

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 258**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01) **A61K 31/4439** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.06.2008 PCT/IB2008/001575**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.01.2009 WO09004427**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2008 E 08762901 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2170860**

54 Título: **Derivados de bencimidazol**

30 Prioridad:

29.06.2007 US 947287 P
02.04.2008 US 41645 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.04.2017

73 Titular/es:

PFIZER INC. (100.0%)
235 EAST 42ND STREET
NEW YORK, NY 10017, US

72 Inventor/es:

JONES, CHRISTOPHER SCOTT;
LA GRECA, SUSAN;
LI, QIFANG;
MUNCHHOF, MICHAEL JOHN y
REITER, LAWRENCE ALAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 609 258 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de bencimidazol

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de bencimidazol novedosos que son útiles en el tratamiento del crecimiento celular anormal, tal como cáncer, en mamíferos. La presente invención también se refiere a un procedimiento de uso de tales compuestos en el tratamiento de crecimiento celular anormal en mamíferos, especialmente seres humanos y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

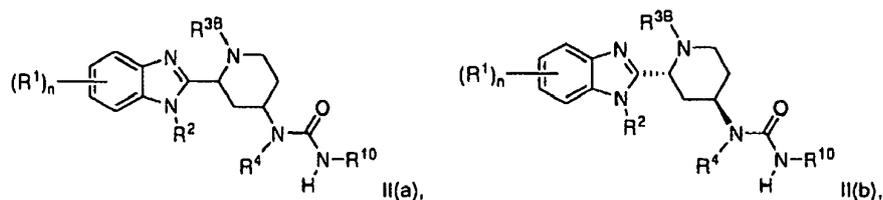
Antecedentes

10 Las proteínas Hedgehog (Hh) son morfógenos segregados que están implicados en muchos procesos biológicos durante el desarrollo embrionario. Postnatalmente, Hh tiene papeles importantes en la homeostasis tisular y la señalización de Hh anormal se asocia a trastornos del desarrollo y varios tipos de cáncer. En la superficie celular, se piensa que la señal Hh se transmite mediante las proteínas de 12 dominios transmembrana Patched (Ptc) (Hooper y Scott, Cell 59: 75 1-65 (1989); Nakano y col., Nature 341: 508-13 (1989)) y el receptor similar a los receptores acoplados a proteínas G Smoothened (Smo) (Alcedo y col., Cell 86: 221-232 (1996); van der Heuvel y Tnghan, Nature 382: 547-551 (1996)). La evidencia tanto genética como bioquímica apoya a un modelo de receptor donde Ptc y Smo son parte de un complejo receptor multi-componente (Chen y Struhl, Cell 87: 553-63 (1996); Mango y col., Nature 384: 176-9 (1996); Stone y col., Nature 384: 129-34 (1996)). Tras la unión de Hh a Ptc, el efecto inhibidor normal de Ptc en Smo se mitiga, permitiendo a Smo transducir la señal Hh a través de la membrana plasmática. Sin embargo, el mecanismo exacto por el que Ptc controla la actividad de Smo aún tiene que aclararse.

20 La cascada de señalización iniciada por Smo da como resultado la activación de factores de transcripción Gli que se translocan dentro del núcleo donde controlan la transcripción de los genes diana. Se ha mostrado que Gli influye en transcripción de inhibidores de ruta de Hh tales como Pct e Hip I en un bucle de retroalimentación negativa que indica que se requiere control estrecho de actividad de ruta de Hh para la diferenciación celular y la formación de órganos apropiadas. La activación incontrolada de la ruta de señalización Hh está asociada a malignidades en particular aquellas del cerebro, piel y músculo, así como angiogénesis. Una explicación para esto es que la ruta de Hh ha mostrado regular la proliferación celular en adultos mediante activación de genes implicados en el avance del ciclo celular tales como ciclina D que está implicada en transición de G1-S. Además, Sonic Hedgehog (SHh), un ortólogo de Hh, bloquea la detención del ciclo celular mediada por p21, un inhibidor de quinasas dependientes de ciclina. La señalización de Hh está implicada adicionalmente en cáncer induciendo componentes en la ruta de EGFR (EGF, Her2) implicada en proliferación así como componentes en las rutas PDGF (PDGFa) y VEGF implicadas en angiogénesis. Se ha identificado la pérdida de mutaciones de función en el gen Ptc en pacientes con el síndrome de nevo de células basales (BCNS, por sus siglas en inglés), una enfermedad hereditaria caracterizada por carcinomas celulares basales múltiples (BCC, por sus siglas en inglés). Las mutaciones de genes Ptc disfuncionales se han asociado también a un gran porcentaje de tumores de carcinoma de células basales (Chidambaram y col., Cancer Research 56: 4599-601 (1996); Galiani y col., Nature Genet. 14: 78-81 (1996); Hahn y col., Cell 85: 841-51 (1996); Johnson y col., Science 272: 1668-71 (1996); Unden y col., Cancer Res. 56: 4562-5; Wicking y col., Am. J. Hum. Genet. 60: 21-6 (1997)). Se piensa que la pérdida de función de Ptc causa una señalización de Smo incontrolada en carcinoma de células basales. De forma similar, se ha identificado la activación de mutaciones de Smo en tumores de BCC esporádicos (Xie y col., Nature 391: 90-2 (1998)), enfatizando el papel de Smo como la subunidad de señalización en el complejo receptor de SHh. Se han investigado diversos inhibidores de señalización Hedgehog tales como Ciclopamina, un alcaloide natural que se ha mostrado que detiene el ciclo celular en G0-G1 y que induce apoptosis en SCLC. La ciclopamina se cree que inhibe Smo mediante unión a su haz heptahelical. La forskolina se ha mostrado que inhibe la ruta de Hh aguas abajo a partir de Smo activando la proteína quinasa A (PKA) que mantiene los factores de transcripción de Gli inactivos. A pesar de avances con estos 45 y otros compuestos, se mantiene una necesidad de inhibidores potentes de la ruta de señalización Hedgehog.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula II(a), o II(b), o II(c), o II(d), o II(e),



cada R¹ es independientemente F, Cl, -CH₃, -OCH₃, -CF₃, -CN, -N(CH₃)₂;

R² es hidrógeno;

R^{3B} es -CH₃;

R⁴ es hidrógeno;

5 R¹⁰ es fenilo, 3-piridilo, o 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, en el que cada uno de dichos fenilo, 3-piridilo y 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes cada uno de los cuales está independientemente seleccionado de alquilo(C₁-C₆), -CN, halo, -CF₃, -OCF₃, -NR¹⁶R¹⁷, alcoxi(C₁-C₆), -NO₂, -(CH₂)₂arilo(C₆-C₁₂), -C(O)alquilo(C₁-C₆), -C(O)CF₃, azido, (heterociclilo de 4 a 12 miembros) y -S(alquilo(C₁-C₆));

10 cada R¹⁶ y R¹⁷ está independientemente seleccionado de hidrógeno y alquilo(C₁-C₆);

n es 0, 1, 2, 3, o 4; y

cada t es independientemente 0, 1, o 2; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización adicional proporciona un compuesto de Fórmula II(a), o II(b), o II(c), o II(d), o II(e), en la que:

15 cada R¹ es independientemente F, Cl, -CH₃, -OCH₃, -CF₃, -CN, o -N(CH₃)₂;

R² es hidrógeno;

R^{3B} es -CH₃;

R⁴ es hidrógeno;

20 R¹⁰ es fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes cada uno de los cuales está independientemente seleccionado de -alquil(C₁-C₆), -CN, halo, -CF₃, -OCF₃, -NR¹⁶R¹⁷, alcoxi(C₁-C₆), -NO₂, -(CH₂)₂arilo(C₆-C₁₂), -C(O)alquilo(C₁-C₆), -C(O)CF₃, azido, (heterociclilo de 4 a 12 miembros) y -S(alquilo(C₁-C₆));

25 cada R¹⁶ y R¹⁷ está independientemente seleccionado de hidrógeno y alquilo(C₁-C₆);

n es 0, 1, 2, 3, o 4; y

cada t es independientemente 0, 1, o 2; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Se proporciona adicionalmente en el presente documento un compuesto de Fórmula II(a), o II(b), o II(c), o II(d), o II(e),

en la que:

30 cada R¹ es independientemente F, Cl, -CH₃, -OCH₃, -CF₃, -CN, o -N(CH₃)₂;

R² es hidrógeno;

35 R^{3B} es -CH₃;

R⁴ es hidrógeno;

R¹⁰ es fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes cada uno de los cuales está independientemente seleccionado de -CH₃, -CN, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -NR¹⁶R¹⁷, -OCF₃ y -NO₂;

35 cada R¹⁶ y R¹⁷ está independientemente seleccionado de hidrógeno y alquilo(C₁-C₆); y

n es 0, 1, 2, 3, o 4; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización se proporciona un compuesto de fórmula II(a), o II(b), o II(c), o II(d), o II(e), en la que:

40 cada R¹ es independientemente F, Cl, -CH₃, -OCH₃, -CF₃, -CN, o -N(CH₃)₂;

R² es hidrógeno;

45 R^{3B} es -CH₃;

R⁴ es hidrógeno;

R¹⁰ es 3-piridilo opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes cada uno de los cuales está independientemente seleccionado de alquilo(C₁-C₆), -CN, halo, -CF₃, -OCF₃, -NR¹⁶R¹⁷, alcoxi(C₁-C₆), -NO₂, -(CH₂)₂arilo(C₆-C₁₂), -C(O)alquilo(C₁-C₆), -C(O)CF₃, azido, (heterociclilo de 4 a 12 miembros) y -S(alquilo(C₁-C₆));

45 cada R¹⁶ y R¹⁷ está independientemente seleccionado de hidrógeno y alquilo(C₁-C₆);

n es 0, 1, 2, 3, o 4; y

cada t es independientemente 0, 1, o 2; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización se proporciona un compuesto de Fórmula II(a), o II(b), o II(c), o II(d), o II(e), en la que:

50 cada R¹ es independientemente F, Cl, -CH₃, -OCH₃, -CF₃, -CN, o -N(CH₃)₂;

R² es hidrógeno;

R^{3B} es -CH₃;

R⁴ es hidrógeno;

55 R¹⁰ es 3-piridilo opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes cada uno de los cuales está independientemente seleccionado de -CH₃, -CN, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -NR¹⁶R¹⁷, -OCH₃ y -NO₂;

cada R¹⁶ y R¹⁷ está independientemente seleccionado de hidrógeno y alquilo(C₁-C₆); y n es 0, 1, 2, 3, o 4; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización se proporciona un compuesto de Fórmula II(a), o II(b), o II(c), o II(d), o II(e), en la que:

- 5 cada R¹ es independientemente F, Cl, -CH₃, -OCH₃, -CF₃, -CN, o -N(CH₃)₂;
 R² es hidrógeno;
 R^{3B} es -CH₃;
 R⁴ es hidrógeno;
 R¹⁰ es 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes cada uno de los
 10 cuales está independientemente seleccionado de alquilo(C₁-C₆), -CN, halo, -CH₃, -OCH₃, -NR¹⁶R¹⁷, alcoxi(C₁-C₆),
 -NO₂, -(CH₂)_tarilo(C₆-C₁₂), -C(O)alquilo(C₁-C₆), -C(O)CF₃, azido, (heterociclilo de 4 a 12 miembros) y -
 S(alquilo(C₁-C₆));
 cada R¹⁶ y R¹⁷ está independientemente seleccionado de hidrógeno y alquilo(C₁-C₆); y
 n es 0, 1, 2, 3, o 4; y
 15 cada t es independientemente 0, 1, o 2; o

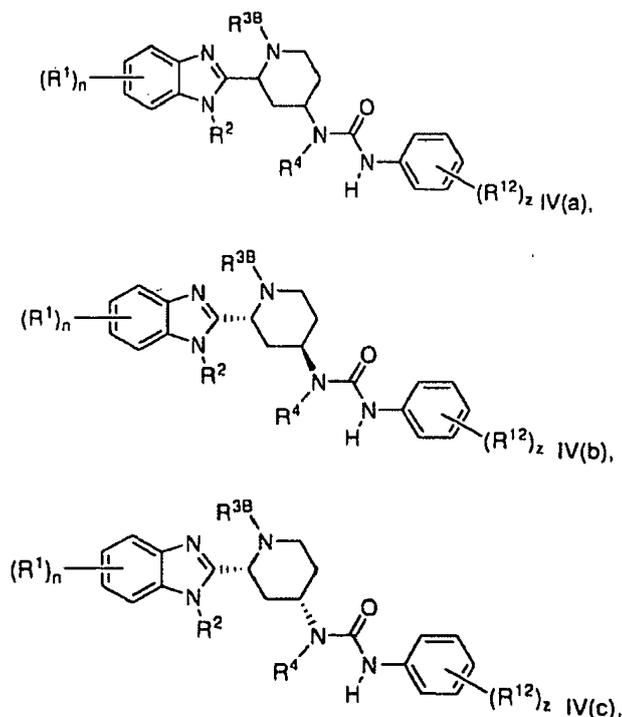
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

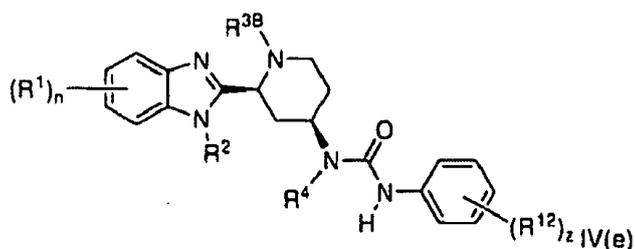
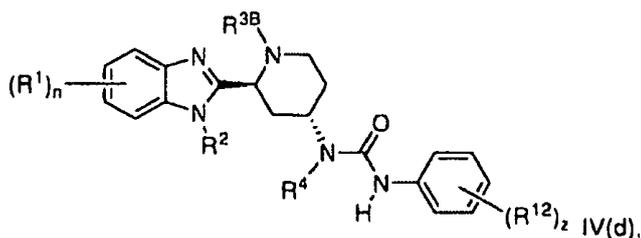
En otra realización se proporciona un compuesto de fórmula II(a), o II(b), o II(c), o II(d), o II(e), en la que:

- 20 cada R¹ es independientemente F, Cl, -CH₃, -OCH₃, -CF₃, -CN, o -N(CH₃)₂;
 R² es hidrógeno;
 R^{3B} es -CH₃;
 R⁴ es hidrógeno;
 R¹⁰ es 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes cada uno de los
 cuales está independientemente seleccionado de -CH₃, -CN, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -NR¹⁶R¹⁷, -OCH₃ y -NO₂;
 25 cada R¹⁶ y R¹⁷ está independientemente seleccionado de hidrógeno y alquilo(C₁-C₆); y
 n es 0, 1, 2, 3, o 4; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporciona en el presente documento un compuesto de Fórmula IV(a), o IV(b), o IV(c), o IV(d), o IV(e),





en las que:

- 5 cada R^1 es independientemente halo, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), -CF₃, -CN, o -NR¹⁶R¹⁷;
 R^2 es hidrógeno o alquilo(C₁-C₆);
 R^{3B} es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), -(CH₂)_tarilo(C₆-C₁₂), o -(CH₂)_tcarbociclilo(C₃-C₁₂);
 R^4 es hidrógeno o alquilo(C₁-C₆);
 cada R^{12} está independientemente seleccionado de alquilo(C₁-C₆), -CN, halo, -CF₃, -OCF₃, -NR¹⁶R¹⁷, alcoxi(C₁-
 10 C₆), -NO₂, -(CH₂)_tarilo(C₆-C₁₂), -C(O)alquilo(C₁-C₆), -C(O)CF₃, azido, (heterociclilo de 4 a 12 miembros) y -
 S(alquilo(C₁-C₆));
 cada R^{16} y R^{17} está independientemente seleccionado de hidrógeno y alquilo(C₁-C₆);
 n es 0, 1, 2, 3, o 4;
 cada t es independientemente 0, 1, o 2; y
 z es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; o

15 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización se proporciona un compuesto de Fórmula IV(a), o IV(b), o IV(c), o IV(d), o IV(e), en las que:

- 20 cada R^1 es independientemente halo, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), -CF₃, -CN, o -NR¹⁶R¹⁷;
 R^2 es hidrógeno;
 R^{3B} es -CH₃;
 R^4 es hidrógeno;
 cada R^{12} está independientemente seleccionado de -CN, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -NR¹⁶R¹⁷, -OCH₃ y -NO₂;
 cada R^{16} y R^{17} está independientemente seleccionado de hidrógeno y alquilo(C₁-C₆);
 n es 0, 1, 2, 3, o 4; y
 z es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; o

25 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se proporciona además un compuesto de Fórmula IV(a), o IV(b), o IV(c), o IV(d), o IV(e), en las que:

- 30 cada R^1 es independientemente halo, -CH₃, -OCH₃, -CF₃, -CN, o -N(CH₃)₂;
 R^2 es hidrógeno;
 R^{3B} es -CH₃;
 R^4 es hidrógeno;
 R^{12} es -CN, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCH₃, o -NO₂;
 n es 0, 1, 2, 3, o 4; y
 z es 1; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Se proporciona además un compuesto de Fórmula IV(a), o IV(b), o IV(c), o IV(d), o IV(e), en las que:

- 40 R^2 es hidrógeno;
 R^{3B} es -CH₃;
 R^4 es hidrógeno;
 cada R^{12} es -CN, -F, -Cl, -Br, o -CF₃;
 n es 0; y
 z es 1; o

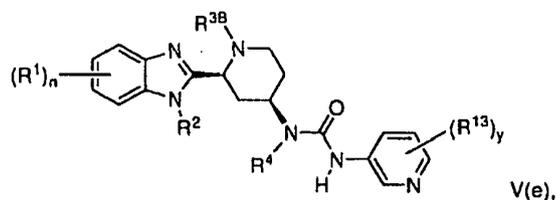
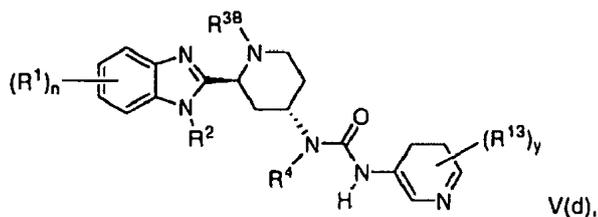
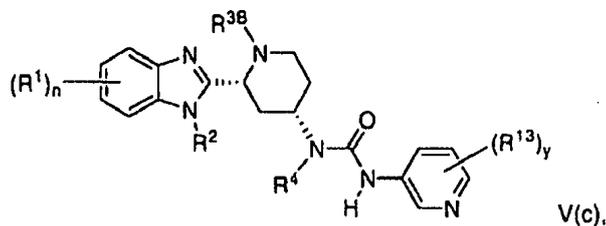
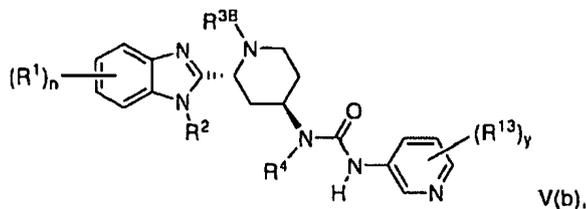
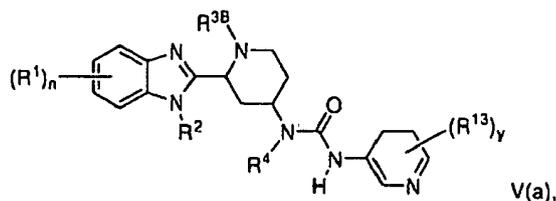
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se proporciona además un compuesto de Fórmula IV(a), o IV(b), o IV(c), o IV(d), o IV(e), en las que:

- 5 R^2 es hidrógeno;
 R^{3B} es $-CH_3$;
 R^4 es hidrógeno;
 R^{12} es $-CN$;
 n es 0; y
 z es 1; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 Se proporciona además un compuesto de Fórmula V(a), o V(b), o V(c), o V(d), o V(e),



- 15 en las que:

- 20 cada R^1 es independientemente halo, alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), $-CF_3$, $-CN$, o $-NR^{16}R^{17}$;
 R^2 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);
 R^{3B} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), $-(CH_2)_i$ arilo(C_6-C_{12}), o $-(CH_2)_i$ carbociclilo(C_3-C_{12});
 R^4 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);
 cada R^{13} está seleccionado independientemente de $-(CH_2)_i$ arilo(C_6-C_{12}), $-(CH_2)_i$ (heterociclilo de 4 a 14 miembros), alquilo(C_1-C_6), $-CN$, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, alcoxi(C_1-C_6), $-NO_2$, $-(CH_2)_i$ arilo(C_6-C_{12}), $-C(O)$ (alquilo(C_1-C_6)), $-C(O)CF_3$, azido, (heterociclilo de 4 a 12 miembros) y $-S$ (alquilo(C_1-C_6));
 cada R^{16} y R^{17} está independientemente seleccionado de hidrógeno y alquilo(C_1-C_6);

n es 0, 1, 2, 3, o 4;
 cada t es independientemente 0, 1, o 2; e
 y es 0, 1, 2, 3, o 4; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Se contempla específicamente en el presente documento que cada una de las fórmulas II(a), II(b), II(c), II(d), II(e), IV(a), IV(b), IV(c), IV(d), IV(e), V(a), V(b), V(c), V(d) y V(e) se destinen a representar realizaciones separadas.

