 7,95 (m, 1 H), 7,76 - 7,84 (m, 1 H), 7,56 - 7,70 (m, 2 H), 7,38 - 7,50 (m, 1 H), 7,26 - 7,37 (m, 1 H), 6,09 - 6,30 (m, 2 H), 5,64 - 5,79 (m, 2 H), 4,32 - 4,42 (m, 1 H), 4,13 - 4,21 (m, 1 H), 3,97 - 4,06 (m, 1 H), 3,70 - 3,83 (m, 1 H), 3,32 (s, 3 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 431,0
2-9	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,58 (s, 2 H), 8,06 - 8,13 (m, 1 H), 7,88 - 7,96 (m, 1 H), 7,67 - 7,73 (m, 1 H), 7,57 - 7,66 (m, 2 H), 7,39 - 7,49 (m, 1 H), 7,27 - 7,39 (m, 1 H), 6,13 - 6,27 (m, 2 H), 5,60 - 5,74 (m, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 2,64 - 2,84 (m, 2 H), 2,41 - 2,54 (m, 2 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 465,1
2-10	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,35 - 9,45 (m, 1 H), 8,56 (d, J = 5,81 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 5,81 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 6,13 (s, 2 H), 5,40 - 5,61 (m, 1 H), 3,31 (s, 3 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 466,1
2-11	RMN ¹ H (CD ₃ OD) δ ppm 9,58 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,80 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, J ₁ = 7,2 Hz, J ₂ = 1,6 Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 4,81 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,40 (c, 2H), 2,15 (d, 1H), 1,90 (d, 2H), 1,60 (c, 2H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 460
2-12	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,17 (dd, J = 1,52, 0,76 Hz, 1 H), 8,09 - 8,15 (m, 2 H), 7,90 (dd, J = 7,07, 0,76 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J = 8,84, 2,02 Hz, 1 H), 6,24 - 6,28 (m, 2 H), 5,04 - 5,15 (m, 1 H), 4,27 - 4,35 (m, 1 H), 3,42 (s, 3 H), 2,39 - 2,48 (m, 1 H), 2,27 - 2,38 (m, 1 H), 1,93 - 2,05 (m, 2 H), 1,85 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 1,70 - 1,79 (m, 1 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 462,1
2-13	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,45 (s, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,66 (s, 1H), 7,35 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,37 (s, 2H), 5,65 (m, 1H, J = 7,2 Hz), 3,62 (c, 1H), 3,54-3,49 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 2,45-2,40 (m, 2H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 431,1
2-14	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,48 - 8,61 (m, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,06 - 7,25 (m, 2 H), 5,19 (s, 2 H), 3,65 - 4,24 (m, 5 H), 3,15 - 3,26 (m, 3 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 417,1
2-15	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,92 - 8,07 (m, 2 H), 7,75 - 7,88 (m, 1 H), 7,70 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,61 (ddd, J = 8,53, 7,14, 1,01 Hz, 1 H), 7,43 (ddd, J = 8,15, 7,01, 0,76 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 6,31 (s, 2 H), 4,59 - 4,73 (m, 1 H), 3,34 (s a, 5H), 2,88 - 3,16 (m, 2 H), 1,97 - 2,26 (m, 2 H), 1,52 (d, J = 9,60 Hz, 2 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 444
2-16	RMN ¹ H (CDCl ₃): δ ppm 9,38 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,48 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,26 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,13-6,02 (m, 2H), 5,69-5,50 (cc, J = 7,2 Hz, 1H), 3,95-3,88 (m, 2H), 3,82-3,71 (m, 1H), 3,64-3,49 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,46-2,30 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 5H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 473
2-17	RMN ¹ H (acetona-d ₆): δ ppm 9,50 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,49 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,47 (s, 2H), 5,97-5,84 (cc, J = 6,8 Hz, 1H), 4,23-4,01 (m, 4H), 3,67-3,57 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,86 (s, 2H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,57-2,47 (m, 1H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 489
2-18	RMN ¹ H (acetona-d ₆): δ ppm 9,36 (d, 1H), 8,34 (t, 1H), 7,80 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,69-7,49 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,33 (s, 2H), 5,85-5,71 (m, J = 6,8 Hz, 1H), 4,16-3,98 (m, 1H), 3,97-3,82 (m, 2H), 3,65-3,39 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,62-2,35 (m, 2H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 488
2-19	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9,44 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,14 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,19 (dd, J ₁ = 1,6 Hz, J ₂ = 6,8 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 5,52 (c, 1H), 3,55-3,26 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,95-2,91 (m, 1H), 2,61-2,57 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,10 (m, 1H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 513

ES 2 600 318 T3

Ejemplo N.º	Datos de RMN ¹ H	MW
2-20	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9,58 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,26 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,32 (dd, J ₁ = 1,6 Hz, J ₂ = 6,8 Hz, 1H), 6,46 (s, 2H), 5,64 (c, 1H), 3,47-3,38 (m, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,31-3,24 (m, 1H), 3,08-3,04 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,54-2,48 (m, 1H), 2,27-2,22 (m, 1H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 513
2-21	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ ppm 9,60 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,35 (s, 2H), 4,80 (t, 2H, J = 6 Hz), 3,35 (s, 3H), 2,94-2,89 (m, 2H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 458
2-22	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,40 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 5,77 Hz, 2 H), 8,05 - 8,11 (m, 1 H), 7,66 (d, J = 8,78 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 7,30 - 7,37 (m, 1 H), 4,83 (s, 2 H), 4,77 (dd, J = 7,78, 6,27 Hz, 2 H), 4,56 (t, J = 6,27 Hz, 2 H), 3,56 - 3,69 (m, 1 H), 3,33 (dt, J = 3,26, 1,63 Hz, 3 H), 2,05 (s, 2 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 431
2-23	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,45 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 5,60 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 5,60 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 7,30 - 7,37 (m, 1 H), 6,06 (s, 2H), 4,77 (dd, J = 7,20, 6,40 Hz, 2 H), 4,56 (t, J = 6,20 Hz, 2 H), 4,23 (t, J = 7,98 Hz, 2H), 3,00 - 3,08 (m, 1 H), 1,99-2,05 (m, 2 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 446
2-24	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,32 (s, 1 H), 8,53-8,51 (d J = 5,6 Hz, 1 H), 7,98-7,97 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,31-7,24 (m, 3 H), 6,05 (s, 2 H), 5,14-5,09 (m, 1 H), 4,92 (s, 2 H), 4,79 (s, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 3,01-2,96 (m, 2 H), 2,84 - 2,79 (m, 2 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 458,1
2-25	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,45 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,33 - 7,31 (m, 1 H), 7,27 - 7,24 (m, 1 H), 6,10 (s, 2 H), 4,53 - 4,49 (m, 4 H), 4,35 - 4,31 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 1,94 - 1,90 (m, 2 H), 1,44 (s, 3 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 460,1
2-26	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,48 (d, J = 5,77 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 5,77, 1,00 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 8,78 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,34 (dd, J = 8,78, 2,01 Hz, 1 H), 6,31 (s, 2 H), 5,53 - 5,41 (m, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,00 - 2,88 (m, 2 H), 2,65 (ddd, J = 9,85, 8,22, 3,01 Hz, 2 H), 1,56 (s, 3 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 446,1
2-27	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,24 (s, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 7,98 (dd, 1 H), 7,48 - 7,45 (m, 2 H), 7,23 (dd, 1 H), 6,26 (s, 2 H), 4,46 (t, 2 H), 3,48 (t, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 1,93 - 1,86 (m, 1 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 420,1
2-28	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ Cl) δ ppm 9,39 (s, 1 H), 8,54 - 8,53 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,99 - 7,97 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,76 - 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,67 - 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,25 - 7,24 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,12 (s, 2 H), 5,58 - 5,56 (m, 1 H), 4,36 - 4,32 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,15 - 4,12 (dd, J ₁ = 2,4 Hz, J ₂ = 10,8 Hz, 1 H), 3,99 - 3,97 (m, 1 H), 3,80 - 3,73 (m, 1 H), 3,28 (s, 3 H), 2,36 - 2,28 (m, 1 H), 2,04 - 1,94 (m, 1 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 432,1
2-29	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,39 (s, 1 H), 8,50 - 8,49 (m, 1 H), 8,10 - 8,08 (m, 1 H), 7,61 - 7,57 (m, 2 H), 7,36 - 7,33 (m, 1 H), 6,34 (s, 2 H), 4,58 - 4,54 (m, 2 H), 3,36 - 3,32 (m, 3 H), 1,89 - 1,85 (m, 2 H), 1,29 - 1,22 (m, 6 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 448,11
2-30	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,39 (s, 1 H), 8,50 - 8,49 (m, 1 H), 8,11 - 8,09 (m, 1 H), 7,62 - 7,60 (m, 2 H), 7,36 - 7,35 (m, 1 H), 6,33 (s, 2 H), 4,50 - 4,46 (m, 2 H), 3,60 - 3,57 (m, 2 H), 3,36 - 3,35 (m, 3 H), 1,81 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 434,1
2-31	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,43 (s, 1 H), 8,54 - 8,52 (a, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,00 - 7,98 (a, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,32 - 7,30 (s a, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,13 - 6,04 (m, 2 H), 4,23 - 4,18 (m, 2 H), 4,05 - 4,04 (s a, J = 6 Hz, 1 H), 3,79 - 3,77 (m, 1 H), 3,54 - 3,44 (m, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,67 (s, 1 H), 2,11-2,01 (m, 1 H), 1,71 - 1,66 (m, 1 H).	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 446,3
2-32	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,36 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J = 1,9, 8,9 Hz, 1 H), 6,36 (s, 2 H), 5,51 (quin, J = 8,5 Hz, 1 H), 4,55 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,05 - 2,91 (m, 2 H), 2,47 - 2,32 (m, 2 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 432,1
2-33	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,38 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,11 - 7,87 (m, 2 H), 7,64 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1 H), 6,39 (s, 2 H), 4,89 (s, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 2,86 - 2,74 (m, 2 H), 2,60 - 2,54 (m, 2 H), 1,38 (s, 3 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 446,1
2-34	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,25 (s, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,48 - 7,45 (m, 2 H), 7,21 (dd, 1 H), 6,32 (s, 2 H), 4,57 (t, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 1,91 (t, 2 H), 0,49 (t, 2 H), 0,00 (t, 2 H),	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 446,1
2-35	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,32 (s, 1 H), 8,50 - 8,48 (d, 1 H), 8,11 - 8,09 (d, 1 H), 7,63 - 7,61 (d, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,34 - 7,31 (d, 1 H), 6,43 (s, 2 H), 4,70 - 4,68 (t, 2 H), 3,88 - 3,85 (t, 2 H), 3,65 - 3,63 (t, 2 H), 3,52 - 3,50 (t, 2 H), 3,37 (s, 3 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 450,1

ES 2 600 318 T3

Ejemplo N.º	Datos de RMN ¹ H	MW
2-36	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm 9,42 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 1,2, 5,7 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 8,8, 1 H) Hz, 7,25 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1 H), 6,46 (s, 2 H), 5,40 - 5,34 (m, 1 H), 4,82 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 4,45 - 4,40 (m, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 2,29 - 2,08 (m, 3 H), 2,05 - 2,00 (m, 1 H), 1,99 - 1,93 (m, 1 H), 1,70 - 1,59 (m, 1 H),	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 446,1
2-37	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,41 (s, 1 H), 8,57 - 8,51 (m, 1 H), 8,02 - 7,96 (m, 2 H), 7,80 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,43 - 7,36 (m, 1 H), 7,27 - 7,24 (m, 1 H), 6,13 (s, 2 H), 4,77 - 4,67 (m, 1 H), 3,31 (s, 3 H), 2,35 - 2,18 (m, 2 H), 1,96 - 1,74 (m, 4 H), 1,59 - 1,51 (m, 2 H), 1,49 - 1,46 (m, 3 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 474,1
2-38	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,38 (s a, 1 H), 8,46 (s a, 1 H), 8,01 - 7,86 (m, 1 H), 7,77 - 7,64 (m, 1 H), 7,30 - 7,19 (m, 2 H), 6,09 (s a, 2 H), 4,26 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 3,39 - 3,20 (m, 3 H), 1,73 - 1,50 (m, 2 H), 1,46 - 1,31 (m, 2 H), 1,11 (s a, 6 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 462,1
2-39	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm 9,37 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 1,1, 5,7 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1 H), 6,37 (s, 2 H), 5,24 - 5,20 (m, 1 H), 4,46 (s, 1 H), 3,44 (s, 3 H), 2,76 - 2,68 (m, 2 H), 2,57 - 2,50 (m, 2 H), 1,14 (s, 6 H),	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 474,1
2-40	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,22 (s, 1 H), 8,37 (d, 1 H), 7,97 (dd, 1 H), 7,49 - 7,46 (m, 2 H), 7,22 (dd, 1 H), 6,28 (s, 2 H), 4,44 (t, 2 H), 3,57 (t, 4 H), 3,24 (s, 3 H), 2,61 (t, 2 H), 2,41 (t, 4 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 475,1
2-41	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm 9,63 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,17 - 8,02 (m, 1 H), 7,99 - 7,92 (m, 1 H), 7,66 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,54 - 7,16 (m, 2 H), 6,50 (s, 2 H), 5,44 (quin, J = 8,7 Hz, 1 H), 3,46 (s, 3 H), 3,34 (d, J = 10,3 Hz, 1 H), 3,13 - 3,05 (m, 2 H), 2,76 (t, J = 9,9 Hz, 2 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 460,1
2-42	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm 9,43 (s, 1 H), 8,51 - 8,50 (d, 1 H), 7,97 - 7,95 (d, 1 H), 7,70 - 7,65 (m, 2 H), 7,34 - 7,32 (d, 1 H), 6,54 - 6,52 (d, 1 H), 6,41 (s, 2 H), 4,57 - 4,53 (s, 2 H), 4,09 - 4,07 (s, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 2,04 (s, 2 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 488,1
2-43	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm 9,44 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 8,51 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 1,1, 5,7 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1 H), 6,46 (s, 2 H), 5,28 - 5,24 (m, 1 H), 4,91 (s, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 2,42 - 2,30 (m, 1 H), 2,20 - 2,12 (m, 2 H), 1,98 - 1,86 (m, 2 H), 1,84 - 1,78 (m, 1 H), 1,33 (s, 3 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 460,1
2-44	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,27 (s, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 6,24 (s, 2 H), 5,73 - 5,44 (td, 1 H), 4,53 (t, 2 H), 3,60 - 3,57 (m, 1 H), 3,21 (s, 3 H), 2,00 - 1,77 (m, 2 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 470,1
2-45	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm 9,41 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J = 1,2, 8,8 Hz, 1 H), 6,45 (s, 2 H), 5,39 - 5,30 (m, 2 H), 4,99 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 4,05 - 4,02 (m, 2 H), 3,43 (s, 3 H), 2,53 - 2,30 (m, 2 H), 1,87 - 1,84 (m, 2 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 462,1
2-46	RMN ¹ H (DMSO-αy δ ppm 9,40 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 1,3, 5,8 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,26 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 5,43 (quin, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,35 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 5,16 (s, 1 H), 4,10 (c, J = 5,3 Hz, 1 H), 3,43 (s, 3 H), 3,17 (d, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,05 (d, J = 2,8 Hz, 2 H), 2,22 (dt, J = 2,9, 9,0 Hz, 2 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 462,1
3-1	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,09 (dt, J = 8,34, 1,01 Hz, 1 H), 8,04 (dd, J = 2,78, 0,51 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,62 - 7,68 (m, 1 H), 7,45 - 7,54 (m, 2 H), 7,38 (ddd, J = 8,15, 7,01, 0,76 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,04 - 7,11 (m, 1 H), 6,94 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 5,91 (s, 2 H), 3,22 (s, 3 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 471
3-2	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,31 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 8,15 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J = 1,2, 3,6 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 7,32 (dd, 1 H, J = 1,6, 6,6 Hz), 7,17 (m, 1 H), 6,98 (d, 1 H, J = 6,6 Hz), 5,98 (s, 2 H), 3,24 (s, 3 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 457
3-3	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,00 - 9,07 (m, 1 H), 8,52 - 8,55 (m, 1 H), 8,23 - 8,31 (m, 1 H), 8,10 (dd, J = 7,07, 1,52 Hz, 1 H), 7,80 - 7,87 (m, 2 H), 7,45 (dd, J = 8,84, 2,78 Hz, 1 H), 7,30 - 7,37 (m, 1 H), 7,21 - 7,28 (m, 1 H), 6,09 (s, 2 H), 3,40 (s, 3 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 473,1
3-4	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,08 (dd, J = 8,34, 2,02 Hz, 1 H), 7,82 - 7,88 (m, 2 H), 7,60 (dt, J = 8,59, 0,76 Hz, 1 H), 7,43 - 7,51 (m, 1 H), 7,32 - 7,40 (m, 1 H), 7,23 - 7,30 (m, 1 H), 7,19 (dd, J = 8,84, 2,78 Hz, 1 H), 6,90 - 6,97 (m, 1 H), 6,80 (dd, J = 8,72, 0,63 Hz, 1 H), 5,91 (s, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 3,20 (s, 3 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H)+] 468

ES 2 600 318 T3

Ejemplo N.º	Datos de RMN ¹ H	MW
3-5	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,59 - 8,63 (m, 1 H), 8,01 (dd, J = 8,53, 2,76 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 8,28 Hz, 1 H), 7,82 - 7,87 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 8,53 Hz, 1 H), 7,62 (dd, J = 8,41, 0,63 Hz, 1 H), 7,51 - 7,58 (m, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,16, 0,88 Hz, 1 H), 7,29 - 7,34 (m, 1 H), 7,22 - 7,27 (m, 1 H), 6,16 (s, 2 H), 3,30 - 3,34 (m, 3 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 472
4-1	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,13 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,53 (td, J = 7,77, 0,88 Hz, 1 H), 7,39 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 7,22 - 7,34 (m, 2 H), 6,01 (s, 2 H), 4,37 (d, J = 16,17 Hz, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,07 - 2,25 (m, 2 H), 1,62 - 1,74 (m, 2 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 471
4-2	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,25 (s, 1 H), 8,22 (dd, J = 5,20, 0,76, 1 H), 8,10 (d, J = 5,20 Hz, 1 H), 7,60 (m, 2 H), 7,35 (dd, J = 7,20, 1,60 Hz, 1 H), 6,20 (s, 2 H), 4,53 (m, 2 H), 3,32 (s, 3H), 2,37 (m, 2 H), 2,06 (m, 2 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 488
4-3	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,46 (s, 1H), 8,55 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,34 (d, J = 7,2, 1H Hz), 6,08 (s, 2H), 4,38 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,23-2,18 (m, 2H), 1,80 (c, J = 6 Hz, 2H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 472,1
5-1	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,41 (s, 1H), 8,50 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,23 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,34 (s, 2H), 4,85 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,96-2,91 (m, 2H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 476,1
5-2	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,68 (s, 1H), 8,59 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,35 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,22 (dd, J ₁ = 2,0 Hz, J ₂ = 9,6 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,64 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,10 (m, 2H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 490
6-1	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,48 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 8,49 (t, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 7,69 - 7,56 (m, 2 H), 7,33 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,38 (s, 2 H), 5,83 - 5,70 (m, 1 H), 4,19 - 4,04 (m, 1 H), 4,02 - 3,92 (m, 2 H), 3,77 - 3,54 (m, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 2,74 - 2,68 (m, 1 H), 2,48 - 2,45 (m, 1 H), 2,18 - 2,13 (d, 3 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 473,1
6-2	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,08 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,97 - 7,91 (dd, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,67 - 7,55 (m, 3 H), 7,45 - 7,41 (m, 1 H), 7,34 - 7,30 (m, 1 H), 6,26 - 6,17 (m, 2 H), 5,84 - 5,72 (m, 1 H), 4,12 - 3,99 (t, J = 8 Hz, 1 H), 3,72 - 3,54 (m, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 2,67 - 2,60 (m, 1 H), 2,37 - 2,31 (m, 1 H), 2,16 - 2,11 (s, 3 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 472,1
6-3	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,05 (s, 1 H), 7,94 - 7,88 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,67 - 7,54 (m, 3 H), 7,41 - 7,37 (m, 1 H), 7,32 - 7,28 (m, 1 H), 6,28 - 6,19 (m, 2 H), 5,85 - 5,71 (m, 1 H), 4,12 - 3,90 (m, 3 H), 3,68 - 3,54 (m, 1 H), 3,29 - 3,28 (s, 3 H), 2,66 - 2,59 (m, 1 H), 2,49 - 2,34 (m, 3 H), 1,18 - 1,11 (m, 3 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 486,1
6-4	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,44 (s, 1 H), 8,43 (t, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,62 - 7,46 (m, 2 H), 7,27 - 7,21 (m, 1 H), 6,38 (s, 2 H), 5,80 - 5,67 (m, 1 H), 4,27 - 4,14 (m, 3 H), 3,79 - 3,52 (m, 1 H), 2,92 - 2,75 (m, 1 H), 2,70 - 2,64 (m, 1 H), 2,48 - 2,43 (m, 1 H), 3,31 (s, 3 H), 1,19 - 1,10 (m, 6 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 501,1
6-5	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,45 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J ₁ = 1,6 Hz, J ₂ = 5,6 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,64 - 7,49 (m, 1 H), 7,28 (dd, J ₁ = 2,0 Hz, J ₂ = 8,8 Hz, 1 H), 6,49 (s, 2 H), 5,50 - 5,22 (m, 2 H), 4,37 - 3,77 (m, 3 H), 3,40 (s, 3 H), 2,43 - 2,27 (m, 2 H), 1,39 (d, 6 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 517,1
6-6	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,46 (s, 1 H), 8,51 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,97 - 7,95 (dd, J ₁ = 1,2 Hz, J ₂ = 5,6 Hz, 1 H), 7,75 - 7,70 (m, 2 H), 7,33 - 7,31 (dd, J ₁ = 2 Hz, J ₂ = 8,8 Hz, 1 H), 6,49 (s, 2 H), 5,58 (c, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,84 (c, J = 8,4 Hz, 1 H), 3,71 - 3,65 (m, 1 H), 3,62 - 3,58 (m, 1 H), 3,51 (s, 3 H), 3,42 - 3,36 (m, 1 H), 3,07 (s, 3 H), 2,47 (m, 1 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 509,0
6-7	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,40 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,07 (dd, J ₁ = 1,6 Hz, J ₂ = 6,8 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J ₁ = 2,0 Hz, J ₂ = 8,8 Hz, 1 H), 6,40 (m, 2 H), 5,54 (c, J = 3,2 Hz, 1 H), 3,74 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 2,87 - 2,76 (m, 2 H), 2,70 (m, 1 H), 2,54 - 2,50 (m, 1 H), 2,40 (m, 1 H), 2,19 (m, 1 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 475,1
7	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,35 (s, 1 H), 8,39 (m, 1 H), 7,97-7,95 (m, 1 H), 7,76-7,55 (m, 1 H), 7,40- 7,38 (m, 1 H), 7,26-7,23 (m, 1 H), 6,25 (s, 2 H), 5,92-5,84 (m, 1 H), 4,02-3,40 (m, 1 H), 3,65-3,61 (m, 1 H), 3,22-3,16 (m, 3 H), 3,02-2,95 (m, 1 H), 2,71-2,65 (m, 1 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 445,1
8	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,40 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 5,77 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 5,27 Hz, 1 H), 7,83 - 7,71 (m, 2 H), 7,25 (dd, J = 8,78, 1,76 Hz, 1 H), 6,14 (s, 2 H), 5,52 - 5,40 (m, 1 H), 4,83 (dd, J = 10,92, 6,65 Hz, 2 H), 4,76 (d, J = 6,78 Hz, 1 H), 4,63 (d, J = 6,27 Hz, 1 H), 3,49 - 3,40 (m, 1 H), 3,34 (d, J = 4,27 Hz, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 2,49 (dd, J = 13,43, 9,16 Hz, 1 H), 2,32 - 2,20 (m, 2 H),	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 473,1

Ejemplo N.º	Datos de RMN ¹ H	MW
9-1	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ + CD ₃ OD) δ ppm 9,74 (s, 1 H), 8,58 - 8,57 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 8,43 - 8,41 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,50 - 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,26 - 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 6,35 (s, 2 H), 4,86 - 4,83 (t, 2 H), 3,68 - 3,65 (t, 2 H), 3,43 (s, 3 H), 3,35 (s, 3 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 467,1
9-2	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ + CD ₃ OD) δ ppm 9,75 (s, 1 H), 8,59 - 8,57 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 8,47 - 8,45 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,45 - 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,27 - 7,25 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 6,30 (s, 2 H), 4,54 - 4,50 (t, 2 H), 3,47 (s, 3 H), 3,24 - 3,20 (t, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 2,11 - 2,01 (t, 2 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 481,1
9-3	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm 9,52 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 1,2, 5,6 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J = 2,0 Hz, 12,4 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,33 (s, 2 H), 4,82 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,70 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,44 (s, 3 H), 3,06 (s, 3 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 485,1
10-1	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,23 (s, 1 H), 8,36 (d, 1 H), 7,98 - 7,96 (d, 1 H), 7,49 - 7,45 (m, 2 H), 7,23 - 7,21 (t, 1 H), 6,30 - 6,28 (t, 2 H), 4,47 - 4,44 (t, 2 H), 4,24 (s, 1 H), 3,25 - 3,20 (s, 3 H), 2,84 - 2,76 (m, 3 H), 2,45 - 2,43 (m, 2 H), 2,63 - 2,59 (m, 1 H), 1,18 - 1,14 (m, 2 H),	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 475,1
10-2	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,60 - 9,55 (m, 1 H), 8,53 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,12 - 8,07 (m, 1 H), 7,69 - 7,67 (m, 2 H), 7,44 - 7,40 (m, 1 H), 6,40 - 6,26 (m, 2 H), 5,43 - 5,31 (m, 1 H), 5,03 - 4,96 (m, 3 H), 3,71 - 3,57 (m, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 2,29 - 2,11 (m, 3 H), 2,11 - 1,99 (m, 1 H), 1,68 - 1,58 (m, 1 H), 1,35 (m, 4 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 489,1
11	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm 9,39 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,94 (dd, J = 1,0, 5,7 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 2,0, 8,7 Hz, 1 H), 6,40 (s, 2 H), 5,34 - 5,30 (m, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 3,61 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 3,42 (s, 3 H), 2,89 - 2,85 (m, 2 H), 2,62 - 2,53 (m, 1 H), 2,36 - 2,32 (m, 2 H),	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 446,1
12	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm 9,47 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J = 1,3, 5,8 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,43 (dd, J = 1,8, 11,5 Hz, 1 H), 6,62 - 6,51 (m, 2 H), 5,83 - 5,69 (m, 1 H), 3,98 - 3,86 (m, 1 H), 3,67 - 3,57 (m, 1 H), 3,54 - 3,44 (m, 1 H), 3,43 (s, 3 H), 3,39 - 3,33 (m, 1 H), 2,85 - 2,74 (m, 1 H), 2,66 - 2,54 (m, 1 H),	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 498,0
13	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) δ ppm 9,41 (s, 1 H), 8,51 - 8,50 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7,97 - 7,96 (dd, J ₁ = 6 Hz, J ₂ = 1,2 Hz, 1 H), 7,67 - 7,64 (m, 2 H), 7,31 - 7,29 (dd, J ₁ = 8,4 Hz, J ₂ = 2 Hz, 1 H), 6,41 (s, 2 H), 4,76 (s, 1 H), 4,48 - 4,44 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,42 (s, 3 H), 1,87 - 1,84 (t, J = 6,8 Hz, 2 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 422,1
14	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,27 (s, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 6,23 (s, 2 H), 4,59 - 4,44 (m, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 2,06 - 1,86 (m, 2 H), 1,35 (s, 3 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 502,1
15-1	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,42 - 9,24 (m, 1 H), 8,54 - 8,38 (m, 1 H), 8,08 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 1,9, 8,7 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,65 - 4,37 (m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 2,83 - 2,61 (m, 1 H), 2,26 (d, J = 6,8 Hz, 4 H)	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 472,1
15-2	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 9,63 - 9,45 (m, 1 H), 8,61 - 8,46 (m, 1 H), 8,33 - 8,16 (m, 1 H), 7,78 - 7,72 (m, 1 H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,45 - 7,31 (m, 1 H), 6,84 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,68 - 4,47 (m, 2 H), 3,41 - 3,35 (m, 3 H), 2,88 - 2,34 (m, 2 H),	MS obsd. (ESI ⁺) [(M+H) ⁺] 472,1
	2,29 (d, J = 7,0 Hz, 3 H)	

Los compuestos más particulares de fórmula I incluyen los siguientes:

- 5 1-[[5-cloro-1-(pirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
1-[[5-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
1-[[5-cloro-1-(oxetan-3-il)etil]-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
1-[[5-cloro-1-[2-(oxetan-3-il)etil]-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
1-[[5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
10 1-[[5-cloro-7-fluoro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
1-[[5-cloro-1-(3-metanosulfonil-propil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-metanosulfonil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
1-[[5-cloro-1-((R)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-metanosulfonil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
1-[[5-cloro-1-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-metanosulfonil-1H-indazol;
4-[[5-cloro-2-(3-metanosulfonil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)etil]-bencimidazol-1-il]-piperidin-2-ona;
15 1-[[5-cloro-1-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-metanosulfonil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
1-[[5-cloro-1-(3,3-difluoro-ciclopentil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-metanosulfonil-1H-indazol;
4-[[5-cloro-2-(3-metanosulfonil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)etil]-bencimidazol-1-il]-ciclohexanol;

1-[[5-Cloro-1-(2-oxaespíro[3,3]hept-6-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina;
 1-({5-Cloro-1-[2-(3-metiloxetan-3-il)etil]-1*H*-bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina;
trans-3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il)-1-metilciclobutanol;
 3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il)propan-1-ol;
 1-[[5-Cloro-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina;
 4-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il)-2-metilbutan-2-ol;
 4-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il)butan-1-ol;
 1-[[5-Cloro-1-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina;
trans-3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il)ciclobutanol;
cis-3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il)-1-metilciclobutanol;
 1-[2-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il)etil]ciclopropanol;
trans-3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il)ciclopentanol;
cis-4-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il)-1-metilciclohexanol;
 5-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il)-2-metilpentan-2-ol;
 2-[*trans*-3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il)ciclobutil]propan-2-ol;
 ácido
trans-3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il)ciclobutano-carboxílico;
 4-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol;
 4-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il)-1,1-difluorobutan-2-ol;
 1-[5-Cloro-1-(6-fluoro-piridin-3-il)-1*H*-bencimidazol-2-ilmetil]-3-metanosulfonil-1*H*-indazol;
 1-[5-Cloro-7-fluoro-1-(4,4,4-trifluoro-butyl)-1*H*-bencimidazol-2-ilmetil]-3-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina;
 1-[(3*R*)-3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il]pirrolidin-1-il]etanona;
 1-[3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-indazol-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il]pirrolidin-1-il]etanona;
 1-[(3*R*)-3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-indazol-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il]pirrolidin-1-il]propan-1-ona;
 1-[(3*R*)-3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il]pirrolidin-1-il]-2-metilpropan-1-ona;
 1-({5-Cloro-1-[(3*R*)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]-1*H*-bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina;
 2-[(3*R*)-3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il]pirrolidin-1-il]etanol;
 4-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il]pirrolidin-2-ona;
 1-[[5-Cloro-1-(2-oxa-5-azaespíro[3,4]oct-7-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina;
 1-({5-Cloro-1-[2-(metilsulfonil)etil]-1*H*-indol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina;
 1-({5-Cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1*H*-indol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina;
 1-({5-Cloro-7-fluoro-1-[2-(metilsulfonil)etil]-1*H*-indol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina;
 1-[2-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il]etil]pirrolidin-3-ol;
 1-[2-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il]etil]piperidin-4-ol;
 [*trans*-3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il)ciclobutil]metanol;
 1-({5-Cloro-1-[(3*R*)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]-7-fluoro-1*H*-bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina; y
 3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il)(1,1-²H₂)propan-1-ol.

