

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 583**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 235/12 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.06.2013 PCT/EP2013/062062**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.12.2013 WO13186229**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2013 E 13727932 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 2858983**

54 Título: **Bencimidazoles moduladores de TNF-alfa**

30 Prioridad:

11.06.2012 GB 201210233
06.12.2012 GB 201221983

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.07.2018

73 Titular/es:

UCB BIOPHARMA SPRL (100.0%)
60, Allée de la Recherche
1070 Brussels, BE

72 Inventor/es:

BROOKINGS, DANIEL, CHRISTOPHER;
CALMIANO, MARK, DANIEL;
GALLIMORE, ELLEN, OLIVIA;
HORSLEY, HELEN, TRACEY;
HUTCHINGS, MARTIN, CLIVE;
JOHNSON, JAMES, ANDREW;
KROEPLIEN, BORIS;
LECOMTE, FABIEN, CLAUDE;
LOWE, MARTIN, ALEXANDER;
NORMAN, TIMOTHY, JOHN;
PORTER, JOHN, ROBERT;
QUINCEY, JOANNA, RACHEL;
REUBERSON, JAMES, THOMAS;
SELBY, MATTHEW, DUNCAN;
SHAW, MICHAEL, ALAN;
ZHU, ZHAONING y
FOLEY, ANNE MARIE

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 675 583 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

Benzimidazoles moduladores de TNF-alfa

5 La presente invención se refiere a una clase de derivados de benzimidazol y a su uso en terapia. Estos compuestos son moduladores de la señalización del TNF α y por consiguiente, son beneficiosos como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios adversos, trastornos neurológicos y neurodegenerativos, trastornos del dolor y nociceptivos, trastornos cardiovasculares, trastornos metabólicos, trastornos oculares y trastornos oncológicos.

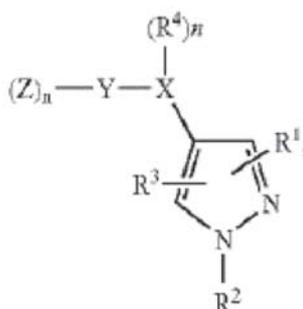
10 El TNF α es el miembro prototípico de la superfamilia de proteínas del factor de necrosis tumoral (TNF) que comparten una función principal de regulación de la supervivencia celular y la muerte celular. Una característica estructural común para todos los miembros conocidos de la superfamilia de TNF es la formación de complejos triméricos que se unen y activan a receptores específicos de la superfamilia de TNF. A modo de ejemplo, el TNF α existe en las formas transmembrana y soluble y señala a través de dos receptores, conocidos como TNFR1 y TNFR2, con distintos puntos finales funcionales.

15 En la actualidad se encuentran disponibles comercialmente varios productos capaces de modular la actividad del TNF α . Todos están aprobados para el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunitarios, tales como artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Todos los productos aprobados en la actualidad son macromoleculares y actúan inhibiendo la unión del TNF α humano a su receptor. Los inhibidores macromoleculares del TNF α típicos incluyen anticuerpos anti-TNF α ; y proteínas de fusión de receptor de TNF α soluble. Algunos ejemplos de anticuerpos anti-TNF α disponibles comercialmente incluyen anticuerpos completamente humanos, tales como adalimumab (Humira®) y golimumab (Simponi®), anticuerpos quiméricos, tales como infliximab (Remicade®) y fragmentos Fab' pegilados, tales como certulizumab pegol (Cimzia®). Un ejemplo de una proteína de fusión de receptor de TNF α soluble es etanercept (Enbrel®).

20 El artículo "Characterization of a new class of selective nonsteroidal progesterone receptor agonists" de Dong et al, Steroids, vol. 69, 2004, págs. 201-217 describe estudios de relación estructura-actividad llevados a cabo en una serie de análogos de benzimidazol-2-tiona y su unión al receptor de progesterona.

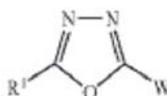
25 El artículo "Synthesis of a group of 1H-benzimidazoles and their screening for anti-inflammatory activity" de Evans et al., Eur. J. Med. Chem., vol 31, 1996, págs. 635-642 describe la síntesis y ensayo en una exploración de artritis por adyuvante en ratas de una serie de benzimidazoles sustituidos.

35 El documento US 7 074 801 B1 describe compuestos y composiciones de la siguiente fórmula:



40 que tienen actividad sobre la activación de STAT6, en la que X representa quinolina, isoquinolina, quinazolina o imidazopiridina; Y representa fenilo, piperazina, piridina, tiofeno, tiazol, oxatiazol u oxatiadioazol; y las variables Z, n, R¹, R² y R³ se seleccionan entre una diversidad de sustituyentes.