Se divulgan los siguientes compuestos:

- 5-cloro-N-[(2R,4R)-2-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida;
- 10 N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-ciclopropilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida;
 1-[(2R,4R)-1-ciclobutil-2-(5-metil-1H-benzimidazol-2-il)piperidin-4-il]-3-(6-metilpiridin-3-il)urea;
 1-[(2R,4R)-2-(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metilpiridin-3-il)urea;
 1-(6-metilpiridin-3-il)-3-[(2R,4R)-1-metil-2-[5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]piperidin-4-il]urea;
 1-[(2R,4R)-2-(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea;
- 15 1-[(2R,4R)-1-ciclobutil-2-(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)piperidin-4-il]-3-(6-metilpiperidin-3-il)urea;
 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-ciclobutilpiperidin-4-il]-3-(6-metilpiperidin-3-il)urea;
 1-(6-metoxipiridin-3-il)-3-[(2R,4R)-1-metil-2-[5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]piperidin-4-il]urea;
 1-[(2R,4R)-1-metil-2-(5-metil-1H-benzimidazol-2-il)piperidin-4-il]-3-(6-metilpiperidin-3-il)urea;
 1-[(2R,4R)-2-(6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metilpiperidin-3-il)urea;
- 20 N-[(2R,4R)-2-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida;
 N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida;
 1-[(2R,4R)-2-(5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea;
 1-(6-metoxipiridin-3-il)-3-[(2R,4R)-1-metil-2-[5-metil-1H-benzimidazol-2-il]piperidin-4-il]urea;
- 25 N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-5-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida;
 1-[(2R,4R)-2-(6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea;
 1-[(2R,4R)-2-(5-ciano-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea;
 1-[(2R,4R)-2-(5-metoxi-1H-benzimidazol-1H-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metilpiridin-3-il)urea;
 1-[(2R,4R)-2-(5-ciano-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metilpiridin-3-il)urea;
- 30 5-cloro-N-[(2R,4R)-2-(5-metoxi-1H-benzimidazol-1H-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida;
 1-[(2R,4R)-1-ciclobutil-2-(5-metoxi-1H-benzimidazol-1H-2-il)piperidin-4-il]-3-(6-metilpiridin-3-il)urea;
 1-[(2R,4R)-2-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metilpiridin-3-il)urea;
- 35 5-fluoro-N-[(2R,4R)-2-(5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida;
 1-[(2R,4R)-2-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea;
 N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida;
 N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida;
- 40 7-cloro-N-[(2R,4R)-2-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida;
 7-cloro-N-[(2R,4R)-2-(5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida;
 1-(4-cianofenil)-3-[(2R,4R)-2-(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]urea;
 1-(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-ciclobutilpiperidin-4-il]-3-(4-cianofenil)urea;
- 45 1-(4-cianofenil)-3-[(2R,4R)-1-metil-2-(5-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]urea;
 1-(4-cianofenil)-3-[(2R,4R)-2-(5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]urea;
 1-(2R,4R)-2-(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]urea;
 1-(2R,4R)-2-(6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]urea;
- 50 1-(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(4-cianofenil)urea;
 1-(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea;
 1-(4-cianofenil)-3-[(2R,4R)-1-metil-2-(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]urea;
 1-(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-propilpiperidin-4-il]-3-(4-cianofenil)urea;
- 55 5-cloro-N-[(2R,4R)-2-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida;
 1-[(2R,4R)-1-metil-2-(5-metil-1H-benzimidazol-2-il)piperidin-4-il]-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]urea;
 1-[(2R,4R)-1-metil-2-[5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]piperidin-4-il]-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]urea;
- 60 N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-ciclopropilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida;
 1-[(2R,4R)-2-(5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]urea;
 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(4-clorofenilurea)urea;
 1-[(2R,4R)-1-ciclobutil-2-(5-metil-1H-benzimidazol-2-il)piperidin-4-il]-3-(6-metilpiridin-3-il)urea;
 1-[(2R,4R)-2-(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]urea;
 1-(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]urea;
 1-(2R,4R)-2-(5-ciano-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(4-cianofenil)urea;

- 1-(2R,4R)-2-(1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(3,5-diclorofenil)urea;
 1-(6-metilpiridin-3-il)-3-[(2R,4R)-1-metil-2-[5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-2-il]piperidin-4-il]urea;
 1-(2R,4R)-2-(1H-bencimidazol-2-il)-1-etilpiperidin-4-il]-3-(4-cianofenil)urea;
 1-(2R,4R)-2-(1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]urea;
 5 1-(2R,4R)-2-(1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-fluoropiridin-3-il)urea;
 1-(4-cianofenil)-3-[(2R,4R)-1-metil-2-[5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-2-il]piperidin-4-il]urea;
 N-[(2R,4R)-1-metil-2-(6-metil-1H-bencimidazol-2-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida;
 1-[(2R,4R)-2-(1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(4-isopropilfenil)urea;
 1-[(2R,4R)-2-(1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metilpiridin-3-il)urea;
 10 1-[(2R,4R)-2-(5-ciano-1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]urea;
 1-[(2R,4R)-2-(5,6-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea;
 1-[(2R,4R)-2-(1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]urea;
 1-[(2R,4R)-2-(6-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]urea;
 1-[(2R,4R)-2-(1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]urea;
 15 1-[(2R,4R)-2-(5,6-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metilpiridin-3-il)urea;
 1-(6-metoxipiridin-3-il)-3-[(2R,4R)-1-metil-2-[5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-2-il]piperidin-4-il]urea;
 1-[(2R,4R)-2-(1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-fluoro-4H-1,3-benzodioxin-8-il)urea;
 1-[(2R,4R)-2-(1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(4-metoxifenil)urea;
 1-[(2R,4R)-1-metil-2-(5-metil-1H-bencimidazol-2-il)piperidin-4-il]-3-(6-metilpiridin-3-il)urea;
 20 N-[(2R,4R)-2-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida;
 N-[(2R,4R)-2-(6-ciano-1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida;
 N-[(2R,4R)-2-(5,6-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida;
 1-[(2R,4R)-2-(1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)urea;
 1-[(2R,4R)-2-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metilpiridin-3-il)urea;
 25 N-[(2R,4R)-2-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-
 carboxamida;
 N-[(2R,4R)-1-metil-2-[6-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-2-il]piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-
 carboxamida;
 N-[(2R,4R)-2-(1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida;
 30 1-[(2R,4R)-2-(5-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea;
 1-(6-metoxipiridin-3-il)-3-[(2R,4R)-1-metil-2-(5-metil-1H-bencimidazol-2-il)piperidin-4-il]urea;
 N-[(2R,4R)-2-(1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]cromano-6-carboxamida;
 1-[(2R,4R)-2-(1H-bencimidazol-2-il)-1-isobutilpiperidin-4-il]-3-(4-cianofenil)urea;
 N-[(2R,4R)-2-(1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-5-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida;
 35 1-[(2R,4R)-2-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea;
 1-[(2R,4R)-2-(1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-3-(cianofenil)urea;
 1-[(2R,4R)-2-(5-ciano-1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea;
 1-[(2R,4R)-2-(1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea;
 1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3-[(3S,5S)-5-(6-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpirrolidin-3-il]urea;
 40 N-[(2R,4R)-2-(1H-bencimidazol-2-il)-1-etilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida;
 1-[(2R,4R)-2-(5-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metilpiridin-3-il)urea;
 N-[(2R,4R)-2-(6-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida;
 1-[(2R,4R)-2-(1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(dimetilamino)fenil]urea;
 1-[(2R,4R)-2-(1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-fenilurea;
 45 1-[(2R,4R)-2-(1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(5,6-dimetilpiridin-3-il)urea;
 1-[(2R,4R)-2-(5-ciano-1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea;
 5-cloro-N-[(2R,4R)-2-(5-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-
 carboxamida;
 N-[(2R,4R)-2-(6-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida;
 50 1-[(2R,4R)-1-ciclobutil-2-(5-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)piperidin-4-il]-3-(6-metilpiridin-3-il)urea;
 1-[(2R,4R)-2-(6-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metilpiridin-3-il)urea;
 1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3-[(3S,5S)-1-metil-5-(6-metil-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-3-il]urea; y
 5-fluoro-N-[(2R,4R)-2-(5-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-
 carboxamida; o
- 55 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- En una realización la divulgación se refiere a N-[(2R,4R)-2-(1H-bencimidazol-2-il)-1-ciclopropilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- En una realización la invención se refiere a 1-[(2R,4R)-1-ciclobutil-2-(5,6-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)piperidin-4-il]-3-(6-metilpiridin-3-il)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 60 En una realización la invención se refiere a N-[(2R,4R)-2-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- En una realización la invención se refiere a 1-[(2R,4R)-2-(5-ciano-1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-

metilpiridin-3-il]urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización la invención se refiere a 1-(4-cianofenil)-3-[(2R,4R)-2-(5,6-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 En una realización la invención se refiere a 1-[(2R,4R)-2-(1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(4-cianofenil)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización la invención se refiere a 1-[(2R,4R)-1-metil-2-(5-metil-1H-bencimidazol-2-il)piperidin-4-il]-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización la divulgación se refiere a N-[(2R,4R)-1-metil-2-(6-metil-1H-bencimidazol-2-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 En una realización la divulgación se refiere a 5-fluoro-N-[(2R,4R)-2-(5-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización la divulgación se refiere a 7-cloro-N-[(2R,4R)-2-(5-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 En una realización la invención se refiere a 1-(4-cianofenil)-3-[(2R,4R)-2-(5-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización la invención se refiere a 1-[(2R,4R)-2-(5,6-dimetil-1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metilpiridin-3-il)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La presente invención también se refiere a un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de crecimiento celular anormal en un mamífero.

20 Como se usa en el presente documento, las frases “formas cristalina y no cristalina”, “formas”, o cualquier referencia a un compuesto de la invención por sí mismo (a menos que se especifique lo contrario) se entiende que incluyen cualquier base libre cristalina y no cristalina, cualquier solvato, cualquier hidrato, isomorfo, o sal aceptables del mismo.

En una realización el crecimiento celular anormal es cáncer.

25 En una realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de células basales, cáncer de meduloblastoma, cáncer de hígado, rhabdomyosarcoma, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cérvix, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, 30 cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o del uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), linfoma del SNC primario, tumores de eje espinal, glioma del tallo cerebral, adenoma de la pituitaria, o una combinación de uno o más de los cánceres precedentes.

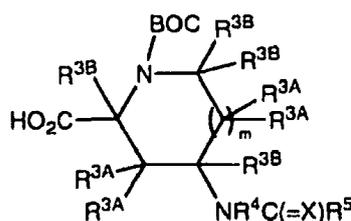
35 En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de tumor sólido canceroso en un mamífero.

40 En una realización, el cáncer es un tumor sólido seleccionado del grupo que consiste en cáncer de células basales, cáncer de meduloblastoma, cáncer de hígado, rhabdomyosarcoma, cáncer de pulmón, cáncer de huesos y cáncer pancreático.

45 La presente invención también se refiere a un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de crecimiento celular anormal en un mamífero en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores del crecimiento, radiación, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas y antiandrógenos.

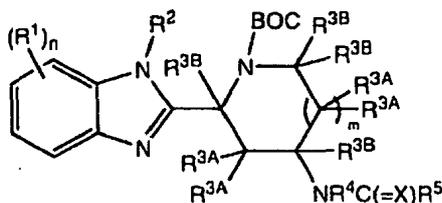
La presente invención también permite que una composición farmacéutica comprenda una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 La presente invención proporciona un procedimiento para fabricar un compuesto de la invención que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula D:



D

con una bencen-1,2-diamina sustituida en presencia de un agente de acoplamiento dando como resultado la formación de una monoamida de bencen-1,2-diamina que se calienta después a aproximadamente 100 °C en presencia de un ácido tal como ácido acético para formar un compuesto de fórmula F:

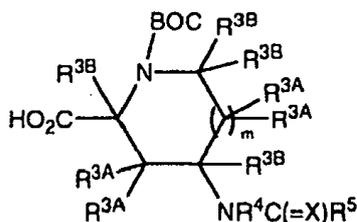


F

5

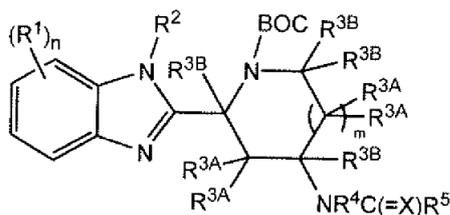
La presente invención proporciona procedimientos de preparar compuestos de Fórmula I, que comprenden:

(a) tratar un compuesto de fórmula D,



D

(b) con una 1,2-diamina para proporcionar un compuesto de fórmula F y



F

10

(c) desproteger el compuesto de fórmula F.

15

La presente invención también incluye compuestos de la invención marcados isotópicamente en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero no limitados a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos dentro de los que se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármaco y/o de sustrato. Se prefieren particularmente los isótopos tritados, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados

20

tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo vida media *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos y por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones más adelante, sustituyendo un reactivo fácilmente disponible marcado isotópicamente para un reactivo no marcado isotópicamente.

La presente invención también se refiere a las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos anteriormente mencionados de la presente invención son aquellos que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como, pero no limitadas a, las sales de cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, p-toluensulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

La invención se refiere también a sales de adición de bases de los compuestos de la invención. Las bases químicas que pueden usarse como reactivos para preparar sales de bases farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos de los compuestos de la invención que son ácidos en la naturaleza y aquellos que forman sales de bases no tóxicas con tales compuestos. Tales sales de bases no tóxicas incluyen, pero no se limitan a aquellas derivadas de tales cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), sales de adición de amonio o sales de adición de aminas solubles en agua tales como N-metilglucamina (me glumina) y el alcanolamio inferior y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

Como se usan en el presente documento, las frases "compuesto de la invención" y "compuestos de la invención" se entiende que abarcan sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "compuesto o compuestos de la invención" incluye solvatos o hidratos de los mismos.

La frase "sal o sales farmacéuticamente aceptables", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, incluye sales de grupos ácidos o bases que pueden estar presentes en los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención que son básicos en la naturaleza son capaces de formar una amplia diversidad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son aquellos que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, p-toluensulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)]. Los compuestos de la presente invención que incluyen un resto básico, tales como un grupo amino, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos, además de los ácidos anteriormente mencionados.

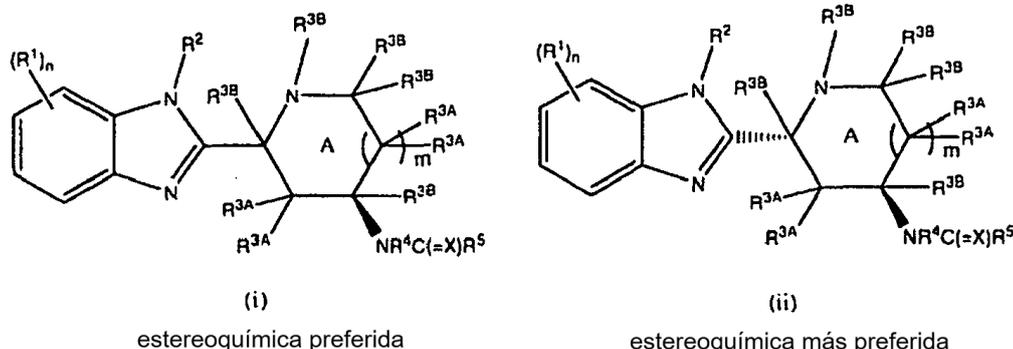
La presente divulgación también abarca composiciones farmacéuticas que contienen profármacos de compuestos de la presente invención. Los compuestos de la invención que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílicos libres se pueden convertir en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos están unidos covalentemente a través de enlaces peptídicos a grupos amino, hidroxilo o ácidos carboxílicos libres de compuestos de la invención. Los residuos de aminoácidos incluyen los 20 aminoácidos que se dan en la naturaleza comúnmente designados por símbolos de tres letras y también incluyen, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. Los profármacos también incluyen los compuestos en los que carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres de alquilo están covalentemente unidos a los sustituyentes anteriores de los compuestos de la invención a través de la cadena lateral de profármaco de carbono carbonílica.

La presente divulgación también abarca compuestos de la invención que contienen grupos protectores. Un experto en la materia apreciará también que los compuestos de la invención pueden prepararse también con ciertos grupos protectores que son útiles para la purificación o el almacenaje y pueden retirarse antes de la administración a un paciente. La protección y la desprotección de grupos funcionales se describen en "Protective groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y "Protective groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Los compuestos de la presente invención incluyen todos los estereoisómeros (por ejemplo isómeros *cis* y *trans*) y todos los isómeros ópticos de compuestos de la invención (por ejemplo enantiómeros *R* y *S*), así como mezclas racémicas, mezclas diastereómeras y otras mezclas de tales isómeros. Mientras que todos los estereoisómeros están comprendidos dentro del alcance de nuestras reivindicaciones, un experto en la materia reconocerá que

pueden preferirse estereoisómeros particulares. Por ejemplo, en el caso donde A es un anillo de piperidina y R^{3A} y R^{3B} son H, los compuestos preferidos contienen la configuración R en la posición 4 en la que el resto $-N(R^4)C(=X)R^5$ está unido como se muestra más adelante en la estructura (i) (nótese que en el anillo A, el átomo de N está marcado como posición 1 y el resto de las posiciones están numeradas en una manera en sentido contrario al de las agujas del reloj en relación a la posición 1). Los compuestos más preferidos cuando A es un anillo de piperidina tienen la configuración R en el punto de unión al resto $-N(R^4)C(=X)R^5$ y la configuración R en el punto de unión al resto de benzimidazol como se muestra a continuación en la estructura (ii).

5



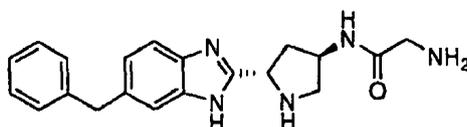
Los compuestos y sales de la presente invención pueden existir en varias formas tautoméricas, incluyendo la forma enol y la forma imina y la forma ceto y la forma enamina y los isómeros geométricos y mezclas de los mismos. Todas tales formas tautoméricas están incluidas dentro del ámbito de la presente invención. Los tautómeros existen como mezclas de una serie tautomérica en solución. En la forma sólida, usualmente predomina un tautómero. Aunque un tautómero pueda describirse, la presente invención incluye todos los tautómeros de los presentes compuestos.

10

La presente invención también incluye atropisómeros de la presente invención. Los atropisómeros se refieren a compuestos de la invención que pueden separarse dentro de isómeros restringidos rotacionalmente.

15

El término "2-amino-N-[(3R,5S)-5-[5-(fenilmetil)-1H-benzimidazol-2-il]-3-pirrolidinil]-acetamida" significa un compuesto de fórmula:



El término "alquilo(C₁-C₆)" como se usa en el presente documento significa radicales de hidrocarburos monovalentes saturados que contienen de uno a seis átomos de carbono, que tienen restos lineales o ramificados.

20

Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "carbociclo", "carbocíclico", o "carbociclilo(C₃-C₁₂)" como se usan en el presente documento significan un sistema de anillo alifático que tiene tres a doce miembros. Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "carbociclo", o "carbocíclico" si están saturados o parcialmente insaturados, se refieren también a anillos que están opcionalmente sustituidos. Los términos también incluyen anillos alifáticos que están condensados a uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, tales como en un decahidronaftilo o tetrahidronaftilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo alifático.

25

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a anillos carbocíclicos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos condensados o unidos por puentes (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo y biciclo[5.2.0]nonanilo, norbornilo, adamantanilo, etc.); dichos anillos pueden contener opcionalmente 1 o 2 dobles enlaces. El término "cicloalquilo" también incluye grupos cicloalquilo espiro, incluyendo, sin limitación sistemas de multianillo unidos por un átomo individual.

30

El término "alcoxi" como se usa en el presente documento significa grupos O-alquilo en los que alquilo es según se define anteriormente.

Los términos "hidroxialquilo", "alcoxialquilo" y "alcoxicarbonilo", usados solos o como parte de un resto más largo incluyen tanto cadenas lineales como ramificadas que contienen de uno a seis átomos de carbono.

35

El término "alqueno" usado solo o como parte de un resto más largo incluirá tanto cadenas lineales como ramificadas que contendrán dos a diez átomos de carbono que tendrán al menos un enlace doble carbono-carbono. Los términos "alquino" usados solos o como parte de un resto más largo incluirán tanto cadenas lineales como ramificadas que contendrán dos a diez átomos de carbono que tendrán al menos un enlace triple carbono-carbono.

40

Los términos "haloalquilo", "haloalqueno" y "haloalcoxi" significan alquilo, alqueno o alcoxi, según pueda ser el caso, sustituidos con uno o más átomos de halógeno. El término "halo" se usa en el presente documento intercambiamente con el término "halógeno" significa F, Cl, Br, o I. Los grupos halo preferidos son F, Cl y Br.

5 El término "heteroátomo", significa nitrógeno, oxígeno, o azufre e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno y azufre y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico. Además el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico. Como un ejemplo, en un anillo saturado o insaturado total o parcialmente que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NOR (como en pirrolidinilo N-sustituido).

10 "Ariilo" y "arilo(C₆-C₁₂)" significan radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y similares. El término también incluye sistemas de anillos aromáticos policíclicos condensados en los que se condensa un anillo aromático a uno o más anillos. Los ejemplos incluyen 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. También está incluido dentro del alcance del término "arilo" como se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo aromático está condensado a uno o más anillos no aromáticos, tales como en indanilo, fenantridinilo, o tetrahidronaftilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo aromático. El término "arilo" se refiere también a
15 anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "arilo" se puede usar intercambiamente con el término "anillo de arilo".

20 El término "heterociclo", "heterociclilo", o "heterocíclico" como se usa en el presente documento incluye sistemas de anillo aromáticos y no aromáticos que tienen cuatro a catorce miembros, preferentemente de cinco a diez, en los que uno o más carbonos de anillo, preferentemente uno a cuatro, se reemplazan cada uno por un heteroátomo tal como N, O, o S. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen solo 4 átomos en su sistema de anillo, pero los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener al menos 5 átomos en su sistema de anillo. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillo benzocondensados. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen 3-1H-bencimidazol-2-ona, (1-sustituido)-2-oxo-bencimidazol-3-ilo, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo, [1,3]-dioxolanilo, [1,3]-ditiolanilo, [1,3]-dioxanilo, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, 4-morfolinilo, 2-tiomorfolinilo, 3-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 4-tiazolidinilo, diazolonilo, diazolonilo N-sustituido, 1-ftalimidinilo, benzoxanilo, benzo[1,3]dioxina, benzo[1,4]dioxina, benzopirrolidinilo, benzopiperidinilo, benzoxolanilo, benzotiolanilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-alfa]piridina y benzotianilo.

30 También está incluido dentro del alcance del término "heterociclilo", o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo que contiene un heteroátomo no aromático está condensado a uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, tal como en un indolinilo, cromanilo, fenantridinilo, tetrahidroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo que contiene heteroátomos no aromáticos.

35 El término "heterociclo", "heterociclilo", o "heterocíclico" si están saturados o parcialmente insaturados, se refieren también a anillos que están opcionalmente sustituidos.

Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidino (derivado de azetidina). Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolilo y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolinilo.

40 Los ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditiolanilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotiofenilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolizino.