Es más probable que el compuesto con farmacocinética favorable sea eficaz y seguro. Para un fármaco es muy importante que tenga una eliminación moderada o baja y una semivida larga, y a menudo esto conduce a una buena oral biodisponibilidad oral y exposición elevada en la exposición sistémica. La reducción del tiempo de eliminación y el aumento del tiempo de semivida de un compuesto o fármaco podría reducir la dosis diaria necesaria para su eficacia y por lo tanto podría proporcionar una eficacia y perfil de seguridad mejores. A partir de los ejemplos que siguen a continuación, se encontró una buena formación de perfiles de SDPK de la presente invención: buena exposición a dosis baja, t 1/2 más larga (más de 1 h), eliminación de baja a moderada y buena biodisponibilidad (véase la Tabla 3).

La PK de dosis individual en ratón ICR macho se realizó para evaluar sus propiedades farmacocinéticas. Dos grupos de animales se dosificaron a través de cualquiera de bolo intravenoso (IV) o sonda oral (PO) del respectivo compuesto. Los animales para administración oral se mantuvieron en ayunas durante una noche antes de la dosificación y se continuó con la alimentación 4 horas después de la dosis. Las muestras de sangre (aproximadamente 400 µl) se recogieron a través de punción cardíaca después de eutanasia con inhalación de dióxido de carbono a 2 min, 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, y 24 h después de la dosis para el grupo IV, y a 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, y 24 h después de la dosis para el grupo PO. Las muestras de sangre se colocaron en tubos que contenían heparina sódica y se centrifugaron a 8000 rpm durante 6 minutos a 4 °C para separar el plasma de las muestras.

Después de la centrifugación, el plasma resultante se transfirió a tubos limpios para bioanálisis en LC/MS/MS. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon usando un módulo no compartimental de WinNonlin® Professional 5.2.

Tabla 3. Parámetros Farmacocinéticos Seleccionados de los Compuestos en Ratones ICR Macho Después de Administración Intravenosa y Oral

Ejemplo 2-21	AUC _(0-t)	t _{1/2}	CLz	F
	mg/l*h	h	ml/min/kg	%
IV (1,65 mg/Kg)	2590	2,82	10,6	NA*
PO (8,27 mg/kg)	4800	3,16	NA*	37,1
Ejemplo 2-22	AUC _(0-t)	t _{1/2}	CLz	F
	mg/l*h	h	ml/min/kg	%
IV (1 mg/kg)	976	1,55	16,9	NA*
PO (12,2 mg/kg)	2430	2,45	NA	23,8
Ejemplo 4-3	AUC _(0-t)	t _{1/2}	CLz	F
	mg/l*h	h	ml/min/kg	%
IV (2 mg/kg)	760	1,26	43,4	NA*
PO (6 mg/kg)	1050	0,831	NA*	46,0

En la Tabla 3 mencionada anteriormente, las abreviaturas tienen los siguientes significados:

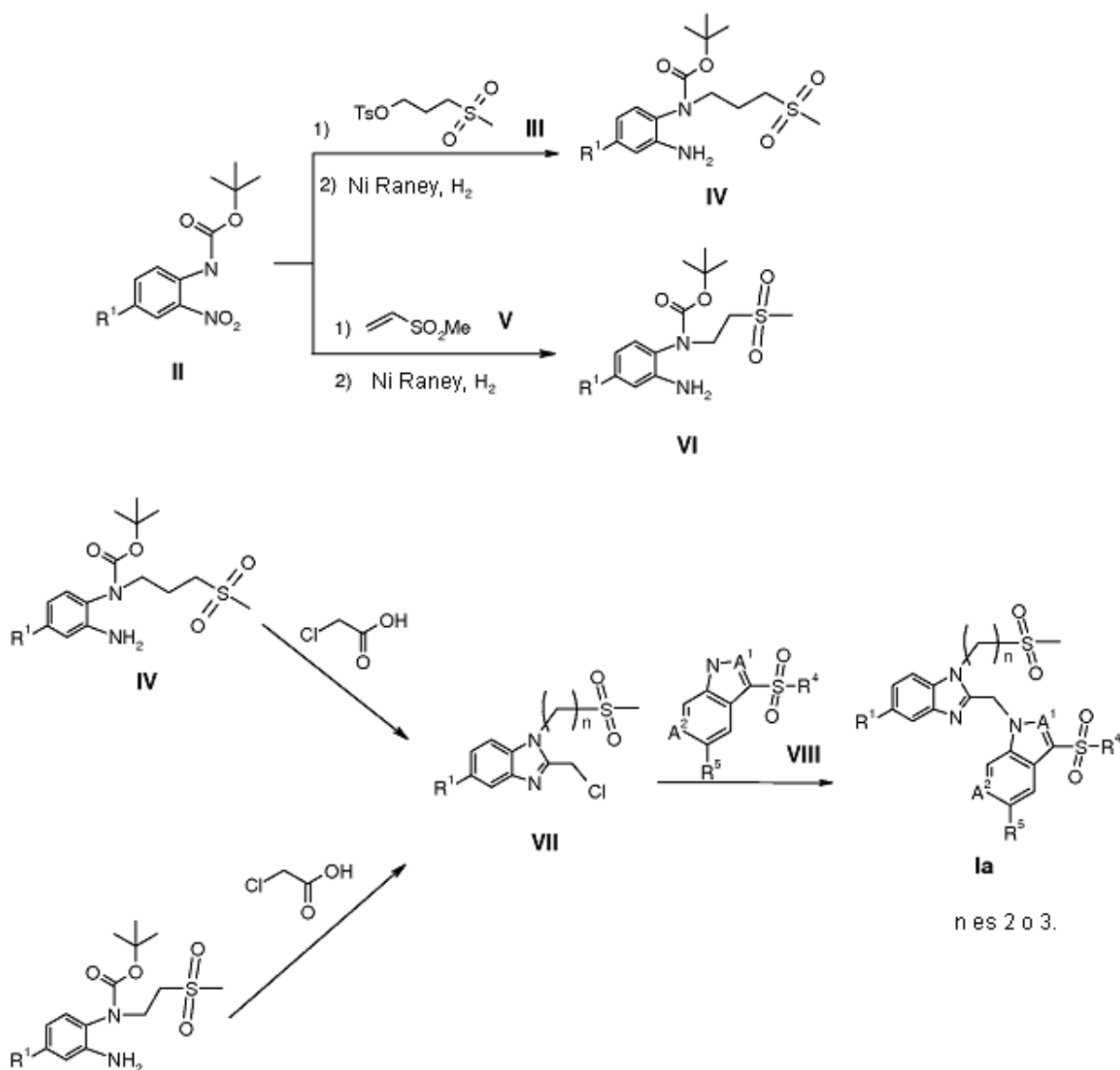
5	AUC _(0-t) :	área bajo la curva de 0 a t horas;
	t _{1/2} :	semivida de eliminación;
	CLz:	eliminación;
	F:	biodisponibilidad;
	IV:	intravenoso;
	PO:	sonda oral.
10	NA*:	no aplicable

SÍNTESIS

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante cualquier medio convencional. Los procesos adecuados para sintetizar estos compuestos así como sus materiales de partida se proporcionan en los esquemas que siguen a continuación y en los ejemplos. Todos los sustituyentes, en particular, de R¹ a R⁵, R⁷, A¹, A² y A³ son como se han definido anteriormente a menos que se indique de otro modo. Además, y a menos que se indique explícitamente de otro modo, todas las reacciones, condiciones de reacción, abreviaturas y símbolos tienen los significados bien conocidos por una persona con una experiencia habitual en química orgánica.

Ruta de síntesis general para la fórmula Ia (Esquema 1)

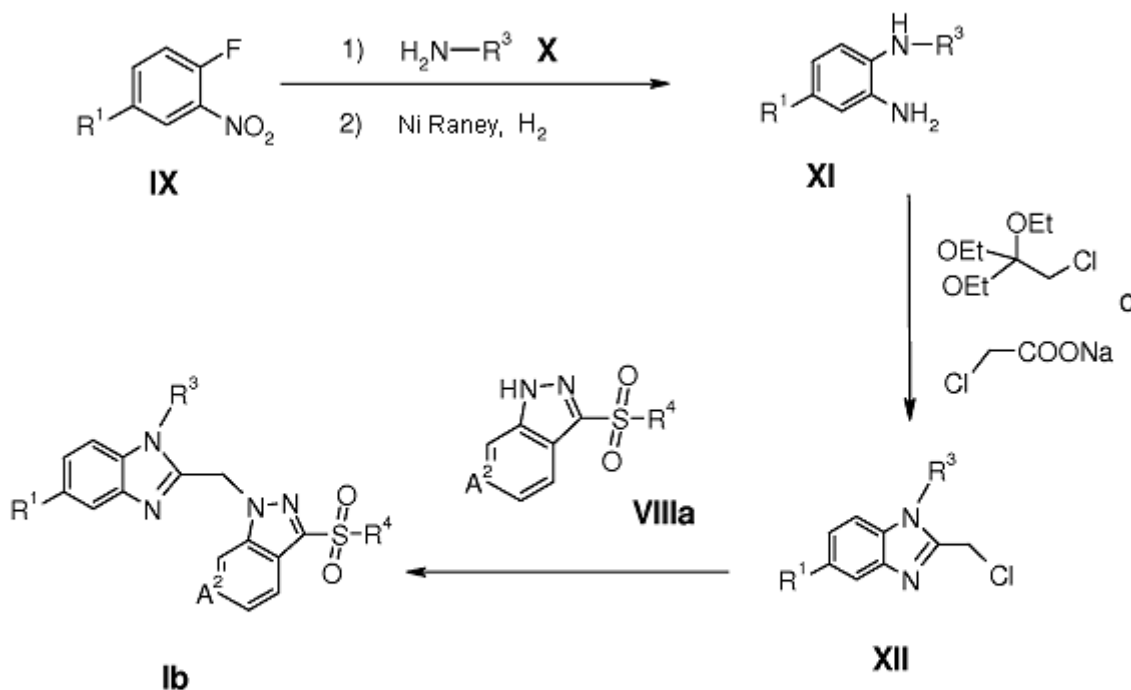
Esquema 1



Los compuestos de fórmula Ia se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 1. La alquilación de las anilinas II protegidas con o-nitro Boc con los sulfonatos de metil sulfona III en presencia de una base tal como K_2CO_3 o Cs_2CO_3 , seguido de reducción del grupo nitro proporciona el compuesto intermedio IV. La adición de Michael de las anilinas II protegidas con o-nitro Boc con los (alquil C_{1-6} sulfonil)etenos V proporciona las anilinas VI o-nitro-N-sustituidas en consecuencia. El tratamiento de IV o VI con ácido cloroacético en ácido clorhídrico produce los 2-(clorometil)bencimidazoles VII. El acoplamiento de los compuestos intermedios VII y VIII en presencia de una base tal como K_2CO_3 o Cs_2CO_3 da los compuestos de fórmula Ia.

Ruta de síntesis general para la fórmula Ib (Esquema 2)

Esquema 2

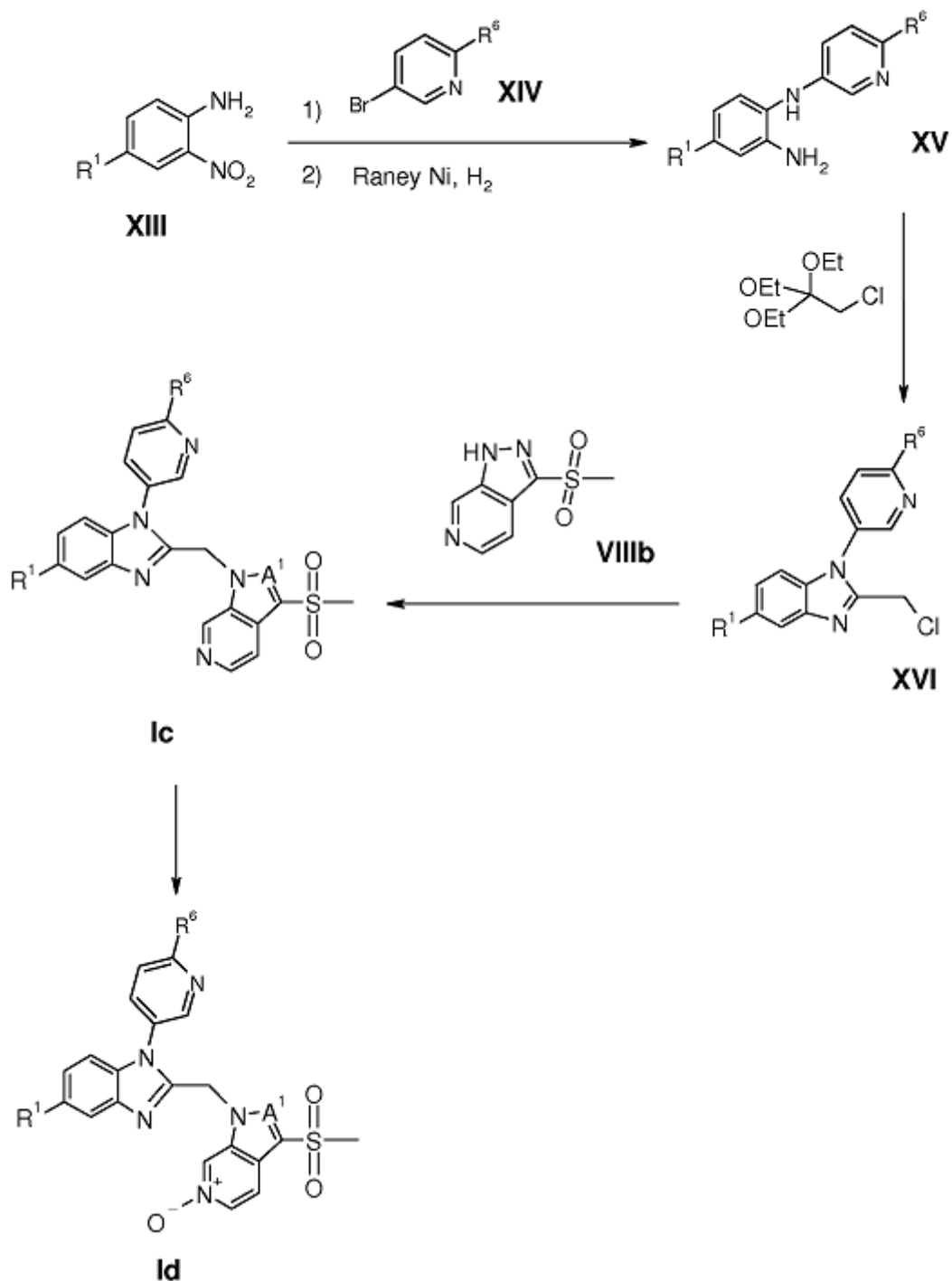


R^3 es azetidino; hidroxicicloalquilo C_{3-7} , sin sustituir o sustituido una vez por alquilo C_{1-3} ; oxetanilo; piperidinilo; oxo-piperidinilo; pirrolidinilo, sin sustituir o sustituido por alquilcarbonilo C_{1-6} , hidroxi- C_xH_{2x} -carbonilo, amino- C_xH_{2x} -carbonilo o trifluorometil- C_xH_{2x} -; tetrahidrofuranilo; tetrahidropiranilo; 1,1-dioxo-tetrahidrotiofenilo, aminooxetanil- C_xH_{2x} -; hidroxioxetanil- C_xH_{2x} - o trifluorometil- C_xH_{2x} -.

Los compuestos de fórmula Ib se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 2. El acoplamiento de los derivados de 1-fluoro-2-nitro IX con la amina X, seguido de reducción de nitro da las anilinas XI N-sustituidas. El tratamiento de XI con 2-cloro-1,1,1-trietoxietano con radiación de microondas o cloroacético sodio proporciona el los compuestos intermedios, 2-(clorometil) bencimidazoles XII. El bencimidazol XII se puede acoplar con VIIIa en presencia de una base tal como K_2CO_3 o Cs_2CO_3 para proporcionar los compuestos de fórmula Ib.

Ruta de síntesis general para la fórmula Ic y Id (Esquema 3)

Esquema 3



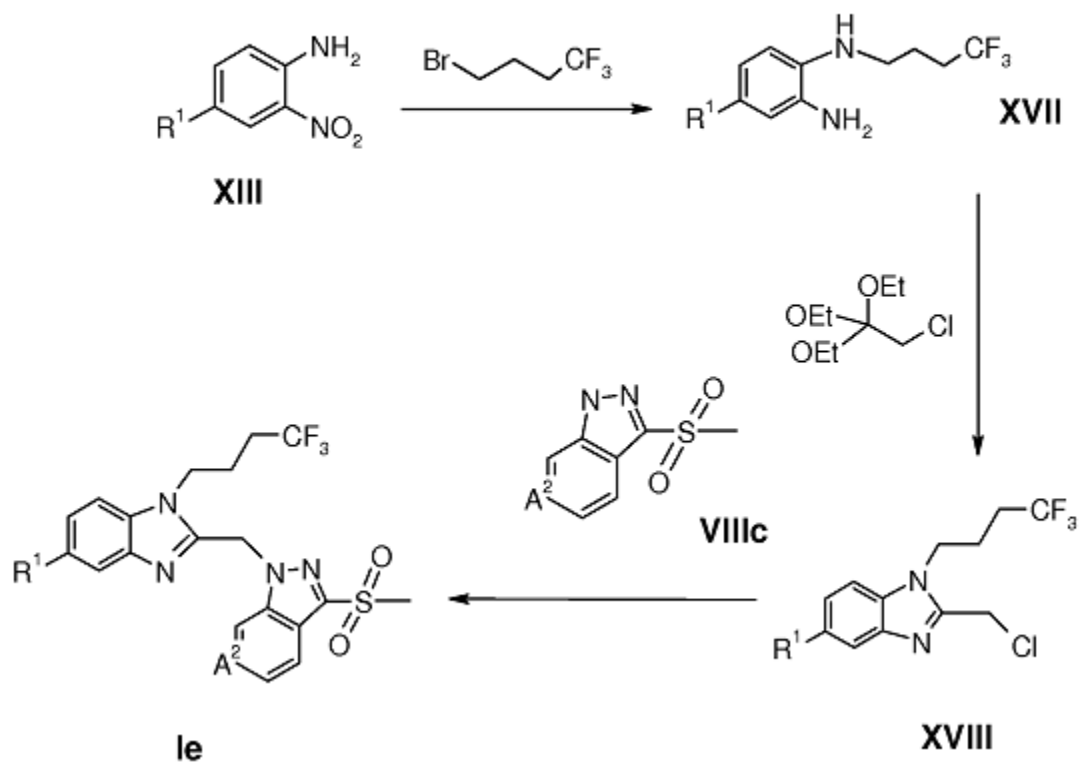
R⁶ es flúor, cloro o metoxi.

- 5 Los compuestos de fórmula **Ic** y **Id** se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 3. El acoplamiento de la o-nitro anilina **XIII** con bromuro de arilo **XIV** en presencia de catalizador de paladio, seguido de reducción de nitro con hidrógeno en presencia de Níquel Raney da las anilinas N-sustituidas **XV**. El tratamiento de **XV** con 2-cloro-1,1,1-trietoxietano con radiación de microondas proporciona los compuestos intermedios, 2-(clorometil) benzimidazoles **XVI**. El benzimidazol **XVI** se puede acoplar con **VIIIb** en presencia de una base tal como K₂CO₃ o Cs₂CO₃ para proporcionar los compuestos de fórmula **Ic**. La oxidación de **Ic** con *m*-CPBA produce los compuestos de
- 10

N-óxido Id.

Ruta de síntesis general para la fórmula Ie (Esquema 4)

Esquema 4



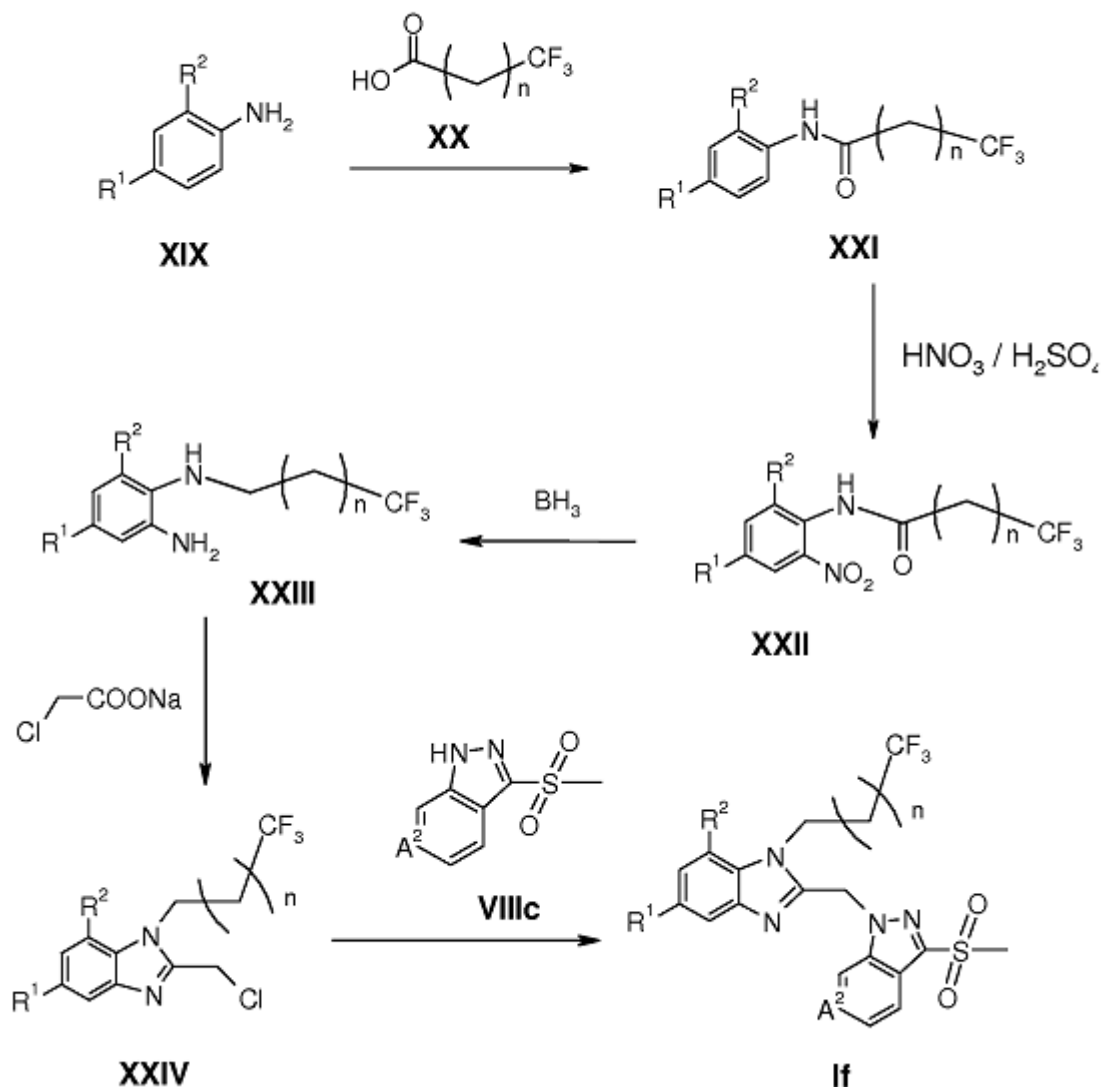
5

10

Los compuestos de fórmula Ie se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 4. La alquilación de las o-nitro anilinas **XIII** con bromuro de trifluorometil alquilo C_{1-6} en presencia de una base tal como K_2CO_3 , seguido de reducción del grupo nitro proporciona el compuesto intermedio **XVII**. El tratamiento de **XVII** con 2-cloro-1,1,1-trietoxietano o ácido cloroacético en ácido clorhídrico proporciona los 2-(clorometil)bencimidazoles **XVIII**. La reacción de los 2-(clorometil)bencimidazoles **XVIII** con el indazol **VIIIc** en presencia de una base tal como K_2CO_3 o Cs_2CO_3 proporcionar los compuestos de fórmula Ie.

Ruta de síntesis general para la fórmula If (Esquema 5)

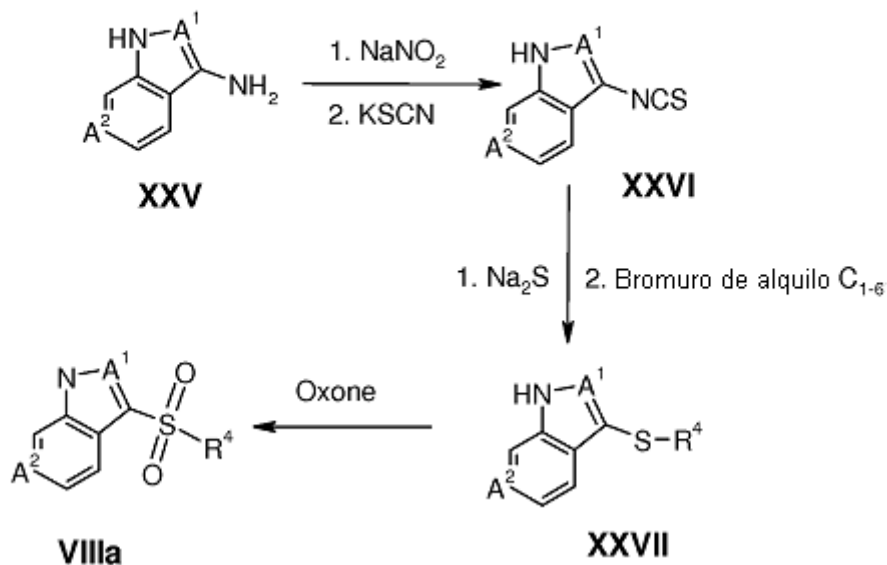
Esquema 5



Los compuestos de fórmula **If** se pueden preparar como se muestra en el Esquema 5. Después del acoplamiento con el ácido de trifluorometil alquilo C_{1-6} **XX**, el grupo nitró se puede introducir en la amida **XXI** en la posición *orto* de la amida para dar el compuesto intermedio **XXII**, que se puede reducir adicionalmente con borano y se puede tratar con cloroacético sodio para proporcionar los 2-(clorometil)benzimidazoles **XXIV**. El acoplamiento de los 2-(clorometil)benzimidazoles **XXIV** con el indazol **VIIIc** proporciona los compuestos de fórmula **If**.

Ruta de síntesis general para el compuesto intermedio **VIIIa** (Esquema 6)

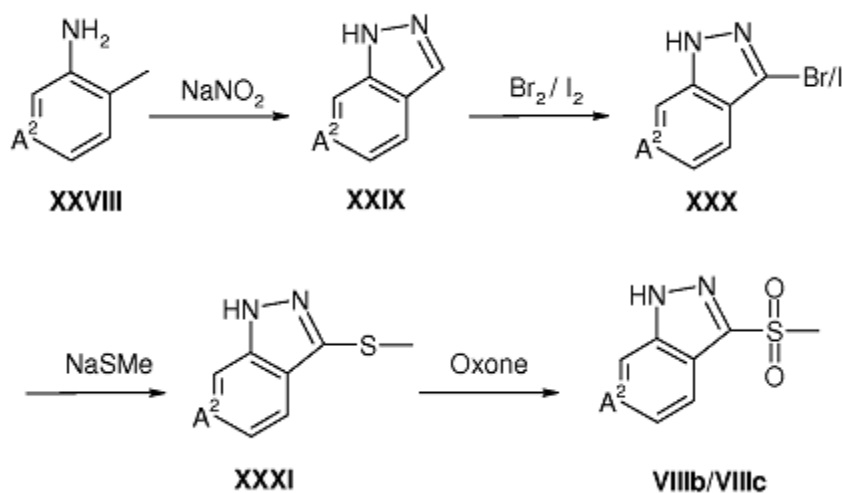
Esquema 6



El compuesto VIIIa se puede preparar como se muestra en el Esquema 6.