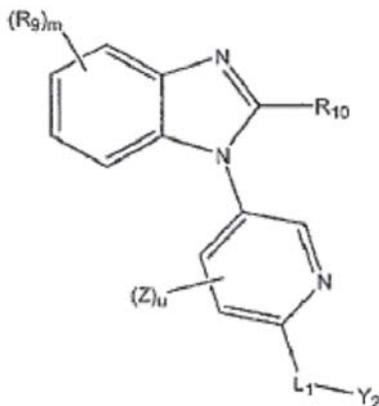
45 El documento US 2010/0069381 A1 describe un inhibidor de GSK-3 β que contiene un compuesto representado por la siguiente fórmula:



50 en la que R¹ y W se seleccionan entre una diversidad de sustituyentes.

El documento EP 1 262 180 A1 se refiere a inhibidores de TNF- α que contienen un compuesto heterocíclico que tiene actividad antagonista de angiotensina II.

El documento WO 2007/112093 A2 se refiere a compuestos de la siguiente fórmula:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato o profármaco de los mismo, en la que Y₂, Z, L₁, R₉ y R₁₀ se seleccionan entre una variedad de sustituyentes. Se dice que estos compuestos son útiles como agentes inmunosupresores y para tratar y prevenir afecciones inflamatorias, trastornos inmunitarios y trastornos alérgicos.

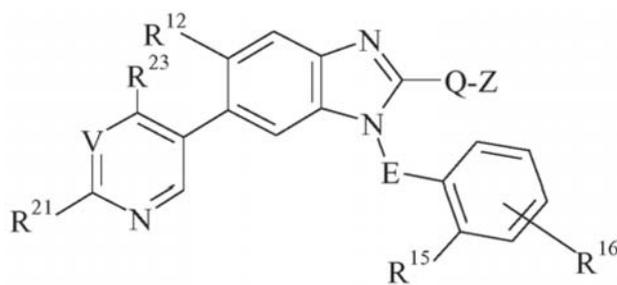
10 Los miembros de la superfamilia de TNF, incluyendo el propio TNF α , están implicados en una serie de funciones fisiológicas y patológicas que se cree que desempeñan un papel en una serie de afecciones con una importancia médica significativa (véase, por ejemplo, M.G. Tansey y D.E. Szymkowski, Drug Discovery Today, 2009, 14, 1082-1088; y F.S. Carneiro et al., J. Sexual Medicine, 2010, 7, 3823-3834).

15 Los compuestos de acuerdo con la presente invención, que son moduladores potentes de la actividad de TNF α humano, son por lo tanto beneficiosos en el tratamiento y/o la prevención de diversas enfermedades en seres humanos. Estas incluyen trastornos autoinmunitarios e inflamatorios; trastornos neurológicos y neurodegenerativos; trastornos del dolor y nociceptivos; trastornos cardiovasculares; trastornos metabólicos; trastornos oculares; y trastornos oncológicos.

20 Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser beneficiosos como patrones farmacológicos para su uso en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos. Por lo tanto, en una realización, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles como radioligandos en ensayos para detectar compuestos farmacológicamente activos. En una realización alternativa, pueden ser útiles ciertos compuestos de la invención para acoplarles un fluoróforo para proporcionar conjugados
25 fluorescentes que pueden utilizarse en ensayos (por ejemplo, un ensayo de polarización de fluorescencia) para detectar compuestos farmacológicamente activos.

30 Los compuestos de acuerdo con la presente invención potencialmente neutralizan la actividad de TNF α en una línea celular indicadora derivada de HEK-293 comercialmente disponible, denominada HEK-Blue™ CD40L. Esta línea celular es un transfectante estable que expresa SEAP (fosfatasa alcalina secretada) bajo el control del promotor mínimo de IFN β fusionado a cinco sitios de unión a NF- κ B. La secreción de SEAP por parte de estas células se estimula de una manera dependiente de la concentración mediante TNF α . Cuando se ensayan en el bioensayo de HEK-293, los compuestos de la presente invención muestran un valor de CI₅₀ de 50 μ M o menor, generalmente de 20 μ M o menor, normalmente de 5 μ M o menor, típicamente de 1 μ M o menor, de manera adecuada de 500 nM o menor, de manera ideal de 100 nM o menor y preferentemente, de 20 nM o menor (el experto en la materia
35 apreciará que un valor *menor* de CI₅₀ indica un compuesto *más activo*).