45 Los ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizino, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolilo, quinoxalino, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos anteriores, según se derivan de los grupos enumerados anteriormente, pueden estar unidos en C o unidos en N donde tales cosas sean posibles. Por ejemplo,
50 un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido en N) o pirrol-3-ilo (unido en C). Adicionalmente, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido en N) o imidazol-2-ilo (unido en C).

Un ejemplo de un grupo heterocíclico en el que 1 o 2 átomos de carbono de anillo están sustituidos con restos oxo (=O) es 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, tienopiridinona, o pirimidina-2,4-diona. Un ejemplo de un grupo heterocíclico en el que 1 átomo de azufre de anillo está sustituido con 2 restos oxo (=O) es tetrahidrotiofenodióxido.

55 También incluido dentro del alcance del término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, es un grupo en el que un anillo heteroaromático está condensado a uno o más anillos aromáticos o no aromáticos donde el radical o punto de unión está en el anillo aromático. Los ejemplos incluyen tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y pirido[3,4-d]pirimidinilo.

El término "heteroarilo", usado solo o como parte de un resto más largo como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", hace referencia a grupos de anillos heteroaromáticos que tienen de cinco a catorce miembros. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen 2-furanilo, 3-furanilo, 3-furazanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 1-pirazolilo, 2,5-pirazolilo, 3-pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, 3-piridazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 5-tetrazolilo, 2-triazolilo, 5-triazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, carbazolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, bencimidazolilo, isoquinolinilo, indazolilo, isoindolilo, acridinilo, o benzoisoxazolilo.

El término "heteroarilo" se refiere también a anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroarilo" se puede usar intercambiamente con el término "anillo heteroarílico" o con el término "heteroaromático". Un grupo arilo (incluyendo aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (incluyendo heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes R⁵.

Cuando se preparan compuestos de la invención de acuerdo con la invención, está abierto a una persona experta en la materia seleccionar rutinariamente la forma del compuesto intermedio que proporciona la mejor combinación de características para este propósito. Tales características incluyen el punto de fusión, la solubilidad, la procesabilidad y el rendimiento de la forma intermedia y la facilidad resultante con la que el producto se puede purificar en aislamiento.

La invención se refiere también a procedimientos para fabricar compuestos intermedios que son útiles para fabricar los compuestos de la invención.

Como se indica anteriormente, la invención se refiere también a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen las sales de adición de ácidos y las sales de adición de bases de los mismos. Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Ejemplos no limitantes de sales de adición de ácidos adecuadas incluyen las sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógenofosfato/dihidrógenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tannato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos no limitantes de sales de bases adecuadas incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y sales de cinc.

Las hemisales de ácidos y bases también pueden formarse, por ejemplo, sales de hemisulfato y de hemicalcio.

Para una revisión sobre sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use por Stahl y Wermuth (Wiley-VHC, 2002). Se conocen procedimientos para fabricar sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención por un experto en la materia.

Los compuestos de la invención pueden existir también en formas no solvatadas y solvatadas. En consecuencia, la invención se refiere también a los hidratos y solvatos de los compuestos de la invención.

El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol.

El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua. Una realización de un hidrato es la que define hidratos de sitio aislado, de canal, o coordinados con iones metálicos - véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids por K. R. Morris (Editorial H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado de sitios son en los que se aíslan las moléculas de agua a partir de contacto directo unas con otras mediante las moléculas orgánicas que intervienen. En hidratos de canal, las moléculas de agua están en canales de entramado donde están próximas a otras moléculas de agua. En hidratos coordinados con iones metálicos, las moléculas de agua están unidas al ion metálico.

Cuando el disolvente o agua está estrechamente unido, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Cuando, sin embargo, el disolvente o agua está débilmente unido, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido en agua/disolvente dependerá de la humedad y las condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma.

La divulgación se refiere también a profármacos de los compuestos de la invención. Así ciertos derivados de compuestos de la invención que pueden tener poca o ninguna actividad farmacéutica por sí mismos pueden, cuando se administran dentro del cuerpo o sobre el cuerpo, convertirse en compuestos de la invención que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Tales derivados se refieren como "profármacos". Se puede encontrar información adicional sobre el uso de profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, vol. 14,

ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

5 Los profármacos pueden, por ejemplo, producirse reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de la invención con ciertos restos conocidos por aquellos expertos en la materia como "profármacos" como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos no limitantes de profármacos incluyen

- (i) donde el compuesto de la invención contiene una funcionalidad de ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad de ácido carboxílico del compuesto de Fórmula 1 se reemplaza por alquilo(C₁-C₆);
- 10 (ii) donde el compuesto de la invención contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad de alcohol del compuesto de la invención se reemplaza con alcaniloximetilo(C₁-C₆); y
- (iii) donde el compuesto de la invención contiene una funcionalidad de amino primaria o secundaria (-NH₂ o -NHR donde R ≠ H), una amida de la misma, por ejemplo, un compuesto en el que, como puede ser el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de la invención se reemplaza(n) con alcanilo(C₁-C₆).
- 15

Los ejemplos adicionales de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos precedentes y los ejemplos de otros tipos de profármaco pueden encontrarse en las referencias anteriormente mencionadas.

20 También se divulgan metabolitos de compuestos de la invención, es decir, compuestos formados *in vivo* tras administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen:

- (i) donde el compuesto de la invención contiene un grupo metilo, un derivado hidroximetilo del mismo (por ejemplo, -CH₃ -> -CH₂OH);
- (ii) donde el compuesto de la invención contiene un grupo alcoxi, un derivado hidroxilo del mismo (por ejemplo, -OH);
- 25 (iii) donde el compuesto de la invención contiene un grupo amino terciario, un derivado amino secundario del mismo;
- (iv) donde el compuesto de la invención contiene un grupo amino secundario, un derivado primario del mismo (por ejemplo, -NH₂);
- (v) donde el compuesto de la invención contiene un resto fenilo, un derivado fenol del mismo (por ejemplo, -Ph -> -PhOH); y
- 30 (vi) donde el compuesto de la invención contiene un grupo amida, un derivado ácido carboxílico del mismo (por ejemplo, -CONH₂ -> COOH).

35 Los compuestos de la invención que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Donde un compuesto de la invención contiene un grupo alqueno o alqueniilo, los isómeros *cis/trans* (o *Z/E*) geométricos son posibles. Donde los isómeros estructurales son interconvertibles por medio de una barrera de baja energía, puede darse isomería tautomérica ("tautomería"). Esto puede tomar la forma de tautomería de protón en compuestos de la invención que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto, u oxima, o la así llamada tautomería de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Se deduce que un compuesto individual puede presentar más de un tipo de isomería.

40 Todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de la invención están incluidos dentro del alcance de la presente invención, incluyendo compuestos que presentan más de un tipo de isomería y mezclas de uno o más de los mismos. También están incluidas sales de adición de ácidos o bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, d-lactato o d-lisina, o es racémico, por ejemplo, dl-lactato o dl-arginina.

45 El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la ordenación de sus átomos o grupos en el espacio. En particular, el término "enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles una de la otra. Los términos "racémico" o "mezcla racémica" como se usan en el presente documento, se refieren a mezcla 1:1 de enantiómeros de un compuesto particular. El término "diastereómeros", por otro lado, se refiere a la relación entre un par de

50 estereoisómeros que comprenden dos o más centros asimétricos y no son imágenes especulares uno del otro.

Los compuestos de la presente invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de la presente invención se pueden representar en el presente documento usando una línea sólida (—), una cuña sólida (▲), o una cuña entrecortada (▤). El uso de una línea sólida para representar enlaces de átomos de carbono asimétricos quiere decir que indica que están incluidos todos los posibles estereoisómeros en ese átomo de carbono. El uso de bien una cuña sólida o bien una cuña entrecortada para representar enlaces de átomos de carbono asimétricos quiere decir que indica que incluye solo el estereoisómero mostrado. Es posible que los compuestos de la invención puedan contener más de un átomo de carbono asimétrico. En esos compuestos, el uso de una línea sólida para representar enlaces de átomos de carbono asimétricos quiere

55

decir que indica que incluye todos los estereoisómeros posibles. El uso de una línea sólida para representar enlaces de uno o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de la invención y el uso de bien una cuña sólida o bien una cuña entrecortada para representar enlaces de otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto quiere decir que indican que está presente una mezcla de diastereómeros.

- 5 Los isómeros cis/trans pueden separarse mediante técnicas convencionales bien conocidas por aquellos expertos en la materia, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccional.

Las técnicas convencionales para la preparación/el aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quirál a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o un derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quirál (HPLC).

- 10 Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto activo ópticamente adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso donde el compuesto de la invención contiene un resto de ácido o de base, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante se puede separar mediante cromatografía y/o cristalización fraccional y uno o ambos de los diastereómeros se pueden convertir en el enantiómero o enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos por una persona experta en la materia.
- 15

- Los compuestos quirales de la invención (y los precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil constituida por un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50 % en volumen de un disolvente alcohólico tal como isopropanol, típicamente del 2 % al 20 % y del 0 al 5 % en volumen de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1 %. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.
- 20

- Cuando cualquier racemato cristaliza, son posibles los cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) referido anteriormente en el que se produce una forma de cristal homogénea que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en el que dos formas de cristal se producen en cantidades equimolares comprendiendo cada una un enantiómero individual.
- 25

Mientras que ambas de las formas cristalinas presentes en una mezcla racémica tienen propiedades físicas idénticas, pueden tener diferentes propiedades físicas comparadas con el racemato verdadero. Las mezclas racémicas se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la materia - véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds mediante E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, 1994).

- 30 En una realización la invención se refiere también a un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de crecimiento celular anormal en un mamífero.

En otra realización el crecimiento celular anormal es cáncer.

- En otra realización el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cérvix, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o del uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), linfoma del SNC primario, tumores de eje espinal, glioma del tallo cerebral, adenoma de la pituitaria, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.
- 35
- 40

- La invención también se refiere a procedimientos para el tratamiento de tumores sólidos de cáncer en un mamífero. En una realización la invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de tumor sólido de cáncer.
- 45

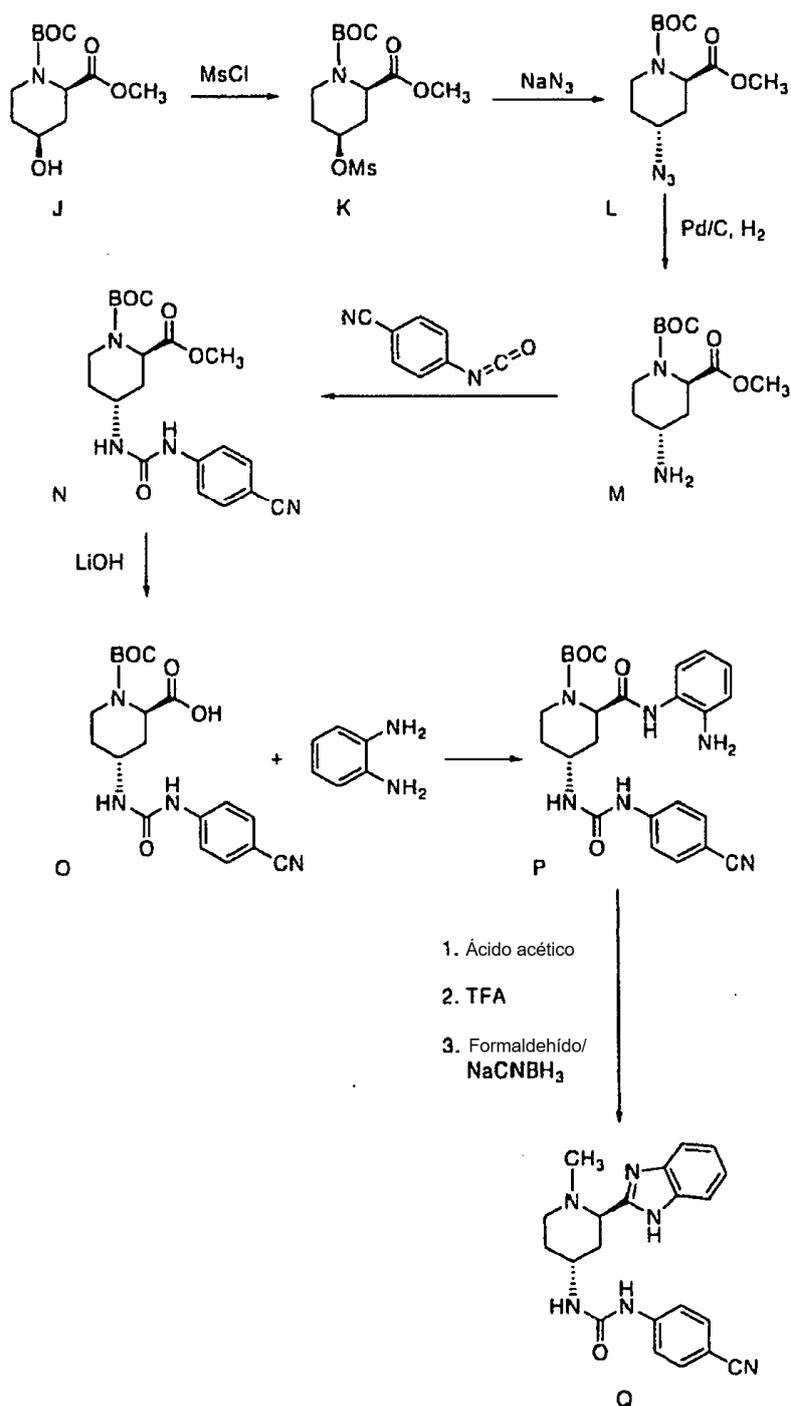
En otra realización el tumor sólido de cáncer es de mama, de pulmón, de colon, de cerebro, de próstata, de estómago, pancreático, ovárico, de piel (melanoma), endocrino, uterino, testicular o de vejiga.

- En otra realización la invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de crecimiento celular anormal en un mamífero en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo constituido por inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factor de crecimiento, radiación, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas y antiandrógenos.
- 50

En una realización se proporciona un tratamiento de cánceres derivados ectodérmicamente, mesodérmicamente, o endodérmicamente.

Los compuestos reivindicados en el presente documento son como se describen en el esquema 1. En la etapa 1, el compuesto A, sustituido con un éster de ácido carboxílico y una amina protegida, se hace reaccionar con mesilcloruro para formar el mesilato correspondiente del alcohol que se desplaza después con azida de sodio y se reduce subsiguientemente con hidrogenación o condiciones reductoras similares bien conocidas por aquellos expertos en la materia. Un experto en la materia reconocerá esta transformación pudiendo alternativamente llevarse a cabo en diversas vías diferentes tales como oxidación del alcohol a la cetona y aminación reductora subsiguiente con una amina protegida que se desprotege después. En la etapa 2 el grupo amino unido al compuesto B se puede hacer reaccionar con, por ejemplo, un ácido carboxílico activado, isocianato activado o cloruro de carbamoilo activado para producir los compuestos del compuesto C. El ácido carboxílico se puede activar como un cloruro de ácido carboxílico, como un anhídrido mezclado, formado a partir de, por ejemplo cloruro de pivaloilo o isopropilcloroforniato, o como un intermedio activo tal como se forma mediante tratamiento de un ácido carboxílico con agentes de acoplamiento tales como clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, anhídrido de ácido propilfosfónico, u otros reactivos que forman amidas bien conocidos por aquellos expertos en la materia. La etapa 2 se lleva a cabo de la mejor manera posible en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o dimetilformamida y a un intervalo de temperaturas pero generalmente de temperatura ambiente a aproximadamente 80 °C. En la etapa 3 el éster carboxílico puede desprotegerse mediante procedimientos conocidos por alguien experto en la materia. Por ejemplo, un éster etílico podría saponificarse con hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en, por ejemplo, un disolvente alcohólico tal como etanol o en una mezcla de un disolvente orgánico tal como etanol, metanol o tetrahidrofurano con agua. La saponificación podría llevarse a cabo a un intervalo de temperaturas pero generalmente de temperatura ambiente a aproximadamente 80 °C. En la etapa 4 el ácido carboxílico del compuesto D se hace reaccionar con una benceno-1,2-diamina sustituida en la presencia de un agente de acoplamiento tal como clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, anhídrido de ácido propilfosfónico, u otros agentes formadores de amidas bien conocidos por aquellos expertos en la materia. Los materiales de partida están disponibles comercialmente, a menos que se señale lo contrario en los ejemplos. La reacción se lleva a cabo mejor en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, o acetonitrilo. La reacción se puede llevar a cabo a un intervalo de temperaturas pero generalmente de temperatura ambiente a aproximadamente 80 °C. En la etapa 5 la monoamida de benceno-1,2-diamina resultante se puede ciclar después para formar el anillo de bencimidazol calentando a aproximadamente 100 °C en presencia de un ácido tal como ácido acético, o mediante tratamiento con partes adicionales de un agente de acoplamiento como se describe anteriormente. Subsiguientemente en la etapa 6 se elimina el grupo protector de t-butoxicarbonilo con cloruro de hidrógeno en un disolvente apropiado tal como 1,4-dioxano, acetato de etilo o cloruro de metileno o con ácido trifluoroacético, puro o en un disolvente apropiado tal como cloruro de metileno. La etapa 6 se puede llevar a cabo a un intervalo de temperaturas pero generalmente de aproximadamente 0° a temperatura ambiente. Alguien experto en la materia reconocerá que aunque se muestre un grupo protector t-butoxicarbonilo en el esquema 1, la amina se podría proteger en formas alternativas, tal como con un grupo benciloxicarbonilo, que se eliminaría mediante procedimientos conocidos por alguien experto en la materia. En la etapa 7 la amina del compuesto G se puede sustituir haciéndola reaccionar con un aldehído y reduciendo la imina resultante con un agente reductor tal como metanol a temperaturas que varían de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 80 °C. Se pueden usar agentes reductores alternativos tales como triacetoxiborohidruro de sodio así como otros conocidos por aquellos expertos en la materia. La etapa 7 se puede llevar a cabo también haciendo reaccionar el compuesto G con un agente alquilante tal como yoduro de metilo con protección apropiada de funcionalidad reactiva en compuesto G como se conocería por alguien experto en la materia.

Como un ejemplo, la síntesis de la base libre del Ejemplo 31 se muestra en el Esquema 2 y se describe en mayor detalle más adelante. El compuesto J de éster protegido, que está disponible en el mercado, se deja reaccionar con una mezcla de cloruro de metansulfonilo y 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP) en piridina para proporcionar compuesto K. El compuesto K se deja también reaccionar con azida de sodio en N,N-dimetilformamida (DMF) para proporcionar compuesto azido L, que se reduce después usando hidrógeno y paladio sobre carbono para proporcionar compuesto de amino M. La reacción de compuesto M con 4-isocianatobenzonitrilo en tetrahidrofurano (THF) y en presencia de trietilamina proporciona el derivado de urea compuesto N. El éster en compuesto N se saponificó después usando hidróxido de litio en una mezcla de THF, metanol y agua para proporcionar el compuesto de ácido carboxílico correspondiente O. El acoplamiento del compuesto O con 1,2-fenilenodiamina usando hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP) como un agente de acoplamiento y diisopropiletilamina (DIEA) se llevó a cabo en DMF para proporcionar compuesto P. La reacción del compuesto P primero con ácido acético proporcionó un intermedio de indol protegido con BOC que se dejó reaccionar después con ácido trifluoroacético para eliminar el grupo BOC. Este compuesto intermedio adicional se dejó reaccionar después con formaldehído en presencia de cianoborohidruro de sodio para proporcionar compuesto Q final. El compuesto Q se puede obtener en forma de base libre o forma de sal de acuerdo a procedimientos conocidos por aquellos de habilidad ordinaria en la técnica. Los compuestos precursores tales como J y estereoisómeros correspondientes, están disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo a procedimientos conocidos por los expertos en la materia.



Esquema 2

Como se destacó anteriormente, los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de SMO.