- 5 La nitrosación de las aminas heteroaromáticas XXV con nitrito sódico en condiciones ácidas conduce a sales de diazonio, que se tratan con tiocianato potásico para proporcionar el compuesto intermedio XXVI. Después de reacción con sulfuro sódico, y alquilación con bromuro de alquilo C_{1-6} , se genera el compuesto intermedio de alquil C_{1-6} sulfanilo XXVII, que se puede oxidar adicionalmente para proporcionar el Compuesto VIIIa.
- 10 Ruta de síntesis general para el compuesto intermedio VIII b/c (Esquema 7)

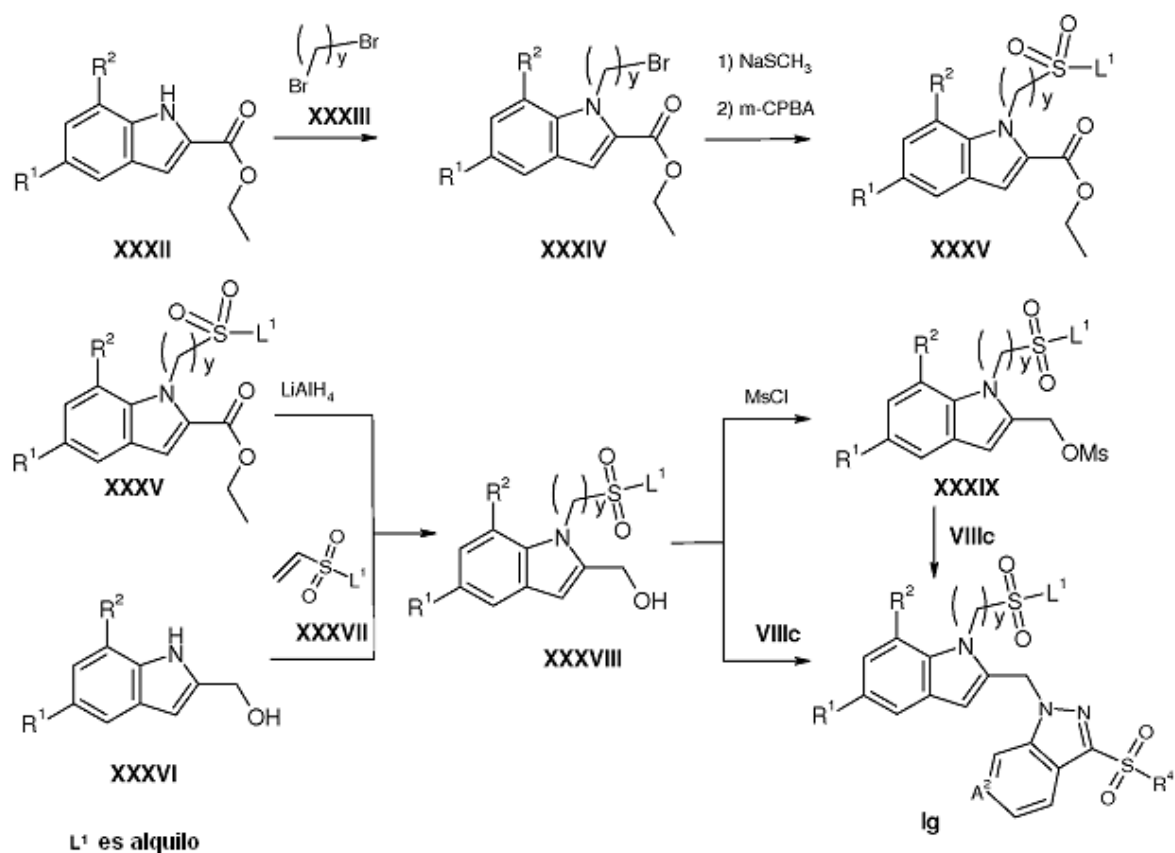
Esquema 7



Los compuestos VIIIb y VIIIc se pueden preparar como se muestra en el Esquema 7.

- 15 La nitrosación de las aminas heteroaromáticas XXVIII con nitrito sódico y ácido genera sales de diazonio, que forma el indazol XXIX. La halogenación del indazol XXIX con bromo o yodo, seguido de acoplamiento con sulfuro sódico proporciona el compuesto intermedio de alquil C_{1-6} sulfanilo XXXI, que se puede oxidar adicionalmente para dar los Compuestos VIIIb y VIIIc.
- 20 Ruta de síntesis general para la fórmula Ig (Esquema 8)

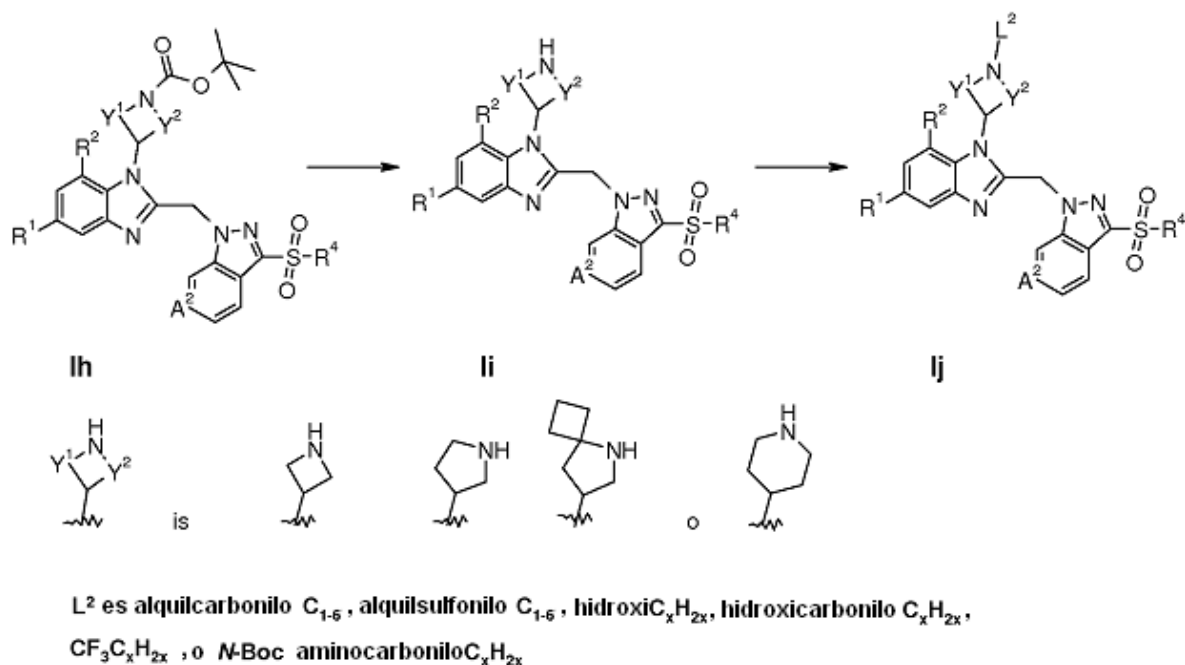
Esquema 8



Los compuestos de fórmula Ig se pueden preparar como se muestra en el Esquema 8. La reacción del indol XXXII con 1,y-dibromo-alcano XXXIII seguido de reacción de bromuro XXXIV con NaSCH₃ y oxidación de sulfuro con *m*-CPBA proporciona el *N*-alquil C₂₋₆sulfonil-C_yH_{2y}-indol XXXV. La reducción del éster de etilo XXXV genera el 2-hidroximetil indol XXXVIII. XXXVIII también se puede generar por acoplamiento del 2-hidroximetil indol XXXVI con el (alquil C₁₋₆sulfonil)eteno XXXVII. La reacción de Mitsunobu del hidroxil XXXVIII con el indazol VIIIc en presencia de PPh₃ y DIAD proporciona el Compuesto Ig. Como alternativa, Ig se puede generar por conversión del grupo hidroxil en metanosulfonato con MsCl seguido de reacción con el indazol VIIIc en presencia de una base adecuada.

Ruta de síntesis general para la fórmula Ij (Esquema 9)

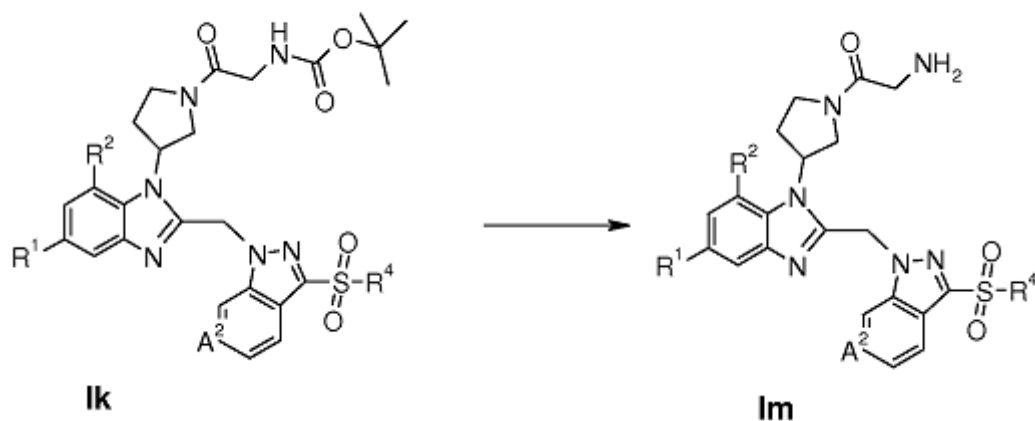
Esquema 9



Los compuestos de fórmula li e lj se pueden preparar como se muestra en el Esquema 9. El carboxilato de *terc*-butilo lh se puede preparar de acuerdo con el método que se describe en el Esquema 2. La retirada del carboxilato de *terc*-butilo de lh en condición naca general compuesto li. La reacción de la amina li con anhídrido acético, ácido acético sustituido, cloruro de alquil C₁₋₆sulfonilo, bromuro de hidroxil-C_xH_{2x}- o trifluorometanosulfonato de trifluoroalquilo C₁₋₆ en presencia o ausencia de una base adecuada tal como Cs₂CO₃ o DMAP genera el Compuesto lj.

Ruta de síntesis general para la fórmula Im (Esquema 10)

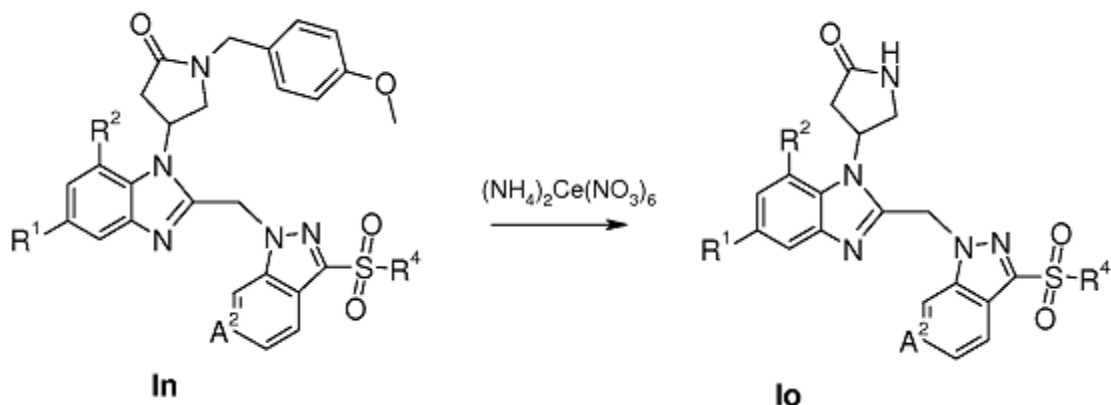
Esquema 10



Los compuestos de fórmula Im se pueden preparar como se muestra en el Esquema 10. El carboxilato de *terc*-butilo Ik se puede preparar de acuerdo con el método que se describe en el Esquema 9. La retirada del carboxilato de *terc*-butilo Ik en condición ácida genera el Compuesto Im.

Ruta de síntesis general para la fórmula lo (Esquema 11)

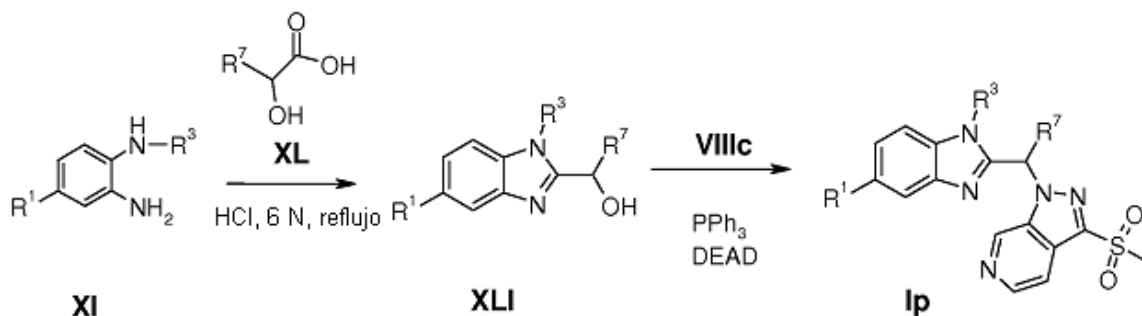
Esquema 11



Los compuestos de fórmula Io se pueden preparar como se muestra en el Esquema 11. El compuesto In se puede preparar de acuerdo con el método que se describe en el Esquema 2. La retirada del grupo *p*-metoxi-bencilo de In por tratamiento de In con $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ genera el Compuesto Io.

Ruta de síntesis general para la fórmula Ip (Esquema 12)

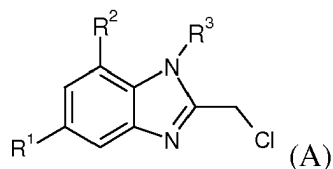
Esquema 12



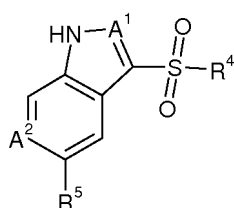
Los compuestos de fórmula Ip se pueden preparar como se muestra en el Esquema 12. El ciclado de la diamina XI con el ácido 2-hidroxi-carboxílico XL en HCl 6 N proporciona el hidroxilo XLI. La reacción de Mitsunobu del hidroxilo XLI con el indazol VIIIc proporciona el Compuesto Ip.

La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I que comprende la reacción de

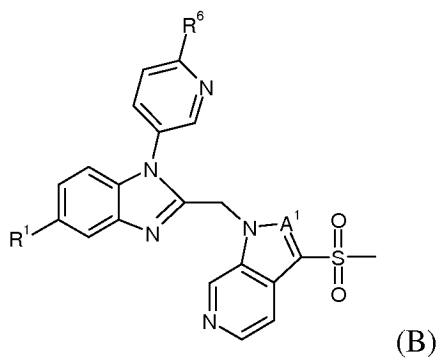
(a) un compuesto de fórmula (A)



con

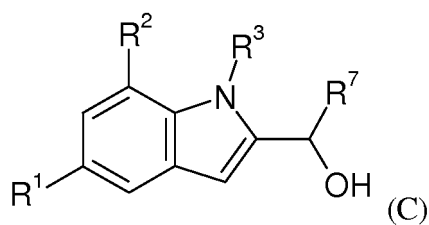


en presencia de una base;
(b) un compuesto de fórmula (B)



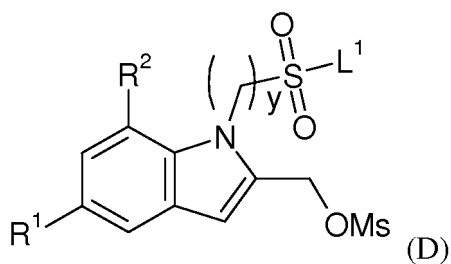
5

en presencia de *m*-CPBA;
(c) un compuesto de fórmula (C)



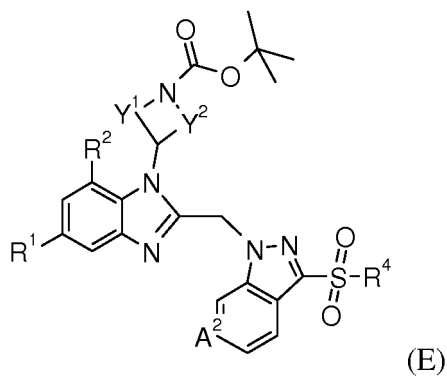
10

con indazol en presencia de PPh₃ y DIAD;
(d) un compuesto de fórmula (D)



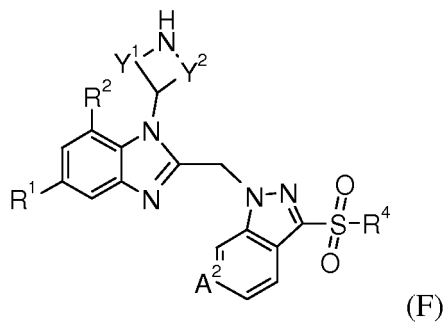
15

con indazol en presencia de una base;
(e) un compuesto de fórmula (E)



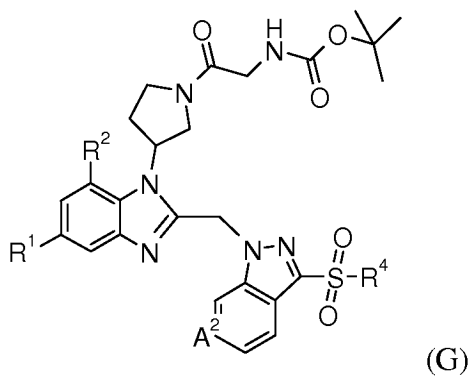
20

en presencia de un ácido;
(f) un compuesto de fórmula (F)



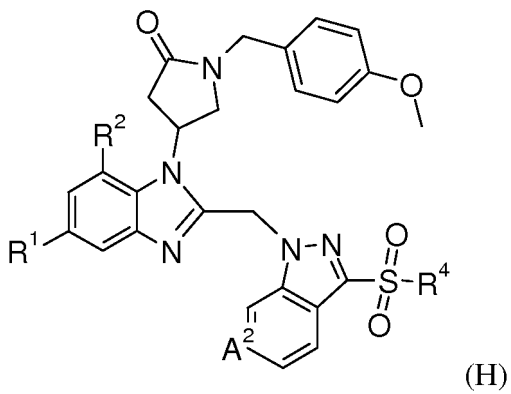
con anhídrido acético, ácido acético sustituido, cloruro de alquil C₁₋₆sulfonilo, bromuro de hidroxil-C_xH_{2x-} o trifluorometanosulfonato de trifluoroalquilo C₁₋₆ en presencia o ausencia de una base;
(g) un compuesto de fórmula (G)

5



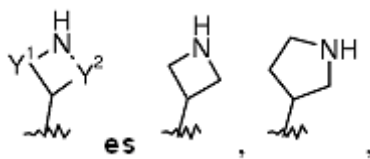
(h) un compuesto de fórmula (H)

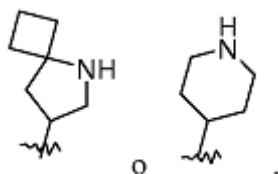
10



con $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$; en los que R^1 a R^5 , R^7 , x , A^1 a A^3 son como se han definido anteriormente a menos que se indique de otro modo; R^6 se selecciona independientemente entre halógeno y alcoxi C_{1-6} ; L^1 es alquilo C_{1-6} ;

15





En la etapa (a), la base puede ser por ejemplo K_2CO_3 o Cs_2CO_3 .

5 En la etapa (d), la base puede ser por ejemplo K_2CO_3 o Cs_2CO_3 .

En la etapa (e), el ácido puede ser por ejemplo TFA o HCl.

En la etapa (f), la base puede ser por ejemplo TEA, Cs_2CO_3 o DMAP.

10 En la etapa (g), el ácido puede ser por ejemplo TFA o HCl.

Un compuesto de fórmula I cuando se prepara de acuerdo con el proceso mencionado anteriormente también es un objeto de la invención.

15 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y ADMINISTRACIÓN

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula I para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

20 Otra realización proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen los compuestos de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como métodos para uso de los compuestos de la invención para preparar tales composiciones y medicamentos. En un ejemplo, los compuestos de fórmula (I) se pueden formular por mezcla a temperatura ambiente al pH apropiado, y en el grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones usadas en una forma de administración farmacéutica. El pH de la formulación depende principalmente del uso en particular y de la concentración del compuesto, pero varía preferentemente en cualquier parte de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de fórmula (I) se formula en un tampón de acetato, a pH 5. En otra realización, los compuestos de fórmula (I) son estériles. El compuesto se puede almacenar, por ejemplo, en forma de una composición sólida o amorfa, como una formulación liofilizada o como una solución acuosa.

35 Las composiciones se formulan, dosifican y administran de una manera coherente con una buena práctica médica. Los factores para su consideración en este contexto incluyen el trastorno en particular que se está tratando, el mamífero en particular que se está tratando, la condición clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de su ministro del agente, el método de administración, el programa de administración, y otros factores conocidos por los profesionales médicos. La "cantidad eficaz" del compuesto a administrar irá regida por tales consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para inhibir la proteína de fusión del VSR. Por ejemplo, una cantidad de este tipo puede ser inferior a la cantidad que es tóxica para las células normales, o para el mamífero como un conjunto.

40 En un ejemplo, la cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de la invención administrada por vía parenteral por dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg, como alternativa de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal del paciente al día, con intervalo inicial habitual del compuesto usado siendo de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 15 mg/kg/día. En otra realización, las formas de dosificación unitaria orales, tales como comprimidos y cápsulas, contienen preferentemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 100 mg del compuesto de la invención.

45 Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier medio adecuado, incluyendo administración oral, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal y epidural e intranasal, y, si se desea para tratamiento local, administración intralesional. Las infusiones parenterales incluyen administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, o subcutánea.

55 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizaciones, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Las composiciones de este tipo pueden contener componentes convencionales en las preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores del pH, edulcorantes, agentes formadores de volumen, y agentes activos adicionales.

Una formulación habitual se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia y se describen con detalle, por ejemplo, en Ansel, Howard C., *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* de Ansel'. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., *et al.* Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, agentes emulgentes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes de opacidad, sustancia de deslizamiento, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o agente auxiliar en la preparación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

Un ejemplo de una forma de dosificación oral adecuada es un comprimido que contiene de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 500 mg del compuesto de la invención combinado de aproximadamente 90 a aproximadamente 30 mg de lactosa anhidra, de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 mg de croscarmelosa sódica, de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30, y de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg de estearato de magnesio. En primer lugar, los ingredientes en polvo se mezclan en conjunto y a continuación se mezclan con una solución de la PVP. La composición resultante se puede secar, granular, mezclar con el estearato de magnesio y comprimir hasta una forma de comprimido usando un equipo convencional. Un ejemplo de una formulación de aerosol se puede preparar por disolución del compuesto, por ejemplo de 5 mg a 400 mg), de la invención en una solución de tampón adecuado, por ejemplo un tampón fosfato, añadiendo un agente de tonicidad, por ejemplo una sal tal como cloruro sódico, si se desea. La solución se puede filtrar, por ejemplo, usando un filtro de 0,2 micrómetros, para retirar impurezas y contaminantes.

Por lo tanto, una realización incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización más incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

INDICACIONES Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Los compuestos de la invención se pueden usar para inhibir la proteína de fusión del VSR, por lo tanto para prevenir función sincitial de la célula de virus. Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento o profilaxis de la infección por el VSR.

El uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de medicamentos útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedades que están relacionadas con la infección por el VSR es un objeto de la invención.

La invención se refiere en particular al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de infección por el VSR.

La solicitud ilustra adicionalmente un método para tratar o prevenir la infección por el VSR en un mamífero con necesidad de un tratamiento de este tipo, en la que el método comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un estereoisómero, tautómero, profármaco o Sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con otros ingredientes antivirales para el tratamiento o profilaxis de infección por el VSR.

Ejemplos

La invención se entenderá más completamente por referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, éstos no se deberían interpretar como limitantes del alcance de la invención.

Las abreviaturas usadas en el presente documento son las que siguen a continuación:

µg: microgramo
 µl: microlitro
 µm: micrómetro
 µM: micromoles por litro
 AcOH: ácido acético
 ac.: acuoso
 AUC: área bajo la curva

	Boc ₂ O carbonato de di- <i>terc</i> -butilo
	CC ₅₀ : concentración citotóxica semimáxima
	CD ₃ OD: metanol deuterado
	CDCl ₃ : cloroformo deuterado
5	DCM: diclorometano
	DEAD: diazeno dicarboxilato de dietilo
	DPPA: difenilfosforil azida
	DMAP: 4-dimetilaminopiridina
	DMF: dimetilformamida
10	DMSO-d ₆ : dimetilsulfóxido deuterado
	CE ₅₀ : la concentración de un compuesto en el que se observa un 50 % de su efecto de protección máximo con respecto al CPE inducido por virus
	Et: etilo
	EA o EtOAc: acetato de etilo
15	EtOH: alcohol etílico
	g: gramo
	h o hr: hora
	HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento
	Hz: Hercio
20	ICR: Región de Control de Impronta
	J: constantes de acoplamiento
	LC/MS: Cromatografía líquida/espectrometría de masas
	LongStrain: una cepa del VSR de subtipo A obtenida a partir de la ATCC con número de catálogo VR-26
	m: múltiple
25	<i>m</i> -CPBA: ácido 3-cloroperbenzoico
	Me: metilo
	MeOH: metanol
	mg: miligramo
	MHz: megahercio
30	min: minuto
	mins: minutos
	ml: mililitro
	mm: milímetro
	mmol: milimol
35	MS (ESI): espectroscopía de masas (ionización por electronebulización)
	RMN: resonancia magnética nuclear
	obsd.: observado
	oxone: peroximonosulfato dipotásico
	PE: éter de petróleo
40	Ph: fenilo
	PK: Farmacocinética
	Pd/C: paladio sobre carbono activado
	Pd ₂ (dba) ₃ : tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
	SDPK: Farmacocinética de una Sola Dosis
45	HPLC Prep: cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa
	c: cuádruplete
	TA: temperatura ambiente
	s: singlete
	sat.: saturado
50	t: triplete
	TEA: trietilamina
	TFA: ácido trifluoroacético
	THF: tetrahidrofurano
	TLC: cromatografía en capa fina
55	δ: desplazamiento químico

Condiciones Experimentales Generales

60	Los compuestos intermedios y finales se purificaron por cromatografía ultrarrápida usando uno de los siguientes instrumentos: i) sistema Biotage SP1 y el módulo de cartucho de 12/25 Cuád. ii) instrumento de cromatografía CombiFlash de ISCO. Gel de Sílice de Marca Legal y tamaño de poro: i) KP-SIL 60 Å, tamaño de partícula: 40-60 µm; ii) N.º de registro CAS: Gel de Sílice: 63231-67-4, tamaño de partícula: 47-60 micrómetros para el gel de sílice; iii) ZCX de Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd, poro: 200-300 o 300-400.
65	Los compuestos intermedios y finales se purificaron por HPLC preparativa sobre columna de fase inversa usando columna x Bridge™ Perp C ₁₈ (5 µm, OBD™ 30 x 100 mm) o columna SunFire™ Perp C ₁₈ (5 µm, OBD™ 30 x 100

mm). Los espectros de LC/MS se obtuvieron usando una aparato MicroMass Plateform LC (Waters™ alliance 2795-ZQ2000). Las condiciones estándar de LC/MS fueron las que siguen a continuación (tiempo de realización 6 minutos):

- 5 Condición ácida: A: ácido fórmico al 0,1 % en H₂O; B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo;
 Condición básica: A: NH₃.H₂O al 0,01 % en H₂O; B: acetonitrilo;
 Condición neutra: A: H₂O; B: acetonitrilo.
 Espectro de masas (MS): por lo general solamente se informan los iones que indican la masa precursora, y, a menos que se indique de otro modo, el ión másico mencionado es el ión másico positivo (M+H)⁺.

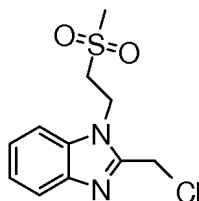
- 10 Las reacciones asistidas por microondas se realizaron en un Biotage Initiator Sixty.
 Los espectros de RMN se obtuvieron usando un Bruker Avance a 400 MHz.
- 15 Todas las reacciones que implican reactivos sensibles al aire se realizaron en una atmósfera de argón. Los reactivos se usaron tal como se recibieron de los proveedores comerciales sin purificación adicional a menos que se indique de otro modo.

- 20 Los siguientes ejemplos se prepararon mediante los métodos generales resumidos en los esquemas mencionados anteriormente. Éstos pretenden ilustra el significado de la presente invención pero de ninguna manera deberían representar una limitación dentro del significado de la presente invención.

EJEMPLOS PREPARATIVOS

- 25 Ejemplo 1-1 1-[2-(Metilsulfonil)etil]-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-indol-1-il]metil]-1H-bencimidazol

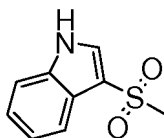
Etapas 1: síntesis de 2-clorometil-1-(2-metanosulfonil-etil)-1H-bencimidazol



- 30 Una mezcla de (1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol (1,0 g, 6,75 mmol) y 1-cloro-2-(metilsulfonil) etano (1,05 g, 7,42 mmol) en DMF (3 ml) se agitó en presencia de K₂CO₃ (0,93 g, 6,75 mmol) a TA durante una noche. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar el producto en bruto (1-(2-(metilsulfonil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol que se usó para la siguiente etapa directamente.

- 35 A una solución del compuesto en bruto (1-(2-(metilsulfonil)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol en DCM (30 ml) se añadió SOCl₂ (5 ml). La mezcla se calentó a reflujo y se controló por LCMS. Después de que la reacción se completara, los disolventes se evaporaron. El residuo se disolvió de nuevo en DCM (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto (600 mg, rendimiento: 33 %) en forma de un aceite. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 273,1.

Etapas 2: síntesis de 3-metanosulfonil-1H-indol



- 45 En atmósfera de N₂, a una solución de N-clorosuccinimida (2,2 g, 16,5 mmol) en DCM (50 ml) se añadió sulfuro de dimetilo (1 g, 16,5 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 15 min, la mezcla se enfrió a -20 °C. A continuación, se añadió lentamente una solución de indol (1,9 g, 16,5 mmol) en DCM (50 ml). Después de la finalización de la adición, la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante una hora. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en xileno (100 ml) y se calentó a 150 °C durante 30 mins. La mezcla se enfrió a TA y se filtró. Al filtrado se le añadió m-CPBA (7,6 g, 33,0 mmol). La reacción se agitó a TA y se controló por LCMS. Después de que la reacción se completara, la fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (EtOAc:Hexano = 100:20) para proporcionar 3-(metilsulfonil)-1H-indol (500 mg, rendimiento: 16 %) en forma de un

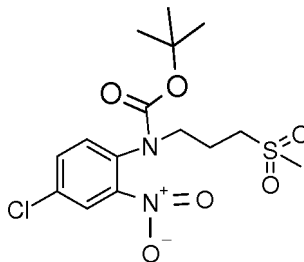
sólido de color blanquecino. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 196,0.