40 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IIB) o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un derivado de glucuronida del mismo o un cocrystal del mismo:



(IIB)

en la que

E representa -N(R⁴)-, -CH₂-, -CH(CH₃)- o -CH(CH₂CH₃)-;

Q representa -CH₂-, -CH₂O-, -CH₂S- o -CH₂OCH₂-;

5 Z representa hidrógeno, flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxociclohexilo, fenilo, bromofenilo, cianofenilo, nitrofenilo, metoxifenilo, difluorometoxifenilo, trifluorometoxifenilo, metilendioxifenilo, metilsulfonilfenilo, dimetilaminofenilo, acetilaminofenilo, metilsulfonilaminofenilo, carboxifenilo, aminocarbonilfenilo, metilaminocarbonilfenilo, dimetilaminocarbonilfenilo, aminocarbonilaminofenilo, tetrahidrofuranilo, oxopirrolidinilo, dimetilaminopirrolidinilo, *terc*-butoxicarbonilpirrolidinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, etilpiperidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperidinilo, aminocarbonilpiperidinilo, 2-oxo-3,4-dihidroquinolinilo, morfolinilo, azocanilo, oxotiazolinilo, furilo, hidroximetilfurilo, tienilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, benzoxazolilo, metilisoaxazolilo, dimetilisoaxazolilo, metiltiazolilo, aminotiazolilo, benzotiazolilo, metilbenzotiazolilo, aminobenzotiazolilo, imidazolilo, metilimidazolilo, metil-benzoimidazolilo, dimetil[1,2,4]triazolo[1,5- α]pirimidinilo, dimetilaminoetil-tetrazolilo, piridinilo, fluoropiridinilo, cloropiridinilo, cianopiridinilo, metilpiridinilo, (ciano)-
15 (metil)piridinilo, trifluorometilpiridinilo, oxopiridinilo, metoxipiridinilo, dimetilaminometilpiridinilo, acetilaminopiridinilo, carboxipiridinilo, metoxicarbonilpiridinilo, aminocarbonilpiridinilo, (aminocarbonil)(fluoro)piridinilo, metilaminocarbonilpiridinilo, dimetilaminocarbonilpiridinilo, hidrazinocarbonilpiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, (metil)(oxo)ftalazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxopirrolidinilfenilo, dioxopirrolidinilfenilo, (hidroxi)(oxo)pirrolidinilfenilo, (amino)(oxo)pirrolidinilfenilo, (oxo)oxazolidinilfenilo, oxoimidazolidinilfenilo, imidazolinilfenilo, metiltiazolilfenilo, formiltiazolilfenilo, imidazolilfenilo, tetrazolilfenilo, fenilpirrolidinilo, hidroxifenilpiperazinilo, (metil)(fenil)-pirazolilo, oxoimidazolidiniltiazolilo, hidroxifeniltiazolilo, morfoliniltetrazolilo, oxopirrolidinilpiridinilo, (oxo)oxazolidinilpiridinilo, oxoimidazolidinilpiridinilo, piridiniltiazolilo, piridiniltetrazolilo, morfolinilcarbonilfenilo, difluorometilo, aminocarbonilaminometilo, difluorofenilo, clorofenilo, metilfenilo, dimetilfenilo, dimetoxifenilo, (metil)fenilo, metilsulfonilfenilo, (bromo)(metilsulfonil)fenilo, (metil)(metilsulfonil)fenilo, cianometilaminocarbonilfenilo, trioxodihidrobenzotienilo, pirrolidinilo, metilpirrolidinilo, oxodihidroisoindolinilo, oxopiperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, aminosulfonilpirazolilo, ciclopropilureidotiazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5- α]pirimidinilo, hidroxipiridinilo, dimetilaminopiridinilo, *N*-acetil-*N*-metilaminopiridinilo, *N*-metil-*N*-(metilsulfonil)aminopiridinilo, piridazinilo, oxopirimidinilo, (amino)(dimetil)pirimidinilo, (oxo)(tioxo)-triazinilo, piridinilpiperazinilo, pirimidinilpiperazinilo, oxopirrolidiniltiazolilo, oxoazetidilpiridinilo, (metil)(oxo)pirrolidinilpiridinilo, (hidroxi)(oxo)pirrolidinilpiridinilo, (hidroximetil)(oxo)pirrolidinilpiridinilo, (amino)(oxo)pirrolidinilpiridinilo, dioxoisotiazolidinilpiridinilo, oxopiperidinilpiridinilo, (metil)(oxo)piperazinilpiridinilo, oxomorfolinilpiridinilo, oxo-6-azabicyclo[3,2,0]heptanilpiridinilo, oxo-2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilpiridinilo o etoxitriazolilpiridinilo;

35 V representa C-R²² o N;

R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹² representa hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo o metilo;

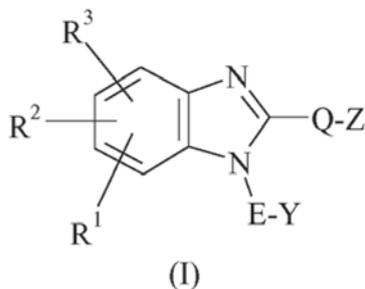
40 R¹⁵ y R¹⁶ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), arilamino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, heterocicloalquilcarbonilo C₃₋₆, carboxi, alcoxicarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆);