Se describen a continuación procedimientos para determinar la actividad *in vitro* de estos compuestos:

5 Ensayo de Activación Transcripcional Transitoria de Smoothened (SMO)/Sonic Hedgehog (SHh)

En el día 1, se dividieron y sembraron 2×10^6 células C3H10T1/2 (ATCC n.º: CCL-226) en 12 ml de medio de crecimiento Medio Basal Eagle (BME, Invitrogen n.º: 21010-046) suplementado con L-glutamina 2 mM (Invitrogen n.º: 25030-081), penicilina a 0,1 unidades/ml y estreptomina a 0,1 µg/ml (Invitrogen n.º: 15140-122) y Suero Bovino Fetal al 10 % (FBS, Invitrogen n.º: 161140-071) en un matraz de T-75 (Costar n.º: 3376). Se permitieron unirse durante 4 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %. Las células se transfectaron después usando Fugene 6 (Roch n.º: 11 814 443

10

- 001) en la siguiente reacción: se mezclaron 48 µl de fugo 6 y 745 µl de Opti-MEM (Invitrogen n.º: 31985-070) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadieron 8 µg de DNA de pGL4.14/mGli(CS) (elementos de respuesta Gli murina 10x y promotor CS mínimo) y 0,5 µg de DNA de pEGFP (Clontech), se mezclaron suavemente y se incubaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. Esta mezcla de transfección completa se añadió después al matraz T-75 que contenía las células. Las células se incubaron a 37 °C, CO₂ al 5 % durante 18-24 horas.
- En el día 2, las células transfectadas se tripsinizaron y sembraron en placas de 96 pocillos blancas (Costar n.º: 3917) en 100 µl/pocillo de medio de crecimiento a una concentración de 20.000 células/pocillo. Las células se dejaron recuperar durante 4 horas antes de añadir Medio Eagle Modificado de Dulbecco de medio de inanición de suero (DMEM, Invitrogen, n.º: 21063-029) suplementado con L-glutamina 2 mM, penicilina a 0,1 unidades/ml y estreptomocina a 0,1 µg/ml y Suero de Ternero al 0,5 % (CS, Invitrogen n.º: 26170-043). Los medios de crecimiento se aspiraron aparte y las células se aclararon con 100 µl de medios de inanición. Se añadieron después 95 µl de medios de inanición a cada pocillo. Las células se incubaron durante 20 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %.
- En el día 3, las células se dosificaron con los compuestos de prueba a una concentración final que variaba de 2 µM a 2 nM. Inmediatamente después se dosificaron las células con compuestos, se añadió Sonic Hedgehog humano recombinante (SHh, R&D Systems n.º: 1845-SH) a una concentración final de 250 ng/ml. Se reconstituyó un vial de 25 µg de SHh con 250 µl de PBS/BSA al 0,1 % para dar una reserva de trabajo de 100 ng/µl. Esta reserva de trabajo se diluyó después 1:20 en medios de inanición. Las células transfectadas se incubaron con compuestos y SHh durante 20 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %.
- Los ensayos de luciferasa se llevaron a cabo en el día 4 usando sistema de ensayo de luciferasa Dual-Glo (Promega n.º: E2940) de acuerdo al protocolo de Promega. Brevemente, el reactivo de luciferasa Dual-Glo se preparó y se añadieron 100 µl a cada pocillo de la placa de 96 pocillos que contiene medios. Las placas se agitaron a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se leyeron en TopCount (Perkin-Elmer). Se registró la luminescencia.
- La presente divulgación se refiere también al tratamiento de crecimiento celular anormal en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la invención, según se define anteriormente, o una sal, solvato, o hidrato del mismo, que es efectiva en tratar crecimiento celular anormal. En una realización de este procedimiento, el crecimiento celular anormal es cáncer, incluyendo, pero no limitado a, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o cuello del útero, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cérvix, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, mieloma múltiple, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o de la uretra, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), linfoma del SNC primario, tumores de eje espinal, glioma del tallo cerebral, adenoma de la pituitaria, meduloblastoma, o una combinación de uno o más de los cánceres precedentes. En una realización el procedimiento comprende administrar a un mamífero una cantidad de un compuesto de la invención que es efectiva en tratar dicho tumor sólido de cáncer. En una realización se proporciona un procedimiento de tratar tumores sólidos y líquidos en mamífero, comprendiendo administrar a dicho mamífero un compuesto de la invención que es eficaz en tratar tales tumores. En una realización el tumor sólido es de mama, de pulmón, de colon, de cerebro, de próstata, de estómago, pancreático, ovárico, de piel (melanoma), endocrino, uterino, testicular o de vejiga.
- En otra realización de dicho procedimiento, dicho crecimiento celular anormal es una enfermedad proliferativa benigna, incluyendo, pero no limitada a, soriasis, hipertrofia prostática benigna o restinosis.
- En otra realización se proporciona un procedimiento para tratar mieloma múltiple en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la invención que es efectiva en tratar mieloma múltiple.
- La presente divulgación se refiere también al tratamiento de crecimiento anormal de células en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, que es eficaz en tratar el crecimiento celular anormal en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo constituido por inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de respuesta biológica, anticuerpos, productos citotóxicos, anti-hormonas y anti-andrógenos.
- La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de crecimiento celular anormal en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de la invención, según se define anteriormente, o una sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, que es efectiva en tratar crecimiento celular anormal y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización

de dicha composición, dicho crecimiento celular anormal es cáncer, incluyendo, pero no limitado a, carcinoma de células basales, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o cuello del útero, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cérvix, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o del uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central (CNS), linfoma del CNS primario, tumores de eje espinal, glioma del tallo cerebral, adenoma de la pituitaria, o una combinación de uno o más de los cánceres precedentes. En otra realización de dicha composición farmacéutica, dicho crecimiento celular anormal es una enfermedad proliferativa benigna, incluyendo, pero no limitada a, soriasis, hipertrofia prostática benigna o restinosis.

La presente divulgación también se refiere a un procedimiento para el tratamiento de crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, que es efectiva en tratar crecimiento celular anormal en combinación con otro agente antitumoral seleccionado del grupo constituido por agentes antimetastásicos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de respuesta biológica, anticuerpos, productos citotóxicos, antihormonas y antiandrógenos. La invención también contempla una composición farmacéutica para tratar crecimiento celular anormal en la que la composición incluye un compuesto de la invención, según se define anteriormente, o una sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, que es eficaz en tratar crecimiento celular anormal y con otro agente antitumoral seleccionado del grupo constituido por inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de respuesta biológica, anticuerpos, productos citotóxicos, antihormonas y antiandrógenos. En una realización se proporciona un procedimiento de tratar crecimiento celular anormal en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la invención en combinación con terapias marcadas.

La divulgación también se refiere a un procedimiento de inhibir producción o renovación de células madre en un mamífero, comprendiendo administrar un compuesto de la invención a dicho mamífero en una cantidad que es eficaz para inhibir la producción de células madre o renovación de células madre.

La divulgación también se refiere al tratamiento de trastornos sanguíneos eritroides y mieloides en un mamífero, que comprende administrar un compuesto de la invención a dicho mamífero en una cantidad que es eficaz para tratar tales trastornos sanguíneos.

La presente divulgación se refiere también al tratamiento de un trastorno asociado con angiogénesis en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la invención, según se define anteriormente, o una sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, que es eficaz en tratar dicho trastorno en combinación con uno o más agentes antitumorales enumerados anteriormente. Tales trastornos incluyen tumores cancerosos tales como melanoma; trastornos oculares tales como degeneración macular relacionada con la edad, síndrome de presunta histoplasmosis ocular y neovascularización retinal a partir de retinopatía diabética proliferativa; artritis reumatoide; trastornos de pérdida ósea tales como osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia humoral de malignidad, hipercalcemia a partir de tumores metastáticos a huesos y osteoporosis inducida por tratamiento de glucocorticoides; reestenosis coronaria; y ciertas infecciones microbianas incluyendo aquellas asociadas con patógenos microbianos seleccionados de adenovirus, hantavirus, *Borrelia burgdorferi*, *Yersinia spp.*, *Bordetella pertussis* y *Streptococcus* de grupo A.

La presente divulgación se refiere también a un procedimiento de (y a una composición farmacéutica para) tratar crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal, solvato, o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes antiangiogénesis, inhibidores de transducción de señal y agentes antiproliferativos, cantidades que son eficaces conjuntamente en tratar dicho crecimiento celular anormal.

Los agentes antiangiogénicos, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de matriz 9) e inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II), pueden usarse en conjunción con un compuesto de la invención en los procedimientos o composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento. Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (celecoxib), Bextra (valdecoxib), paracoxib, Vioxx (rofecoxib) y Arcoxia (etoxicoxib). Se describen ejemplos de inhibidores de metaloproteinasa de matriz útiles en los documentos WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre, 1996), WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo, 1996), Solicitud de Patente Europea N.º: 97304971.1 (presentada el 8 de julio, 1997), Solicitud de Patente Europea N.º: 99308617.2 (presentada el 29 de octubre, 1999), WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero, 1998), WO 98/34916 (publicado el 29 de enero, 1998), WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto, 1998), WO 98/34915

(publicado el 13 de agosto, 1998), WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto, 1998), WO 98/30566 (publicado el 16 de julio, 1998), Publicación de Patente Europea N.º: 606.046 (publicada el 13 de julio, 1994), Publicación de Patente Europea N.º: 931.788 (publicada el 28 de julio, 1999), WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo, 1990), WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre, 1999), WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre, 1999), WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), Solicitud Internacional PCT N.º: PCT/IB98/0113 (presentada el 21 de julio, 1998), Solicitud de Patente Europea N.º: 99302232.1 (presentada el 25 de marzo, 1999), Solicitud de patente de Gran Bretaña número 991261.1 (presentada el 3 de junio, 1999), Solicitud Provisional de los Estados Unidos N.º: 60/148.464 (presentada el 12 de agosto, 1999), Patente de los Estados Unidos 5.863.949 (expedida 26 de enero, 1999), Patente de los Estados Unidos 5.861.510 (expedida 19 de enero, 1999) y Publicación de Patente Europea 780.386 (publicada el 25 de junio, 1997), todas las cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. Los inhibidores preferidos MMP-2 y MMP-9 son aquellos que tienen poca o ninguna actividad inhibiendo MMP-1. Más preferidos, son aquellos que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 en relación a las otras metaloproteinasas de matriz (es decir MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13).

Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en combinación con los compuestos de la presente invención son AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830 y los compuestos enumerados en la siguiente lista:

ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-ciclopentil)-amino]-propiónico;
 hidroxamida del ácido 3-exo-3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octan-3-carboxílico;
 hidroxamida del ácido (2R, 3R)-1-[4-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidin-2-carboxílico;
 hidroxamida del ácido 4-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-tetrahydro-piran-4-carboxílico;
 ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-ciclobutil)-amino]-propiónico;
 hidroxamida del ácido 4-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamin]-tetrahydro-piran-4-carboxílico;
 hidroxamida del ácido 3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamin]-tetrahydro-piran-3-carboxílico;
 hidroxamida del ácido (2R, 3R)-1-[4-(4-fluoro-2-metil-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico;
 ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-1-metil-etil)-amino]-propiónico;
 ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(4-hidroxicarbamoil-tetrahydro-piran-4-il)-amino]-propiónico;
 hidroxamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 hidroxamida del ácido 3-endo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; e
 hidroxamida del ácido 3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-furan-3-carboxílico;

y sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Los inhibidores de VEGF, por ejemplo SU-11248, SU-5416 y SU-6668 (Pfizer Inc. de San Francisco Sur, California, EE.UU.), se pueden combinar también con un compuesto de la invención. Los inhibidores de VEGF se describen, por ejemplo en los documentos WO 9924440 (publicado el 20 de mayo, 1999), Solicitud Internacional PCT N.º: PCT/IB99/00797 (presentada el 3 de mayo, 1999), en WO 95/21613 (publicado el 17 de agosto, 1995), WO 99/61422 (publicado el 2 de diciembre, 1999), Patente de los Estados Unidos 5.834.504 (publicada el 10 de noviembre, 1998), WO 98/50356 (publicado el 12 de noviembre, 1998), Patente de los Estados Unidos 5.883.113 (expedida el 16 de marzo, 1999), Patente de los Estados Unidos 5.886.020 (expedida el 23 de marzo, 1999), Patente de los Estados Unidos 5.792.783 (expedida el 11 de agosto, 1998), Patente de los Estados Unidos N.º: US 6.653.308 (expedida el 25 de noviembre, 2003), WO 99/10349 (publicado el 4 de marzo, 1999); WO 97/32856 (publicado el 12 de septiembre, 1997), WO 97/22596 (publicado el 26 de junio, 1997), WO 98/54093 (publicado el 3 de diciembre, 1998), WO 98/02438 (publicado el 22 de enero, 1998), WO 99/16755 (publicado el 8 de abril, 1999) y WO 98/02437 (publicado el 22 de enero, 1998), todos los cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. Otros ejemplos de varios inhibidores de VEGF específicos son IM862 (Cytran Inc. de Kirkland, Washington, EE.UU.); Avastina, un anticuerpo monoclonal anti-VEGF de Genentech, Inc. de San Francisco Sur, California; una angiozima, una ribozima sintética a partir de Ribozyme (Boulder, Colorado) y Chiron (Emeryville, California).

Los inhibidores de receptor ErbB2, tales como GW-282974 (Glaxo Wellcome plc) y los anticuerpos monoclonales AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. de The Woodlands, Tejas, EE.UU.) y 2B-1 (Chiron), se pueden administrar en combinación con un compuesto de la invención. Tales inhibidores de erb2 incluyen Herceptina, 2C4 y pertuzumab. Tales inhibidores de erb2 incluyen aquellos descritos en los documentos WO 98/02434 (publicado el 22 de enero, 1998), WO 99/35146 (publicado el 15 de julio, 1999), WO 99/35132 (publicado el 15 de julio, 1999), WO 98/02437 (publicado el 22 de enero, 1998), WO 97/13760 (publicado el 17 de abril, 1997), WO 95/19970 (publicado el 27 de julio, 1995), Patente de los Estados Unidos 5.587.458 (expedida el 24 de diciembre, 1996) y Patente de los Estados Unidos 5.877.305 (expedida el 2 de marzo, 1999), cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. Los inhibidores de receptor ErbB2 útiles en la presente invención se describen también en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N.º: 60/117.341, presentada el 27 de enero, 1999 y en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N.º: 60/117.346, presentada el 27 de enero, 1999, ambas de las cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. Otros inhibidores de receptor erb2 incluyen TAK-165 (Takeda) y GW-572016 (Glaxo-Wellcome).

Diversos compuestos distintos, tales como derivados de estireno, han mostrado poseer también propiedades inhibitorias de tirosina quinasa y algunos de los inhibidores de tirosina quinasa se han identificado como inhibidores de receptor erbB2. Más recientemente, cinco publicaciones de patentes Europeas, a saber los documentos EP 0 566 226 A1 (publicado el 20 de octubre, 1993), EP 0 602 851 A1 (publicado el 22 de junio, 1994), EP 0 635 507 A1 (publicado el 25 de enero, 1995), EP 0 635 498 A1 (publicado el 25 de enero, 1995) y EP 0 520 722 A1 (publicado el 30 de diciembre, 1992), se refieren a ciertos derivados bicíclicos, en particular derivados de quinazolina, ya que poseen propiedades anticáncer que resultan de sus propiedades inhibitorias de tirosina quinasa. Además, la Solicitud de Patente Mundial WO 92/20642 (publicada el 26 de noviembre, 1992), se refiere a ciertos compuestos de arilo y de heteroarilo bis-mono y bicíclicos como inhibidores de tirosina quinasa que son útiles en inhibir proliferación celular anormal. Las Solicitudes de Patente Mundial WO96/16960 (publicada el 6 de junio, 1996), WO 96/09294 (publicada el 6 de marzo, 1996), WO 97/30034 (publicada el 21 de agosto, 1997), WO 98/02434 (publicada el 22 de enero, 1998), WO 98/02437 (publicada el 22 de enero, 1998) y WO 98/02438 (publicada el 22 de enero, 1998), se refieren también a derivados heteroaromáticos bicíclicos sustituidos como inhibidores de tirosina quinasa que son útiles para el mismo propósito. Otras solicitudes de patente que se refieren a compuestos anticáncer son los documentos Solicitud de Patente Mundial WO00/44728 (publicada el 3 de agosto, 2000), EP 1029853A1 (publicada el 23 de agosto, 2000) y WO01/98277 (publicada el 12 de diciembre, 2001) todas las cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Otros agentes antiproliferativos que se pueden usar con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la enzima farnesil-proteíntransferasa e inhibidores del receptor tirosina quinasa PDGFr, incluyendo los compuestos divulgados y reivindicados en las siguientes solicitudes de patente de los Estados Unidos: 09/221946 (presentada el 28 de diciembre, 1998); 09/454058 (presentada el 2 de diciembre, 1999); 09/501163 (presentada el 9 de febrero, 2000); 09/539930 (presentada el 31 de marzo, 2000); 09/202796 (presentada el 22 de mayo, 1997); 09/384339 (presentada el 26 de agosto, 1999); y 09/383755 (presentada el 26 de agosto, 1999); y los compuestos divulgados y reivindicados en las siguientes solicitudes de patente provisionales de los Estados Unidos: 60/168207 (presentada el 30 de noviembre, 1999); 60/170119 (presentada el 10 de noviembre, 1999); 60/177718 (presentada el 21 de enero, 2000); 60/168217 (presentada el 30 de noviembre, 1999); y 60/200834 (presentada el 1 de mayo, 2000). Cada una de las solicitudes de patente precedentes y solicitudes de patente provisionales se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Un compuesto de la invención se puede usar también con otros agentes útiles en tratar crecimiento celular anormal o cáncer, incluyendo, pero no limitados a, agentes capaces de potenciar las respuestas inmunes antitumorales, tales como anticuerpos de CTLA4 (antígeno 4 de linfocitos citotóxicos) y otros agentes capaces de bloquear CTLA4; y agentes antiproliferativos tales como otros inhibidores de farnesil-proteíntransferasa, por ejemplo los inhibidores de farnesil-proteíntransferasa descritos en las referencias citadas en la sección "Antecedentes", anteriormente. Los anticuerpos de CTLA4 específicos que se pueden usar en la presente invención incluyen aquellos descritos en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos 60/113.647 (presentada el 23 de diciembre, 1998) que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Un compuesto de la invención se puede aplicar como una terapia única o puede implicar una o más sustancias antitumorales distintas, por ejemplo aquellas seleccionadas a partir de, por ejemplo, inhibidores mitóticos, por ejemplo vinblastina; agentes alquilantes, por ejemplo cis-platino, oxaliplatino, carboplatino y ciclofosfamida; antimetabolitos, por ejemplo 5-fluorouracilo, capecitabina, arabinósido de citosina e hidroxiurea, o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos descritos en la Solicitud de Patente Europea N.º: 239362 tales como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoilo)-L-glutámico; inhibidores de factores de crecimiento; inhibidores del ciclo celular; antibióticos intercalantes, por ejemplo adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo interferón; y antihormonas, por ejemplo antiestrógenos tales como Nolvadex (tamoxifeno) o, por ejemplo antiandrógenos tales como Casodex (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonilo)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida).

Los compuestos de la presente invención se pueden usar solos o en combinación con uno o más de una diversidad de agentes anticancerígenos o agentes de cuidados paliativos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden usar con agentes citotóxicos, por ejemplo, uno o más del grupo constituido por camptotecina, irinotecán HCl (Camptosar), edotecarina, SU-11248, epirrubicina (Ellence), doxetaxel (Taxotere), paclitaxel, rituximab (Rituxan), bevacizumab (Avastin), mesilato de imatinib (Gleevac), Erbitux, gefitinib (Iressa) y combinaciones de los mismos. La invención también contempla el uso de compuestos de la presente invención conjuntamente con terapia hormonal, por ejemplo, exemestano (Aromasin), Lupron, anastrozol (Amiridex), citrato de tamoxifeno (Nolvadex), Trelstar y combinaciones de los mismos. Adicionalmente, la invención proporciona un compuesto de la presente invención solo o en combinación con uno o más productos de cuidados paliativos, por ejemplo, un producto seleccionado del grupo constituido por Filgrastim (Neupogen), ondasetrón (Zofran), Fragmin, Procrit, Aloxi, Emend, o combinaciones de los mismos. Tal tratamiento conjunto puede lograrse por medio de dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

Los compuestos de la invención pueden usarse con agentes antitumorales, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos, agentes antitumorales derivados de plantas, derivados de camptotecina, inhibidores de tirosina quinasa, anticuerpos, interferones, y/o modificadores de respuesta biológica. A este respecto, lo siguiente es una lista no limitante de ejemplos de agentes secundarios que se pueden usar con los compuestos de la invención.

- Los agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, N-óxido de mostaza de nitrógeno, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, busulfán, mitobronitol, carbocuaona, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida, AMD-473, altetramina, AP-5380, apazicuona, brostacillina, bendamustina, carmustina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, mafosfamida y mitolactol; compuestos alquilantes coordinados con platino incluyen pero no se limitan a, 5
cisplatino, carboplatino, eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, oxiplatino o satrplatino;
- Los antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a, metotrexato, ribósido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 5-fluorouracilo (5-FU) solo o en combinación con leucovorina, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, citarabina, octofosfato de citarabina, encitabina, S-1, gemcitabina, fludarabina, 5-azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, decitabina, eflornitina, etinilcitidina, arabinósido de citosina, hidroxiurea, TS-1, melfalán, nelarabina, 10
nolatrexed, ocfosfato, permetrexed disódico, pentostatina, pelitrexol, raltrexed, triapina, trimetrexato, vidarabina, vincristina, vinorelbina; o por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos descrito en la Solicitud de Patente Europea N.º: 239362 tal como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico;
- Los antibióticos incluyen pero no se limitan a: aclarrubicina, actinomicina D, amrubicina, annamicina, bleomicina, 15
daunorrubicina, doxorubicina, elsamitrucina, epirubicina, galarrubicina, idarrubicina, mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarrubicina, rebecamicina, stimalamer, estreptozocina, valrubicina o zinostatina;
- Los agentes de terapia hormonal, por ejemplo, exemestano (Aromasina), Lupron, anastrozol (Amiridex), doxercalciferol, fadrozol, formestano, antiestrógenos tales como citrato de tamoxifeno (Nolvadex) y fulvestrant, Trelstar, toremifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, letrozol (Femara), o antiandrógenos tales como bicalutamida, flutamida, 20
mifepristona, nilutamida, Casodex®, (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonyl)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida) y combinaciones de los mismos;
- Las sustancias antitumorales derivadas de plantas incluyen por ejemplo aquellas seleccionadas de inhibidores mitóticos, por ejemplo vinblastina, doxetacel (Taxotere) y paclitaxel;
- Los agentes inhibidores de topoisomerasa citotóxicos incluyen uno o más agentes seleccionados del grupo 25
constituido por aclarrubicina, amonafide, belotecán, camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, 9-aminocamptotecina, diflomotecán, irinotecán HCl (Camptosar), edotecarina, epirubicina (Ellence), etopósido, exatecán, gimatecán, lurtotecán, mitoxantrona, pirarrubicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, SN-38, taflupósido y topotecán y combinaciones de los mismos;
- Los productos inmunológicos incluyen interferones y otros numerosos agentes potenciadores inmunitarios. Los 30
interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a o interferón gamma-n1. Otros agentes incluyen PF3512676, filgrastim, lentinán, sizofilán, TheraCys, ubenimex, WF-10, aldesleucina, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazina, daclizumab, delileucina, gemtuzumab, ozogamicina, ibritumomab, imiquimod, lenogratin, lentinan, vacuna contra el melanoma (Corixa), molgramostim, OncoVAX-CL, sagramostim, tasonermina, teceleukin, timalasin, tositumomab, Virulizina, Z-100, epratuzumab, mitumomab, 35
oregovomab, pemtumomab, Provenge;
- Los modificadores de respuesta biológica son agentes que modifican mecanismos de defensa de organismos vivos o respuestas biológicas, tales como supervivencia, crecimiento, o diferenciación de células tisular para conducirlos a actividad antitumoral. Tales agentes incluyen krestina, lentinán, sizofirán, pocibanil, o ubenimex;
- Otros agentes anticancerígenos incluyen alitretinoína, ampligén, bexaroteno atrasentán, bortezomib, Bosentán, 40
calcitriol, exisulind, finasterida, fotemustina, ácido ibandrónico, miltefosina, mitoxantrona, l-asparaginasa, procarbazona, dacarbazona, hidroxycarbamida, pegaspargasa, pentostatina, tazarotne, TLK-286, Velcade, Tarceva, o tretinoína;
- Otros compuestos antiangiogénicos incluyen acitrenina, fenretinida, talidomida, ácido zolendrónico, angiostatina, 45
aplidina, cilengtide, combretastatina A-4, endostatina, halofunginona, remimastat, removab, Revlimid, escualamina, ukraina y Vitaxina;
- Los compuestos coordinados con platino incluyen pero no se limitan a, cisplatino, carboplatino, nedaplatino, u oxaliplatino;
- Los derivados de camptotecina incluyen pero no se limitan a camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, 9-aminocamptotecina, irinotecán, SN-38, edotecarina y topotecán;
- 50 Los inhibidores de tirosina quinasa son Iressa o SU5416;
- Los anticuerpos Herceptina, Erbitux, Avastina, o Rituximab;
- Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a o interferón gamma-n1;
- Los modificadores de respuesta biológica son agentes que modifican mecanismos de organismos vivos o respuestas

biológicas, tales como supervivencia, crecimiento, o diferenciación de células tisulares para conducirlos a actividad antitumoral. Tales agentes incluyen krestina, lentinán, sizofirán, pocibanil, o ubenimex; y

Otros agentes antitumorales incluyen mitoxantrona, l-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pentostatina o tretinoína.