Etapas 3: síntesis de 1-[2-(metilsulfonil)etil]-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-indol-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol

Una mezcla de 2-(clorometil)-1-(2-(metilsulfonil)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol (200 mg, 0,74 mmol), 3-(metilsulfonil)-1*H*-indol (216 mg, 0,89 mmol) y K₂CO₃ (204 mg, 1,48 mmol) en DMF (3 ml) se agitó durante una noche a TA. La mezcla se filtró, y el filtrado se purificó por HPLC Prep para dar el Ejemplo 1-1 (80 mg, rendimiento: 25 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

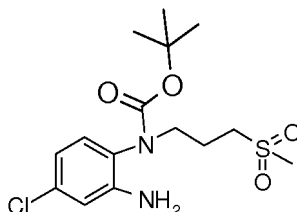
Ejemplo 1-2 5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-indol-1-il]metil]-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1*H*-bencimidazol

Etapas 1: síntesis de éster de *tert*-butilo del ácido (4-cloro-2-nitro-fenil)-(3-metanosulfonil-propil)-carbámico



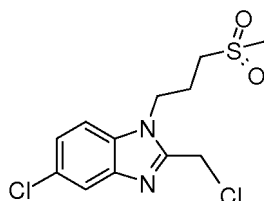
El éster de *tert*-butilo del ácido (4-cloro-2-nitro-fenil)-(3-metanosulfonil-propil)-carbámico se preparó de acuerdo con el Esquema 1. A una solución de 4-cloro-2-nitrofenilcarbamatato de *tert*-butilo (580 mg, 2,1 mmol) en DMF (5 ml) se añadió NaH (170 mg, 4,3 mmol, 60 % en peso). La mezcla se agitó durante 30 min a TA, y a continuación se añadió 4-metilbencenosulfonato de 3-(metilsulfonil)propilo (0,75 g, 2,56 mmol). La solución se calentó a 50 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriar a TA, se añadió H₂O (30 ml) y la solución se extrajo con DCM (40 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre anhídrido y se concentró. El residuo se purificó por TLC prep (DCM) para dar 4-cloro-2-nitrofenil(3-(metilsulfonil)propil)carbamatato de *tert*-butilo (360 mg, rendimiento: 69 %) en forma de un aceite pálido. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 393,0.

Etapas 2: síntesis de éster de *tert*-butilo del ácido (2-amino-4-cloro-fenil)-(3-metanosulfonil-propil)-carbámico



A una solución de 4-cloro-2-nitrofenil(3-(metilsulfonil)propil)carbamatato de *tert*-butilo (360 mg, 1,45 mmol) en MeOH se añadió un 2 % de Pd/C (30 mg). La reacción se desgasificó y se recargó con H₂. La mezcla se agitó a TA en atmósfera de H₂ durante 3 hrs. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar 2-amino-4-clorofenil(3-(metilsulfonil)propil)carbamatato de *tert*-butilo en forma de un producto en bruto (330 mg, rendimiento: 100 %). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 363,1.

Etapas 3: síntesis de 5-cloro-2-clorometil-1-(3-metanosulfonil-propil)-1*H*-bencimidazol



Una mezcla de 2-amino-4-clorofenil(3-(metilsulfonil)propil)carbamatato de *tert*-butilo (320 mg, 0,92 mmol) y cloroacetato sódico (130 mg, 1,1 mmol) en HCl 4 N se calentó a 100 °C. Después de agitación durante una noche, la solución de reacción se enfrió a TA y se concentró. El residuo se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (50 ml). La fase orgánica se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC prep (DCM/EtOAc = 3:1) para dar 5-cloro-2-(clorometil)-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-benzo[d]imidazol (130 mg, rendimiento: 44 %) en forma de un sólido de color pálido. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 321,0.

Etapa 4: síntesis de 5-cloro-2-[[3-(metilsulfonyl)-1*H*-indol-1-yl]metil]-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-bencimidazol

Una mezcla de 5-cloro-2-(clorometil)-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1*H*-benzo[d]imidazol (120 mg, 0,37 mmol) y 3-(metilsulfonyl)-1*H*-indol (72 mg, 0,37 mmol) en DMF (3 ml) se trató con K₂CO₃ (104 mg, 0,74 mmol) a TA. La solución de reacción se agitó a TA durante una noche. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se purificó por HPLC prep para dar 5-cloro-2-[[3-(metilsulfonyl)-1*H*-indol-1-yl]metil]-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-bencimidazol (100 mg, rendimiento: 78 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

Ejemplo 1-3 5-Cloro-2-[[5-fluoro-3-(metilsulfonyl)-1*H*-indol-1-yl]metil]-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-bencimidazol

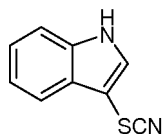
El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 1-2 usando 5-fluoro-3-(metilsulfonyl)-1*H*-indol y 5-cloro-2-(clorometil)-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1*H*-benzo[d]imidazol en lugar de 3-(metilsulfonyl)-1*H*-indol y 5-cloro-2-(clorometil)-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1*H*-benzo[d]imidazol.

Ejemplo 1-4 5-Cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-2-[[3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-1-yl]metil]-1*H*-bencimidazol

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 1-2 usando 3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina y 5-cloro-2-(clorometil)-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1*H*-benzo[d]imidazol en lugar de 3-(metilsulfonyl)-1*H*-indol y 5-cloro-2-(clorometil)-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1*H*-benzo[d]imidazol.

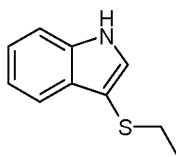
Ejemplo 1-5 5-Cloro-2-[[3-(etilsulfonyl)-1*H*-indol-1-yl]metil]-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-bencimidazol

Etapa 1: síntesis de 3-isotiocianato-1*H*-indol



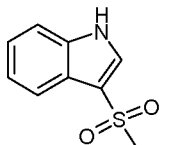
Una solución de indol (2,0 g, 17,1 mmol) y tiocianato de amonio (1,95 g, 25,6 mmol) en metanol (150 ml) se trató con oxone (15,7 g, 25,6 mmol) y se permitió su agitación a TA durante una noche hasta que la TLC mostraba que todo el material de partida se había consumido. La solución de reacción se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc : PE = 5/95) para proporcionar 2,2 g de 3-isotiocianato-1*H*-indol en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento: 73 %). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 175,1, RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,67 (s a, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,44-7,43 (m, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H).

Etapa 2: síntesis de 3-etilsulfanil-1*H*-indol



A una solución del compuesto 3-isotiocianato-1*H*-indol (175 mmol, 1,0 mmol) en etanol (3,0 ml) se añadió Na₂S (234 mg, 3,0 mmol) en agua (0,4 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 hrs a 50 °C, seguido de la adición de bromoetano (90 ul, 1,2 mmol) en etanol (1,0 ml). La solución de reacción se dejó en agitación a 50 °C durante una noche. Después de enfriar a TA, la solución se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3), la fase orgánica combinada se concentró al vacío para proporcionar un residuo para su uso en la siguiente etapa sin purificación adicional (rendimiento: 50 %), MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 178,1.

Etapa 3: síntesis de 3-etanosulfonyl-1*H*-indol



El residuo anterior en diclorometano (20 ml) se añadió *m*-CPBA (350 mg, 2,0 mmol) a TA y la mezcla se agitó a TA hasta que todos los materiales de partida se habían consumido. El compuesto diana se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc : PE = 5/95) para proporcionar 120 mg de producto en forma de un aceite de color marrón (rendimiento: 57 %). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 210,1.

Etapla 4: síntesis de 5-cloro-2-[[3-(etilsulfonyl)-1*H*-indol-1-il]metil]-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-bencimidazol

El Ejemplo 1-5 se preparó por analogía con el Ejemplo 1-2 usando 3-etanosulfonyl-1*H*-indol y 5-cloro-2-(clorometil)-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1*H*-benzo[d]imidazol en lugar de 3-(metilsulfonyl)-1*H*-indol y 5-cloro-2-(clorometil)-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1*H*-benzo[d]imidazol.

Ejemplo 1-6 5-Cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-2-[[3-(propan-2-ilsulfonyl)-1*H*-indol-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol

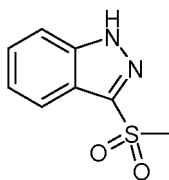
El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 1-2 usando 5-cloro-2-(clorometil)-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1*H*-benzo[d]imidazol y 3-(isopropilsulfonyl)-1*H*-indol en lugar de 3-(metilsulfonyl)-1*H*-indol y 5-cloro-2-(clorometil)-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1*H*-benzo[d]imidazol.

Ejemplo 1-7 5-Cloro-2-[[3-(ciclopropilsulfonyl)-1*H*-indol-1-il]metil]-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-bencimidazol

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 1-2 usando 3-(ciclopropilsulfonyl)-1*H*-indol (preparado por analogía con 3-etanosulfonyl-1*H*-indol) y 5-cloro-2-(clorometil)-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1*H*-benzo[d]imidazol en lugar de 3-(metilsulfonyl)-1*H*-indol y 5-cloro-2-(clorometil)-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1*H*-benzo[d]imidazol.

Ejemplo 1-8 1-((5-Cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-bencimidazol-2-il)metil)-3-(metilsulfonyl)-1*H*-indazol

Etapla 1: síntesis de 3-metanosulfonyl-1*H*-indazol



A una solución de 3-cloro-1*H*-indazol (100 mg, 0,65 mmol) en DMF (2 ml) se añadió metanotiolato sódico (91 mg, 1,3 mmol). La mezcla resultante se calentó a 150 °C con radiación de microondas durante 1 h. Después de enfriar a TA, se añadieron 10 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar sulfuro en bruto que se usó para la siguiente etapa directamente. A una solución de sulfuro en bruto (0,4 g, 2,4 mmol) en DCM (15 ml) se añadió *m*-CPBA (0,84 g, 4,8 mmol) a TA. La mezcla se agitó durante 4 hrs, se añadieron 20 ml de agua. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se evaporó al vacío, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto 3-metanosulfonyl-1*H*-indazol (0,16 g, rendimiento: 34 %) en forma de un sólido de color blanquecino, MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 197,1.

Etapla 2: síntesis de 1-((5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-bencimidazol-2-il)metil)-3-(metilsulfonyl)-1*H*-indazol

El Ejemplo 1-8 se preparó por analogía con el Ejemplo 1-2 usando 3-(metilsulfonyl)-1*H*-indazol y 5-cloro-2-(clorometil)-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1*H*-benzo[d]imidazol mencionados anteriormente en lugar de 3-(metilsulfonyl)-1*H*-indol y 5-cloro-2-(clorometil)-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1*H*-benzo[d]imidazol.

Ejemplo 1-9 1-((5-Cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-bencimidazol-2-il)metil)-3-(propan-2-ilsulfonyl)-1*H*-indazol

Una mezcla de 5-cloro-2-(clorometil)-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1*H*-benzo[d]imidazol (72 mg, 0,22 mmol), 3-(isopropilsulfonyl)-1*H*-indazol (50 mg, 0,22 mmol), K₂CO₃ (61 mg, 0,44 mmol) y DMF (1,5 ml) se agitó a TA durante una noche. La mezcla resultante se purificó por HPLC preparativa para dar 1-((5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-bencimidazol-2-il)metil)-3-(propan-2-ilsulfonyl)-1*H*-indazol en forma de un sólido de color blanco (31,0 mg, rendimiento: 27,2 %).

Ejemplo 1-10 1-((5-Cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-bencimidazol-2-il)metil)-3-(etilsulfonyl)-1*H*-indazol

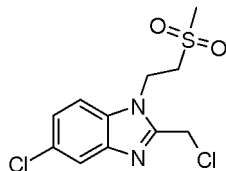
El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 1-2 usando 3-(etilsulfonyl)-1*H*-indazol y 5-cloro-2-(clorometil)-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1*H*-benzo[d]imidazol en lugar de 3-(metilsulfonyl)-1*H*-indol y 5-cloro-2-(clorometil)-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1*H*-benzo[d]imidazol.

Ejemplo 1-11 1-((5-Cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-bencimidazol-2-il)metil)-3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 1-9 usando 5-cloro-2-(clorometil)-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1*H*-benzo[d]imidazol y 3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en

lugar de 5-cloro-2-(clorometil)-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1*H*-benzo[d]imidazol y 3-(isopropilsulfonyl)-1*H*-indazol.
Ejemplo 1-12 1-({5-Cloro-1-[2-(metilsulfonyl)etil]-1*H*-bencimidazol-2-il}metil)-3-(metilsulfonyl)-1*H*-indazol

Etapla 1: síntesis de 5-cloro-2-clorometil-1-(2-metanosulfonyl-etil)-1*H*-bencimidazol



El 5-cloro-2-clorometil-1-(2-metanosulfonyl-etil)-1*H*-bencimidazol se preparó por analogía con el Ejemplo 1-2 usando éster de *tert*-butilo del ácido (4-cloro-2-nitro-fenil)-carbámico como material de partida en lugar de 3-(metilsulfonyl)-1*H*-indol y 5-cloro-2-(clorometil)-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1*H*-benzo[d]imidazol. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 308,1.

Etapla 2: síntesis de 1-({5-cloro-1-[2-(metilsulfonyl)etil]-1*H*-bencimidazol-2-il}metil)-3-(metilsulfonyl)-1*H*-indazol

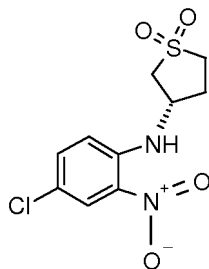
El Ejemplo 1-12 se preparó por analogía con el Ejemplo 1-2 usando 5-cloro-2-(clorometil)-1-(2-(metilsulfonyl)etil)-1*H*-benzo[d]-imidazol y 3-(metilsulfonyl)-1*H*-indazol en lugar de 5-cloro-2-(clorometil)-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1*H*-benzo[d]imidazol y 3-(metilsulfonyl)-1*H*-indol.

Ejemplo 1-13 1-({5-Cloro-1-[2-(metilsulfonyl)etil]-1*H*-bencimidazol-2-il}metil)-3-(propan-2-ilsulfonyl)-1*H*-indazol

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 1-9 usando 5-cloro-2-(clorometil)-1-(2-(metilsulfonyl)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol y 3-(isopropilsulfonyl)-1*H*-indazol en lugar de 5-cloro-2-(clorometil)-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1*H*-benzo[d]imidazol y 3-(isopropilsulfonyl)-1*H*-indazol.

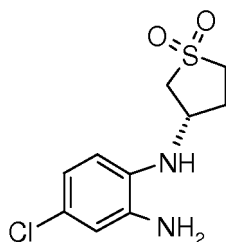
Ejemplo 2-1
1-({5-Cloro-1-[(3*R*)-1,1-dioxotetrahidrotiofen-3-il]-1*H*-bencimidazol-2-il}metil)-3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

Etapla 1: síntesis de (4-cloro-2-nitro-fenil)-((*S*)-1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-il)-amina



A una mezcla de 4-cloro-2-nitro-fenilamina (1,2 g, 6,8 mmol) y (*S*)-1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-ilamina (0,97 g, 5,7 mmol) y K₂CO₃ (13,6 mmol) en DMF (8 ml) se añadió Et₃N (13,6 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NH₄Cl saturado, NaHCO₃ acuoso y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El compuesto nitro (1,1 g, rendimiento: 66 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo en columna ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo = 1/1). MS obsd. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 291,0.

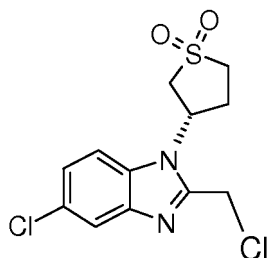
Etapla 2: síntesis de 4-cloro-*N*-((*S*)-1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-il)-benceno-1,2-diamina



A una solución del compuesto nitro mencionado anteriormente (1,1 g, 3,8 mmol) en MeOH (10 ml), se añadió hidrato

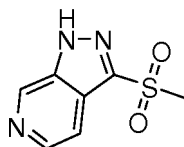
de N_2H_4 (2 ml), seguido de Ni Raney. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró y el disolvente se evaporó para dar la fenilamina (0,65 g, rendimiento: 66 %) sin purificación adicional. MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 261,1.

5 Etapa 3: síntesis de 5-cloro-2-clorometil-1-((S)-1,1-dioxo-tetrahydro-1 λ^6 -tiofen-3-il)-1H-bencimidazol



10 El compuesto de fenilamina mencionado anteriormente (0,65 g, 2,5 mmol) y 2-cloroacetato sódico (0,87 g, 7,5 mmol) se añadieron a HCl 5 N (20 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. A continuación, la mezcla se neutralizó a pH = 7 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), la fase orgánica se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto 5-cloro-2-clorometil-1-((S)-1,1-dioxo-tetrahydro-1 λ^6 -tiofen-3-il)-1H-bencimidazol (0,58 g, rendimiento: 73 %) en forma de un sólido de color pálido. MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 319,0.

15 Etapa 4: síntesis de 3-metanosulfonil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina



20 A una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-c]piridina 3 (9,5 g, 38,8 mmol) en DMSO (20 ml) se añadió ac. MeSNa (20 % en peso, 40 ml, 116 mmol), seguido de CuI (270 mg, 1,94 mmol). La mezcla se desgasificó y se recargó con nitrógeno. La reacción se calentó a 150 °C durante una noche. Después de enfriar a TA, las sustancias volátiles se retiraron y el residuo se purificó por columna (PE/EtOAc = 2/1 a 1/1) para dar 3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (3,2 g, rendimiento: 50 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 166,0.

25 A una solución de 3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (10 g, 60,6 mmol) en DMF (100 ml) se añadió oxone (37 g, 121,2 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a TA. Después de que la reacción se completara, se añadió agua (100 ml). La reacción se interrumpió con cuidado mediante la adición de Na_2SO_3 y Na_2CO_3 . El sólido se retiró por filtración y se lavó con MeOH (300 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para dar 3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (10,7 g, rendimiento: 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS obsd. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 198,0.

35 Etapa 5: síntesis de 1-((5-cloro-1-((3R)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-1H-bencimidazol-2-il)metil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

40 Una mezcla del compuesto 5-cloro-2-clorometil-1-((S)-1,1-dioxo-tetrahydro-1 λ^6 -tiofen-3-il)-1H-bencimidazol (115 mg, 0,36 mmol), 3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (60 mg, 0,36 mmol) y Cs_2CO_3 (236 mg, 0,76 mmol) en 4 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró, el filtrado se recogió, a continuación se añadió oxone (300 mg) al filtrado. La mezcla se agitó durante 4 hrs y se purificó por HPLC preparativa para dar el producto (60 mg, rendimiento: 34,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

Ejemplo 2-2 1-[[5-Cloro-1-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-indazol

45 El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando 5-cloro-2-clorometil-1-(1,1-dioxo-tetrahydro-1 λ^6 -tiofen-3-il)-1H-bencimidazol y 3-Metanosulfonil-1H-indazol en lugar de 5-cloro-2-clorometil-1-((S)-1,1-dioxo-tetrahydro-1 λ^6 -tiofen-3-il)-1H-bencimidazol y 3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina.

50 Ejemplo 2-3 1-[[5-Cloro-1-(oxetan-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-indazol

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando 5-cloro-2-clorometil-1-oxetan-3-il-1H-bencimidazol y 3-metanosulfonil-1H-indazol en lugar de

5-cloro-2-clorometil-1-((S)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-1*H*-bencimidazol y
3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina.

Ejemplo 2-4 4-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)piperidin-2-ona

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando 4-(5-cloro-2-(clorometil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)piperidin-2-ona y 3-(metiltio)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de 5-cloro-2-clorometil-1-((S)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-1*H*-bencimidazol y 3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina.

Ejemplo 2-5 1-[[5-Cloro-1-(oxetan-3-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando 5-cloro-2-clorometil-1-oxetan-3-il-1*H*-bencimidazol y 3-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de 5-cloro-2-clorometil-1-((S)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-1*H*-bencimidazol y 3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina.

Ejemplo 2-6 1-[[5-Cloro-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-indazol

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando 5-cloro-2-clorometil-1-(tetrahydro-piran-4-il)-1*H*-bencimidazol y 3-metanosulfonil-1*H*-indazol en lugar de 5-cloro-2-clorometil-1-((S)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-1*H*-bencimidazol y 3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina.

Ejemplo 2-7 1-[[5-Cloro-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando 5-cloro-2-clorometil-1-(tetrahydro-piran-4-il)-1*H*-bencimidazol y 3-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de 5-cloro-2-clorometil-1-((S)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-1*H*-bencimidazol y 3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina.

Ejemplo 2-8 1-[[5-Cloro-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-indazol

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando 5-cloro-2-clorometil-1-(tetrahydro-furan-3-il)-1*H*-bencimidazol y 3-metanosulfonil-1*H*-indazol en lugar de 5-cloro-2-clorometil-1-((S)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-1*H*-bencimidazol y 3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina.

Ejemplo 2-9 1-[[5-Cloro-1-(3,3-difluorociclopentil)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-indazol

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando 5-cloro-2-clorometil-1-(3,3-difluoro-ciclopentil)-1*H*-bencimidazol y 3-metanosulfonil-1*H*-indazol en lugar de 5-cloro-2-clorometil-1-((S)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-1*H*-bencimidazol y 3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina.

Ejemplo 2-10 1-[[5-Cloro-1-(3,3-difluorociclopentil)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Ejemplo 2-1 usando 5-cloro-2-clorometil-1-(3,3-difluoro-ciclopentil)-1*H*-bencimidazol y 3-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de 5-cloro-2-clorometil-1-((S)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-1*H*-bencimidazol y 3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina.

Ejemplo 2-11 4-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-bencimidazol-1-il)ciclohexanol

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando (1*R*,4*R*)-4-(5-cloro-2-(clorometil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)ciclohexanol y 3-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de 5-cloro-2-clorometil-1-((S)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-1*H*-bencimidazol y 3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina.

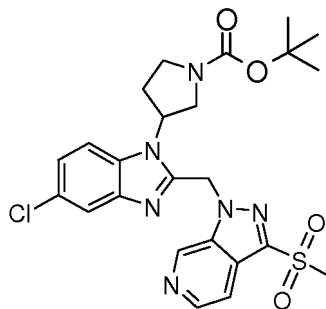
Ejemplo 2-12 3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-6-oxido-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)ciclopentanol

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando 3-(5-cloro-2-clorometil-bencimidazol-1-il)-ciclopentanol y 6-óxido de 3-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en

lugar de 5-cloro-2-clorometil-1-((S)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-1H-bencimidazol y
3-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina.

Ejemplo 2-13 1-[[5-Cloro-1-(pirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

Etapa 1: síntesis de éster de *terc*-butilo del ácido
3-[5-cloro-2-(3-metanosulfonyl-pirazolo[3,4-c]piridin-1-ilmetil)-bencimidazol-1-il]-pirrolidin-1-carboxílico



El éster de *terc*-butilo del ácido
3-[5-cloro-2-(3-metanosulfonyl-pirazolo[3,4-c]piridin-1-ilmetil)-bencimidazol-1-il]-pirrolidin-1-carboxílico se preparó por
analogía con el Ejemplo 2-1 usando éster de *terc*-butilo del ácido
3-(5-cloro-2-clorometil-bencimidazol-1-il)-pirrolidin-1-carboxílico y 3-metanosulfonyl-1H-pirazolo[3,4-c]piridina en lugar
de 5-cloro-2-clorometil-1-((S)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-1H-bencimidazol y
3-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 531,1.

Etapa 2: síntesis de 1-[[5-cloro-1-(pirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

A la solución del producto en bruto mencionado anteriormente (200 mg, 0,376 mmol) en 10 ml de DCM se añadió TFA
(5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró y se purificó por HPLC
preparativa para dar el Ejemplo 2-13 (120 mg, rendimiento: 74 %).

Ejemplo 2-14 1-[[1-(Azetidín-3-il)-5-cloro-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-13 usando éster de *terc*-butilo del ácido
3-(5-cloro-2-clorometil-bencimidazol-1-il)-azetidín-1-carboxílico y 3-metanosulfonyl-1H-pirazolo[3,4-c]piridina en lugar
de éster de *terc*-butilo del ácido 3-(5-cloro-2-clorometil-bencimidazol-1-il)-pirrolidin-1-carboxílico y
3-metanosulfonyl-1H-pirazolo[3,4-c]piridina.

Ejemplo 2-15 1-[[5-Cloro-1-(piperidin-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonyl)-1H-indazol

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-13 usando éster de *terc*-butilo del ácido
4-(5-cloro-2-clorometil-bencimidazol-1-il)-piperidin-1-carboxílico y 3-metanosulfonyl-1H-indazol en lugar de éster de
terc-butilo del ácido 3-(5-cloro-2-clorometil-bencimidazol-1-il)-pirrolidin-1-carboxílico y
3-metanosulfonyl-1H-pirazolo[3,4-c]piridina.

Ejemplo 2-16
1-[3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)pirrolidin-1-il]etanona

A una solución de 1-[[5-cloro-1-(pirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina
(30 mg, 0,07 mmol), anhídrido acético (0,1 ml) en 8 ml de DCM se añadió DMAP (3 mg, 0,025 mmol). La mezcla se
agitó durante 1 h. A continuación, se añadieron 20 ml de DCM y a continuación se añadieron 10 ml de agua. La fase
orgánica se lavó con agua, NaHCO₃ y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó para dar el residuo que
se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (15 mg, rendimiento: 50 %) en forma de un
sólido de color pálido.

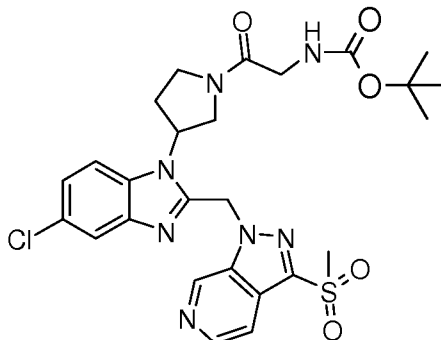
Ejemplo 2-17
1-[3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)pirrolidin-1-il]-2-hidroxietano
na

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-16 usando
1-((5-cloro-1-(pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-3-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina y ácido
2-hidroxiacético en lugar de
1-[[5-cloro-1-(pirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina y anhídrido acético.

2-18

2-Amino-1-[3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il]pirrolidin-1-il]etanone
a

5 Etapa 1: síntesis de éster de *terc*-butilo del ácido
(2-{3-[5-cloro-2-(3-metanosulfonyl-pirazole[3,4-c]pyridin-1-ylmethyl)-benzimidazole-1-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-oxo-ethyl)-carbamic
0



10 El éster de *terc*-butilo del ácido
(2-{3-[5-cloro-2-(3-metanosulfonil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-ilmetil)-bencimidazol-1-il]-pirrolidin-1-il}-2-
oxo-etil)-carbámico se preparó por analogía con el Ejemplo 2-16 usando
1-((5-cloro-1-(pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridina y ácido
15 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)acético (14 mg) en lugar de
1-[5-cloro-1-(pirrolidin-3-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridina y anhídrido acético,
MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 588.

	Etapas	2:	síntesis	de
20	2-amino-1-[3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridin-1-il]metil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-1-il]pirrolidin-1-il]etanona			

25 A una solución de 2-(3-(5-cloro-2-((3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetilcarbamato de *tert*-butilo (30 mg, 0,05 mmol) en 6 ml de DCM se añadió 3 ml de TFA. La mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y se purificó por HPLC preparativa para dar el producto 2-amino-1-[3-(5-cloro-2-((3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il)metil)-1*H*-bencimidazol-1-il)pirrolidin-1-il]jetanona (10 mg, rendimiento: 42 %) en forma de un sólido de color pálido.

30 Ejemplo 2-19
1-({5-Cloro-1-[(3S)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il]-1*H*-bencimidazol-2-il}metil)-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

35 Una mezcla de (S)-1-((5-cloro-1-(pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (120 mg, 0,28 mmol), 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato (64 mg, 0,28 mmol) y Cs₂CO₃ (182 mg, 0,56 mmol) en 5 ml de DMF se agitó durante una noche. La mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar 1-((5-cloro-1-[(3S)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-il)metil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (30 mg, rendimiento: 21 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

Ejemplo 2-20
 1-({5-Cloro-1-[(3*R*)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il]-1*H*-bencimidazol-2-il}metil)-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

45 El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-19 usando
(R)-1-((5-cloro-1-(pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina y
trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo en lugar de
(S)-1-((5-cloro-1-(pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina y
trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo.

Ejemplo 2-21 1-{[5-Cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando 5-cloro-2-clorometil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1*H*-bencimidazol (preparado por analogía con el Ejemplo 2-1) y

3-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina (Ejemplo 2-1) en lugar de
5-cloro-2-clorometil-1-((*S*)-1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-il)-1*H*-bencimidazol
y
3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina.

5 Ejemplo 2-22 1-([5-Cloro-1-(oxetan-3-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando
5-cloro-2-clorometil-1-oxetan-3-il-1*H*-bencimidazol y 3-metanosulfonil-1*H*-indazol (Ejemplo 2-1) en lugar de
10 5-cloro-2-clorometil-1-((*S*)-1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-il)-1*H*-bencimidazol
y
3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina.

Ejemplo 2-23 1-([5-Cloro-1-[2-(oxetan-3-il)etil]-1*H*-bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando
15 5-cloro-2-clorometil-1-oxetan-3-il-1*H*-bencimidazol y 3-metanosulfonil-1*H*-indazol (Ejemplo 2-1) en lugar de
5-cloro-2-clorometil-1-((*S*)-1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-il)-1*H*-bencimidazol
y
3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina.

Ejemplo 2-24
20 1-([5-Cloro-1-(2-oxaespíro[3,3]hept-6-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando 2-oxaespíro[3,3]heptan-6-amina y
3-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de (*R*)-1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-ilamina y
3-metanosulfonil-1*H*-indazol.

25 Ejemplo 2-25
1-([5-Cloro-1-[2-(3-metiloxetan-3-il)etil]-1*H*-bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando 2-(3-metiloxetan-3-il)etanamina y
30 3-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de (*R*)-1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-ilamina y 3-
metanosulfonil-1*H*-indazol.

Ejemplo 2-26 *trans*-3-(5-Cloro-2-([3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il)-1-
35 metilciclobutanol

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando *trans*-3-amino-1-metilciclobutanol y
3-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de (*R*)-1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-ilamina y
3-metanosulfonil-1*H*-indazol.

40 Ejemplo 2-27 3-(5-Cloro-2-([3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il)propan-1-ol

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando 3-amino-propan-1-ol y
3-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de (*R*)-1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-ilamina y
3-metanosulfonil-1*H*-indazol.

45 Ejemplo 2-28 1-([5-Cloro-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando tetrahydrofurano-3-amina y
3-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de (*R*)-1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-ilamina y
50 3-metanosulfonil-1*H*-indazol.

Ejemplo 2-29
4-(5-Cloro-2-([3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il)-2-metilbutan-2-ol

55 El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando 4-amino-2-metilbutan-2-ol y 3-
metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de (*R*)-1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-ilamina y
3-metanosulfonil-1*H*-indazol.

60 Ejemplo 2-30 4-(5-Cloro-2-([3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il)butan-1-ol

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando 4-amino-butan-1-ol y
3-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de (*R*)-1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-ilamina y
3-metanosulfonil-1*H*-indazol.

65 Ejemplo 2-31
1-([5-Cloro-1-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando 1-(tetrahydrofurano-3-il)metanamina y 3-metanosulfonyl-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de (*R*)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-ilamina y 3-metanosulfonyl-1*H*-indazol.

5 Ejemplo 2-32 *trans*-3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)ciclobutanol

10 El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando *trans*-3-amino-ciclobutanol y 3-metanosulfonyl-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de (*R*)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-ilamina y 3-metanosulfonyl-1*H*-indazol.

Ejemplo 2-33 *cis*-3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)-1-metilciclobutanol

15 El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando *cis*-3-amino-1-metilciclobutanol y 3-metanosulfonyl-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de (*R*)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-ilamina y 3-metanosulfonyl-1*H*-indazol.

20 Ejemplo 2-34 1-[2-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)etil]ciclopropanol

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando 1-(2-aminoetil)ciclopropanol y 3-metanosulfonyl-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de (*R*)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-ilamina y 3-metanosulfonyl-1*H*-indazol.

25 Ejemplo 2-35 2-[2-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)etoxi]etanol

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando 2-(2-aminoetoxi)etanol y 3-metanosulfonyl-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de (*R*)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-ilamina y 3-metanosulfonyl-1*H*-indazol.

30 Ejemplo 2-36 *trans*-3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)ciclopentanol

35 Etapa 1: síntesis de 3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)ciclopentanol

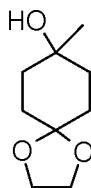
40 3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)ciclopentanol se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando clorhidrato de 3-hidroxyciclopentamina y 3-metanosulfonyl-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de (*R*)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-ilamina y 3-metanosulfonyl-1*H*-indazol.

Etapa 2: síntesis de *trans*-3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)ciclopentanol

45 El compuesto del título se preparó por separación de 3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)ciclopentanol mediante HPLC preparativa.

50 Ejemplo 2-37 *cis*-4-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)-1-metilciclohexanol

Etapa 1: síntesis de 8-metil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol

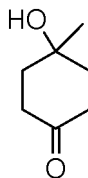


55 A una solución enfriada de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona (7,8 g, 50,0 mmol) en THF seco (75 ml) se añadió una solución de metililitio (1,5 M en éter, 43,3 ml, 65,0 mmol) a -78 °C en atmósfera de argón a la vez que se mantenía la temperatura interna por debajo de -55 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a -55 °C durante un periodo adicional de 4 horas. La reacción se calentó a temperatura ambiente y a continuación se interrumpió con solución saturada de NH₄Cl. La fase orgánica separada se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en

60

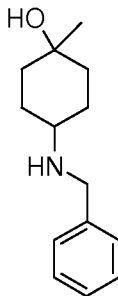
columna sobre gel de sílice (EA : PE = 1:9 a 1:3) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (6,8 g, rendimiento: 80 %).

Etapa 2: síntesis de 4-hidroxi-4-metilciclohexanona



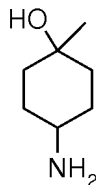
A una solución de 8-metil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (6,1 g, 35,5 mmol) en THF (200 ml) se añadió HCl 2 N (32 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante una noche, y después se basificó a pH 8,0 con solución saturada de K_2CO_3 . La fase orgánica separada se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA: PE = 3:20 a 2:3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (4,1 g, rendimiento: 86,7 %).

Etapa 3: síntesis de 4-(bencilamino)-1-metilciclohexanol



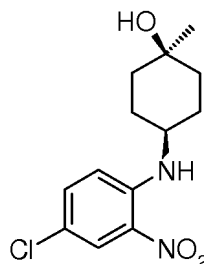
A una mezcla de 4-hidroxi-4-metilciclohexanona (4,1 g, 32,0 mmol) y bencilamina (6,8 g, 64,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (120 ml) se añadió ácido acético (3,84 g, 64,0 mmol). Después de agitar la mezcla resultante a TA durante 2 horas, se añadió $NaBH(OAc)_3$ a la mezcla (13,6 g, 64,0 mmol). A continuación, la mezcla resultante se agitó a TA durante una noche. Después de completar la reacción, la mezcla se basificó a pH 11 mediante la adición de NaOH 2 N. La fase orgánica separada se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH: DCM = 3:100 a 1:10) para proporcionar 4-(bencilamino)-1-metilciclohexanol en forma de un sólido de color blanco (5,7 g, rendimiento: 80,0 %).

Etapa 4: síntesis de 4-amino-1-metilciclohexanol



Una solución de 4-(bencilamino)-1-metilciclohexanol (4,9 g, 22,3 mmol) en MeOH (150 ml) se agitó con un 7 % de Pd/C (700 mg) en atmósfera de H_2 a TA durante una noche. La mezcla resultante se filtró para retirar el Pd/C y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color blanco (2,9 g, rendimiento cuantitativo) que se usó en la siguiente etapa directamente.

Etapa 5: síntesis de *cis*-4-[(4-cloro-2-nitrofenil)amino]-1-metilciclohexanol



Una mezcla de 4-amino-1-metilciclohexanol (2,9 g, 22,3 mmol), 4-cloro-1-fluoro-2-nitrobenceno (3,9 g, 22,3 mmol) y K_2CO_3 (9,2 g, 66,9 mmol) en DMF (40 ml) se agitó en atmósfera de argón a TA durante una noche. La mezcla resultante se diluyó con EA (200 ml) y a continuación se lavó con solución saturada de NH_4Cl . La fase orgánica resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA: PE = 1:19 a 1:4) para proporcionar 0,6 g de *cis*-4-[(4-cloro-2-nitrofenil)amino]-1-metilciclohexanol, 1,2 g de *trans*-4-[(4-cloro-2-nitrofenil)amino]-1-metilciclohexanol, y 3,2 g de la mezcla del isómero *cis* y del isómero *trans*.

Etapa 6: síntesis de *cis*-4-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)-1-metilciclohexanol

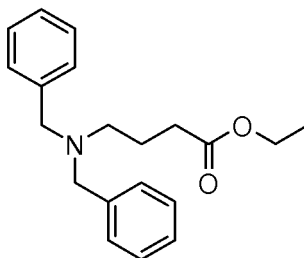
El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando *cis*-4-[(4-cloro-2-nitrofenil)amino]-1-metilciclohexanol y 3-metanosulfonyl-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de (4-cloro-2-nitro-fenil)-((*R*)-1,1-dioxo-tetrahidro-1*H*-tiofen-3-il)-amina y 3-metanosulfonyl-1*H*-indazol.

Ejemplo

2-38

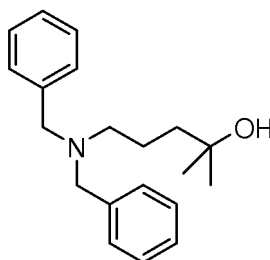
5-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)-2-metilpentan-2-ol

Etapa 1: síntesis de 4-(dibencilamino)butanoato de etilo



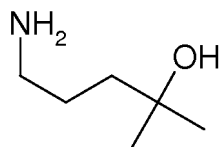
Una mezcla de 4-bromobutirato de etilo (2,0 g, 10,25 mmol), dibencilamina (2,02 g, 10,25 mmol) y carbonato potásico (2,83 g, 20,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se calentó con agitación a 100 °C durante una noche. La mezcla resultante se diluyó con agua (80 ml) y a continuación se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (80 ml x 2), y a continuación se secaron sobre Na_2SO_4 y a continuación se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc : PE = 1:4) para proporcionar 4-(dibencilamino)butanoato de etilo en forma de un sólido de color blanco (2,0 g, rendimiento: 64 %).

Etapa 2: síntesis de 5-(dibencilamino)-2-metilpentan-2-ol



A una solución enfriada de 4-(dibencilamino)butanoato de etilo (1,5 g, 4,8 mmol) en THF anhidro (20 ml) se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio (4,5 ml, 14,4 mmol) en un baño de hielo-agua. La mezcla se agitó a TA durante una noche, y a continuación la reacción se interrumpió mediante la adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml). La mezcla resultante se diluyó con H_2O (30 ml) y a continuación se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto 5-(dibencilamino)-2-metilpentan-2-ol (1,7 g, en bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: síntesis de 5-amino-2-metilpentan-2-ol



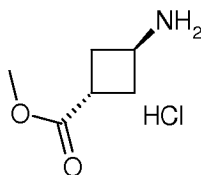
5 Una mezcla de 5-(dibencilamino)-2-metilpentan-2-ol (1,0 g, 3,3 mmol) y $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ en metanol (20 ml) se agitó a 40 °C en atmósfera de 344,7 kPa 634,3 kPa de H_2 durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y la filtración se concentró al vacío para dar el producto en bruto 5-amino-2-metilpentan-2-ol (0,5 g, en bruto), que se usó directamente en la siguiente etapa.

10 Etapa 4: síntesis de 5-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)-2-metilpentan-2-ol

15 El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando 5-amino-2-metilpentan-2-ol y 3-metanosulfonyl-1H-pirazolo[3,4-c]piridina en lugar de (R)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-ilamina y 3-metanosulfonyl-1H-indazol.

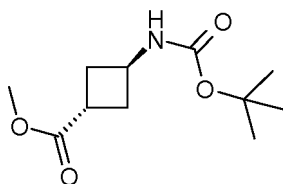
Ejemplo 2-39 2-[trans-3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)ciclobutil]propan-2-ol

20 Etapa 1: síntesis de clorhidrato de trans-3-aminociclobutanocarboxilato de metilo



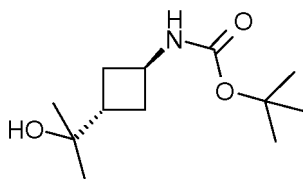
25 A una solución de ácido trans-3-aminociclobutanocarboxílico (500 mg, 3,3 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió SOCl_2 gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 4 horas y a continuación se concentró al vacío para proporcionar el clorhidrato de trans-3-aminociclobutanocarboxilato de metilo en bruto que se usó en la siguiente etapa directamente.

30 Etapa 2: síntesis de trans-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutanocarboxilato de metilo



35 Una mezcla de clorhidrato de trans-3-aminociclobutanocarboxilato de metilo (700 mg, 4,22 mmol), bicarbonato de di-terc-butilo (1,5 g, 6,9 mmol) y NEt_3 (3,0 g, 30 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a TA durante una noche. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar trans-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutanocarboxilato de metilo (480 mg, rendimiento para 2 etapas: 63 %).

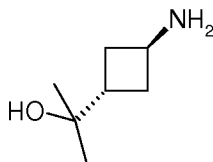
Etapa 3: síntesis de [trans-3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclobutil]carbamato de terc-butilo



40 A una solución enfriada de trans-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutanocarboxilato de metilo (450 mg, 1,97 mmol) en THF (15 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (2,7 ml, 3,2 M en THF, 8,8 mmol) gota a gota a -78 °C. La mezcla resultante se calentó lentamente hasta TA y a continuación se inactivó con EtOH. A continuación, la mezcla se

concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar [trans-3-(2-hidroxipropan-2-il)ciclobutil]carbamato de *tert*-butilo en forma de un aceite de color amarillo (250 mg, rendimiento: 55 %).

5 Etapa 4: síntesis de 2-(trans-3-aminociclobutil)propan-2-ol



10 Una mezcla de [trans-3-(2-hidroxipropan-2-il)ciclobutil]carbamato de *tert*-butilo (250 mg, 1,09 mmol) y TFA (10 ml) en DCM (10 ml) se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla resultante se concentró a continuación al vacío para proporcionar 2-(trans-3-aminociclobutil)propan-2-ol que se usó en la siguiente etapa directamente.

15 Etapa 5: síntesis de 2-[trans-3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)ciclobutil]propan-2-ol

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando 2-(trans-3-aminociclobutil)propan-2-ol y 3-metanosulfonyl-1H-pirazolo[3,4-c]piridina en lugar de (R)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-ilamina y 3-metanosulfonyl-1H-indazol.

20 Ejemplo 2-40 1-((5-Cloro-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-bencimidazol-2-il)metil)-3-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

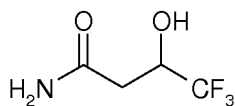
El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando 2-(morfolin-4-il)etanamina y 3-metanosulfonyl-1H-pirazolo[3,4-c]piridina en lugar de (R)-1,1-dioxotetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-ilamina y 3-metanosulfonyl-1H-indazol.

25 Ejemplo 2-41 Ácido trans-3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)ciclobutanocarboxílico

30 El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando ácido trans-3-aminociclobutanocarboxílico y 3-metanosulfonyl-1H-pirazolo[3,4-c]piridina en lugar de (R)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-ilamina y 3-metanosulfonyl-1H-indazol.

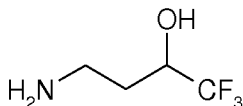
35 Ejemplo 2-42 4-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol

Etapa 1: síntesis de 4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanamida



40 Una solución de 4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanato de etilo (3,0 g, 16,1 mmol) en MeOH (8 ml) se agitó con amonio acuoso (16 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró para proporcionar 4,4,4-trifluoro-3- hidroxibutanamida (2,19 g, rendimiento: 87,6 %).

45 Etapa 2: síntesis de 4-amino-1,1,1-trifluorobutan-2-ol



50 A una solución enfriada de 4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutanamida (2,84 g, 18,1 mmol) en THF (60 ml) se añadió LiAlH₄ (2,063 g, 54,3 mmol) en lotes a 0 °C en un baño de hielo-agua. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de completar la reacción, se añadieron 3,3 ml de agua, 3,3 ml de solución al 10 % de NaOH y 9,8 ml de agua en la solución sucesivamente a 0 °C. La mezcla resultante a continuación se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 4-amino-1,1,1-trifluorobutan-2-ol (2,06 g, rendimiento: 79,6 %).

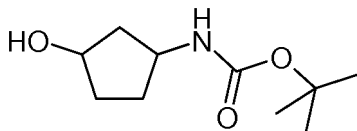
55 Etapa 3: síntesis de

4-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando 4-amino-1,1,1-trifluorobutan-2-ol y 3-metanosulfonyl-1H-pirazolo[3,4-c]piridina en lugar de (R)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-ilamina y 3-metanosulfonyl-1H-indazol.

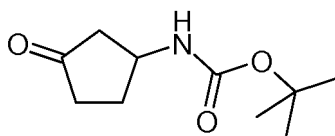
Ejemplo 2-43 *cis*-3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)-1-metilciclopentanol

Etapla 1: síntesis de (3-hidroxiciclopentil)carbamato de *tert*-butilo



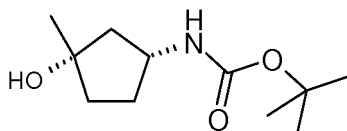
Una mezcla de 3-aminociclopentanol (1,0 g, 7,3 mmol), Boc₂O (2,0 g, 9,25 mmol) y TEA (3,0 g, 30,0 mmol) en DCM (25 ml) se agitó a TA durante una noche. La mezcla resultante a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EA:PE = 1:4 a 1:1) para proporcionar (3-hidroxiciclopentil)carbamato de *tert*-butilo en forma de una goma de color amarillo.

Etapla 2: síntesis de (3-oxociclopentil)carbamato de *tert*-butilo



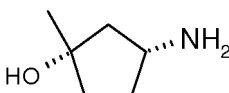
Una mezcla de (3-hidroxiciclopentil)carbamato de *tert*-butilo (800 mg, 3,98 mmol) y reactivo de Dess-Martin (3,6 g, 8,15 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a TA durante una noche. Y a continuación, la reacción se interrumpió mediante la adición de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y solución acuosa saturada de Na₂SO₃. La mezcla resultante se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y a continuación se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar (3-oxociclopentil)carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco (730 mg).

Etapla 3: síntesis de (*cis*-3-hidroxi-3-metilciclopentil)carbamato de *tert*-butilo



A una solución enfriada de (3-oxociclopentil)carbamato de *tert*-butilo (424 mg, 2,13 mmol) en THF seco (8 ml) se añadió metilítio (3,0 M, 1,6 ml) gota a gota a -78 °C. La mezcla resultante se calentó lentamente hasta -20 °C. Después de completar la reacción tal como se indicaba con TLC, la reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa de NH₄Cl (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (10 ml x 4) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y a continuación se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC prep para proporcionar (*cis*-3-hidroxi-3-metilciclopentil)carbamato de *tert*-butilo en forma de un aceite incoloro (290 mg).

Etapla 4: síntesis de *cis*-3-amino-1-metilciclopentanol



Una mezcla de (*cis*-3-hidroxi-3-metilciclopentil)carbamato de *tert*-butilo (800 mg en bruto), TFA (5 ml) y DCM (5 ml) se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se usó en la siguiente etapa directamente.

Etapla 5: síntesis de *cis*-3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)-1-metilciclopentanol

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando *cis*-3-amino-1-metilciclopentanol y

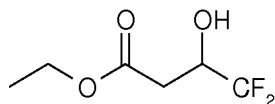
3-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de (*R*)-1,1-dioxo-tetrahydro-1 λ^6 -tiofen-3-ilamina y 3-metanosulfonil-1*H*-indazol.

Ejemplo

2-44

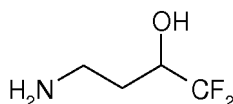
5 4-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)-1,1-difluorobutan-2-ol

Etapa 1: síntesis de 4,4-difluoro-3-hidroxi-butanoato de etilo



10 A una solución enfriada de 4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo (5,0 g, 30,1 mmol) en tolueno (150 ml) se añadió NaBH₄ (1,26 g, 33,1 mmol) a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a TA durante 4,5 horas. La reacción se interrumpió con HCl acuoso (10 %) con cuidado. La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y a continuación se filtraron y a continuación se concentraron al vacío para dar el producto en bruto, 4,4-difluoro-3-hidroxi-butanoato de etilo, en forma de un aceite incoloro (3,8 g, rendimiento:76 %).

Etapa 2: síntesis de 4-amino-1,1-difluorobutan-2-ol



20 El 4-amino-1,1-difluorobutan-2-ol se preparó por analogía con el 4-amino-1,1,1-trifluorobutan-2-ol en el Ejemplo 2-34 usando 4,4-difluoro-3-hidroxi-butanoato en lugar de 4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butanoato.

25 Etapa 3: síntesis de 4-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)-1,1-difluorobutan-2-ol

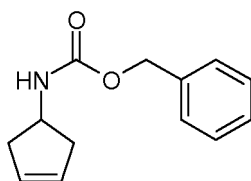
30 El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando 4-amino-1,1-difluorobutan-2-ol y 3-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de (*R*)-1,1-dioxo-tetrahydro-1 λ^6 -tiofen-3-ilamina y 3-metanosulfonil-1*H*-indazol.

Ejemplo

2-45

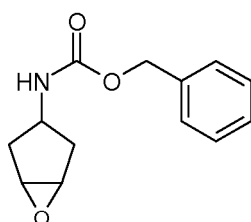
trans-4-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)ciclopentano-1,2-diol

35 Etapa 1: síntesis de ciclopent-3-en-1-ilcarbamato de bencilo



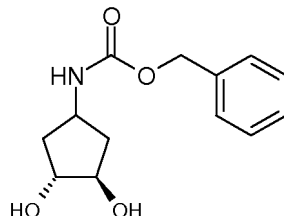
40 A una solución enfriada de ácido ciclopent-3-eno-1-carboxílico (2,0 g, 17,8 mmol) y DPPA (6,05 g, 22,0 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió TEA (2,0 g, 22,0 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante a continuación se calentó y se calentó a 90 °C durante 1 hora. Después de añadir fenilmetanol (4,0 g, 40 mmol), la mezcla se calentó a 90 °C durante un periodo adicional de 4 horas y la continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar ciclopent-3-en-1-ilcarbamato de bencilo en forma de un sólido de color blanco (1,9 g).

Etapa 2: síntesis de 6-oxabicyclo[3,1,0]hex-3-ilcarbamato de bencilo



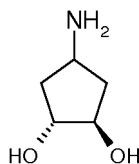
A una solución de ciclopent-3-en-1-ilcarbamato de bencilo (920 mg, 4,23 mmol) en DCM (20 ml), se añadió *m*-CPBA (2,0 g, 7,6 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se calentó hasta TA y se agitó a TA durante 2 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa saturada de K₂CO₃, y la mezcla resultante se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y a continuación se concentraron al vacío para proporcionar el 6-oxabicyclo[3,1,0]hex-3-ilcarbamato de bencilo en bruto (1,5 g), que se usó en la siguiente etapa directamente.

Etapa 3: síntesis de (*trans*-3,4-dihidroxiciclopentil)carbamato de bencilo



Una mezcla de 6-oxabicyclo[3,1,0]hex-3-ilcarbamato de bencilo (1,5 g en bruto) y H₂SO₄ concentrado (0,5 ml) en THF/agua (10 ml/10 ml) se agitó a TA durante una noche. La mezcla a continuación se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y a continuación se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar (*trans*-3,4-dihidroxiciclopentil)carbamato de bencilo en forma de una goma incolora (470 mg).

Etapa 4: síntesis de *trans*-4-aminociclopentano-1,2-diol



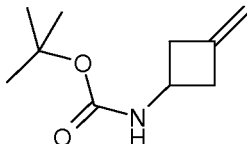
Una solución de (*trans*-3,4-dihidroxiciclopentil)carbamato de bencilo (470 mg, 1,87 mmol) en EtOH (15 ml) se agitó en presencia de Pd al 10 %/C (100 mg) en atmósfera de hidrógeno a TA durante una noche. A continuación, la mezcla se filtró y la filtración se concentró al vacío para proporcionar el *trans*-4-aminociclopentano-1,2-diol en bruto (300 mg), que se usó en la siguiente etapa directamente.

Etapa 5: síntesis de *trans*-4-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)ciclopentano-1,2-diol

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando *trans*-4-aminociclopentano-1,2-diol y 3-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de (*R*)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-ilamina y 3-metanosulfonil-1*H*-indazol.

Ejemplo 2-46
trans-3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)-1-(hidroximetil)ciclobutanol

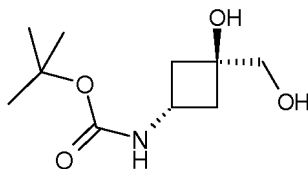
Etapa 1: síntesis de (3-metilidenciclobutil)carbamato de *tert*-butilo



A un matraz de tres bocas equipado con embudo adicional que se enfrió a -78 °C se añadió una solución de bromuro de metil(trifenil)fosfonio (43 g, 121 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (200 ml) con protección en atmósfera de nitrógeno. A continuación se introdujo KHMDS 1 M en tetrahidrofurano (105 ml, 105 mmol) gota a gota durante un periodo de 40 minutos a la vez que la temperatura interna se mantenía por debajo de -60 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 15 minutos. A continuación, se añadió lentamente una solución de (3-oxociclobutil)carbamato de *tert*-butilo (14 g, 81 mmol) en 100 ml de tetrahidrofurano a la vez que la temperatura interna se mantenía por debajo -60 °C. A continuación, la mezcla resultante se calentó de forma natural a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción resultante se diluyó con EtOAc, y a continuación se lavó

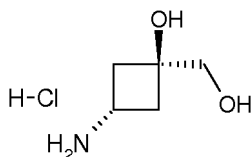
con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y solución salina saturada, y a continuación se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EA:PE = 1:10 a 1:2) para proporcionar (3-metilidenciclobutil)carbamato de *terc*-butilo (7,5 g).

5 Etapa 2: síntesis de [*trans*-3-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil]carbamato de *terc*-butilo



10 A una mezcla enfriada de (3-metilidenciclobutil)carbamato de *terc*-butilo (7,5 g, 40,93 mmol) y N-óxido de N-metilmorfolina (NMO 19,18 g, 163,71 mmol) en acetona/ agua (200 ml, 3:1) se añadió dihidrato de osmiato potásico(VI) (1,43 g, 4,09 mmol) a 0 °C con cuidado. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y la reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (200 ml). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se concentró al vacío para retirar acetona. El residuo se extrajo con EtOAc (75 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, a continuación se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y a continuación se concentraron al vacío hasta que el volumen del residuo era aproximadamente 10 ml. El precipitado se filtró para proporcionar 4,0 g de isómero *trans*. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar una mezcla de 4,5 g de isómero *cis* e isómero *trans* (5:1).

15 Etapa 3: síntesis de clorhidrato de *trans*-3-amino-1-(hidroximetil)ciclobutanol



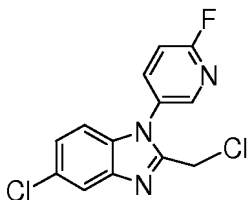
20 A una suspensión enfriada de [*trans*-3-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil]carbamato de *terc*-butilo (2,0 g, 9,21 mmol) en dioxano (15 ml) se añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (10 ml) gota a gota. Después de agita a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar el clorhidrato de *trans*-3-amino-1-(hidroximetil)ciclobutanol en bruto (1,41 g).

25 Etapa 4: síntesis de *trans*-3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)-1-(hidroximetil)ciclobutanol

30 El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando clorhidrato de *trans*-3-amino-1-(hidroximetil)ciclobutanol y 3-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de (*R*)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofeno-3-ilamina y 3-metanosulfonil-1*H*-indazol.

35 Ejemplo 3-1 1-[[5-Cloro-1-(6-fluoropiridin-3-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-indazol

Etapa 1: síntesis de (4-cloro-2-nitro-fenil)-(6-fluoro-piridin-3-il)-amina



40 A la solución de 4-cloro-2-nitro-fenilamina (862 mg, 5,0 mmol), 5-bromo-2-fluoro-piridina (924 mg, 5,25 mmol) en dioxano (15 ml) se añadió 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (289 mg, 0,5 mmol), Pd₂(dba)₃ (457,5 mg, 0,5 mmol), seguido de carbonato de cesio (3,26 g, 10,0 mmol). Después de desgasificar y recargar con nitrógeno tres veces, la mezcla de reacción en recipiente se agitó a 110 °C durante una noche hasta que todo el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo, el sólido se filtró y se recogió, se lavó con agua, y se secó en horno para producir el producto nitro mencionado anteriormente 800 mg en forma de un sólido en bruto (rendimiento: 60 %). A la solución de (4-cloro-2-nitro-fenil)-(6-fluoro-piridin-3-il)-amina (800 mg, 3,0 mmol) en metanol (10 ml) se añadió Ni Raney (suspensión en agua, 100 mg), seguido de hidrazina (2 ml), la mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min, hasta que todo el material de partida había desaparecido. La mezcla se filtró y el filtrado se combinó. Después de la evaporación a presión reducida, se obtuvieron aproximadamente 600 mg del residuo en forma de un producto en bruto (rendimiento: 90 %). La etapa de ciclado es la misma que la red

usada en la descripción mencionada anteriormente en el Ejemplo 2-1. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺], 296.

Etapas 2: síntesis de 1-[[5-cloro-1-(6-fluoropiridin-3-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-indazol

5 El Ejemplo 3-1 se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando 5-cloro-2-clorometil-1-(4,4,4-trifluoro-butil)-1*H*-bencimidazol y 3-metanosulfonil-1*H*-indazol en lugar de 5-cloro-2-clorometil-1-((*S*)-1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofen-3-il)-1*H*-bencimidazol y 3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina.

10 Ejemplo 3-2 1-[[5-Cloro-1-(6-fluoropiridin-3-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 3-1 usando 5-cloro-2-clorometil-1-(4,4,4-trifluoro-butil)-1*H*-bencimidazol y 3-metanosulfonil 1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de 5-cloro-2-clorometil-1-(4,4,4-trifluoro-butil)-1*H*-bencimidazol y 3-metanosulfonil-1*H*-indazol.

15 Ejemplo 3-3 6-Óxido de 1-[[5-cloro-1-(6-fluoropiridin-3-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

20 El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 3-1 usando 5-cloro-2-clorometil-1-(4,4,4-trifluoro-butil)-1*H*-bencimidazol y 3-metanosulfonilo y 6-óxido de 3-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de 5-cloro-2-clorometil-1-(4,4,4-trifluoro-butil)-1*H*-bencimidazol y 3-metanosulfonil-1*H*-indazol.

25 Ejemplo 3-4 1-[[5-Cloro-1-(6-metoxipiridin-3-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-indazol

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 3-1 usando 5-cloro-2-clorometil-1-(6-metoxipiridin-3-il)-1*H*-bencimidazol y 3-metanosulfonil-1*H*-indazol en lugar de 5-cloro-2-clorometil-1-(4,4,4-trifluoro-butil)-1*H*-bencimidazol y 3-metanosulfonil-1*H*-indazol.

30 Ejemplo 3-5 1-[[5-Cloro-1-(6-cloropiridin-3-il)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-indazol El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 3-1 usando 5-cloro-2-clorometil-1-(6-cloro-piridin-3-il)-1*H*-bencimidazol y metanosulfonil-1*H*-indazol en lugar de 5-cloro-2-clorometil-1-(4,4,4-trifluoro-butil)-1*H*-bencimidazol y 3-metanosulfonil-1*H*-indazol.

35 Ejemplo 4-1 1-[[5-Cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-indazol

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 3-1 usando 5-cloro-2-clorometil-1-(4,4,4-trifluoro-butil)-1*H*-bencimidazol (preparado por analogía con el Ejemplo 2-1), y metanosulfonil-1*H*-indazol en lugar de 5-cloro-2-clorometil-1-(4,4,4-trifluoro-butil)-1*H*-bencimidazol y 3-metanosulfonil-1*H*-indazol.