- 5 “Crecimiento celular anormal”, como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a crecimiento celular que es independiente de mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición por contacto). Esto incluye el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan expresando una tirosina quinasa mutada o por sobreexpresión de una tirosina quinasa receptora, (2) células benignas y malignas u otras enfermedades proliferativas en las que tiene lugar la activación aberrante de tirosina
- 10 quinasa; (4) cualesquiera tumores que proliferan mediante tirosina quinasa receptoras; (5) cualquier tumor que prolifera mediante activación de serina/treonina quinasa aberrante; y (6) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que tiene lugar la activación de serina/treonina quinasa aberrante.

- Los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de SMO y de esta manera se adaptan al uso terapéutico como agentes antiproliferativos (por ejemplo, anticáncer), antitumorales (por ejemplo, eficaces contra tumores sólidos), antiangiogénesis (por ejemplo, detienen o evitan proliferación de vasos sanguíneos) en mamíferos, particularmente en seres humanos. En particular, los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención y tratamiento de una diversidad de trastornos hiperproliferativos humanos tales como tumores malignos y benignos del hígado, del riñón, de la vejiga, de mama, gástrico, ovárico, colorrectal, de la próstata, pancreático, del pulmón, vulvar, del tiroides, carcinomas hepáticos, sarcomas, glioblastomas, de cabeza y cuello y otras afecciones hiperplásicas tales como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis) e hiperplasia benigna de la próstata (por ejemplo, BPH). Además, se espera que un compuesto de la presente invención pueda poseer actividad contra un intervalo de leucemias y malignidades linfoides.
- 15
- 20

- En una realización de la presente invención el cáncer está seleccionado de cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer pancreático, gástrico, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer
- 25 uterino, cáncer ovárico, ginecológico, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cérvix, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, de células
- 30 escamosas, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, de cerebro, adenoma de la pituitaria, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

- En otra realización el cáncer está seleccionado de un tumor sólido, tal como, pero no limitado a, tumor de mama, de
- 35 pulmón, de colon, de cerebro (por ejemplo, glioblastoma), de próstata, de estómago, pancreático, ovárico, de piel (melanoma), endocrino, uterino, testicular y de vejiga.

- Los procedimientos incluyen el uso de moléculas pequeñas que inhiben Smo, en la regulación de reparación y/o realización funcional de un amplio intervalo de células, tejidos y órganos, incluyendo células normales, tejidos normales y órganos normales, así como aquellos que tienen el fenotipo de pérdida de función de pct, ganancia de función de Hedgehog, o ganancia de función de smoothened. Por ejemplo, el procedimiento objeto tiene aplicaciones terapéuticas y cosméticas que varían de regulación de tejidos neurales, formación y reparación de hueso y cartilago, regulación de espermatogénesis, regulación del músculo liso, regulación de pulmón, hígado y otros órganos que surgen del intestino primitivo, regulación de función hematopoyética, regulación del crecimiento de la piel y el cabello, etc. Además, los procedimientos objeto se pueden llevar a cabo en células que se proporcionan en cultivo (in vitro), o en células en un animal entero (in vivo). Véanse, por ejemplo, las publicaciones PCT WO 95/18856 y WO 96/17924.
- 40
- 45

- El término “tratar” como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o evitar el trastorno o la afección al/a la que se aplica tal término, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección. El término “tratamiento”, como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere al acto de tratar según se define “tratar” inmediatamente anteriormente.
- 50

La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, según se define anteriormente en el presente documento en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- La invención se refiere adicionalmente a una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un
- 55 compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según se define anteriormente en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización se proporciona el uso de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas II(a), II(b), II(c), II(d), II(e), IV(a), IV(b), IV(c), IV(d), IV(e), V(a), V(b), V(c), V(d) o V(e), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la

preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

Para los usos terapéuticos anteriormente mencionados la dosificación administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. La dosificación diaria del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede estar en el intervalo de 1 mg a 1 gramo, preferentemente 1 mg a 250 mg, más preferentemente 10 mg a 100 mg.

La presente invención también abarca composiciones de liberación sostenida.

La administración de los compuestos de la presente invención (en lo sucesivo en el presente documento el "compuesto o compuestos activos") puede llevarse a cabo mediante cualquier procedimiento que permita el transporte de los compuestos al sitio de acción. Estos procedimientos incluyen vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), administración tópica y administración rectal.

El compuesto activo puede aplicarse como una terapia única o puede implicar una o más sustancias antitumorales, por ejemplo aquellas seleccionadas de, por ejemplo, inhibidores mitóticos, por ejemplo vinblastina; agentes alquilantes, por ejemplo cis-platino, carboplatino y ciclofosfamida; antimetabolitos, por ejemplo 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina e hidroxiurea, o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos descritos en la Solicitud de Patente Europea N.º: 239362 tal como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico; inhibidores del factor de crecimiento; inhibidores del ciclo celular; antibióticos intercalantes, por ejemplo adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo interferón; y anti-hormonas, por ejemplo antiestrógenos tales como Nolvadex® (tamoxifeno) o, por ejemplo, antiandrógenos tales como Casodex® (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propioanilida). Tal tratamiento conjunto puede lograrse por medio de dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

La composición farmacéutica puede, por ejemplo, estar en una forma adecuada para administración oral como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral como una solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica como una pomada o crema o para administración rectal como un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para administración única o dosificaciones precisas. La composición farmacéutica incluirá un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de acuerdo con la invención como un ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes, vehículos, adyuvantes, etc., medicinales o farmacéuticos.

Las formas de administración parenteral ejemplares incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo soluciones de propilenglicol o de dextrosa acuosas. Tales formas de dosificación se pueden tamponar adecuadamente, si se desea.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o agentes de carga inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. De esta manera para administración oral, los comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico se pueden emplear conjuntamente con diversos disgregantes tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, se usan a menudo agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco para propósitos de formación de comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar se pueden emplear también en cápsulas de gelatina cargadas blandas y duras. Los materiales preferidos, por lo tanto, incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando las suspensiones acuosas o los elixires acuosos se desean para administración oral el compuesto activo en ellos se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materias colorantes o tinciones y si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, conjuntamente con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina, o combinaciones de los mismos.

Los procedimientos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuestos activos se conocen, o serán evidentes, para los expertos en la materia. Para ejemplos, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15ª edición (1975).

Los ejemplos y preparaciones proporcionadas más adelante ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención o divulgación y los procedimientos para preparar tales compuestos. En los siguientes ejemplos las moléculas con un centro quiral individual, a menos que se señale lo contrario, existen como una mezcla racémica. Aquellas moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se señale lo contrario, existen como una mezcla racémica de diastereómeros. Los enantiómeros/diastereómeros individuales pueden obtenerse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

Ejemplos

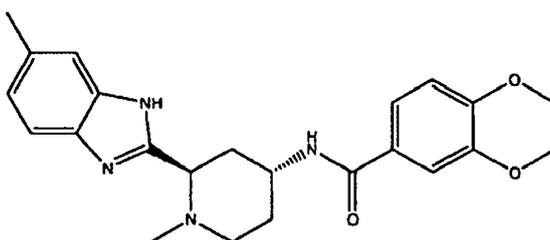
Donde la cromatografía de HPLC se refiere en las preparaciones y ejemplos más adelante, las condiciones generales usadas, a menos que se indique otra cosa, son como sigue. La columna usada es una columna Polaris 5 C18-A, 20 x 2,0 mm, con una elución de gradiente de 3,76 minutos que comienza en A al 95 %/B al 5 % (A: agua al

98 %, acetonitrilo al 2 %, ácido fórmico al 0,01 %; B: acetonitrilo al 100 %, ácido fórmico al 0,005 %) finalizando en B al 100 % con una velocidad de flujo de 1,0 ml/minuto. Los compuestos se detectaron mediante absorción UV e ionización de masa por electropulverización.

5 Los ejemplos y preparaciones proporcionados más adelante ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y divulgación y los procedimientos para preparar tales compuestos. Se entenderá que el ámbito de la presente invención no se limita en modo alguno por el ámbito de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos las moléculas con un centro quiral individual, a menos que se señale lo contrario, existen como una mezcla racémica. Aquellas moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se señale lo contrario, existen como una mezcla racémica de diastereómeros. Los enantiómeros/diastereómeros
10 individuales se pueden obtener mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

Ejemplo 1

N-((2R,4R)-1-metil-2-(6-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamida



15 **4-(metilsulfoniloxi)piperidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4S)-1-terc-butil-2-metilo:** (como se describe por F. Macheti, F. M. Cordero, F. de Sarlo, A. M. Papini, M. C. Alcaro, A. Brandi, en Eur. J. Org. Chem. 2004, 2928-2935).

Se añadió gota a gota MsCl (6,61 ml, 85 mmol) a 0 °C a una solución de 4-hidroxipiperidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4S)-1-terc-butil-2-metilo (21 g, 81 mmol) y DMAP (100 mg, 0,81 mmol) en piridina (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y después se concentró a presión reducida retirando la mayoría del disolvente. Se añadió salmuera (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando compuesto del título 26,7 g (al 98 %) como un aceite incoloro. CL-EM: 338,1 (t = 1,9 minutos).

20

4-azidopiperidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-terc-butil-2-metilo:

Se añadió NaN₃ (15,8 g, 243 mmol) a una solución de 4-(metilsulfoniloxi)piperidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4S)-1-terc-butil-2-metilo (26,7 g, 81 mmol) en DMF seco (100 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 18 horas. Se añadió agua (300 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo/heptano (2:1) (2 x 200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando un aceite incoloro 22,5 g (al 98 %). CL-EM: 285,0 (t = 2,5 minutos).

25

4-aminopiperidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-terc-butil-2-metilo:

Se disolvió 4-azidopiperidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-terc-butil-2-metilo (22,5 g, 79 mmol) en metanol (400 ml), se añadió Pd/C (al 10 %, 6 g) y el aparato se lavó mediante flujo 3 veces con N₂ y H₂. La mezcla de reacción se hidrogenó a una presión de 344738 pascales a temperatura ambiente durante 20 horas, se filtró a través de Celite y se aclaró con metanol y después se concentró a presión reducida dando la amina como 20 g de un aceite incoloro (al 96 %). CG-MS: 258 (t = 2,8 minutos).

30

4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)piperidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-terc-butil-2-metilo:

Se añadió BOP (6,59 g, 14,9 mmol) a una solución de ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxílico (2,68 g, 14,9 mmol) y DIEA (5,3 ml, 30 mmol) en DMF (50 ml). Después se añadió 4-aminopiperidina-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-terc-butil-2-metilo (3,5 g, 13,5 mmol) a la mezcla y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua (100 ml) para desactivar la reacción y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante Companion (ReadySep, 120 g, gel de sílice empaquetado) con acetato de etilo/heptano a partir del 20-50 % dando la amida como 5,4 g de sólido blanquecino (al 95 %). CL-CM: 421,2 (t = 2,4 minutos).

35

40

Ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)piperidin-2-carboxílico:

Se añadió LiOH (1,23 g, 51,4 mmol) a una solución de 4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)piperidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-terc-butil-2-metilo (5,4 g, 12,8 mmol) en THF/MeOH/agua (3:2:1) (60 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió solución de HCl 1 M a solución de reacción

45

para ajustar el pH a aproximadamente 3, se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron dando el ácido como 5,0 g de un sólido blanco. CL-EM: 407,3; 405,3 (t = 2,2 minutos).

5 **2-((2-amino-4-metilfenil)carbamoil)-4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo:**

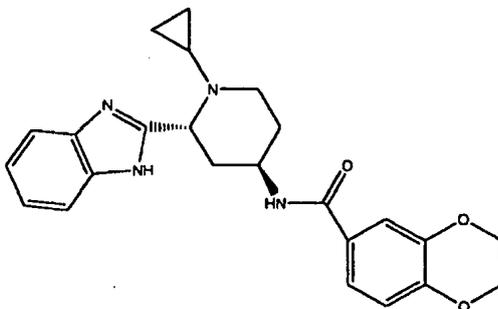
10 Se añadió 4-metilbencen-1,2-diamina (1,65 g, 13,5 mmol) a una mezcla de ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)piperidin-2-carboxílico (5,0 g, 12 mmol), BOP (5,71 g, 12,9 mmol) y DIEA (4,3 ml, 24,6 mmol) en DMF (30 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron dando un sólido rojo. La purificación se hizo mediante Companion (ReadySep, 120 g, gel de sílice empaquetado) con forma metanol/cloruro de metileno a partir del 1-5 % dando el compuesto del título como 4,85 g de un sólido marrón (al 80 %). CL-EM: 511,2 (t = 2,4 minutos).

N-((2R,4R)-1-metil-2-(6-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamida:

15 El 2-((2-amino-4-metilfenil)carbamoil)-4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (4,8 g, 9,4 mmol) se disolvió en ácido acético (10 ml) y se agitó a 65 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida retirando ácido acético. Después se añadió TFA (10 ml) al residuo. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró retirando TFA y se hizo la siguiente reacción sin purificación adicional. Se añadió solución de formaldehído al 37 % (3,5 ml, 47 mmol) en agua a una solución del residuo en metanol (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió cianoborohidruro de sodio 1M en THF (29 ml) cuidadosamente a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después el disolvente se evaporó al vacío. Se añadió la solución de bicarbonato de sodio saturada (100 ml) y el acetato de etilo (200 ml) y la mezcla se agitó aproximadamente 30 minutos. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto se purificó mediante Companion (ReadySep 120 g, gel de sílice empaquetado) con CH₃OH/CH₂Cl₂ a partir del 2 %-6,8 % dando el compuesto del título como 3,0 g de un sólido blanquecino (al 78 %). CL-EM: 407,3, 405,3 (t = 1,2 minutos).

Ejemplo 2

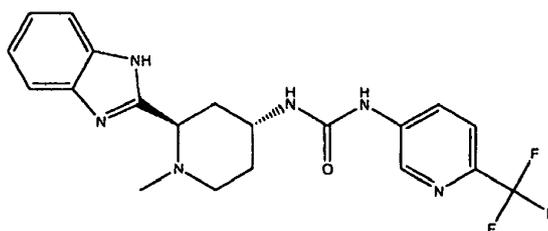
30 **N-((2R,4R)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-ciclopropilpiperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamida:**



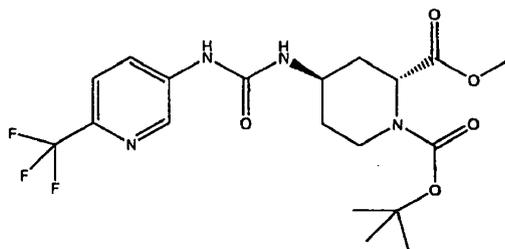
35 Se añadió ácido acético (0,075 ml, 1,3 mmol) a una solución de N-((2R,4R)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-4-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamida (50 mg, 0,13 mmol) en metanol (2 ml) y después el (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (138 mg, 1,79 mmol) se añadió a la solución de la reacción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añadió cianoborohidruro de sodio (37 mg, 0,59 mmol) cuidadosamente. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C 24 horas. Se añadieron solución de bicarbonato de sodio saturada (10 ml) y acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto se purificó mediante Companion (ReadySep, 12 g, gel de sílice empaquetado) con CH₃OH/CH₂Cl₂ a partir del 1 %-5 % dando el compuesto nombrado como 46 g de un sólido blanco (al 85 %). CL-EM: 419,2, 417,3 (t = 1,7 minutos).

Ejemplo 3

1-((2R,4R)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-metilpiperidin-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)urea



4-(3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ureido)piperidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-terc-butil-2-metilo:



5 Se añadió una solución de CDI (345 mg, 2,13 mmol) en THF (10 ml) a una solución de 4-aminopiperidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-terc-butilo (500 mg, 1,94 mmol) en THF (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 horas. Después se añadió 6-(trifluorometil)piridin-3-amina (345 mg, 2,13 mmol) a la mezcla y la solución resultante se agitó a 60 °C durante 24 horas. Se añadieron agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) a la mezcla. La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación se hizo mediante Companion (ReadySep, 40 g, gel de sílice empaquetado) con acetato de etilo/heptano a partir del 40 %-60 % dando 10 como 550 mg de un sólido blanco (al 64 %). CL-EM: 447,2, 445,3 (t = 2,5 minutos).

Ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ureido)piperidin-2-carboxílico:

15 Se añadió LiOH (118 mg, 4,93 mmol) a una solución de 4-(3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ureido)piperidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-terc-butilo-2-metilo (550 mg, 1,23 mmol) en THF/MeOH/agua (3:2:1) (24 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de HCl 1 M se añadió a solución de reacción ajustando el pH a aproximadamente 3, se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron dando el ácido como 500 mg de un sólido blanco (al 94 %). CL-EM: 433,2, 431,3; (t = 2,1 minutos).

2-((2-aminofenil)carbamoil)-4-(3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ureido)piperidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo:

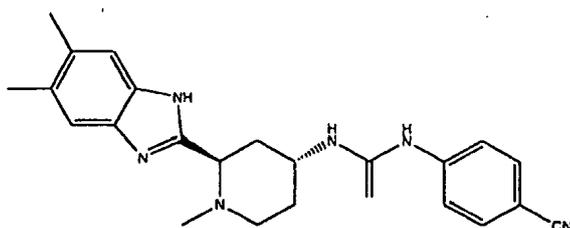
20 Se añadió bencen-1,2-diamino (131 mg, 1,21 mmol) a una mezcla de ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ureido)piperidin-2-carboxílico (500 mg, 1,16 mmol), BOP (563 mg, 1,27 mmol) y DIEA (0,403 ml, 2,31 mmol) en DMF (5 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron dando un sólido rojo. Se hizo purificación mediante Companion (ReadySep, 40 g, gel de sílice empaquetado) con metanol/cloruro de metileno a partir del 1-5 % dando el compuesto del título como 550 mg de un sólido blanco (al 91 %). CL-EM: 523,3; 521,3; (t = 2,3 minutos).

1-((2R,4R)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-metilpiperidin-4-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)urea:

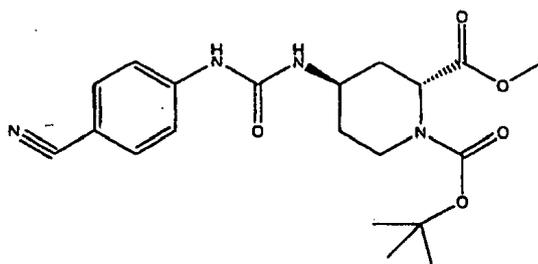
30 Se disolvió 2-((2-aminofenil)carbamoil)-4-(3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)ureido)piperidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (550 mg, 1,05 mmol) en ácido acético (5 ml) y se agitó 65 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida retirando el ácido acético. Después se añadió TFA (3 ml) al residuo. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró retirando TFA y se hizo reacción siguiente sin purificación adicional. Se añadió solución de formaldehído al 37 % (0,25 ml, 3,2 mmol) en agua a una solución del residuo en metanol (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió cuidadosamente cianoborohidruro de sodio 1 M en THF (3,2 ml, 3,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después el disolvente se evaporó al vacío. Se añadieron solución de bicarbonato de sodio (20 ml) saturada y acetato de etilo (40 ml) y la mezcla se agitó aproximadamente 30 minutos. La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto se purificó mediante Companion (ReadySep, 40 g, gel de sílice empaquetado) con CH₃OH/CH₂Cl₂ a partir del 2 %-6,8 % dando el compuesto del título como 270 mg de un sólido blanquecino (al 52 %). CL-EM: 419,2, 417,3 (t = 1,7 minutos).

Ejemplo 4

1-(4-cianofenil)-3-(2R,4R)-2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il)urea



4-(3-(4-cianofenil)ureido)piperidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-terc-butilo-2-metilo



Se añadió 4-isocianatobenzonitrilo (1,17 g, 8,13 mmol) a una solución de 4-aminopiperidina-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-terc-butilo-2-metilo (2,0 g, 7,7 mmol) y NEt_3 (1,3 ml, 9,3 mmol) en THF (30 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió amoniaco 1 M en metanol (5 ml) a la mezcla de reacción desactivando isocianina en exceso. Se añadieron agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml) a la mezcla. La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO_4 y se concentró dando un sólido. Se hizo la purificación mediante Companion (ReadySep, 80 g, gel de sílice empaquetado) con acetato de etilo/heptano a partir del 40-70 % dando la urea como 2,9 g de un sólido blanco (al 90 %). CL-EM: 403,2, 401,3 (t = 2,6 minutos).

Ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(3-(4-cianofenil)ureido)piperidin-2-carboxílico

Se añadió LiOH (143 mg, 5,96 mmol) a una solución de 4-(3-(4-cianofenil)ureido)piperidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-terc-butilo-2-metilo (1200 mg, 2,98 mmol) en THF/MeOH/agua (3:2:1) (24 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió HCl 1M a solución de reacción ajustando pH a aproximadamente 3, extraído con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron dando el ácido como 1150 mg de un sólido blanco (al 99 %). CL-EM: 389,2, 387,3 (t = 2,1 minutos).