40 Ejemplo 4-2 6-Óxido de 1-[[5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

45 El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 3-1 usando 5-cloro-2-clorometil-1-(4,4,4-trifluoro-butil)-1*H*-bencimidazol (preparado por analogía con el Ejemplo 2-1), y 6-óxido de 3-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de 5-cloro-2-clorometil-1-(4,4,4-trifluoro-butil)-1*H*-bencimidazol y 3-metanosulfonil-1*H*-indazol.

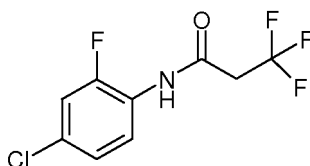
50 Ejemplo 4-3 1-[[5-Cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 4-1 usando 5-cloro-2-clorometil-1-(4,4,4-trifluoro-butil)-1*H*-bencimidazol y 3-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de 5-cloro-2-clorometil-1-(4,4,4-trifluoro-butil)-1*H*-bencimidazol y metanosulfonil-1*H*-indazol.

55 Ejemplo 5-1 1-[[5-Cloro-7-fluoro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

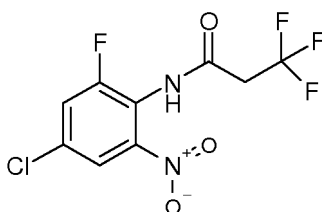
El compuesto del título se preparó de acuerdo con las etapas en el Esquema 5.

60 Etapa 1: síntesis de *N*-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3,3,3-trifluoro-propionamida



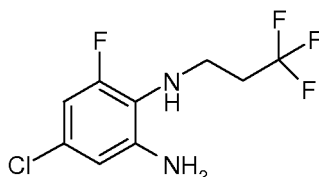
4-Cloro-2-fluoroanilina (3 g, 20,7 mmol), ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (2,6 g, 20,7 mmol) y Et₃N (5,8 ml) se disolvieron en 50 ml de DCM. A esta solución se añadió HATU (8,6 g, 22,7 mmol) lentamente y después se agitó durante una noche. Las fases orgánicas se lavaron con NH₄Cl ac. (50 ml), solución de NaHCO₃ (50 ml) y solución salina saturada (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron y se purificaron por cromatografía en columna (PE/EA = 5/1) para dar N-(4-cloro-2-fluorofenil)-3,3,3-trifluoropropanamida que era lo suficientemente pura para la siguiente etapa. (4,7 g, rendimiento: 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 256.

Etapa 2: síntesis de N-(4-cloro-2-fluoro-6-nitro-fenil)-3,3,3-trifluoro-propionamida



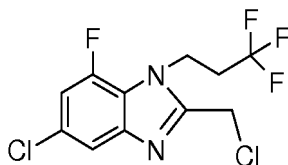
A una solución de N-(4-cloro-2-fluorofenil)-3,3,3-trifluoropropanamida (2 g, 7,8 mmol) en 15 ml de H₂SO₄ concentrado se añadió 1 ml de ácido nítrico concentrado y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se controló por LC-MS. La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de hielo-agua. La mezcla se filtró para dar la N-(4-cloro-2-fluoro-6-nitrofenil)-3,3,3-trifluoropropanamida en bruto sólida (600 mg, rendimiento: 17 %) que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (PE/EtOAc = 6/1). MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 301.

Etapa 3: síntesis de 5-cloro-3-fluoro-N-(3,3,3-trifluoro-propil)-benceno-1,2-diamina



A una solución de N-(4-cloro-2-fluoro-6-nitrofenil)-3,3,3-trifluoropropanamida (350 mg, 1,1 mmol) en 15 ml de THF se añadió una solución de borano-tetrahidrofurano (25 ml, 1 M). La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con MeOH y los disolventes se retiraron por evaporación para dar 4-cloro-6-fluoro-N-(3,3,3-trifluoropropil)benceno-1,2-diamina (300 mg, rendimiento: 82 %) en forma de un aceite en bruto. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 257.

Etapa 4: síntesis de 5-cloro-2-clorometil-7-fluoro-1-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-bencimidazol



El 5-cloro-2-clorometil-7-fluoro-1-(3,3,3-trifluoro-propil)-1H-bencimidazol se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2-1 usando 4-cloro-6-fluoro-N-(3,3,3-trifluoropropil)benceno-1,2-diamina y 2-cloroacetato sódico en lugar de 5-cloro-2-clorometil-1-((S)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-1H-bencimidazol y 3-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina. MS obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 315.

Etapa 5: síntesis de 1-[[5-cloro-7-fluoro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

El Ejemplo 5-1 se preparó por analogía con el Ejemplo 4-1 usando 5-cloro-2-(clorometil)-7-fluoro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzo[d]imidazol y 3-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina en lugar de

5-cloro-2-clorometil-1-(4,4,4-trifluoro-butil)-1*H*-bencimidazol y metanosulfonil-1*H*-indazol.

Ejemplo

5-2

1-[[5-Cloro-7-fluoro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 5-1 usando 5-cloro-2-(clorometil)-7-fluoro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1*H*-benzo[d]imidazol y 3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina y 5-cloro-2-(clorometil)-7-fluoro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1*H*-benzo[d]imidazol y 3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina.

Ejemplo

6-1

1-[(3*R*)-3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)pirrolidin-1-il]etanona

Etapas

1:

síntesis

de

1-[[5-cloro-1-[(3*R*)-(pirrolidin-3-il)]-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-13 usando (3*R*)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butil y 3-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 3-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina.

Etapas

2:

síntesis

de

1-[(3*R*)-3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)pirrolidin-1-il]etanona

A

una

solución

de

1-[[5-cloro-1-[(3*R*)-(pirrolidin-3-il)]-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina (30 mg), anhídrido acético (0,1 ml) en 8 ml de DCM se añadió DMAP (3 mg, 0,025 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora. A continuación se añadieron 20 ml de DCM y 10 ml de agua. La fase orgánica se lavó con agua y NaHCO₃ y a continuación se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (15 mg) en forma de un sólido de color pálido.

Ejemplo 6-2 1-[3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-indazol-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)pirrolidin-1-il]etanona

Etapas 1: síntesis de 1-[[5-cloro-1-[(3*R*)-(pirrolidin-3-il)]-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-indazol

El 1-[[5-Cloro-1-[(3*R*)-(pirrolidin-3-il)]-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-indazol se preparó por analogía con el Ejemplo 2-13 usando 3-metanosulfonil-1*H*-indazol en lugar de 3-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina.

Etapas 2: síntesis de 1-[[5-cloro-1-[(3*R*)-(pirrolidin-3-il)]-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-indazol

El 1-[[5-Cloro-1-[(3*R*)-(pirrolidin-3-il)]-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-indazol se preparó por analogía con el Ejemplo 2-13 usando (3*R*)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 3-metanosulfonil-1*H*-indazol en lugar de 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 3-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina.

Etapas 3: síntesis de 1-[3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-indazol-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)pirrolidin-1-il]etanona

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 6-1 usando 1-[[5-cloro-1-[(3*R*)-(pirrolidin-3-il)]-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-indazol en lugar de 1-[[5-cloro-1-(pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina.

Ejemplo 6-3 1-[(3*R*)-3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-indazol-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)pirrolidin-1-il]propan-1-ona

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-17 usando 1-[[5-cloro-1-[(3*R*)-(pirrolidin-3-il)]-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-indazol y ácido propiónico en lugar de 1-[[5-cloro-1-(pirrolidin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina y anhídrido acético.

Ejemplo 6-4 1-[(3*R*)-3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)pirrolidin-1-il]-2-metilpropan-1-ona

Etapas 1: síntesis de 1-[[5-cloro-1-[(3*R*)-(pirrolidin-3-il)]-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

La 1-[[5-cloro-1-[(3*R*)-(pirrolidin-3-il)]-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina se preparó por analogía con el Ejemplo 2-13 usando (3*R*)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Etapa 2: síntesis de 1-[(3*R*)-3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)pirrolidin-1-il]-2-metilpropan-1-ona. El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-17 usando 1-[(5-cloro-1-[(3*R*)-(pirrolidin-3-il))-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina y ácido 2-metilpropanoico en lugar de 1-[(5-cloro-1-(pirrolidin-3-il))-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina and anhídrido acético.

Ejemplo 6-5 1-[(3*R*)-3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)pirrolidin-1-il]-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona

Etapa 1: síntesis de 1-[(5-cloro-1-[(3*R*)-(pirrolidin-3-il))-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

La 1-[(5-cloro-1-[(3*R*)-(pirrolidin-3-il))-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina se preparó por analogía con el Ejemplo 2-13 usando (3*R*)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Etapa 2: síntesis de 1-[(3*R*)-3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)pirrolidin-1-il]-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona. El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-17 usando 1-[(5-cloro-1-[(3*R*)-(pirrolidin-3-il))-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina y ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico en lugar de 1-[(5-cloro-1-(pirrolidin-3-il))-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina y ácido 2-hidroxiacético.

Ejemplo 6-6 1-[(5-Cloro-1-[(3*R*)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]-1*H*-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

Etapa 1: síntesis de 1-[(5-cloro-1-[(3*R*)-(pirrolidin-3-il))-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 6-1 usando (3*R*)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Etapa 2: síntesis de 1-[(5-cloro-1-[(3*R*)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]-1*H*-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

A una solución de 1-[(5-cloro-1-[(3*R*)-(pirrolidin-3-il))-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina (200 mg, 0,46 mmol) y Et₃N (0,2 ml) en 8 ml de DCM se añadió 80 mg de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla se agitó durante 2 horas. A continuación, la mezcla se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título.

Ejemplo 6-7 2-[(3*R*)-3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)pirrolidin-1-il]etanol

Etapa 1: síntesis de 1-[(5-cloro-1-[(3*R*)-(pirrolidin-3-il))-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

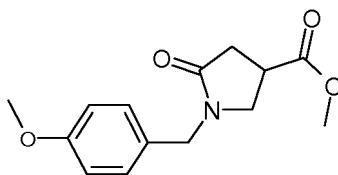
La 1-[(5-cloro-1-[(3*R*)-(pirrolidin-3-il))-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina se preparó por analogía con el Ejemplo 2-13 usando (3*R*)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Etapa 2: síntesis de 2-[(3*R*)-3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)pirrolidin-1-il]etanol

A una solución de 1-[(5-cloro-1-[(3*R*)-(pirrolidin-3-il))-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina (300 mg, 0,70 mmol) en 5 ml de DMF se añadió 2-bromoetanol (173 mg, 2,1 mmol) y Cs₂CO₃ (682 mg, 2,1 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante una noche. La mezcla se filtró y a continuación se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título.

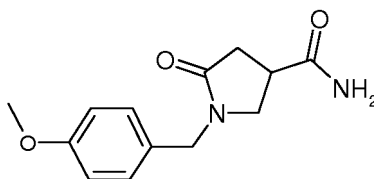
Ejemplo 7 4-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)pirrolidin-2-ona

Etapa 1: síntesis de 1-(4-metoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo



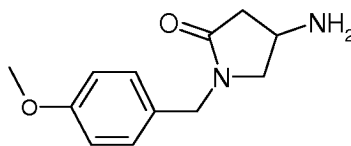
Una mezcla de 2-metilidenbutanodioato de dimetilo (47,5 g, 300 mmol) y 1-(4-metoxifenil)metanamina (41,2 g, 300 mmol) en 400 ml de MeOH se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción resultante se concentró al vacío para retirar metanol. El aceite de color marrón residual se agitó con 40 ml de EtOAc y 40 ml de PE vigorosamente. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con PE (40 ml x 2) para proporcionar 1-(4-metoxi-bencil)-5-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo (68,0 g, rendimiento: 86,1 %).

Etapa 2: síntesis de amida del ácido 1-(4-metoxi-bencil)-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico



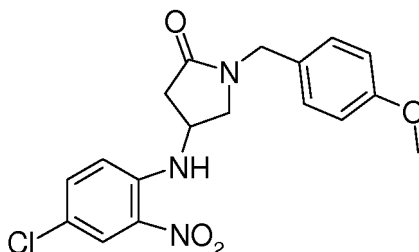
Una mezcla de 1-(4-metoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo (65,8 g, 250 mmol) y amoníaco acuoso (1,5 l) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción resultante se filtró. La torta de filtro se lavó con H₂O varias veces y se secó al vacío para proporcionar amida del ácido 1-(4-metoxi-bencil)-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (60,0 g, rendimiento: 96,5 %).

Etapa 3: síntesis de 4-amino-1-(4-metoxibencil)pirrolidin-2-ona



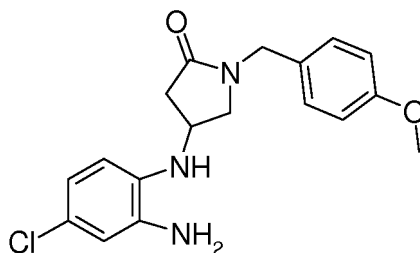
A una solución de amida del ácido 1-(4-metoxi-bencil)-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (50,0 g, 201 mmol) en 560 ml de CH₃CN y 560 ml de H₂O se añadió bis(acetiloxi)(fenil)-λ³-yodano (84,0 g, 261 mmol). El color de la mezcla se volvió rojo claro. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con 1000 ml de H₂O y se acidificó a pH 2 con HCl concentrado, a continuación se extrajo con DCM (300 ml x 3). La fase acuosa se basificó a continuación a pH 10 con una solución acuosa de KOH 1 N y a continuación se extrajo con DCM (400 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y después se concentraron al vacío para proporcionar 4-amino-1-(4-metoxibencil)pirrolidin-2-ona en forma de un aceite de color amarillo claro (28,0 g, rendimiento: 63,2 %), que solidificó después de su enfriamiento a temperatura ambiente y se usó sin purificación adicional.

Etapa 4: síntesis de 4-[(4-cloro-2-nitrofenil)amino]-1-(4-metoxibencil)pirrolidin-2-ona



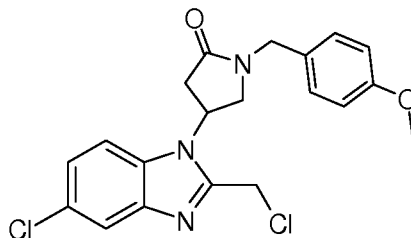
Una mezcla de 4-cloro-1-fluoro-2-nitrobenceno (9,2 g, 524 mmol), 4-amino-1-(4-metoxibencil)pirrolidin-2-ona (11,5 g, 52,4 mmol) y K₂CO₃ (14,5 g, 105 mmol) en 300 ml de CH₃CN anhidro se calentó con agitación a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se disolvió con H₂O (400 ml), y se extrajo con EtOAc (200 ml x 4). Las fases orgánicas y el filtrado se combinaron y se concentraron al vacío a 50 ml. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con 10 ml de PE para proporcionar 4-[(4-cloro-2-nitrofenil)amino]-1-(4-metoxibencil)pirrolidin-2-ona en forma de un sólido de color naranja (15,8 g, rendimiento: 80,2 %).

Etapla 5: síntesis de 4-[(2-amino-4-clorofenil)amino]-1-(4-metoxibencil)pirrolidin-2-ona



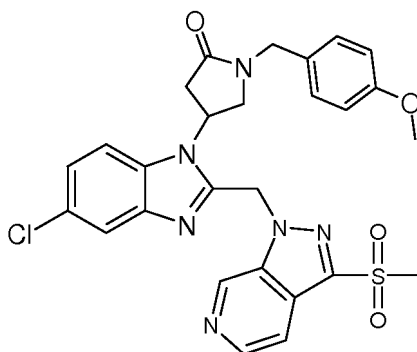
5 La 4-[(2-Amino-4-clorofenil)amino]-1-(4-metoxibencil)pirrolidin-2-ona se preparó por analogía con la 4-cloro-*N*-((*S*)-1,1-dioxo-tetrahidro-1 λ^6 -tiofen-3-il)-benceno-1,2-diamina en el Ejemplo 2-1 usando 4-[(4-cloro-2-nitrofenil)amino]-1-(4-metoxibencil)pirrolidin-2-ona en lugar de (4-cloro-2-nitro-fenil)-((*S*)-1,1-dioxo-tetrahidro-1 λ^6 -tiofen-3-il)-amina.

10 Etapla 6: síntesis de 4-[5-cloro-2-(clorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]-1-(4-metoxibencil)pirrolidin-2-ona



15 Una mezcla de 4-[(2-amino-4-clorofenil)amino]-1-(4-metoxibencil)pirrolidin-2-ona (1,35 g, 3,91 mmol) y 2-cloro-1,1,1-trietoxietano (10 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM: MeOH = 20:1) para proporcionar 4-[5-cloro-2-(clorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]-1-(4-metoxibencil)pirrolidin-2-ona.

20 Etapla 7: síntesis de 4-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)-1-(4-metoxibencil)pirrolidin-2-ona



25 A una solución de 4-[5-cloro-2-(clorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]-1-(4-metoxibencil)pirrolidin-2-ona (294 mg, 1,492 mmol) en 50 ml de DMF se añadió 3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina (722 mg, 1,791 mmol) y Cs₂CO₃ (584 mg, 2,985 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 4 horas, a continuación se diluyó con 40 ml de H₂O y EtOAc. La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 30 ml de solución salina saturada, y a continuación se secan sobre Na₂SO₄, a continuación se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM: MeOH = 20:1) para dar 4-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)-1-(4-metoxibencil)pirrolidin-2-ona en forma de un sólido.

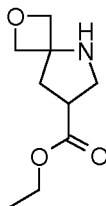
35 Etapla 8: síntesis de 4-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)pirrolidin-2-ona

A una solución de 4-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)-1-(4-metoxibencil)pirrolidin-2-ona

na (208 mg, 0,37 mmol) en 60 ml de CH₃CN y se añadieron 12 ml de H₂O a (NH₄)₂Ce(NO₃)₆ (1,01 g, 1,84 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 6 horas. La solución se diluyó con 40 ml de agua y 15 ml de EtOAc. La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (15 ml x 3) y THF (5 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 30 ml de solución salina saturada, y a continuación se secan sobre Na₂SO₄, a continuación se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM: MeOH = 20:1) para proporcionar 4-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)pirrolidin-2-ona.

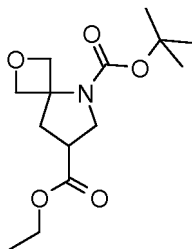
Ejemplo 8 1'-[[5-Cloro-1-(2-oxa-5-azaespiro[3,4]oct-7-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-metanosulfonyl-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

Etapas 1: síntesis de 2-oxa-5-azaespiro[3,4]octano-7-carboxilato de etilo



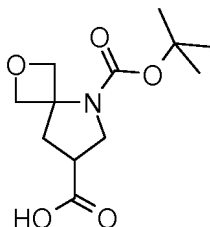
Una solución de 5-bencil-2-oxa-5-azaespiro[3,4]octano-7-carboxilato de etilo (550 mg, 2,00 mmol) en 30 ml de EtOH se agitó con Pd(OH)₂ al 10 %/C (105 mg) en presencia de TFA (20 µl) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 20 ml de DCM y se lavó con Na₂CO₃ saturado (20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y a continuación se concentró al vacío para proporcionar 2-oxa-5-azaespiro[3,4]octano-7-carboxilato de etilo (390 mg, rendimiento: 100 %) en forma de un aceite viscoso.

Etapas 2: síntesis de 7-etil 2-oxa-5-azaespiro[3,4]octano-5,7-dicarboxilato de 5-terc-butilo



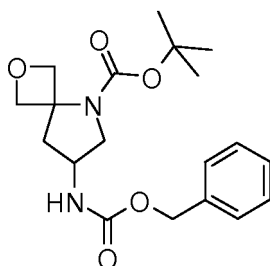
Una mezcla de 2-oxa-5-azaespiro[3,4]octano-7-carboxilato de etilo (333 mg, 1,80 mmol), Boc₂O (972 mg, 4,50 mmol) y NEt₃ (0,30 ml, 2,16 mmol) en 10 ml de DCM se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna ultrarrápida (eluyendo con un 0-5 % de MeOH en DCM) para proporcionar 7-etil 2-oxa-5-azaespiro[3,4]octano-5,7-dicarboxilato de 5-terc-butilo (514 mg, rendimiento: 100 %) en forma de un aceite viscoso de color claro.

Etapas 3: síntesis de ácido 5-(terc-butoxicarbonil)-2-oxa-5-azaespiro[3,4]octano-7-carboxílico



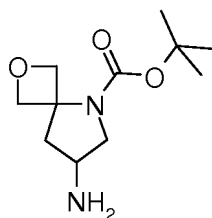
Una mezcla de 7-etil 2-oxa-5-azaespiro[3,4]octano-5,7-dicarboxilato de 5-terc-butilo (514 mg, 1,80 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (378 mg, 9,0 mmol) en 1 ml de H₂O y 10 ml de MeOH se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se agitó con una solución acuosa saturada de ácido 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxílico (15 ml) y a continuación se extrajo con DCM (15 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y a continuación se concentraron al vacío para proporcionar ácido 5-(terc-butoxicarbonil)-2-oxa-5-azaespiro[3,4]octano-7-carboxílico (444 mg, rendimiento: 95,9 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapas 4: síntesis de 7-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-2-oxa-5-azaespiro[3,4]octano-5-carboxilato de terc-butilo



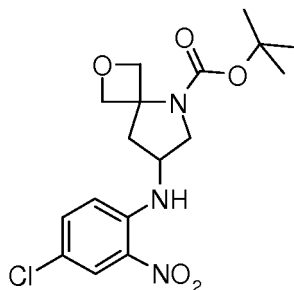
A una solución de ácido 5-(*terc*-butoxicarbonil)-2-oxa-5-azaespiro[3,4]octano-7-carboxílico (444 mg, 1,72 mmol) en 5 ml de tolueno anhidro se añadió fosforazidato de difenilo (407 μ l, 1,89 mmol) y NEt_3 (275 μ l, 1,89 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 horas. A continuación, a la mezcla se le añadió fenilmetanol (0,5 ml). La mezcla resultante se calentó a continuación a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna ultrarrápida (eluyendo con un 0-30 % de EtOAc en PE) para proporcionar 7-[(benciloxi)carbonil]amino-2-oxa-5-azaespiro[3,4]octano-5-carboxilato de *terc*-butilo (577 mg, rendimiento: 92,6 %) en forma de un aceite viscoso de color claro.

Etapas 5: síntesis de 7-amino-2-oxa-5-azaespiro[3,4]octano-5-carboxilato de *terc*-butilo



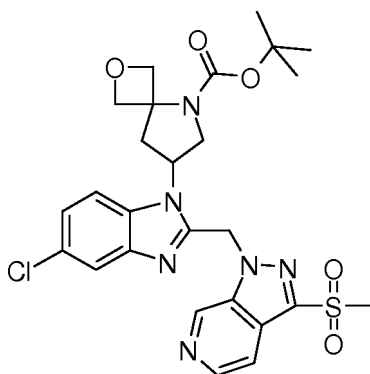
Una solución de 7-[(benciloxi)carbonil]amino-2-oxa-5-azaespiro[3,4]octano-5-carboxilato de *terc*-butilo (566 mg, 1,56 mmol) en 20 ml de MeOH se agitó con Pd al 10 %/C (100 mg) en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 50 minutos. La mezcla resultante se filtró y la filtración se concentró al vacío para proporcionar 7-amino-2-oxa-5-azaespiro[3,4]octano-5-carboxilato de *terc*-butilo (343 mg, rendimiento: 96,3 %) en forma de un aceite viscoso de color claro.

Etapas 6: síntesis de 7-[(4-cloro-2-nitrofenil)amino]-2-oxa-5-azaespiro[3,4]octano-5-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla de 4-cloro-1-fluoro-2-nitrobenceno (264 mg, 1,50 mmol), 7-amino-2-oxa-5-azaespiro[3,4]octano-5-carboxilato de *terc*-butilo (343 mg, 1,50 mmol) y NEt_3 (0,44 ml, 3,12 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano se agitó a temperatura ambiente durante una noche y a continuación se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por columna ultrarrápida (eluyendo con un 0-5 % de MeOH en DCM) para proporcionar 7-[(4-cloro-2-nitrofenil)amino]-2-oxa-5-azaespiro[3,4]octano-5-carboxilato de *terc*-butilo (438 mg, rendimiento: 76,1 %) en forma de un sólido de color naranja.

Etapas 7: síntesis de 3-[5-cloro-2-(3-metanosulfonil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-1-il]-2-oxa-5-azaespiro[3,4]octano-5-carboxilato de *terc*-butilo



El

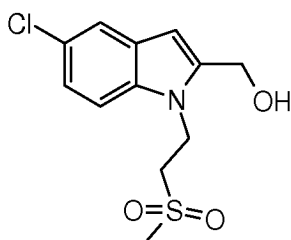
3-[5-cloro-2-(3-metanosulfonil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-ilmetil)-1H-bencimidazol-1-il]-2-oxa-5-aza-espiro[3,4]octano-5-carboxilato de *terc*-butilo se preparó por analogía con el Ejemplo 7 usando 7-[(4-cloro-2-nitrofenil)amino]-2-oxa-5-azaespiro[3,4]octano-5-carboxilato de *terc*-butilo y 3-metanosulfonil-1H-indazol en lugar de 4-[(4-cloro-2-nitrofenil)amino]-1-(4-metoxibencil)pirrolidin-2-ona y 3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina.

Etapa 8: síntesis de 1'-[5-cloro-1-(2-oxa-5-azaespiro[3,4]oct-7-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-metanosulfonil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

A una solución enfriada de 3-[5-cloro-2-(3-metanosulfonil-pirazolo[3,4-c]piridin-1-ilmetil)-1H-bencimidazol-1-il]-2-oxa-5-azaespiro[3,4]octano-5-carboxilato de *terc*-butilo (230 mg, 0,401 mmol) en 4,0 ml de DCM se añadió TFA (1,0 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se calentó de forma natural a temperatura ambiente y se agitó a la temperatura durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de DCM y a continuación se lavó con una solución saturada de Na₂CO₃ (20 ml). La fase acuosa se extrajo con 20 ml de DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y a continuación se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 31,2 mg del producto del título en forma de un sólido de color blanco.

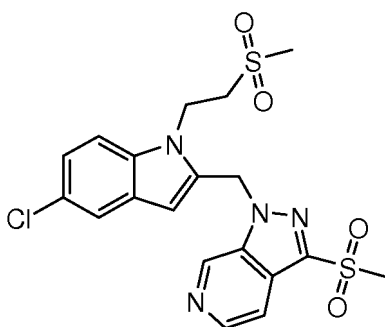
Ejemplo 9-1 1-({5-Cloro-1-[2-(metilsulfonil)etil]-1H-indol-2-il}metil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

Etapa 1: síntesis de [5-cloro-1-(2-metanosulfonil-etil)-1H-indol-2-il]-metanol



A una solución de (5-cloro-1H-indol-2-il)-metanol (3,6 g, 0,02 mol), Ce₂CO₃ (13 g, 0,04 mol) en 100 ml de DMF que se enfrió a 0 °C, se añadió metanosulfonileteno (2,1 g, 0,02 mol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura entre 30 °C y 50 °C durante una noche. A continuación, se añadió hielo-agua a la mezcla, el precipitado se filtró y se secó para dar [5-cloro-1-(2-metanosulfonil-etil)-1H-indol-2-il]-metanol (2 g, rendimiento: 34,7 %).

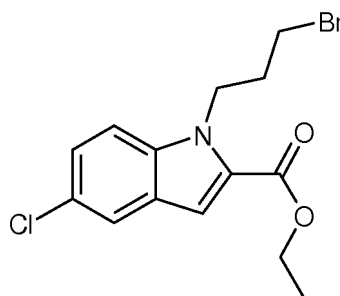
Etapa 2: síntesis de 1-({5-Cloro-1-[2-(metilsulfonil)etil]-1H-indol-2-il}metil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina



A una solución de [5-cloro-1-(2-metanosulfonyl-etil)-1*H*-indol-2-il]-metanol (287 mg, 1,0 mmol), 3-metanosulfonyl-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina (197 mg, 1,0 mmol) y PPh₃ (786 mg, 3 mmol) en THF (50 ml) se añadió DIAD (606 mg, 3 mmol) gota a gota en un baño de hielo-agua con protección en atmósfera de N₂. La mezcla a continuación se agitó a TA durante una noche. La reacción se purificó por HPLC preparativa para dar el producto del

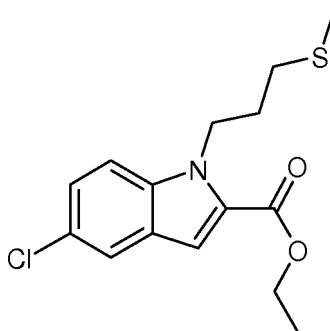
Ejemplo 9-2 1-({5-Cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-indol-2-il}metil)-3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

Etapas 1: síntesis de 1-(3-bromopropil)-5-cloro-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo



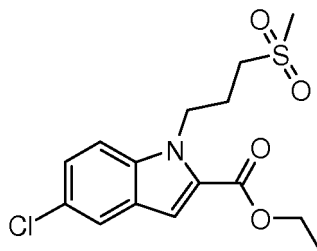
Una suspensión de 5-cloro-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (40 g, 0,18 mol), 1,3-dibromo-propano (181 g, 0,90 mol) y carbonato potásico (49,68 g, 0,36 mol) en 500 ml de acetona se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío para retirar el disolvente y el residuo se diluyó con 1000 ml de agua, a continuación se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y a continuación se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:PE = 1:10) para proporcionar 38,5 g de 1-(3-bromopropil)-5-cloro-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo.

Etapas 2: síntesis de 5-cloro-1-[3-(metilsulfanil)propil]-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo



Una solución de 1-(3-bromopropil)-5-cloro-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (38,5 g, 0,112 mol) y metanotiolato sódico (9,4 g, 0,135 mol) en 500 ml de EtOH se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con 200 ml de agua y a continuación se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 100 ml de solución salina saturada y 100 ml de agua, y a continuación se secan sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar 34,1 g de del 5-cloro-1-[3-(metilsulfanil)propil]-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo en bruto, que se usó sin purificación adicional.

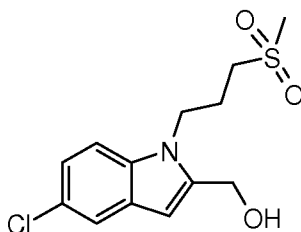
Etapas 3: síntesis de 5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo



A una solución de 5-cloro-1-[3-(metilsulfanil)propil]-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (1,87 g, 0,006 mol) en 50 ml de DCM que se enfrió a 0 °C, se añadió *m*-CPBA (4,15 g, 0,024 mol) en porciones. A continuación, la mezcla se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla se lavó con NaHCO₃ saturado y Na₂S₂O₃ saturado, a continuación se lavó con solución

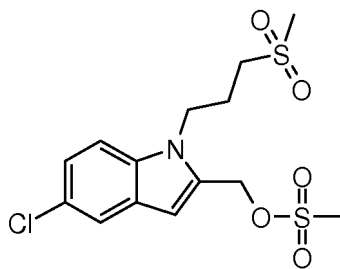
salina saturada. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , y a continuación se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por columna ultrarrápida (EtOAc:PE = 1:10) para proporcionar 5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (0,80 g, rendimiento: 38,8 %).

5 Etapa 4: síntesis de [5-cloro-1-(3-metanosulfonyl-propil)-1*H*-indol-2-il]-metanol



10 A una suspensión de LiAlH_4 (0,38 g, 10,0 mmol) en 50 ml de THF se añadió una solución de 5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (1,60 g, 4,6 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó de forma natural a TA y después se agitó a TA durante 2 horas. La reacción a continuación se interrumpió con metanol. La mezcla resultante se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el en bruto [5-cloro-1-(3-metanosulfonyl-propil)-1*H*-indol-2-il]-metanol (0,60 g, rendimiento: 43,3 %).

15 Etapa 5: síntesis de metanosulfonato de {5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-indol-2-il}metilo



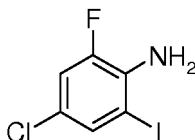
20 A una solución de [5-cloro-1-(3-metanosulfonyl-propil)-1*H*-indol-2-il]-metanol (0,60 g, 2,0 mmol) y TEA (0,60 g, 6 mmol) en 20 ml de DCM se añadió MsCl (0,45 g, 4 mmol) en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla resultante se diluyó con 10 ml de agua y a continuación se extrajo con DCM (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , y a continuación se concentraron al vacío para proporcionar el {5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-indol-2-il}metil metanosulfonato en bruto que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

25 Etapa 6: síntesis de 1-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-indol-2-il}metil)-3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

30 A una solución de metanosulfonato de {5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-indol-2-il}metilo (363 mg, 1,0 mmol), 3-metanosulfonyl-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina (197 mg, 1,0 mmol) y PPh_3 (786 mg, 3,0 mmol) en 50 ml de THF se añadió DIAD (606 mg, 3,0 mmol) gota a gota a través de un embudo adicional en un baño de hielo-agua con protección de la atmósfera de N_2 . A continuación, la mezcla se agitó a TA durante una noche y a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto del título (13,592 mg, rendimiento: 19,2 %).

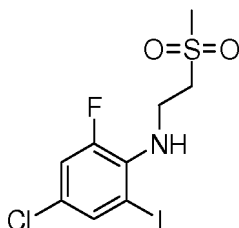
35 Ejemplo 9-3 1-({5-Cloro-7-fluoro-1-[2-(metilsulfonyl)etil]-1*H*-indol-2-il}metil)-3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

Etapa 1: síntesis de 4-cloro-2-fluoro-6-yodoanilina



40 A una solución de 4-cloro-2-fluoroanilina (1,15 g, 7,9 mmol) en 125 ml de etanol se añadió sulfato de plata (1,7 g, 8,3 mmol), a continuación seguido de la adición de I_2 (2,1 g, 8,3 mmol) en porciones. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y la filtración se evaporó para dar un aceite de color oscuro que se disolvió en 125 ml de DCM. La solución se lavó con hidróxido sódico 2 M (40 ml x 2), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado (40 ml x 2) y agua (40 ml x 2). La solución resultante se secó sobre MgSO_4 y a continuación se evaporó para dar el producto en bruto 4-cloro-2-fluoro-6-yodoanilina en forma de un aceite de color oscuro (2,1 g, rendimiento: 98 %).

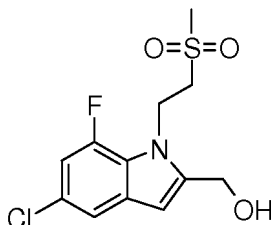
Etapa 2: síntesis de 4-cloro-2-fluoro-6-yodo-*N*-[2-(metilsulfonyl)etil]anilina



- 5 Una mezcla de 4-cloro-2-fluoro-6-yodoanilina (0,5 g, 1,8 mmol), vinilmetilsulfona (0,2 g, 1,8 mmol), Cs_2CO_3 (1,17 g, 3,6 mmol) y DMF (15 ml) se calentó con agitación a 50 °C durante una noche. La mezcla resultante se vertió en agua y a continuación se extrajo con EA (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y a continuación se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc : PE = 1 : 40) para dar 4-cloro-2-fluoro-6-yodo-*N*-[2-(metilsulfonyl)etil]anilina (0,42 g, rendimiento: 61 %).

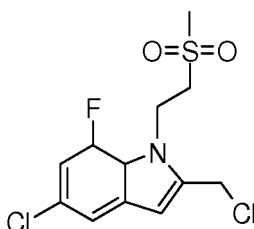
10

Etapa 3: síntesis de {5-cloro-7-fluoro-1-[2-(metilsulfonyl)etil]-1*H*-indol-2-il}metanol



- 15 Una mezcla de 4-cloro-2-fluoro-6-yodo-*N*-(2-(metilsulfonyl)etil)anilina (450 mg, 1,2 mmol) y prop-2-in-1-ol (135 mg, 2,4 mmol) en Et_3N (20 ml) se desgasificó y se calentó el flujo en atmósfera de N_2 . $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (90 mg, 0,12 mmol) y CuI (45 mg, 0,24 mmol) se añadieron sucesivamente a la mezcla de reacción. Después de agitar a reflujo durante una noche, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y a continuación se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE: EtOAc = 5:1) para dar {5-cloro-7-fluoro-1-[2-(metilsulfonyl)etil]-1*H*-indol-2-il}metanol en forma de un sólido de color amarillo (350 mg, rendimiento: 95 %).
- 20

Etapa 4: síntesis de 5-cloro-2-(clorometil)-7-fluoro-1-[2-(metilsulfonyl)etil]-1*H*-indol



25

- Una solución de {5-cloro-7-fluoro-1-[2-(metilsulfonyl)etil]-1*H*-indol-2-il}metanol (130 mg, 0,43 mmol) en 40 ml de DCM se agitó con SOCl_2 (254 mg, 2,13 mmol) a TA y la reacción se controló por LC/MS. Después de consumirse todos los materiales de partida, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar el 5-cloro-2-(clorometil)-7-fluoro-1-[2-(metilsulfonyl)etil]-1*H*-indol en bruto, que se usó para la siguiente etapa directamente.
- 30

Etapa 5: síntesis de 1-({5-cloro-7-fluoro-1-[2-(metilsulfonyl)etil]-1*H*-indol-2-il}metil)-3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

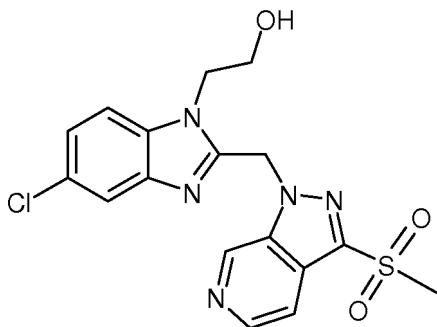
35

Una mezcla del 5-cloro-2-(clorometil)-7-fluoro-1-(2-(metilsulfonyl)etil)-1*H*-indol en bruto (0,36 mmol), 3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina (60 mg, 0,30 mmol) y K_2CO_3 (198 mg, 1,44 mmol) en 3 ml de DMF se agitó durante una noche y a continuación el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se purificó por HPLC preparativa para dar 1-({5-cloro-7-fluoro-1-[2-(metilsulfonyl)etil]-1*H*-indol-2-il}metil)-3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina (16 mg, rendimiento: 11 %).

40

Ejemplo 10-1
1-[2-(5-Cloro-2-{3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il]etil]pirrolidin-3-ol

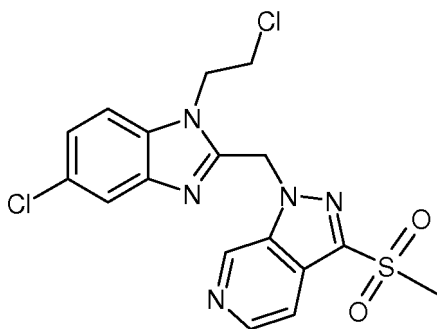
Etapla 1: síntesis de 3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)etan-1-ol



- 5 3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il] metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)etan-1-ol se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando 2-aminoetanol y 3-metanosulfonil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de (*R*)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-ilamina y 3-metanosulfonil-1*H*-indazol.

Etapla 2: síntesis de 1-[[5-cloro-1-(2-cloroetil)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

10



- 15 Una mezcla de 3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1- il)etan-1-ol (180 mg, 0,45 mmol) y SOCl₂ (8 ml) se agitó a TA durante 5 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (25 ml). La solución se lavó con solución de NaHCO₃ (10 ml x 3). Las fases acuosas se combinaron y a continuación se extrajeron con EtOAc (20 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron, y a continuación se filtraron y a continuación se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH: DCM = 3:20) para proporcionar 1-[[5-cloro-1-(2-cloroetil)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en forma de un sólido (135 mg, rendimiento: 74 %).
- 20

Etapla 3: síntesis de 1-[2-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)etil]pirrolidin-3-ol

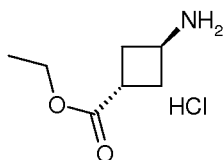
- 25 Una solución de 1-[[5-cloro-1-(2-cloroetil)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina (110 mg, 0,26 mmol) y 3-pirrolidinol (1 ml) en CH₃CN (2 ml) se calentó a 150 °C durante 1 hora con radiación de microondas. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH : DCM = 3:25) para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color gris (8 mg, rendimiento: 6 %).

- 30 Ejemplo 10-2
1-[2-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)etil]piperidin-4-ol

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 10-1 usando 4-piperidinol en lugar de 3-pirrolidinol.

- 35 Ejemplo 11
[*trans*-3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)ciclobutil]metanol

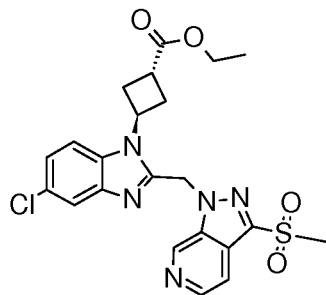
Etapla 1: síntesis de clorhidrato de *trans*-3-aminociclobutanocarboxilato de etilo



40

A una solución de clorhidrato del ácido *trans*-3-aminociclobutanocarboxílico (1,0 g, 6,5 mmol) en 20 ml de EtOH se añadió 10 ml de SOCl₂ gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se calentó con agitación a 100 °C durante 16 horas. Y a continuación, el disolvente se evaporó para proporcionar el residuo que se usó en la siguiente etapa directamente.

5 Etapa 2: síntesis de *trans*-3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)ciclobutanocarboxilato de etilo



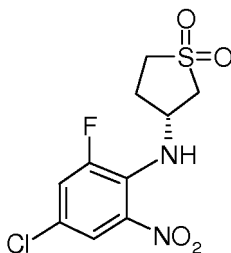
10 El *trans*-3-(5-cloro-2-1[3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)ciclobutanocarboxilato de etilo se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando clorhidrato de *trans*-3-aminociclobutanocarboxilato de etilo y 3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de (*R*)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-ilamina y 3-metanosulfonyl-1*H*-indazol.

15 Etapa 3: síntesis de *trans*-3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)ciclobutil]metanol de

20 A una solución de *trans*-3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)ciclobutanocarboxilato de etilo (80 mg, 0,16 mmol) en EtOH se añadió NaBH₄ (80 mg, 2,1 mmol) en porciones a TA. A continuación, la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 hora. La reacción se completó tal como lo indicaba LC/MS. La mezcla se inactivó con HCl 1 N a pH 7. Después de retirar el disolvente por concentración, el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 15,1 mg de *trans*-3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)ciclobutil]metanol en forma de un sólido de color blanco.

30 Ejemplo 12
1-({5-Cloro-1-[(3*R*)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]-7-fluoro-1*H*-bencimidazol-2-il}metil)-3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

Etapa 1: síntesis de (4-cloro-2-fluoro-6-nitrofenil)-((*R*)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-amina



35 A una solución de clorhidrato de (*R*)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-ilamina (9,0 g, 52,43 mmol) en 400 ml de THF se añadió DIPEA (27,0 g, 210 mmol), seguido de la adición de una solución de tiifluorometanosulfonato de 4-cloro-2-fluoro-6-nitrofenilo (20,36 g, 62,92 mmol). Después de agitar a TA durante 48 horas, la mezcla resultante se diluyó con agua, y a continuación se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y a continuación se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, a continuación se filtra y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 0,9 g de (4-cloro-2-fluoro-6-nitrofenil)-((*R*)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-amina.

45 Etapa 2: síntesis de 1-({5-Cloro-1-[(3*R*)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]-7-fluoro-1*H*-bencimidazol-2-il}metil)-3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina. El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando (4-cloro-2-fluoro-6-nitrofenil)-((*R*)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-amina y 3-(metilsulfonyl)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de

(4-cloro-2-nitro-fenil)-((*R*)-1,1-dioxo-tetrahidro-1 λ^6 -tiofen-3-il)-amina y 3-metanosulfonil-1*H*-indazol.

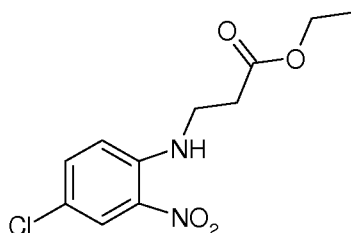
Ejemplo

13

3-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)(1,1- 2 H₂)propan-1-ol

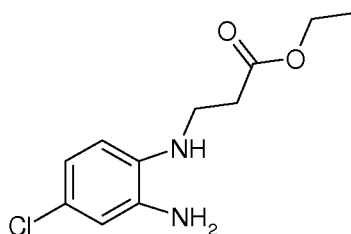
5

Etapas 1: síntesis de 3-[(4-cloro-2-nitrofenil)amino]propanoato de etilo



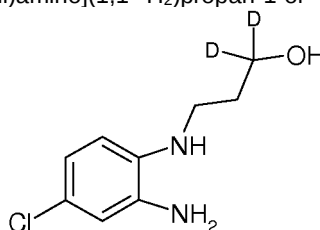
- 10 Una mezcla de 4-cloro-1-fluoro-2-nitrobenceno (10,0 g, 57,0 mmol), clorhidrato de 3-aminopropanoato de etilo (8,75 g, 57,0 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (36,0 g, 0,285 mol) en tetrahidrofurano (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y a continuación se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml x 3), y a continuación se secaron sobre Na₂SO₄, a continuación se filtra y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc:PE = 1:2) para proporcionar 3-[(4-cloro-2-nitrofenil)amino]propanoato de etilo (10,0 g, rendimiento: 64,5 %).
- 15

Etapas 2: síntesis de 3-[(2-amino-4-clorofenil)amino]propanoato de etilo



- 20 Una solución de 3-[(4-cloro-2-nitrofenil)amino]propanoato de etilo (1,0 g, 3,67 mmol) de etilo en metanol (50 ml) se agitó con níquel Raney (0,30 g) en atmósfera de hidrógeno durante una noche. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el 3-[(2-amino-4-clorofenil)amino]propanoato de etilo en bruto (0,80 g, rendimiento: 89,9 %).
- 25

Etapas 3: síntesis de 3-[(2-amino-4-clorofenil)amino](1,1- 2 H₂)propan-1-ol



- 30 A una solución enfriada de 3-[(2-amino-4-clorofenil)amino]propanoato de etilo (700 mg, 2,88 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió deuterio de litio y aluminio (15,6 mg, 0,41 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 0 °C, y a continuación se interrumpió mediante la adición de agua (5 ml) gota a gota seguido de la adición de acetato de etilo (50 ml). A continuación, la mezcla se agitó durante 1 hora y a continuación se filtró. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄, y a continuación se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EA:PE = 1:1) para proporcionar 3-[(2-amino-4-clorofenil)amino](1,1- 2 H₂)propan-1-ol (300 mg, rendimiento: 51,4 %).
- 35

Etapas 4: síntesis de 3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)(1,1- 2 H₂)propan-1-ol

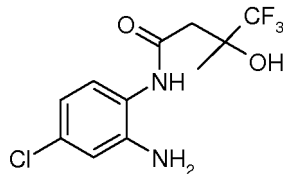
- 40 El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando 3-[(2-amino-4-clorofenil)amino](1,1- 2 H₂)propan-1-ol y 3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de 4-cloro-*N*-((*R*)-1,1-dioxo-tetrahidro-1 λ^6 -tiofen-3-il)-benceno-1,2-diamina y 3-metanosulfonil-1*H*-indazol.

Ejemplo

14

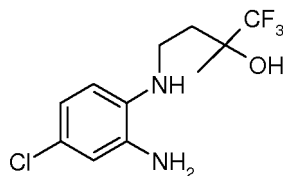
4-(5-Cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)-1,1,1-trifluoro-2-metilbutan-2-ol

Etapla 1: síntesis de *N*-(2-amino-4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metilbutanamida



Una mezcla de 4-clorobenceno-1,2-diamina (1,32 g, 9,3 mmol), ácido 4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metilbutanoico (1,6 g, 9,3 mmol), HATU (4,24 g, 11,2 mmol), DIPEA (3,1 ml, 18,6 mmol) y DMF (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (150 ml), y a continuación se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (50 ml), y a continuación se secaron sobre Na₂SO₄, a continuación se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con columna ultrarrápida (30 % de EtOAc en PE con respecto a EtOAc) para dar *N*-(2-amino-4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metilbutanamida en forma de un aceite de color marrón (2,1 g, 76 %).

Etapla 2: síntesis de 4-[(2-amino-4-clorofenil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-metilbutan-2-ol



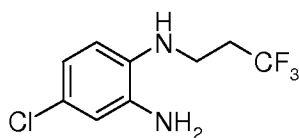
A una solución de *N*-(2-amino-4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metilbutanamida (2,0 g, 6,75 mmol) en THF (30 ml) se añadió BH₃-THF 1,0 M en THF (10 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 1 N (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se lavó con EtOAc (30 ml). La fase acuosa resultante se basificó a pH 9 con solución acuosa sat. de NaHCO₃ y a continuación se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada y a continuación se concentraron al vacío. El residuo se purificó con columna ultrarrápida (EA:PE = 0:1 a 1:1) para proporcionar 4-[(2-amino-4-clorofenil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-metilbutan-2-ol (0,55 g, rendimiento: 28,8 %).

Etapla 3: síntesis de 4-(5-cloro-2-[3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il]metil]-1*H*-bencimidazol-1-il)-1,1,1-trifluoro-2-metilbutan-2-ol

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 2-1 usando 4-[(2-amino-4-clorofenil)amino]-1,1,1-trifluoro-2-metilbutan-2-ol y 3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina en lugar de 4-cloro-*N*-((*R*)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-benceno-1,2-diamina y 3-metanosulfonil-1*H*-indazol.

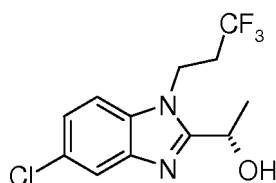
Ejemplo 15-1: 1-[(1*R*)-1-[5-Cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1*H*-bencimidazol-2-il]etil]-3-(metilsulfonil)-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina

Etapla 1: síntesis de 4-cloro-*N*¹-(3,3,3-trifluoropropil)benceno-1,2-diamina



4-Cloro-*N*¹-(3,3,3-trifluoropropil)benceno-1,2-diamina se preparó por analogía con la 4-cloro-*N*-((*R*)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-il)-benceno-1,2-diamina en el Ejemplo 2-1 usando 3,3,3-trifluoropropan-1-amina en lugar de (*R*)-1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofen-3-ilamina.

Etapla 2: síntesis de (1*S*)-1-[5-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1*H*-bencimidazol-2-il]etanol



Una mezcla de 4-cloro-N¹-(3,3,3-trifluoropropil)benceno-1,2-diamina (478 mg, 2,0 mmol) y ácido L-láctico (180 mg, 2,0 mmol) en HCl acuoso 6 N (4 ml) se calentó con agitación a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 18 horas. Después completar la reacción, la mezcla se vertió en amoníaco acuoso (10 ml) y a continuación se extrajo con EtOAc (25 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron y a continuación se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar (1S)-1-[5-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzimidazol-2-yl]etanol en forma de un aceite de color amarillo (320 mg, rendimiento 63,0 %).

Etapa 3: síntesis de 1-((1R)-1-[5-Cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzimidazol-2-yl]etil)-3-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

A una mezcla de (1S)-1-[5-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzimidazol-2-yl]etanol (145 mg, 0,50 mmol) y 3-metanosulfonyl-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (140 mg, 0,70 mmol) en DCM (15 ml) se añadió PPh₃ (262 mg, 1,0 mmol) y DEAD (170 mg, 1,0 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de completar reacción, la mezcla se lavó con solución acuosa 2 N de NaOH y la fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-((1R)-1-[5-Cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzimidazol-2-yl]etil)-3-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (56,6 mg).

Ejemplo 15-2
1-((1S)-1-[5-Cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzimidazol-2-yl]etil)-3-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina

El compuesto del título se preparó por analogía con el Ejemplo 15-1 usando 3-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina en lugar de 3-(metilsulfonyl)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Ejemplo 16 Ensayo de efecto citopático viral (CPE):

Para medir la actividad anti-VSR de los compuestos, se sembraron en placas de 96 pocillos con 6×10^3 células por pocillo en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía un 10 % de suero bovino fetal (FBS). Las células infectan al día siguiente con suficiente LongStrain del VSR (ATCC) para producir un efecto citopático de aproximadamente un 80-90 % después de 6 días, en presencia de compuesto diluido de formas semilogarítmica en serie en un volumen total de 200 µl por pocillo. La viabilidad de las células se evalúa después de 6 días usando el kit-8 de Recuento Celular (Dojindo Molecular Technologies). La absorbancia a 450 nm y por referencia a 630 nm se mide para determinar un 50 % de la concentración eficaz (CE₅₀).

Los compuestos de la presente invención se sometieron a ensayo para su actividad anti-VSR, y la activación fue como se describe en el presente documento. Los Ejemplos se sometieron a ensayo en el ensayo mencionado anteriormente y se encontró que tenían una CE₅₀ de aproximadamente 0,0001 µM a aproximadamente 10 µM. En particular, se encontró que el compuesto de fórmula (I) tenía una CE₅₀ de aproximadamente 0,0001 µM a aproximadamente 1 µM. Además, en particular se encontró que el compuesto de fórmula (I) tenía una CE₅₀ de aproximadamente 0,0001 µM a aproximadamente 0,1 µM.

Los resultados de los ensayos de CPE se proporcionan en la Tabla 1.

Ejemplo A

Un compuesto de fórmula I se puede usar de una manera conocida *per se* como el principio activo para la producción de comprimidos de la siguiente composición:

Por comprimido

Principio activo	200 mg
Celulosa microcristalina	155 mg
Almidón de maíz	25 mg

Por comprimido

Talco	25 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg
	425 mg

Ejemplo B

Un compuesto de fórmula I se puede usar de una manera conocida *per se* como el principio activo para la producción de cápsulas de la siguiente composición:

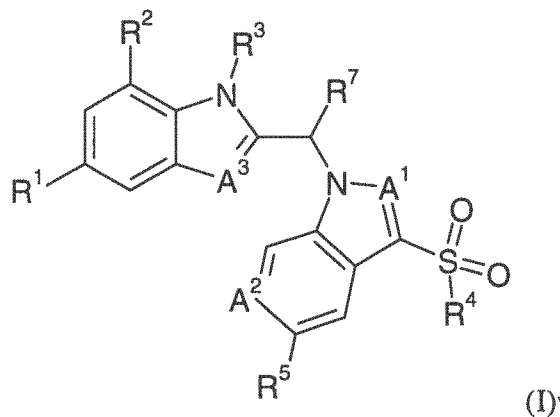
5

Por cápsula

Principio activo	100,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Lactosa	95.0 mg
Talco	4,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
	220,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)

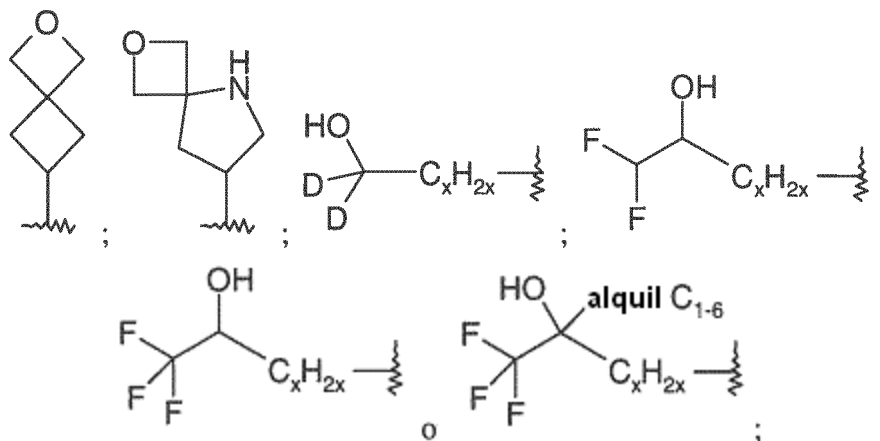


en la que

R^1 es hidrógeno o halógeno;

R^2 es hidrógeno o halógeno;

R^3 es azetidinilo; alcoxi C_{1-6} piridinilo; alquil C_{1-6} sulfonil- CH_{2x} ; carboxicicloalquilo; difluorocicloalquilo; 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo; halopiridinilo; hidroxil- C_yH_{2y} ; hidroxil- C_xH_{2x} -cicloalquilo; hidroxil- C_yH_{2y} -O- C_yH_{2y} ; hidroxil-cicloalquil- C_2H_{2z} , sin sustituir o sustituido por alquilo C_{1-3} , hidroxil o hidroxil- C_xH_{2x} ; 4-hidroxipiperidin-1-il- C_yH_{2y} ; 3-hidroxipirrolidin-1-il- C_yH_{2y} ; morfolinil- C_yH_{2y} ; oxetanilo; oxetanil- C_xH_{2x} , sin sustituir o sustituido por alquilo C_{1-3} ; piperidinilo; oxo-piperidinilo; oxo-pirrolidinilo; pirrolidinilo, sin sustituir o sustituido por alquil C_{1-6} carbonilo, alquil C_{1-6} sulfonilo, hidroxil- C_yH_{2y} , hidroxil- C_xH_{2x} -carbonilo, amino- C_xH_{2x} -carbonilo o trifluorometil- C_xH_{2x} ; tetrahydrofuranil-3-il- C_2H_{2z} ; tetrahidropiranilo; trifluorometil- C_xH_{2x} ;



R^4 es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo;

R^5 es hidrógeno o halógeno;

R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

A^1 es -N- o -CH;

A^2 es -N-, -NO o -CH;

A^3 es -N- o -CH;

x es 1-6;

y es 2-6;

z es 0-6;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

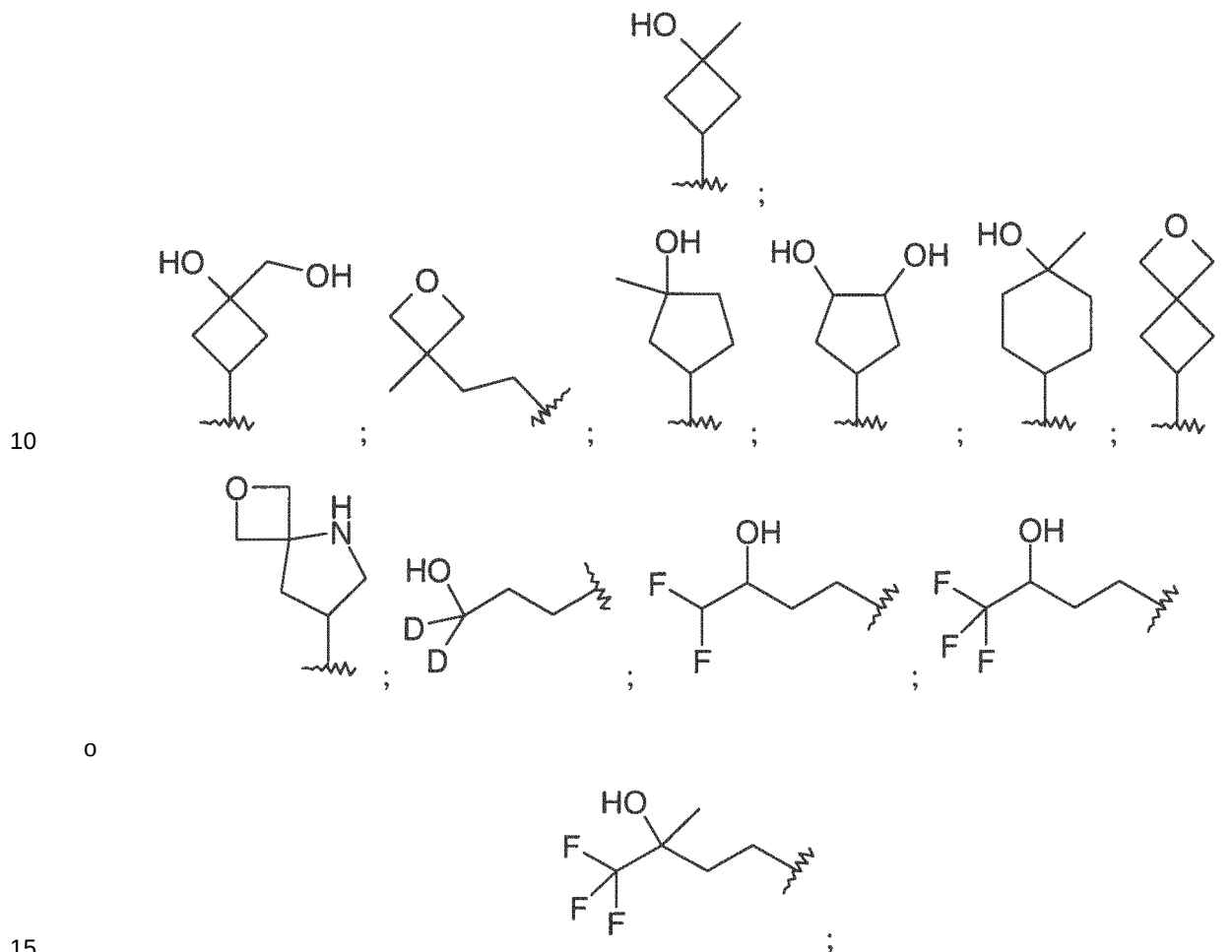
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R^1 es hidrógeno o cloro;