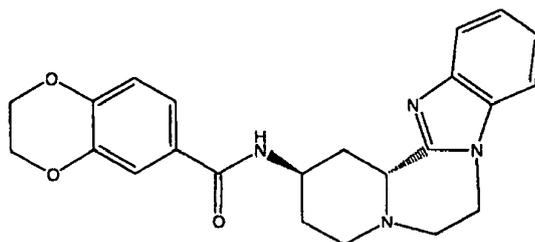
2-((2-amino-4,5-dimetilfenil)carbamoil)-4-(3-(4-cianofenil)ureido)piperidina-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo:

Se añadió 4,5-dimetilbenceno-1,2-diamina (39 mg, 0,286 mmol) a una mezcla de ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(3-(4-cianofenil)ureido)piperidina-2-carboxílico (100 mg, 0,258 mmol), BOP (120 mg, 0,27 mmol) y DIEA (0,09 ml, 0,52 mmol) en DMF (1 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron dando un sólido rojo. La purificación se hizo mediante Companion (ReadySep, 12 g, gel de sílice empaquetado) con acetato de etilo/heptano a partir del 50-80 % dando el compuesto del título como 104 mg de un sólido blanco (al 80 %). CL-EM: 507,3, 505,4 (t = 2,4 minutos).

1-(4-cianofenil)-3-((2R,4R)-2-(5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazo-2-il)-1-metilpiperidin-4-il)urea

Se disolvió 2-((2-amino-4,5-dimetilfenil)carbamoil)-4-(3-(4-cianofenil)ureido)piperidina-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (104 mg, 0,205 mmol) en ácido acético (1 ml) y se agitó a 65 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida retirando ácido acético. Después se añadió TFA (1 ml) al residuo. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró eliminando TFA y se hizo la siguiente reacción sin purificación adicional. Se añadió solución de formaldehído al 37 % (0,046 ml, 0,616 mmol) en agua a una solución del residuo en metanol (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió cianoborohidruro de sodio 1 M en THF (0,62 ml, 0,62 mmol) cuidadosamente a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después el disolvente se evaporó al vacío. Se añadieron solución de bicarbonato de sodio saturada (5 ml) y acetato de etilo (20 ml) y la mezcla se agitó aproximadamente 30 minutos. La fase orgánica se separó y secó sobre MgSO_4 y se concentró. El producto se purificó mediante Companion (ReadySep, 12 g, gel de sílice empaquetado) con $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a partir del 1-5 % dando el compuesto del título como 71 mg de un sólido blanquecino (al 73 %). CL-EM: 403,3, 401,4 (t = 1,8 minutos).

40 Ejemplo 5



4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)-2-(1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo:

5 A una solución de 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (200 mg, 0,418 mmol) en DMF (2 ml) se añadió 2-(2-bromoetoxi)-tetrahydro-2H-pirano (114 mg, 0,543 mmol) y K_2CO_3 (116 mg, 0,836 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante toda una noche. Se añadieron a la mezcla agua y acetato de etilo, la fase orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC con $HCOOH$ al 0,1 % en agua/ $HCOOH$ al 0,1 % en ACN a partir del 45-70 % dando el compuesto nombrado como un sólido blanco 90 mg (al 35 %). CL-EM: 607,2 (t = 2,9 minutos).

10 **4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)-2-(1-(2-(tetrahydro-2H-2-hidroxi)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo:**

Se añadió 4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)-2-(1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (90 mg, 0,15 mmol) a una solución de ácido acético (2 ml), THF (1 ml) y agua (0,5 ml) (4:2:1), la solución resultante se agitó a 45 °C durante toda una noche. La mezcla de reacción se concentró dando un aceite amarillo como compuesto del título (CL-EM: 523,2, t = 2,3 minutos) para la siguiente reacción sin purificación adicional.

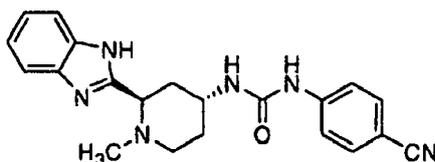
4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)-2-(1-(2-(metilsulfonilo)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo:

20 Se añadió cloruro de metansulfonilo (51,3 mg, 0,448 mmol) a una solución de 4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)-2-(1-(2-(tetrahydro-2H-2-hidroxi)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (78 mg, 0,15 mmol) y DMAP (3,5 mg) en piridina (1 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, la fase orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró dando un aceite amarillo, que se purificó mediante Companion (ReadySep, 12 g, gel de sílice empaquetado) con acetato de etilo/heptano a partir del 30-70 % dando el compuesto del título como 65 mg de un sólido blanco (al 73 %). CL-EM: 601,1 (t = 2,6 minutos).

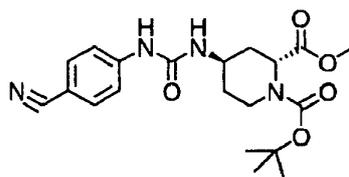
4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)-2-(1-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo:

30 Se disolvió 4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamido)-2-(1-(2-(metilsulfonilo)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (65 mg, 0,11 mmol) en TFA (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para eliminar TFA, el residuo se disolvió en DMF (1 ml) y se añadió K_2CO_3 (30 mg, 0,22 mmol) a ello, la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante toda una noche. Se añadió agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, la fase orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La purificación se hizo mediante Companion (ReadySep, 12 g, gel de sílice empaquetado) con CH_3OH/CH_2Cl_2 a partir del 1-5 % dando 30 mg de un sólido blanco (al 60 %) como el compuesto del título. CL-EM: 405,2 (t = 1,4 minutos).

Base libre del Ejemplo 31

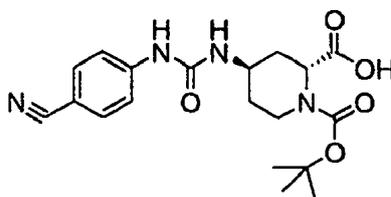


4-(3-(4-cianofenil)ureido)piperidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-terc-butilo



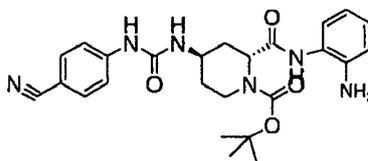
Se añadió 4-isocianatobenzonitrilo (1,17 g, 8,13 mmol) a una solución de 4-aminopiperidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-terc-butilo (2,0 g, 7,7 mmol) y NEt_3 (1,3 ml, 9,3 mmol) en THF (30 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió después amoniaco 1 M en metanol (5 ml) a la mezcla de reacción desactivando isocianina en exceso. Se añadieron agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml) a la mezcla. La fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO_4 y se concentró dando un sólido. La purificación mediante Companion (ReadySep, 80 g, gel de sílice empaquetado) usando acetato de etilo/heptano a partir del 40-70 % como eluyente proporcionó el compuesto del título como 2,9 g de un sólido blanco (al 90 %). CL-EM: 403,2, 401,3 (t = 2,6 minutos).

Ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(3-(4-cianofenil)ureido)piperidin-2-carboxílico



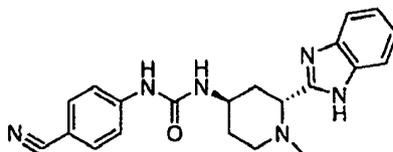
Se añadió LiOH (143 mg, 5,96 mmol) a una solución de 2-metil-4-(3-(4-cianofenil)ureido)piperidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-terc-butilo (1200 mg, 2,98 mmol) en THF/MeOH/agua (3:2:1) (24 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió solución de HCl 1 M a la solución de reacción para ajustar el pH a aproximadamente 3, la mezcla se extrajo después con acetato de etilo (2 x 150 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron dando el ácido como 1150 mg de un sólido blanco (al 99 %). CL-EM: 389,2, 387,3 (t = 2,1 minutos).

2-((2-amino-fenil)carbamoil)-4-(3-(4-cianofenil)ureido)piperidina-2-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo



Se añadió benceno-1,2-diamina (365 mg, 3,38 mmol) a una mezcla de ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(3-(4-cianofenil)ureido)piperidin-2-carboxílico (1400 mg, 3,60 mmol), BOP (1600 mg, 3,6 mmol) y DIEA (1,2 ml, 6,9 mmol) en DMF (20 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción y ello se extrajo después con acetato de etilo (2 x 200 ml).

Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron dando un sólido rojo. La purificación adicional mediante Companion (ReadySep, 80 g, gel de sílice empaquetado) usando acetato de etilo/heptano a partir del 40-70 % como eluyente proporcionó el compuesto del título como 1600 mg de un sólido blanco (al 93 %). CL-EM: 479,1, 477,2 (t = 2,3 minutos).

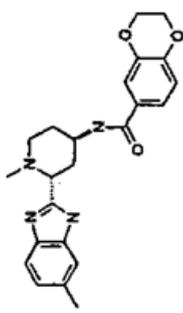
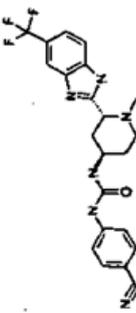
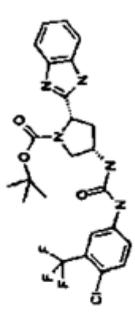
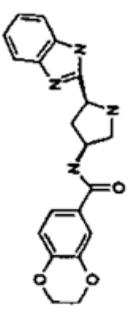
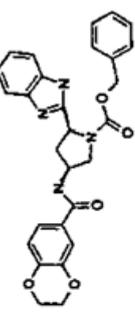


1-[(2R,4R)-2-(1H-bencimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(4-cianofenil)urea

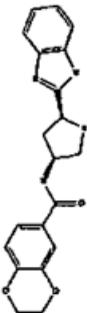
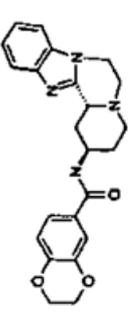
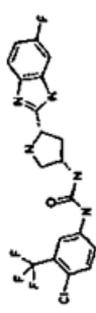
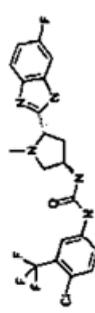
Se disolvió 2-((2-amino-fenil)carbamoil)-4-(3-(4-cianofenil)ureido)piperidin-2-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (1600 mg, 3,34 mmol) en ácido acético (10 ml) y se agitó a 65 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida retirando ácido acético. Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) al residuo. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró retirando TFA y el producto resultante se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. Se añadió solución de formaldehído al 37 % (1,24 ml, 16,7 mmol) en agua a una solución del residuo en metanol (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió cianoborohidruro de sodio 1 M en THF (10,5 ml, 10,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y el disolvente se evaporó al

5 vacío. Se añadió solución de bicarbonato de sodio saturada (50 ml), agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml) y la mezcla se agitó aproximadamente 30 minutos. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El producto resultante se purificó mediante Companion (ReadySep, 80 g, gel de sílice empaquetado) usando $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a partir del 1-5 % como eluyente proporcionando el compuesto del título como 915 mg de un sólido blanquecino (al 73 %). CL-EM: 375,3, 373,3 (t = 1,5 minutos). RMN de ^1H (acetona- D_6): δ 1,81 (m, 2H), 1,9-2,05 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 6,4 (d, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 8,46 (s, 1H).

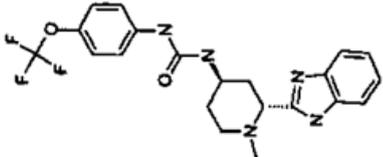
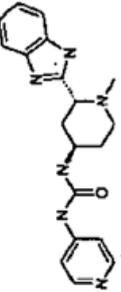
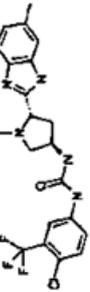
10 Los ejemplos enumerados en la siguiente tabla se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos anteriormente. En la siguiente tabla, se muestran las estructuras; si una sal está asociada se identifica en la columna de "Nombre del Compuesto".

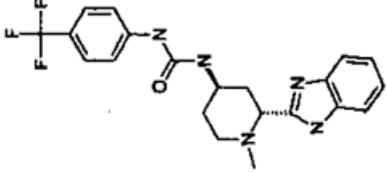
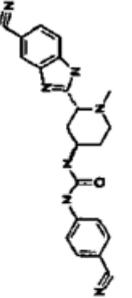
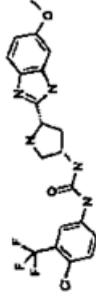
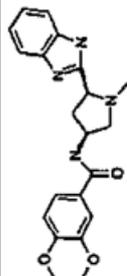
N.º DE E.J.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALÍTICOS	N.º DE PREP E.J.
6	ácido 2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-carboxílico clorhidrato de [1-metil-2-(6-metil-1H-benzimidazol-2-il)-piperidin-4-il]-amida		105,26	(acetona-D6) δ 1,97(m, 2H), 2,16 (m, 5H), 2,40 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,90(m, 1H), 4,24 (m, 4H), 4,41 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,97 (m, 1 H), 7,16 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,52 (d, 1H); HPLC Tr= 1,2 MS: [M + H] = 407,3	1
7	clorhidrato de 1-(4-cianofenil)-3-{{(2R,4R)-1-metil-2-[5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]piperidin-4-il]urea		109,08	HPLC Tr = 2,0 MS: [M + H] = 443,2	4
8	(2S,4S)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-4-{{(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilamino]carbonil]amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo		57,10	(CD3OD) δ 1,42 (s, 9H), 2,54 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 4,58(m, 1H), 5,25(m, 1H), 7,21-7,30 (m, 4H), 7,35-7,45 (m, 3H), 7,60 (d, 2H), 7,70 (d, 1H) HPLC Tr = 2,62 MS: [M + H] = 524,4	4
9	N-[(3S,5S)-5-(1H-benzimidazol-2-il)pirrolidin-3-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida		65,00	HPLC Tr= 1,4 MS: [M + H] = 365	1
10	(2S,4S)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-4-[[2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-icarbonil]amino]pirrolidin-1-carboxilato de bencilo		106,29	HPLC Tr = 2,34 MS: [M + H] = 499,3	1

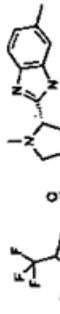
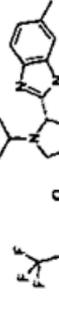
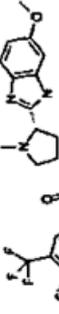
(continuación)

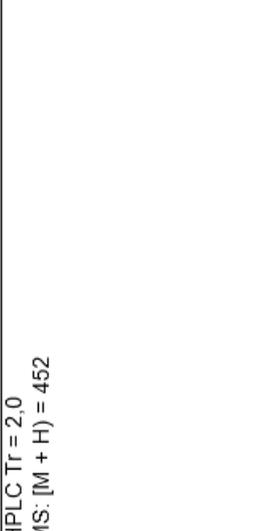
N.º DE E.J.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALITICOS	N.º DE PREP E.J.
11	N-[(3S,5S)-5-(1H-benzimidazol-2- il)pirrolidin-3-il]-2,3-dihidro-1,4- benzodioxin-6-carboxamida		110,10	HPLC Tr= 1,67 MS: [M + H] = 365,2	1
12	N-[(2R,13bR)-1,3,4,6,7,13b- hexahidro-2H- pirido[2',1':3,4]pirazino[1,2- a]benzimidazol-2-il]-2,3-dihidro-1,4- benzodioxin-6-carboxamida clorhidrato		64,10	(CD ₃ OD) δ 1,97(m, 1H), 2,11 (m, 2H), 2,8(m, 1H), 2,85 (d, 1H), 2,92 (m, 1 H), 3,20 (dd, 1H), 3,70 (d, 3H), 4,06 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,2 (m, 4H), 4,38 (m, 1 H), 6,42 (d, 1 H), 6,85 (d, 1H), 7,20-7,40 (m, 5H), 7,68 (m, 1 H) HPLC Tr = 1,4 MS: [M + H] = 405,2	5
13	1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3- [(3S,5S)-5-(6-fluoro-1H- benzimidazol-2-il)pirrolidin-3-il]urea		84,20	HPLC Tr = 2,3 MS: [M + H] = 442,2	4
14	1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3- [(3R,5S)-5-(6-fluoro-1H- benzimidazol-2-il)-1-metilpirrolidin-3- il]urea		81,80	HPLC Tr = 2,2 MS: [M + H] = 456	4

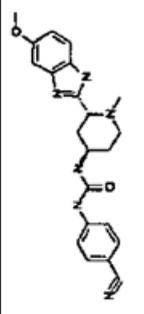
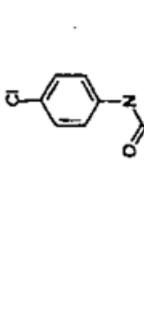
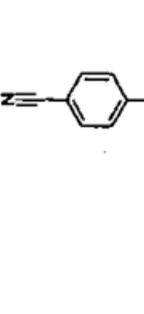
(continuación)

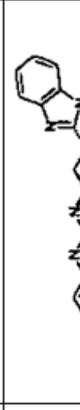
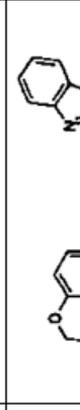
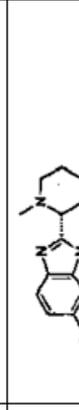
N.º DE E.J.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALITICOS	N.º DE PREP E.J.
15	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]urea		111,40	HPLC Tr = 2 MS: [M + H] = 434,1	4
16	clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-piridin-4-ilurea		110,60	HPLC Tr = 1,5 MS: [M + H] = 351,2	3
17	1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3-[(3R,5S)-1-metil-5-(6-metil-1H-benzimidazol-2-il)pirrolidin-3-il]urea		63,20	HPLC Tr = 2,3 MS: [M + H] = 452	4

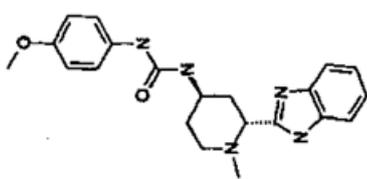
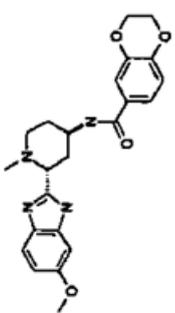
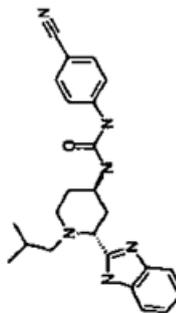
N.º DE E.J.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALITICOS	N.º DE PREP E.J.
18	clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea		109,90	HPLC Tr= 1,8 MS: [M + H] = 418,1	4
19	clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(5-ciano-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(4-cianofenil)urea		109,48	HPLC Tr= 1,6 MS: [M + H] = 400,2	4
20	1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3-[(3S,5S)-5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)pirrolidin-3-il]urea		63,00	HPLC Tr = 2,13 MS: [M + H] = 454	4
21	N-[(3S,5S)-5-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpirrolidin-3-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida		61,80	(CD ₃ OD) δ 2,10 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,10 (d, 1H), 3,82 (m, 1H), 4,10 (m, 4H), 4,78 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,55 (b, 1H), 8,3 (d, 1H) HPLC Tr= 1,64 MS: [M + H] = 379,2	1

N.º DE EJ.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALITICOS	N.º DE PREP EJ.
22	1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3-[(3S,5S)-1-metil-5-(6-metil-1H-benzimidazol-2-il)pirrolidin-3-il]urea		101,87	HPLC Tr = 2,3 MS: [M + H] = 452	4
23	1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3-[(3R,5S)-1-isopropil-5-(6-metil-1H-benzimidazol-2-il)pirrolidin-3-il]urea		100,50	HPLC Tr = 2,4 MS: [M + H] = 480	4
24	(2S,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-4-[[{[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil] amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo		63,10	HPLC Tr = 2,4 MS: [M + H] 524	4
25	1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3-[(3S,5S)-5-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpirrolidin-3-il]urea		105,02	HPLC Tr = 2,3 MS: [M + H] = 468	4

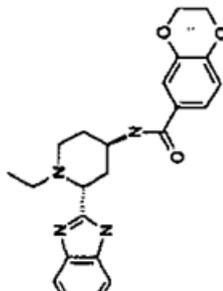
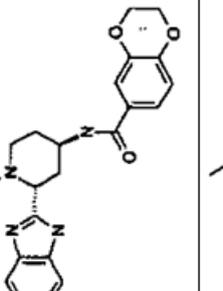
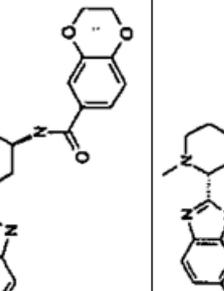
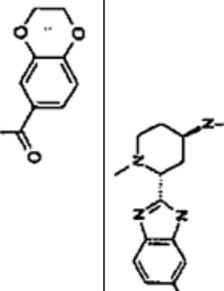
N.º DE EJ.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALITICOS	N.º DE PREP EJ.
26	clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]urea		108,61	HPLC Tr = 2,0 MS: [M + H] = 452	4
27	clorhidrato de N-[(2R,4R)-2-[5-(dimetilamino)-1H-benzimidazol-2-il]-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida		108,32	HPLC Tr = 1,3 MS: [M + H] = 436,1	1
28	clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(3,5-diclorofenil)urea		108,16	HPLC Tr = 2,0 MS: [M + H] = 418	4

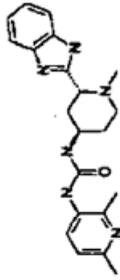
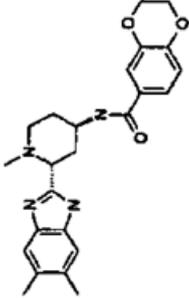
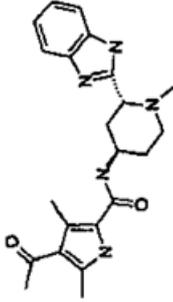
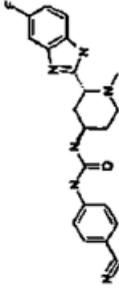
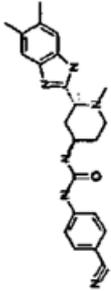
N.º DE EJ.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALITICOS	N.º DE PREP EJ.
29	clorhidrato de 1-(4-cianofenil)-3-[(2R,4R)-2-(5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]urea		108,08	HPLC Tr=1,6 MS: [M + H] = 405,3	4
30	clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(4-clorofenil)urea		107,88	HPLC Tr=1,8 MS: [M + H] = 384,1	4
31	clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(4-cianofenil)urea		107,27	(acetona-D6) δ 1,81 (m, 2H), 1,9-2,05 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,2(m, 1H), 6,4(d, 1H), 7,16(m,2H), 7,52 (m,2H), 7,60 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 8,46 (s, 1H) HPLC Tr= 1,3 MS: (M + H) = 375,4	4