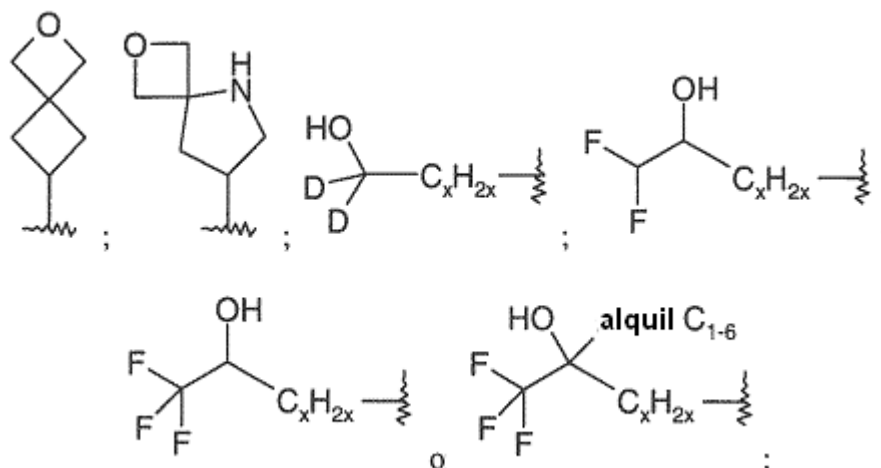
R^2 es hidrógeno o flúor;

R^3 es azetidin-3-ilo; metoxipiridinilo; metilsulfoniletilo; metilsulfonilpropilo; carboxiciclobutilo; difluorociclopentilo;

- 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo; cloropiridinilo; fluoropiridinilo; hidroxipropilo; hidroxibutilo; hidroxisopropiletilo; hidroxisopropilpropilo; hidroximetilciclobutilo; hidroxisopropilciclobutilo; hidroxietoxietilo; hidroxiciclobutilo; hidroxiciclohexilo; hidroxiciclopentilo; hidroxiciclopropiletilo; 4-hidroxipiperidin-1-iletilo; 3-hidroxi-pirrolidin-1-iletilo; morfoliniletilo; oxetan-3-ilo; oxetan-3-ilmetilo; oxetan-3-iletilo; piperidin-4-ilo; 2-oxo-piperidin-4-ilo; 2-oxo-pirrolidin-4-ilo; pirrolidin-3-ilo, sin sustituir o sustituido una vez por metilcarbonilo, etilcarbonilo, isopropilcarbonilo, metilsulfonilo, hidroxietilo, hidroximetilcarbonilo, hidroxisopropilcarbonilo, aminometilcarbonilo o trifluorometilmetilo; tetrahidrofuran-3-ilo; tetrahidrofuran-3-ilmetilo; tetrahidropiran-4-ilo; trifluorometiletilo; trifluorometilpropilo;



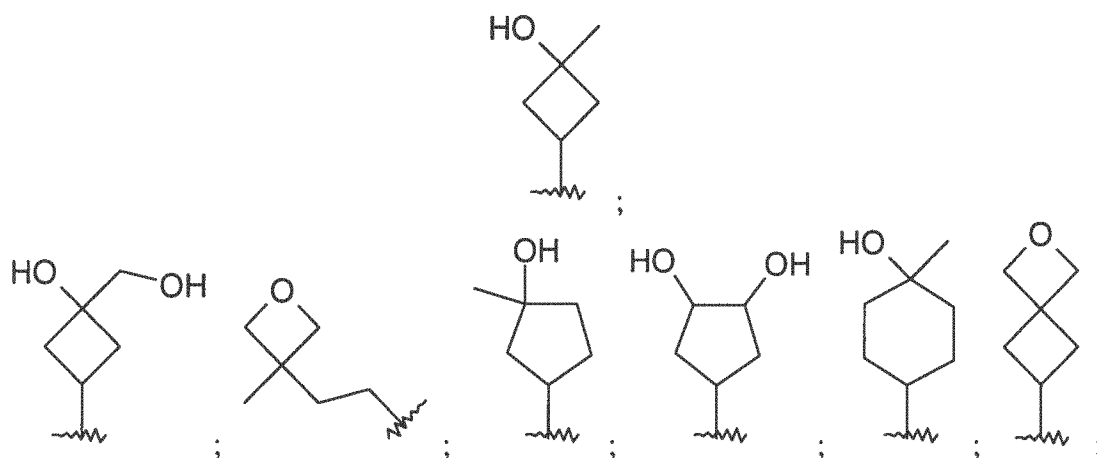
- R^4 es metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo;
 R^5 es hidrógeno o flúor;
 R^7 es hidrógeno o metilo;
 A^1 es -N- o -CH;
 A^2 es -N-, -NO o -CH;
 A^3 es -N- o -CH;
 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que
 R^1 es halógeno;
 R^2 es hidrógeno o halógeno;
 R^3 es azetidino; alcoxi C_{1-6} piridinilo; alquil C_{1-6} sulfonil- C_xH_{2x} ; carboxicicloalquilo; difluorocicloalquilo; 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo; halopiridinilo; hidroxil- C_yH_{2y} ; hidroxil- C_xH_{2x} -cicloalquilo; hidroxil- C_yH_{2y} -O- C_yH_{2y} ; hidroxicicloalquil- C_zH_{2z} , sin sustituir o sustituido por alquilo C_{1-3} , hidroxil o hidroxil- C_xH_{2x} ; 4-hidroxipiperidin-1-il- C_yH_{2y} ; 3-hidroxi-pirrolidin-1-il- C_yH_{2y} ; morfolinil- C_yH_{2y} ; oxetanilo; oxetanil- C_xH_{2x} , sin sustituir o sustituido por alquilo C_{1-3} ; piperidinilo; oxo-piperidinilo; oxo-pirrolidinilo; pirrolidinilo, sin sustituir o sustituido por alquil C_{1-6} carbonilo, alquil C_{1-6} sulfonilo, hidroxil- C_yH_{2y} , hidroxil- C_xH_{2x} -carbonilo, amino- C_xH_{2x} -carbonilo o trifluorometil- C_xH_{2x} ; tetrahidrofuran-3-il- C_zH_{2z} ; tetrahidropiranilo; trifluorometil- C_xH_{2x} ;

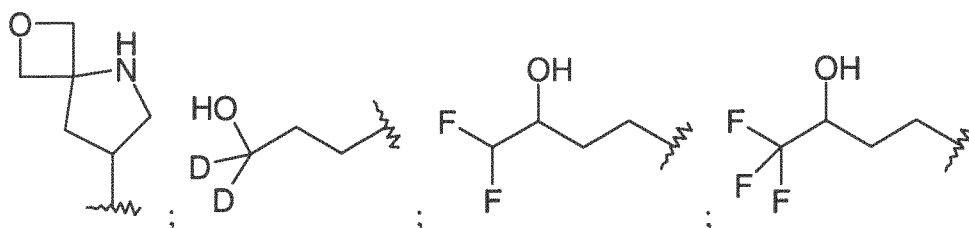


R^4 es alquilo C_{1-6} ;
 R^5 es hidrógeno;
 R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 A^1 es -N-;
 A^2 es -N-, -NO o -CH;
 A^3 es -N- o -CH;
x es 1-6;
y es 2-6;
z es 0-6.

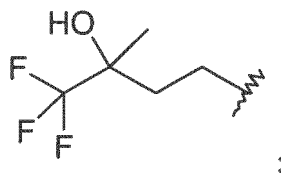
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que

R^1 es cloro;
 R^2 es hidrógeno o flúor;
 R^3 es azetidin-3-ilo; metoxipiridinilo; metilsulfoniletilo; metilsulfonilpropilo; carboxiciclobutilo; difluorociclopentilo; 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo; cloropiridinilo; fluoropiridinilo; hidroxipropilo; hidroxibutilo; hidroxisopropiletilo; hidroxisopropilpropilo; hidroximetilciclobutilo; hidroxisopropilciclobutilo; hidroxietoxietilo; hidroxiciclobutilo; hidroxiciclohexilo; hidroxiciclopentilo; hidroxiciclopropiletilo; 4-hidroxipiperidin-1-iletilo; 3- hidroxipirrolidin-1-iletilo; morfoliniletilo; oxetan-3-ilo; oxetan-3-ilmetilo; oxetan-3-iletilo; piperidin-4-ilo; 2-oxo- piperidin-4-ilo; 2-oxo-pirrolidin-4-ilo; pirrolidin-3-ilo, sin sustituir o sustituido una vez por metilcarbonilo, etilcarbonilo, isopropilcarbonilo, metilsulfonilo, hidroxietilo, hidroximetilcarbonilo, hidroxisopropilcarbonilo, aminometilcarbonilo o trifluorometilmetilo; tetrahidrofuran-3-ilo; tetrahidrofuran-3-ilmetilo ; tetrahidropiran-4-ilo; trifluorometiletilo; trifluorometilpropilo;





o



5

R^4 es metilo, etilo o isopropilo;

R^5 es hidrógeno;

R^7 es hidrógeno o metilo;

10 A^1 es -N-;

A^2 es -N-, -NO o -CH;

A^3 es -N- o -CH.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 3 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que

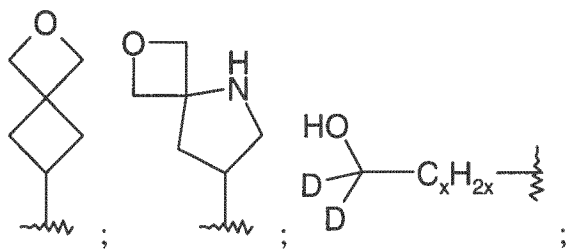
15

R^1 es halógeno;

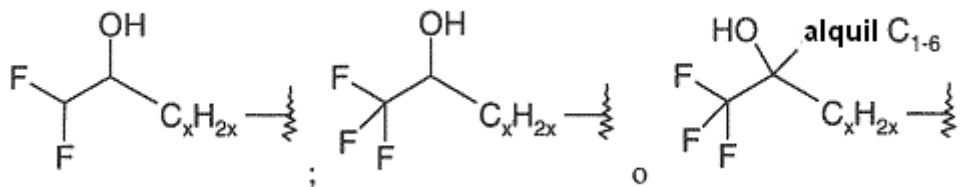
R^2 es hidrógeno o halógeno;

R^3 es azetidino; alquil C_{1-6} sulfonil- C_xH_{2x} -; carboxicicloalquilo; difluorocicloalquilo; 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo; halopiridinilo; hidroxil- C_yH_{2y} -; hidroxil- C_xH_{2x} -cicloalquilo; hidroxil- C_yH_{2y} -O- C_yH_{2y} -; hidroxicicloalquil- C_2H_{2z} -; sin sustituir o sustituido por alquilo C_{1-3} , hidroxil o hidroxil- C_xH_{2x} -; 4-hidroxipiperidin-1-il- C_yH_{2y} -; 3-hidroxipirrolidin-1-il- C_yH_{2y} -; morfolinil- C_yH_{2y} -; oxetanilo; oxetanil- C_xH_{2x} -; oxo-piperidinilo; oxo-pirrolidinilo; pirrolidinilo, sin sustituir o sustituido por alquil C_{1-6} carbonilo, alquil C_{1-6} sulfonilo, hidroxil- C_yH_{2y} -, hidroxil- $C_x(H_{2x})$ -carbonilo, amino- C_xH_{2x} -carbonilo o trifluorometil- C_xH_{2x} -; tetrahidrofuran-3-il- C_2H_{2z} -; tetrahidropiranilo; trifluorometil- C_xH_{2x} -

20



25



R^4 es alquilo C_{1-6} ;

R^5 es hidrógeno;

30 R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

A^1 es -N-;

A^2 es -N-;

A^3 es -N- o -CH;

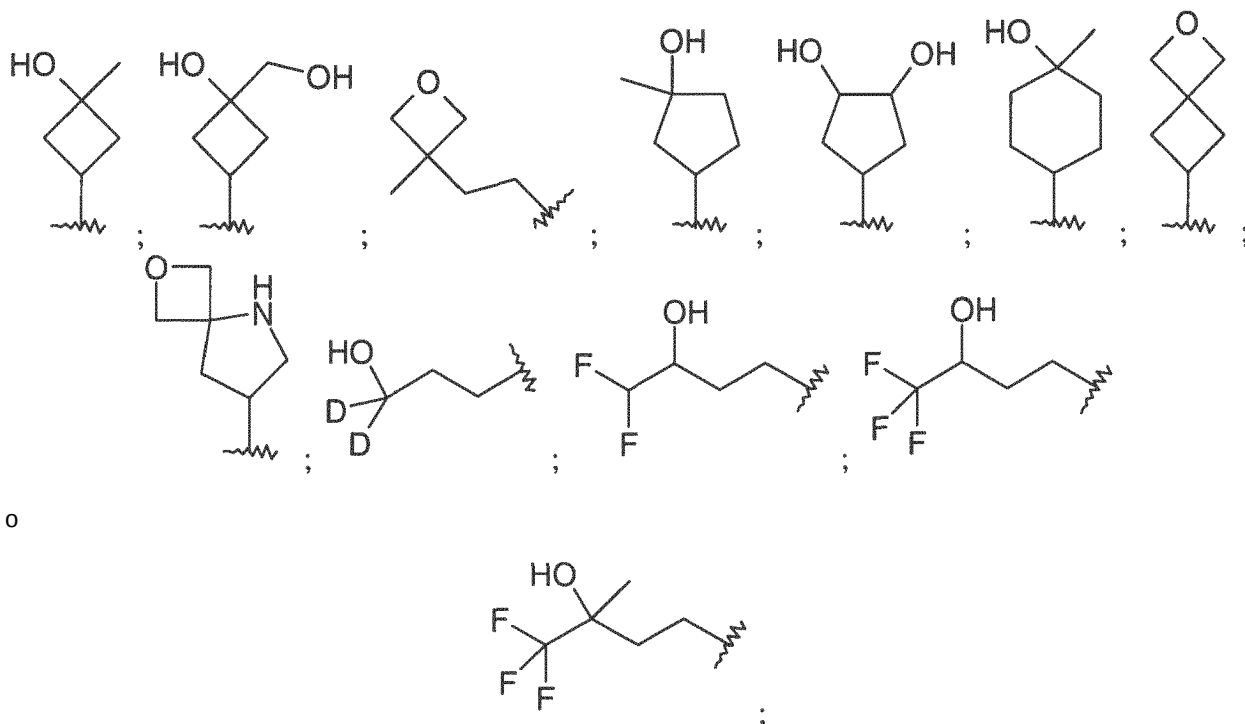
x es 1-6;

35 y es 2-6;

z es 0-6.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que

R¹ es cloro;
 R² es hidrógeno o flúor;
 R³ es azetidin-3-ilo; metilsulfoniletilo; metilsulfonilpropilo; carboxiciclobutilo; difluorociclopentilo;
 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo; fluoropiridinilo; hidroxipropilo; hidroxibutilo; hidroxisopropiletilo; hidroxisopropilpropilo;
 5 hidroximetilciclobutilo; hidroxisopropilciclobutilo; hidroxietoxietilo; hidroxiciclobutilo; hidroxiciclohexilo;
 hidroxiciclopentilo; hidroxiciclopropiletilo; 4-hidroxipiperidin-1-iletilo; 3-hidroxi-pirrolidin-1-iletilo; morfoliniletilo;
 oxetan-3-ilo; oxetan-3-ilmetilo; oxetan-3-iletilo; 2-oxo-piperidin-4-ilo; 2-oxo-pirrolidin-4-ilo; pirrolidin-3-ilo, sin sustituir o
 sustituido una vez por metilcarbonilo, isopropilcarbonilo, metilsulfonilo, hidroxietilo, hidroximetilcarbonilo,
 10 hidroxisopropilcarbonilo, aminometilcarbonilo o trifluorometilmetilo; tetrahidrofuran-3-ilo; tetrahidrofuran-3-ilmetilo;
 tetrahidropiran-4-ilo; trifluorometiletilo; trifluorometilpropilo;



R⁴ es metilo;
 R⁵ es hidrógeno;
 R⁷ es hidrógeno o metilo;
 A¹ es -N-;
 A² es -N-;
 A³ es -N- o -CH.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, en el que

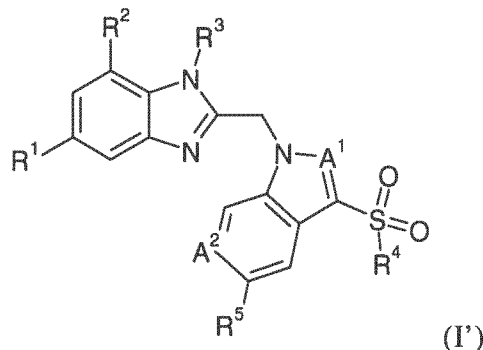
R¹ es halógeno;
 R² es hidrógeno;
 R³ es alcoxi C₁₋₆piridinilo; alquil C₁₋₆sulfonil-C_xH_{2x-}; difluorocicloalquilo; 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo; halopiridinilo;
 30 oxetanilo; piperidinilo; alquil C₁₋₆carbonilpirrolidinilo; tetrahidrofuran-3-ilo; tetrahidropiranilo o trifluorometil-C_xH_{2x-};
 R⁴ es alquilo C₁₋₆;
 R⁵ es hidrógeno;
 R⁷ es hidrógeno;
 A¹ es -N-;
 35 A² es -CH;
 A³ es -N-; x es 1-6.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que

R¹ es hidrógeno o halógeno;
 R² es hidrógeno;
 R³ es alquil C₁₋₆sulfonil-C_xH_{2x-}, en el que x es 1-6;
 R⁴ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo;
 R⁵ es hidrógeno o halógeno;
 45 R⁷ es hidrógeno;
 A¹ es -CH;

A² es -N- o -CH;
A³ es -N-.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (I')



en la que

R¹ es hidrógeno o halógeno;
R² es hidrógeno o halógeno;
R³ es azetidino; alcoxi C₁₋₆piridinilo; alquil C₁₋₆sulfonil-C_xH_{2x-}; difluorocicloalquilo C₃₋₇; 1,1-dioxo-tetrahidrotiofenilo; halopiridinilo; hidroxicicloalquilo C₃₋₇; oxetanilo; oxetanil-C_xH_{2x-}; piperidinilo; oxo-piperidinilo; pirrolidinilo, sin sustituir o sustituido una vez por alquil C₁₋₆carbonilo, hidroxil-C_xH_{2x-}carbonilo, amino-C_xH_{2x-}carbonilo o trifluorometil-C_xH_{2x-}; tetrahidrofuranilo; tetrahidropirano o trifluorometil-C_xH_{2x-}; en el que x es 1-6;
R⁴ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇;
R⁵ es hidrógeno o halógeno;
A¹ es -N- o -CH;
A² es -N-, -NO o -CH;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

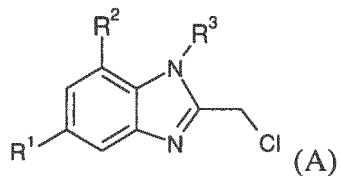
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, seleccionado entre

1-[2-(metilsulfonil)etil]-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-indol-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-indol-1-il]metil]-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-bencimidazol;
5-cloro-2-[[5-fluoro-3-(metilsulfonil)-1H-indol-1-il]metil]-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-bencimidazol;
5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
5-cloro-2-[[3-(etilsulfonil)-1H-indol-1-il]metil]-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-bencimidazol;
5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-2-[[3-(propan-2-ilsulfonil)-1H-indol-1-il]metil]-1H-bencimidazol;
5-cloro-2-[[3-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-1-il]metil]-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-bencimidazol;
1-[[5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-indazol;
1-[[5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(propan-2-ilsulfonil)-1H-indazol;
1-[[5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(etilsulfonil)-1H-indazol;
1-[[5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
1-[[5-cloro-1-[2-(metilsulfonil)etil]-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-indazol;
1-[[5-cloro-1-[2-(metilsulfonil)etil]-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(propan-2-ilsulfonil)-1H-indazol;
1-[[5-cloro-1-[(3R)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
1-[[5-cloro-1-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-indazol;
1-[[5-cloro-1-(oxetan-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-indazol;
4-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-2-ona;
1-[[5-cloro-1-(oxetan-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
1-[[5-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-indazol;
1-[[5-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
1-[[5-cloro-1-(tetrahydrofuran-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-indazol;
1-[[5-cloro-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-indazol;
1-[[5-cloro-1-(3,3-difluorociclopentil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
4-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)ciclohexanol;
3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-6-oxido-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)ciclopentanol;
1-[[5-cloro-1-(pirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
1-[[1-(azetidin-3-il)-5-cloro-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
1-[[5-cloro-1-(piperidin-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-indazol;
1-[3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)pirrolidin-1-il]etanona;
1-[3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)pirrolidin-1-il]-2-hidroxietanol;

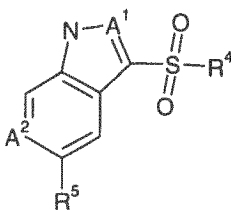
- 2-amino-1-[3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil)-1H-bencimidazol-1-il]pirrolidin-1-il]etanona;
 1-((5-cloro-1-[(3S)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
 5 1-((5-cloro-1-[(3R)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
 1-[[5-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
 1-[[5-cloro-1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
 1-[[5-cloro-1-(2-(oxetan-3-il)etil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
 1-[[5-cloro-1-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-indazol;
 10 1-[[5-cloro-1-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
 1-[[5-cloro-1-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina 6-óxido;
 1-[[5-cloro-1-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-indazol;
 1-[[5-cloro-1-(6-cloropiridin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-indazol;
 1-[[5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-indazol; 6-óxido de
 15 1-[[5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
 1-[[5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
 1-[[5-cloro-7-fluoro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
 1-[[5-cloro-7-fluoro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
 1-[[5-cloro-1-(2-oxaespíro[3,3]hept-6-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
 20 1-[[5-cloro-1-(2-(3-metiloxetan-3-il)etil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
 trans-3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)-1-metilciclobutanol;
 3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)propan-1-ol;
 1-[[5-cloro-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
 4-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)-2-metilbutan-2-ol;
 25 4-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)butan-1-ol;
 1-[[5-cloro-1-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
 trans-3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)ciclobutanol;
 cis-3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)-1-metilciclobutanol;
 1-[2-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)etil]ciclopropanol;
 30 2-[2-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)etoxi]etanol;
 trans-3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)ciclopentanol;
 cis-4-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)-1-metilciclohexanol;
 5-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)-2-metilpentan-2-ol;
 2-[trans-3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)ciclobutil]propan-2-ol;
 35 1-((5-cloro-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina; ácido
 trans-3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)ciclobutanocarboxílico;
 4-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol;
 cis-3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)-1-metilciclopentanol;
 4-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)-1,1-difluorobutan-2-ol;
 40 trans-4-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)ciclopentano-1,2-diol;
 trans-3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)-1-(hidroximetil)ciclobutanol;
 1-[(3R)-3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)pirrolidin-1-il]etanona;
 1-[3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-indazol-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)pirrolidin-1-il]etanona;
 45 1-[(3R)-3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-indazol-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)pirrolidin-1-il]propan-1-ona;
 1-[(3R)-3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)pirrolidin-1-il]-2-metilpropan-1-ona;
 1-[(3R)-3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)pirrolidin-1-il]-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona;
 50 1-((5-cloro-1-[(3R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
 2-[(3R)-3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)pirrolidin-1-il]etanol;
 4-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)pirrolidin-2-ona;
 1-[[5-cloro-1-(2-oxa-5-azaespíro[3,4]oct-7-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
 1-[[5-cloro-1-(2-(metilsulfonil)etil)-1H-indol-2-il]metil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
 55 1-((5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-indol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
 1-((5-cloro-7-fluoro-1-[2-(metilsulfonil)etil]-1H-indol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
 1-[2-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)etil]pirrolidin-3-ol;
 1-[2-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)etil]piperidin-4-ol;
 [trans-3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)ciclobutil]metanol;
 60 1-((5-cloro-1-[(3R)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]-7-fluoro-1H-bencimidazol-2-il]metil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina;
 3-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)(1,1-²H₂)propan-1-ol;
 4-(5-cloro-2-[[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)-1,1,1-trifluoro-2-metilbutan-2-ol;
 1-[(1R)-1-[5-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-2-il]etil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina; y
 65 1-[(1S)-1-[5-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-2-il]etil]-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina.

11. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que comprende la reacción de

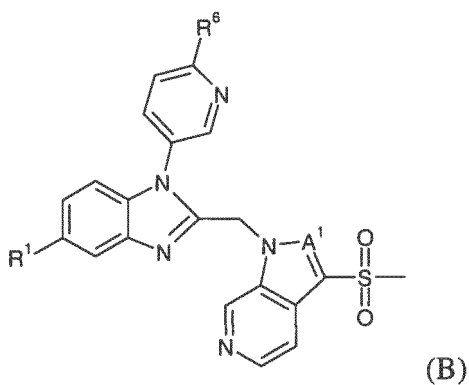
(a) un compuesto de fórmula (A)



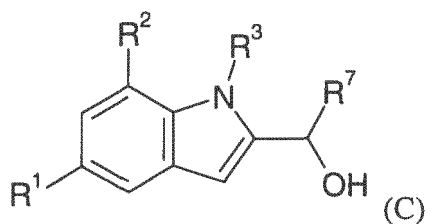
con



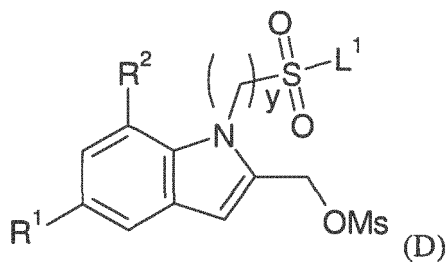
en presencia de una base;
(b) un compuesto de fórmula (B)



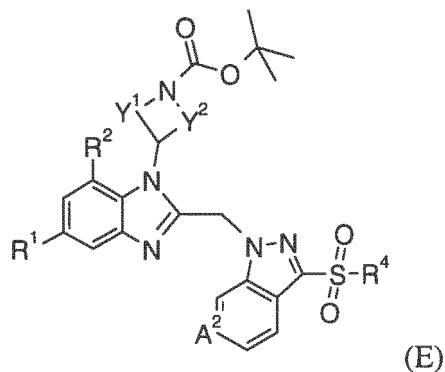
en presencia de *m*-CPBA;
(c) un compuesto de fórmula (C)



con indazol en presencia de PPh₃ y DIAD;
(d) un compuesto de fórmula (D)

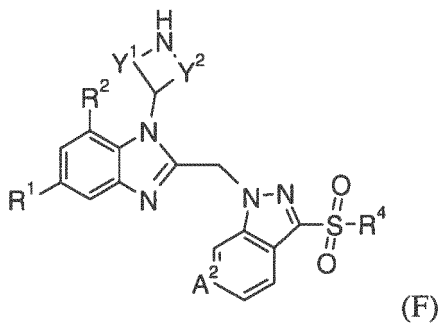


con indazol en presencia de una base;
(e) un compuesto de fórmula (E)



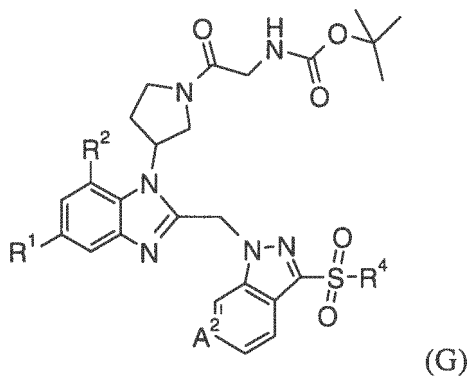
5

en presencia de un ácido;
(f) un compuesto de fórmula (F)



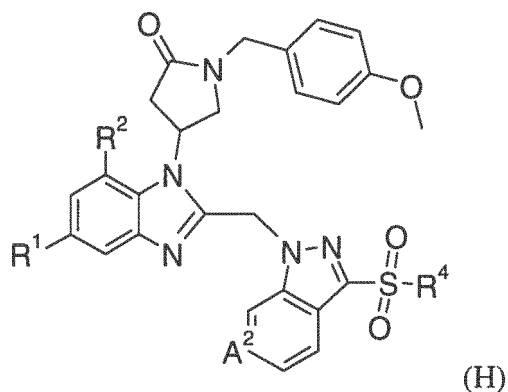
10

con anhídrido acético, ácido acético sustituido, cloruro de alquil C₁₋₆sulfonilo, bromuro de hidroxil-C_xH_{2x}- o trifluorometanosulfonato de trifluoroalquilo C₁₋₆ en presencia o ausencia de una base;
(g) un compuesto de fórmula (G)

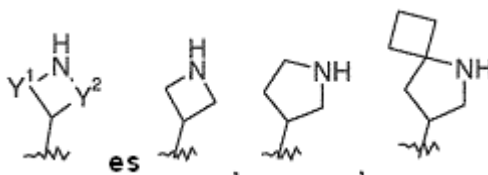


15

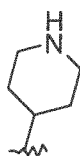
en presencia de un ácido;
(h) un compuesto de fórmula (H)



con $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$;
 en las que R^1 a R^6 , R^7 , x , A^1 a A^3 se definen igual que en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19; R^6 se
 selecciona independientemente entre halógeno y alcoxi C_{1-6} ; L^1 es alquilo C_{1-6} ;



o



12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como sustancia
 terapéuticamente activa.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las
 reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo terapéuticamente inerte.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para el tratamiento o profilaxis de
 infección por virus sincitial respiratorio.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, cuando se prepara de acuerdo con un
 proceso de la reivindicación 11.