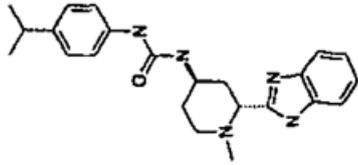
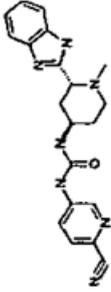
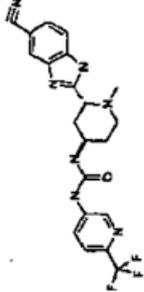
N.º DE EJ.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALITICOS	N.º DE PREP EJ.
32	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-fluoropiridin-3-il)urea		107,12	HPLC Tr= 1,8 MS: [M + H] = 369,2	3
33	clorhidrato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]cromane-6-carboxamida		114,00	HPLC Tr= 1,6 MS: [M + H] = 391,3	1
34	clorhidrato de N-[(2R,4R)-2-(6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida		107,04	HPLC Tr= 1,7 MS: [M+H] = 427,2	1
35	clorhidrato de 1-[(2R,4R)-1-metil-2-[5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]piperidin-4-il]-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]urea		106,98	HPLC Tr = 2,2 MS: [M + H] = 487,2	3
36	clorhidrato de 1-(4-cianofenil)-3-[(2R,4R)-1-metil-2-(5-metil-1H-benzimidazol-2-il)piperidin-4-il]urea		106,56	HPLC Tr= 1,6 MS: [M + H] = 389,3	4

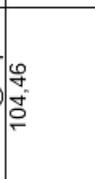
(continuación)					
N.º DE E.J.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALITICOS	N.º DE PREP E.J.
37	clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(4-metoxifenil)urea		106,48	HPLC Tr= 1,8 MS: [M + H] = 380,1	4
38	clorhidrato de N-1-[(2R,4R)-2-(6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida		106,03	(CD ₃ OD) δ 1,97 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,24 (m, 4H), 4,38 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,85 (m, 2H), 7,0 (b, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,4 (b, 1H) HPLC Tr= 1,3 MS: [M + H] = 423,3	1
39	1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-isobutylpiperidin-4-il]-3-(4-cianofenil)urea		105,90	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 0,73 (d, 3H), 0,82 (d, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 7,21 (dd, 2H), 7,50-7,60 (m, 4H), 7,62 (d, 2H); HPLC Tr = 2,6 MS: [M + H] = 417	4

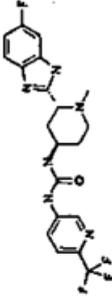
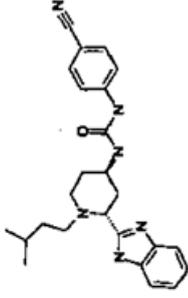
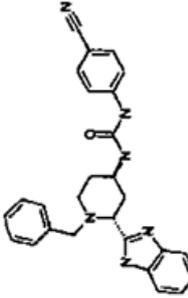
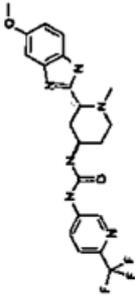
		(continuación)				
N.º DE EJ.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALITICOS	N.º DE PREP EJ.	
40	clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)urea		105,85	HPLC Tr= 1,3 MS: [M + H] = 383,3	3	
41	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-fluoro-4H-1,3-benzodioxin-8-il)urea		105,81	HPLC Tr= 1,5 MS: [M + H] = 426,3	4	
42	Clorhidrato de N-[(2S,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida		105,67	HPLC Tr= 1,5 MS: [M + H] = 393	1	
43	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(5-cianopiridin-2-il)urea		105,51	HPLC Tr= 2,0 MS: [M + H] = 376,2	3	

N.º DE E.J.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALITICOS	N.º DE PREP E.J.
44	Clorhidrato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-etilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida		105,48	HPLC Tr= 1,5 MS: [M + H] = 407,2	1
45	Clorhidrato de N-[(2R,4R)-2-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida		105,47	(CD ₃ OD) δ 1,97(m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,2(s,3H), 2,46 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,24(m, 4H), 4,38 (m, 1 H), 6,24 (d, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,22(m, 2H), 7,3(s, 1H), 7,4(b, 1H) HPLC Tr= 1,41 MS: [M + H] = 411,3	1
46	1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-etilpiperidin-4-il]-3-(4-cianofenil)urea		105,42	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 1,04 (t, 3H), 1,86 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 2,14(m, 1H),2,27(m, 1 H),2,49(m, 2H), 3,14 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 7,21 (dd, 2H), 7,49-7,62 (m, 6H); HPLC Tr = 2,5 MS: [M + H] = 389	4
47	Clorhidrato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-carboxamida		105,41	HPLC Tr= 1,31 MS: [M + H] = 377,3	1

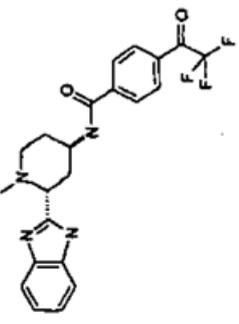
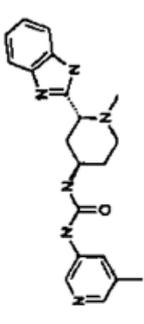
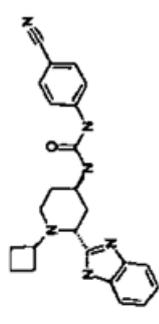
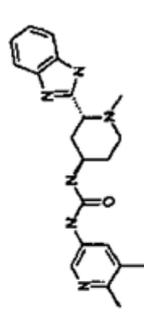
(continuación)							
N.º DE E.J.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALÍTICOS	N.º DE PREP E.J.		
48	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(2,6-dimetilpiridin-3-il)urea		105,32	HPLC Tr= 1,5 MS: [M + H] ⁺ = 379,3	3		
49	Clorhidrato de N-[(2R,4R)-2-(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida		105,29	HPLC Tr= 1,5 MS: [M + H] ⁺ = 421,3	1		
50	Clorhidrato de 4-acetil-N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3,5-dimetil-1H-pirrole-2-carboxamida		105,07	HPLC Tr= 1,3 MS: [M + H] ⁺ = 394,3	1		
51	Clorhidrato de 1-(4-cianofenil)-3-[(2R,4R)-2-(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]urea		105,02	HPLC Tr= 1,6 MS: [M + H] ⁺ = 393,2	4		
52	Clorhidrato de 1-(4-cianofenil)-3-[(2R,4R)-2-(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]urea		104,97	HPLC Tr= 1,8 MS: [M + H] ⁺ = 403,3	4		

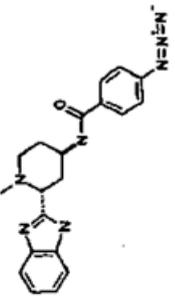
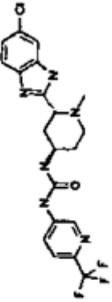
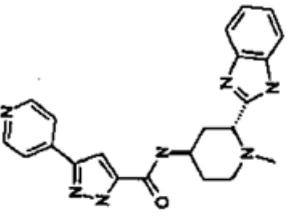
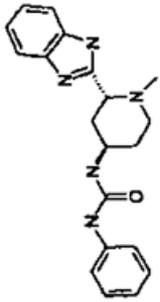
(continuación)					
N.º DE E.J.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALITICOS	N.º DE PREP E.J.
53	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(4-isopropilfenil)urea		104,80	HPLC Tr= 2,1 MS: [M + H] = 392,4	4
54	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-cianopiridin-3-il)urea		104,76	HPLC Tr= 1,3 MS: [M + H] = 376,2	4
55	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(5-ciano-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]urea		104,54	HPLC Tr= 1,8 MS: [M + H] = 444,2	3

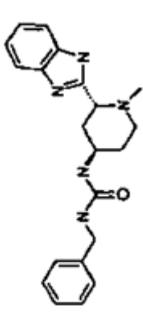
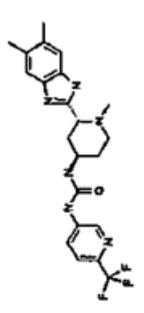
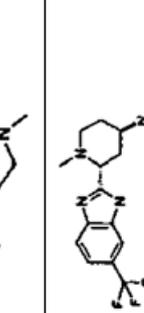
N.º DE E.J.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALITICOS	N.º DE PREP E.J.
56	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-[4-(dimetilamino)fenil]urea		104,46	HPLC Tr= 1,14 MS: [M + H] = 393,4	4
57	Clorhidrato de N-[(2R,4R)-2-(5,6-difluoro-1 H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida		104,42	HPLC Tr= 1,8 MS: [M + H] = 429,4	1
58	1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3-[(3S,5S)-5-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpirrolidin-3-il]urea		104,39	HPLC Tr = 2,3 MS: [M + H] = 456	4
59	1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-propilpiperidin-4-il]-3-(4-cianofenil)urea		104,25	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 0,78 (t, 3H), 1,5 (m, 3H), 1,82 (m, 1 H), 2,04 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,37 (m, 1 H), 2,55 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 7,21 (dd, 2H), 7,49-7,62 (m, 6H); HPLC Tr = 2,5 MS: [M + H] = 403	4

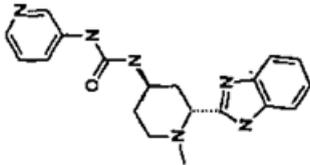
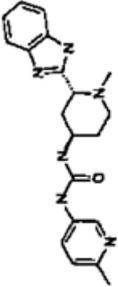
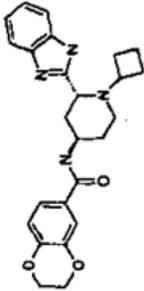
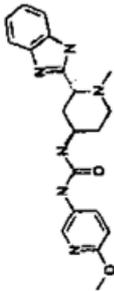
N.º DE E.J.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALÍTICOS	N.º DE PREP E.J.
59	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]urea		104,06	HPLC Tr= 1,9 MS: [M + H] = 437,2	3
60	1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-(3-metilbutil)piperidin-4-il]-3-(4-cianofenil)urea		104,03	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 0,66 (d, 3H), 0,74 (d, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,42 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 7,20 (dd, 2H), 7,50-7,60 (m, 6H); HPLC Rf: 2,6 minutos (metod, polar/EI/mo); ESI-MS: 431 (M + H), 429 (M - H) HPLC Tr = 2,6 MS: [M + H] = 431	4
61	1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-bencilpiperidin-4-il]-3-(4-cianofenil)urea		99,53	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 1,79 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,22 (d, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 7,18-7,29 (m, 5H), 7,32 (dd, 3H), 7,50-7,60 (m, 5H); HPLC Rf: 2,6 minutos (metod, polar/EI/mo); ESI-MS: 451 (M + H), 449 (M-H) HPLC Tr = 2,6 MS: [M + H] = 451	4
62	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]urea		103,70	HPLC Tr= 1,8 MS: [M + H] = 449,2	3

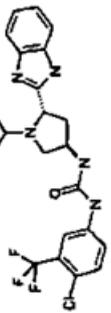
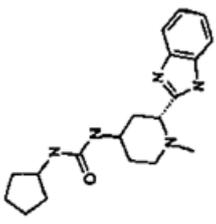
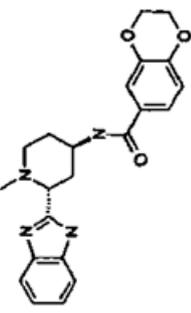
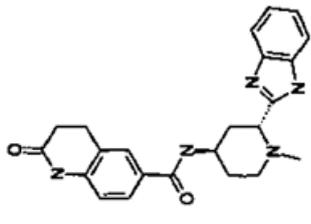
(continuación)					
N.º DE E.J.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALITICOS	N.º DE PREP E.J.
63	Clorhidrato de N-[(2R,4R)-2-(6-ciano-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida		103,60	HPLC Tr= 1,5 MS: [M + H] = 418,4	1
64	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(4-cianofenil)urea		102,82	HPLC Tr= 1,9 MS: [M + H] = 409,2	4
65	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-1-metil-2-(5-metil-1H-benzimidazol-2-il)piperidin]n-4-il]-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]urea		102,77	(CD ₃ COCD ₃) δ 1,82(m, 2H), 1,9-2,1 (m, 3H), 2,12 (s,3H), 2,38 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 6,5 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,65 (s, 1H) HPLC Tr=1,8 MS: [M + H] = 433,2	3
66	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]urea		102,60	HPLC Tr= 1,7 MS: [M + H] = 419,2	3
67	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)urea		102,53	HPLC Tr= 1,5 MS: [M + H] = 408,2	4

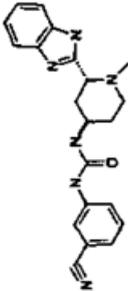
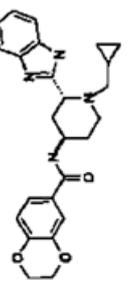
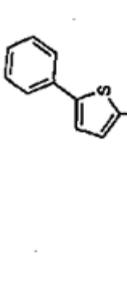
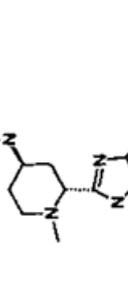
(continuación)					
N.º DE E.J.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALITICOS	N.º DE PREP E.J.
68	N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-4-(trifluoroacetil)benzamida		102,13	HPLC Tr= 1,6 MS: [M + H] = 429,3	1
69	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(5-metilpiridin-3-il)urea		101,73	HPLC Tr= 1,7 MS: [M + H] = 365,3	3
70	1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-ciclobutilpiperidin-4-il]-3-(4-cianofenil)urea		101,35	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 1,38 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,79 (m, 1 H), 1,90 (m, 3H), 2,23 (m, 1 H), 2,49 (m, 1H), 3,02 (m, 2 H), 3,90 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 7,20 (dd, 2H), 7,50-7,60 (m, 6H); HPLC Rf: 2,7 minutes (metod. polar/Elmo); ESI-MS: 415 (M + H), 413 (M-H) HPLC Tr = 2,7 MS: [M + H] = 415	4
71	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(5,6-dimetilpiridin-3-il)urea		101,22	HPLC Tr= 1,5 MS: [M + H] = 379,3	3

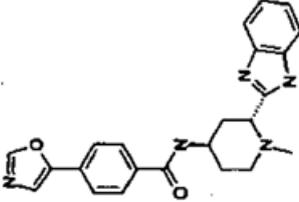
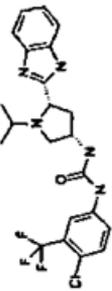
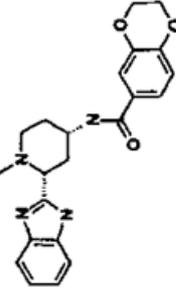
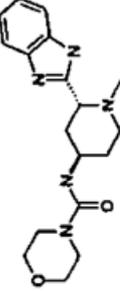
(continuación)		DATOS ANALITICOS		N.º DE PREP. EJ.
N.º DE EJ.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	
72	4-azido-N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]benzamida		101,16	HPLC Tr= 1,4 MS: [M + H] = 376,2
73	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]urea		101,10	HPLC Tr = 2,0 MS: [M + H] = 453,1
74	Clorhidrato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-piridin-4-il-1-carboxamida		100,93	HPLC Tr= 0,8 MS: [M + H] = 400,3
75	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-fenilurea		100,46	HPLC Tr = 1,6 MS: [M + H] = 350,3

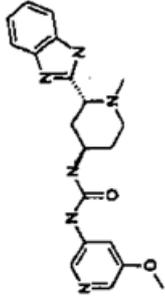
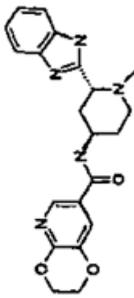
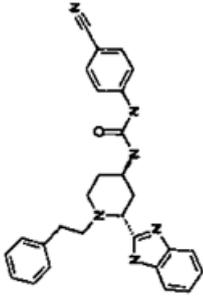
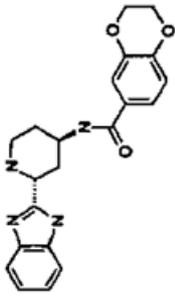
(continuación)		ESTRUCTURA		% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALITICOS	Nº DE PREP E.J.
Nº DE E.J.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA		% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALITICOS	Nº DE PREP E.J.
76	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-bencilurea			100,18	HPLC Tr = 2,0 MS: [M + H] = 364,3	4
77	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]urea			99,95	HPLC Tr = 1,9 MS: [M + H] = 447,2	3
78	Clorhidrato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2-(5-cloro-2-tienil)acetamida			99,29	HPLC Tr = 1,63 MS: [M + H] = 389,2	1
79	Clorhidrato de N-[(2R,4R)-1-metil-2-[6-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida			99,17	(CD ₃ OD) δ 1,97(m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,78(m, 1H), 4,24 (m, 4H), 4,38 (m, 1 H), 6,24 (d, 1 H), 6,85 (d, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,45 (s, 1 H), 7,4 (b, 1H) HPLC Tr = 2,0 MS: [M + H] = 461,1	1

(continuación)					
N.º DE E.J.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALÍTICOS	N.º DE PREP E.J.
80	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-pirridin-3-ilurea		98,03	HPLC Tr= 1,3 MS: [M + H] = 351,3	4
81	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metilpiridin-3-il)urea		97,75	HPLC Tr= 1,5 MS: [M + H] = 365,3	3
82	Clorhidrato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-ciclobutilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida		96,77	HPLC Tr= 1,5 MS: [M + H] = 433,1	1
83	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea		196,06	HPLC Tr = 2,0 MS: [M + H] = 381,2	3

		(continuación)				
N.º DE E.J.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALÍTICOS	N.º DE PREP E.J.	
84	1-[(3R,5S)-5-(1H-benzimidazol-2-il)-1-isopropilpirrolidin-3-il]-3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]urea		95,36	HPLC Tr= 2,3 MS: [M + H] = 466	4	
85	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-ciclopentilurea		93,08	HPLC Tr=0,7 MS: [M + H] = 342,2	4	
86	Clorhidrato de N-[(2R,4R)-2-(H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida		93,07	HPLC Tr= 1,4 MS: [M + H] = 393	1	
87	Clorhidrato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoline-6-carboxamida		92,32	HPLC Tr= 1,1 MS: [M + H] = 404,3	1	

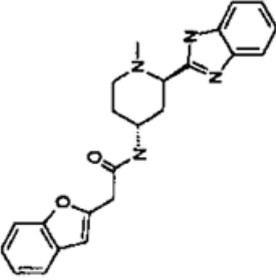
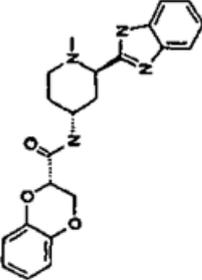
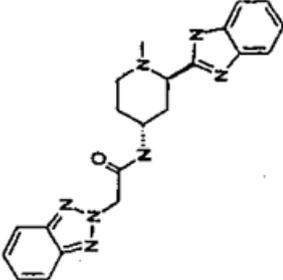
N.º DE E.J.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALITICOS	N.º DE PREP E.J.
88	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(3-cianofenil)urea		92,14	HPLC Tr= 1,4 MS: [M + H] = 375,2	4
89	Clorhidrato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida		88,20	HPLC Tr= 1,4 MS: [M + H] = 433	1
90	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(5-fenil-2-tienil)urea		87,90	HPLC Tr= 2,7 MS: [M + H] = 432,1	4
91	Clorhidrato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida		87,90	HPLC Tr= 1,4 MS: [M + H] = 418,1	1

(continuación)					
N.º DE E.J.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALITICOS	N.º DE PREP E.J.
92	Clorhidrato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-4-(1,3-oxazol-5-il)benzamida		86,40	HPLC Tr= 1,3 MS: [M + H] = 402,3	1
93	1-[(3S,5S)-5-(1H-benzimidazol-2-il)-1-isopropilpirrolidin-3-il]-3-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]urea		85,20	HPLC Tr = 2,3 MS: [M + H] = 466	4
94	Clorhidrato de N-[(2R,4S)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida		79,70	HPLC Tr= 1,6 MS: [M + H] = 393,1	1
95	Clorhidrato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]morfoline-4-carboxamida		78,70	HPLC Tr= 1,6 MS: [M + H] = 344,3	3

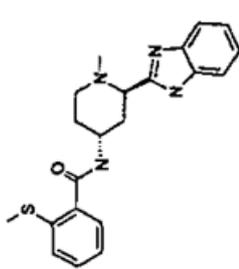
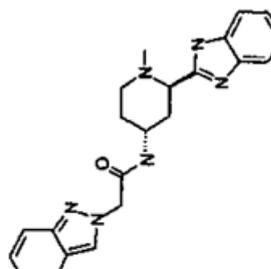
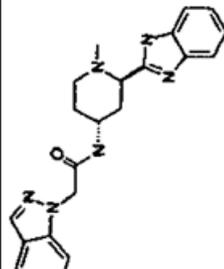
(continuación)							
N.º DE E.J.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALITICOS	N.º DE PREP E.J.		
96	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(5-metoxipiridin-3-il)urea		76,30	HPLC Tr= 2,4 MS: [M + H] = 381,2	3		
97	Clorhidrato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro[1,4]dioxino [2,3-b]piridin-7-carboxamida		75,40	HPLC Tr= 1,1 MS: [M + H] = 394,3	1		
98	1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-(2-feniletil)piperidin-4-il]-3-(4-cianofenil)urea		74,50	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 1,83-1,87 (m, 1H), 1,99-2,13(m, 3H), 2,42-2,46 (m, 1H), 2,58-2,70 (m, 3H), 2,78-2,82 (m, 1 H), 3,14-3,18 (m, 2H), 3,91-3,94 (m, 1H), 4,08-4,10 (m, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,15-7,10 (m, 3H), 7,21 (dd, 2H), 7,49-7,59 (m, 6H); HPLC Tr = 2,8 MS: [M + H] = 465	4		
99	trifluoroacetato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida		72,00	HPLC Tr= 1,3 MS: [M + H] = 379	1		

(continuación)

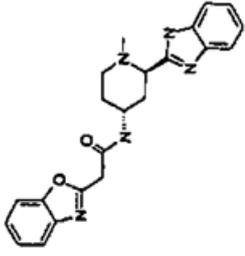
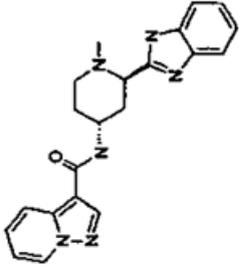
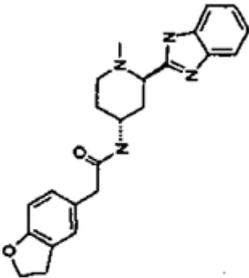
N.º DE E.J.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALITICOS	N.º DE PREP E.J.
100	Clorhidrato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazine-6-carboxamida		63,70	HPLC Tr= 1,3 MS: [M + H] = 406	1
101	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]urea		62,50	HPLC Tr= 1,8 MS: [M + H] = 419,2	3
102	Trifluoroacetato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-4-fluoro-3-metoxibenzamida		102,0	HPLC Tr= 1,09 MS: [M + H] = 383,23	1
103	trifluoroacetato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-6-metilquinoline-4-carboxamida		100,0	HPLC Tr= 0,92 MS: [M + H] = 400,27	1

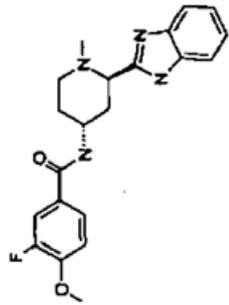
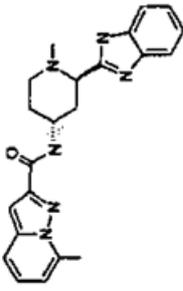
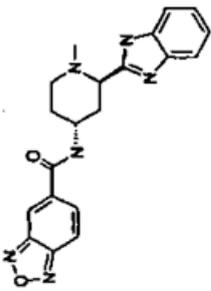
(continuación)					
N.º DE E.J.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALITICOS	N.º DE PREP E.J.
104	trifluoroacetato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2-(1-benzofuran-2-il)acetamida		99,5	HPLC Tr= 1,16 MS: [M + H] = 389,24	1
105	trifluoroacetato de (2S)-N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-carboxamida		97,8	HPLC Tr=1,13 MS: [M + H] = 393,23	1
106	trifluoroacetato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2-(2H-1,2,3-benzotriazol-2-il)acetamida		94,5	HPLC Tr= 1,05 MS: [M + H] = 390,25	1

(continuación)

N.º DE E.J.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALITICOS	N.º DE PREP E.J.
107	trifluoroacetato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2-(metiltio)benzamida		88,3	HPLC Tr= 1,06 MS: [M + H] = 381,21	1
108	trifluoroacetato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2-(2H-indazol-2-il)acetamida		86,4	HPLC Tr= 1,08 MS: [M + H] = 389,26	1
109	trifluoroacetato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2-(1H-indazol-1-il)acetamida		85,2	HPLC Tr= 1,07 MS: [M + H] = 389,25	1

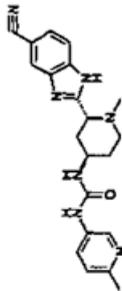
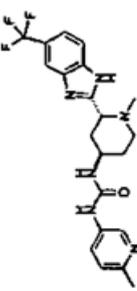
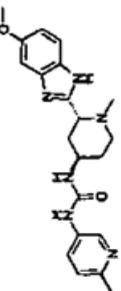
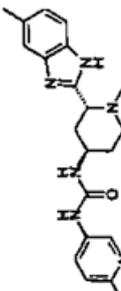
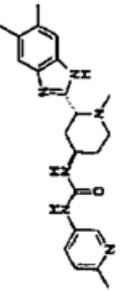
(continuación)					
N.º DE EJ.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALITICOS	N.º DE PREP EJ.
110	trifluoroacetato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2-fenilacetamida		83,2	HPLC Tr= 1,07 MS: [M + H] = 349,23	1
111	trifluoroacetato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-4-metoxibenzamida		83,2	HPLC Tr= 1,02 MS: [M + H] = 365,24	1
112	trifluoroacetato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-metoxibenzamida		81,7	HPLC Tr= 1,04 MS: [M + H] = 365,23	1
113	trifluoroacetato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-1-metil-1 H-indole-2-carboxamida		76,1	HPLC Tr= 1,27 MS: [M + H] = 388,26	1

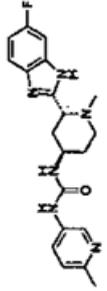
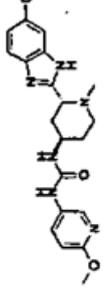
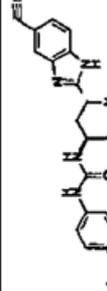
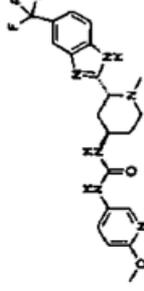
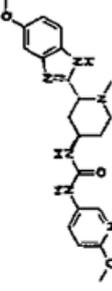
(continuación)					
N.º DE E.J.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALITICOS	N.º DE PREP E.J.
114	trifluoroacetato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2-(1,3-benzoxazol-2-il)acetamida		75,5	HPLC Tr= 0,94 MS: [M + H] = 408,27	1
115	trifluoroacetato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida		69,6	HPLC Tr= 0,91 MS: [M + H] = 375,25	1
116	trifluoroacetato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)acetamida		68,2	HPLC Tr= 1,06 MS: [M + H] = 391,27	1

(continuación)		DATOS ANALITICOS		N.º DE PREP E.J.
N.º DE E.J.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	
117	trifluoroacetato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-fluoro-4-metoxibenzamida		65,4	HPLC Tr= 1,12 MS: [M + H] = 383,22
118	trifluoroacetato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-7-metilpirazolo[1,5-a]piridin-2-carboxamida		65,1	HPLC Tr= 1,1 MS: [M + H] = 389,25
119	trifluoroacetato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,1,3-benzoxadiazol-5-carboxamida		64,5	HPLC Tr= 1,11 MS: [M + H] = 377,21

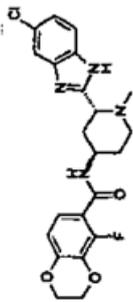
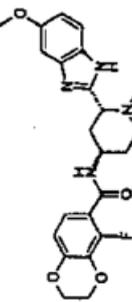
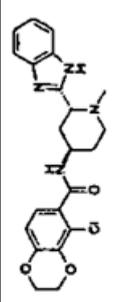
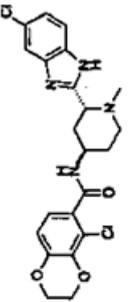
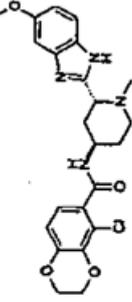
		(continuación)			
N.º DE E.J.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALITICOS	N.º DE PREP E.J.
120	trifluoroacetato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2-(2-fluorofenil)acetamida		63,7	HPLC Tr= 1,07 MS: [M + H] = 367,22	1
121	trifluoroacetato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-4-cianobenzamida		62,3	HPLC Tr= 0,99 MS: [M + H] = 360,23	1
122	trifluoroacetato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,2-difluoro-2-fenilacetamida		57,5	HPLC Tr= 1,22 MS: [M + H] = 385,24	1

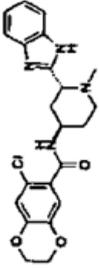
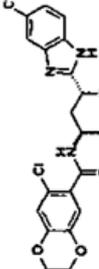
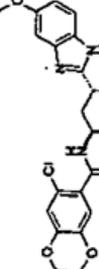
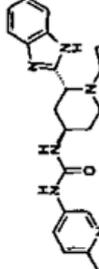
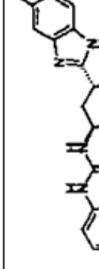
(continuación)					
N.º DE E.J.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALITICOS	N.º DE PREP E.J.
123	trifluoroacetato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2-3-fluorofenil)acetamida		52,2	HPLC Tr= 1,08 MS: [M + H] = 367,22	1
124	trifluoroacetato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-1-terc-butil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida		50,6	HPLC Tr= 1,08 MS: [M + H] = 395,3	1
125	Clorhidrato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-ciclopropilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida		102,06	(acetona-D6) 0,3-0,5(m,4H), 1,8(m,2H), 2,16(m,2H), 2,48(m,1H), 2,88(m,1H), 3,14(m,1H), 4,28(m,4H), 4,4(m,1H), 4,5(m,1H), 6,8(d,1H), 7,1(m,2H), 7,4(m,2H), 7,42(m,1H), 7,53(m,1H) HPLC Tr= 1,7 MS: [M + H] = 419,2	2
126	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metilpiridin-3-il)urea		110,0	HPLC Tr= 1,8 MS: [M + H] = 399,2	3

(continuación)					
N.º DE E.J.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALITICOS	N.º DE PREP E.J.
127	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(5-ciano-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metilpiridin-3-il)urea		103,0	HPLC Tr= 1,5 MS: [M + H] = 390,2	3
128	Clorhidrato de 1-(6-metilo piridin-3-il)-3-[(2R,4R)-1-metil-2-[5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]piperidin-4-il]urea		102,34	(acetona-D6) 1,8(m,1H), 2,04 (m,1H), 2,18 (m,2H), 2,22 (s,3H), 2,40(s,3H), 2,62(m,1H), 3,0(m,1H), 3,94(m,1H), 4,18 (m,1H), 6,4(d,1H), 7,05(d,1H), 7,45(d,1H), 7,7(d,1H), 7,9(m, 2H), 8,08(s,1H), 8,42(s,1H) HPLC Tr= 1,1 MS: [M + H] = 433,2	3
129	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metilpiridin-3-il)urea		103,83	HPLC Tr= 0,08 MS: [M + H] = 395,2	3
130	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-1-metil-2-(5-metil-1H-benzimidazol-2-il)piperidin-4-il]-3-(6-metilpiridin-3-il)urea		106,1	HPLC Tr= 0,9 MS: [M + H] = 379,2	3
131	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metilpiridin-3-il)urea		104,86	HPLC Tr= 1,00 MS: [M + H] = 393,3	

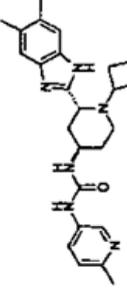
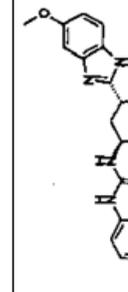
		(continuación)			
N.º DE EJ.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALITICOS	N.º DE PREP EJ.
132	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metilpiridin-3-il)urea		107,75	HPLC: Tr= 0,4 MS: [M + H] = 383,2	3
133	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(8-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea		107,55	HPLC: Tr= 1,6 MS: [M + H] = 415	3
134	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(5-ciano-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea		104,78	HPLC: Tr= 1,2 MS: [M + H] = 406,2	3
135	Clorhidrato de 1-(6-metoxipiridin-3-il)-3-[(2R,4R)-1-metil-2-[5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]piperidin-4-il]urea		103,51	HPLC: Tr= 1,7 MS: [M + H] = 449,2	3
136	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea		105,82	HPLC: Tr= 1,4 MS: [M + H] = 411,1	3

N.º DE E.J.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALÍTICOS	N.º DE PREP E.J.
137	Clorhidrato de 1-(6-metoxipiridin-3-il)-3-[(2R,4R)-1-metil-2-(5-metil-1H-benzimidazol-2-il)piperidin-4-il]urea		102,48	(acetona-D6) 1,8(m,1H), 1,9(m,1H), 2,08(m,2H), 2,38(s,3H), 2,42(m,1H), 2,84(m,1H), 3,68(m,1H), 3,8(s,3H), 4,18(m,1H), 6,22(d,1H), 6,6(d,1H), 7,0(d,1H), 7,37(s,1H), 7,94(m,1H), 7,8(dd,1H), 8,0(s,1H), 8,1(s,1H) HPLC Tr= 1,4 MS: [M + H] = 395,1	3
138	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea		107,67	HPLC Tr= 1,5 MS: [M + H] = 409,2	3
139	Clorhidrato de 1-[(2R,4R)-2-(6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-metoxipiridin-3-il)urea		106,32	(acetona-D6) 1,8(m,1H), 1,85-2,0(m,2H), 2,05(m,1H), 2,1(s,3H), 2,42(m,1H), 2,82(m,1H), 3,64(m,1H), 3,8(s,3H), 4,18(m,1H), 6,17(d,1H), 6,6(d,1H), 7,0(m,1H), 7,2(d,1H), 7,5(b,1H), 7,82(m,2H), 8,2(s,1H) HPLC Tr= 1,2 MS: [M + H] = 399,2	3
140	Clorhidrato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbotioamida		106,94	HPLC Tr= 1,7 MS: [M + H] = 409,1	1
141	Trifluoroacetato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida		85,3	HPLC Tr= 1,3 MS: [M + H] = 411,3	1

N.º DE E.J.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALITICOS	N.º DE PREP E.J.
142	trifluoroacetato de N-[(2R,4R)-2-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida		100,91	HPLC Tr= 1,7 MS: [M + H] = 445,1	1
143	trifluoroacetato de 5-fluoro-N-[(2R,4R)-2-(5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida		83,5	HPLC Tr=1,3 MS: [M + H] = 441,1	1
144	trifluoroacetato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-5-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida		107,73	HPLC Tr= 1,2 MS: [M + H] = 427,1	1
145	trifluoroacetato de 5-cloro-N-[(2R,4R)-2-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida		106,34	HPLC Tr= 1,5 MS: [M + H] = 461	1
146	trifluoroacetato de 5-cloro-N-[(2R,4R)-2-(5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida		106,53	HPLC Tr= 1,1 MS: [M + H] = 457,1	1

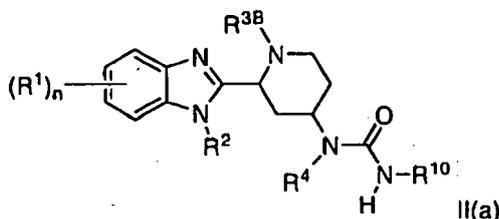
(continuación)		DATOS ANALITICOS		N.º DE PREP E.J.
N.º DE E.J.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	
147	trifluoroacetato de N-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida		69,5	HPLC Tr= 1,3 MS: [M + H] = 427,1
148	trifluoroacetato de 7-cloro-N-[(2R,4R)-2-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida		94,97	HPLC Tr= 1,6 MS: [M + H] = 461
149	trifluoroacetato de 7-cloro-N-[(2R,4R)-2-(5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxamida		35,3	HPLC Tr= 1,4 MS: [M + H] = 457,1
150	trifluoroacetato de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-ciclobutilpiperidin-4-il]-3-(6-metilpiperidin-3-il)urea		106,11	HPLC Tr= 0,9 MS: [M + H] = 405,2
151	trifluoroacetato de 1-[(2R,4R)-1-ciclobutil-2-(5-metil-1H-benzimidazol-2-il)piperidin-4-il]-3-(6-metilpiperidin-3-il)urea		106,65	HPLC Tr= 1,1 MS: [M + H] = 419,2

(continuación)

N.º DE EJ.	NOMBRE DEL COMPUESTO	ESTRUCTURA	% DE INHIBICIÓN CELULAR DE SMO @ 2 µM	DATOS ANALÍTICOS	N.º DE PREP EJ.
152	trifluoroacetato de 1-[(2R,4R)-1-ciclobutil-2-(5,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)piperidin-4-il]-3-(6-metilpiperidin-3-il)urea		106,17	HPLC Tr = 2,0 MS: [M + H] = 433,2	3
153	trifluoroacetato de 1-[(2R,4R)-1-ciclobutil-2-(5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)piperidin-4-il]-3-(6-metilpiperidin-3-il)urea		106,60	HPLC Tr = 1,1 MS: [M + H] = 435,2	3

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula II(a),



en la que:

- 5 cada R^1 es independientemente halo, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), -CF₃, -CN, o -NR¹⁶R¹⁷;
 R^2 es hidrógeno o alquilo(C₁-C₆);
 R^{3B} es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), -(CH₂)_tarilo(C₆-C₁₂), o -(CH₂)_tcarbociclilo(C₃-C₁₂);
 R^4 es hidrógeno o alquilo(C₁-C₆);
 10 R^{10} es -(CH₂)_tarilo(C₆-C₁₂) o -(CH₂)_t(heterociclilo de 4 a 14 miembros), en los que cada uno de dichos arilo(C₆-C₁₂) y (heterociclilo de 4 a 14 miembros) está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes cada uno de los cuales está independientemente seleccionado de -alquilo(C₁-C₆), -CN, halo, -CF₃, -OCF₃, -NR¹⁶R¹⁷, alcoxi(C₁-C₆), -NO₂, -(CH₂)_tarilo(C₆-C₁₂), -C(O)alquilo(C₁-C₆), -C(O)CF₃, azido, (heterociclilo de 4 a 12 miembros) y -S(alquilo(C₁-C₆));
 15 cada R^{16} y R^{17} está independientemente seleccionado de hidrógeno y alquilo(C₁-C₆);
 n es 0, 1, 2, 3, o 4; y
 cada t es independientemente 0, 1, o 2; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

- 20 cada R^1 es independientemente F, Cl, Br, -CH₃, -OCH₃, -CF₃, -CN, o -NR¹⁶R¹⁷;
 R^2 es hidrógeno;
 R^{3B} es hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃), o -CH₂(fenilo);
 R^4 es hidrógeno; y
 R^{10} es fenilo, piridilo, o 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, en los que cada uno de dichos fenilo, piridilo y 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes cada uno de los cuales está
 25 independientemente seleccionado de alquilo(C₁-C₆), -CN, halo, -CF₃, -OCF₃, -NR¹⁶R¹⁷, alcoxi(C₁-C₆), -NO₂, -(CH₂)_tarilo(C₆-C₁₂), -C(O)(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)CF₃, azido, (heterociclilo de 4 a 12 miembros) y -S(alquilo(C₁-C₆));
 o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

- 30 cada R^1 es independientemente F, Cl, -CH₃, -OCH₃, -CF₃, -CN, o -N(CH₃)₂;
 R^{3B} es -CH₃; y
 R^{10} es fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, o 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, en el que cada uno de dichos fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo y 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 5
 35 sustituyentes cada uno de los cuales está independientemente seleccionado de alquilo(C₁-C₆), -CN, halo, -CF₃, -OCF₃, -NR¹⁶R¹⁷, alcoxi(C₁-C₆), -NO₂, -(CH₂)_tarilo(C₆-C₁₂), -C(O)(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)CF₃, azido, (heterociclilo de 4 a 12 miembros) y -S(alquilo(C₁-C₆)); o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

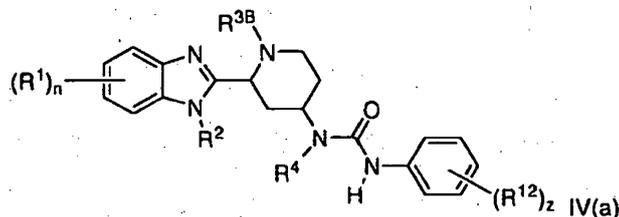
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R^{10} es fenilo, 3-piridilo, o 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, en el que cada uno de dichos fenilo, 3-piridilo, y 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes cada uno de los cuales está independientemente seleccionado de alquilo(C₁-C₆), -CN, halo, -CF₃, -OCF₃, NR¹⁶R¹⁷, alcoxi(C₁-C₆), -NO₂, -(CH₂)_tarilo(C₆-C₁₂), -C(O)(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)CF₃, azido, (heterociclilo de 4 a 12 miembros) y -S(alquilo(C₁-C₆)); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R^{10} es fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes cada uno de los cuales está independientemente seleccionado de alquilo(C₁-C₆), -CN, halo, -CF₃, -OCF₃, -NR¹⁶R¹⁷, alcoxi(C₁-C₆), -NO₂, -(CH₂)_tarilo(C₆-C₁₂), -C(O)(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)CF₃, azido, (heterociclilo de 4 a 12 miembros) y -S(alquilo(C₁-C₆)); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R^{10} es fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 5

sustituyentes cada uno de los cuales está independientemente seleccionado de -CF₃, -CN, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -NR¹⁶R¹⁷, -OCH₃ y -NO₂; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de Fórmula IV(a),



5 en la que:

cada R¹ es independientemente halo, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), -CF₃, -CN, o -NR¹⁶R¹⁷;

R² es hidrógeno o alquilo(C₁-C₆);

R^{3B} es hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), -(CH₂)_tarilo(C₆-C₁₂), o -(CH₂)_tcarbociclilo(C₃-C₁₂);

R⁴ es hidrógeno o alquilo(C₁-C₆);

10 cada R¹² está independientemente seleccionado de -alquilo(C₁-C₆), -CN, halo, -CF₃, -OCF₃, -NR¹⁶R¹⁷, alcoxi(C₁-C₆), -NO₂, -(CH₂)_tarilo(C₆-C₁₂), -C(O)(alquilo(C₁-C₆)), -C(O)CF₃, azido, (heterociclilo de 4 a 12 miembros) y -S(alquilo(C₁-C₆));

cada R¹⁶ y R¹⁷ está independientemente seleccionado de hidrógeno y alquilo(C₁-C₆);

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

15 cada t es independientemente 0, 1, o 2; y

z es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que:

R² es hidrógeno;

20 R^{3B} es -CH₃;

R⁴ es hidrógeno; y

cada R¹² está seleccionado independientemente de -CN, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -NR¹⁶R¹⁷, -OCH₃ y -NO₂; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que:

25 cada R¹ es independientemente halo, -CH₃, -OCH₃, -CF₃, -CN, o -N(CH₃)₂;

R¹² es -CN, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃, o -NO₂; y

z es 1; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que:

30 R¹² es -CN, -F, -Cl, -Br, o -CF₃; y

n es 0; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R¹² es -CN, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(4-cianofenil)urea;

1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(4-clorofenil)urea;

1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-fluoropiridin-3-il)urea;

40 1-[[[(2R,4R)-1-metil-2-[5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]piperidin-4-il]-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]urea;

1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(4-metoxifenil)urea;

1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-isobutilpiperidin-4-il]-3-(4-cianofenil)urea; y

1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)urea; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-

il]-3-(4-cianofenil)urea, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 que es una sal farmacéuticamente aceptable de 1-[(2R,4R)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-3-(4-cianofenil)urea.

5 15. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de una de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de una de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento del crecimiento celular anormal, preferentemente cáncer, en un mamífero.

10 17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de crecimiento celular anormal, preferentemente cáncer, en un mamífero.

18. Una combinación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otra sustancia antitumoral.