45 R²¹ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidroxi, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, alcoxi C₁₋₆alquilo (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), hidroxialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), [alcoxi (C₁₋₆)](hidroxi)alquilamino (C₁₋₆), *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxi-alquil (C₁₋₆)]amino, [alquiltio (C₁₋₆)](hidroxi)alquilamino (C₁₋₆), dialquilamino (C₁₋₆)alquilamino (C₁₋₆), *N*-[dialquilamino (C₁₋₆)alquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, hidroxialquil (C₁₋₆)cicloalquilamino (C₃₋₇), (hidroxi) [cicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)]amino, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), oxoheterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroarilamino (C₁₋₆), heteroaril-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroaril (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[alquilcarbonil (C₂₋₆)]amino, bis[alquenoilcarbonil (C₃₋₆)]amino, *N*-[carboxialquil (C₁₋₆)]-*N*-[alquil (C₁₋₆)]amino, alcoxicarbonilamino C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilamino (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcoxicarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, hidroxialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminocarbonilalquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆); o R²¹ representa cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), cicloalqueno (C₄₋₇), bicicloalquilo (C₄₋₉), heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalqueno (C₃₋₇), heterobicycloalquilo (C₄₋₉) o espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre cianoalquilo (C₁₋₆), trifluoroetilo, hidroxi, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), halógeno, alquilo C₁₋₆, difluoroetilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo (C₁₋₆), amino, dialquilamino (C₁₋₆), carboxi y aminocarbonilo;

60 R²² representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆; y

65 R²³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

Los compuestos de la invención son un subconjunto de los compuestos de fórmula (I)



5 en la que:

E representa un enlace covalente; o E representa $-S(O)_2-$ o $-N(R^4)-$; o E representa una cadena de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido, lineal o ramificada;

10 Q representa un enlace covalente; o Q representa $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^5)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^5)-$ o $-N(R^5)S(O)_2-$; o Q representa una cadena de alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido, lineal o ramificada que comprende opcionalmente uno, dos o tres engarces que contienen heteroátomo seleccionados independientemente entre $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^5)-$, $-C(O)N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^5)-$ y $-N(R^5)S(O)_2-$;

15 Y representa cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

Z representa hidrógeno, halógeno o trifluorometilo; o Z representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalqueno C_{3-7} o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o Z representa $-Z^1-Z^2$ o $-Z^1-C(O)-Z^2$, cualquiera de tales restos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

20 Z^1 representa un radical divalente obtenido a partir de un grupo arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} o heteroarilo; Z^2 representa arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalqueno C_{3-7} , heterobicioalquilo (C_{4-9}), espiroheterocicloalquilo (C_{4-9}) o heteroarilo;

25 R^1 , R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-OSO_2R^a$, $-SF_5$, $-NR^bR^c$, $-NR^cCOR^d$, $-NR^cCO_2R^d$, $-NHCONR^bR^c$, $-NR^cSO_2R^e$, $-N(SO_2R^e)_2$, $-NHSO_2NR^bR^c$, $-COR^d$, $-CO_2R^d$, $-CONR^bR^c$, $-CON(OR^a)R^b$ o $-SO_2NR^bR^c$; o alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{4-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo (C_{1-6}), arilo, aril-alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo (C_{1-6}), heterocicloalqueno C_{3-7} , heterobicioalquilo C_{4-9} , heteroarilo, heteroaril-alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquil (C_{3-7})-aril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-aril-, heteroaril-heterocicloalquil (C_{3-7})-, cicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, cicloalquil (C_{3-7})-alquilheteroaril (C_{1-6})-, cicloalqueno (C_{4-7})-heteroaril-, bicioalquil (C_{4-9})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-, heterocicloalquil (C_{3-7})-alquil (C_{1-6})-heteroaril-, heterocicloalqueno (C_{3-7})-heteroaril-, heterobicioalquil (C_{4-9})-heteroaril-, espiroheterocicloalquil (C_{4-9})-heteroaril- o heterocicloalquil (C_{3-7})-heteroaril-alquil (C_{1-6})-, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R^4 y R^5 representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

35 R^a representa trifluorometilo; o alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo (C_{1-6}), arilo, aril-alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo (C_{1-6}), heteroarilo o heteroaril-alquilo (C_{1-6}), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

40 R^b y R^c representan independientemente hidrógeno o trifluorometilo; o alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo (C_{1-6}), arilo, aril-alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquil C_{3-7} -alquilo (C_{1-6}), heteroarilo o heteroaril-alquilo (C_{1-6}), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

45 R^b y R^c , cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, representan azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, oxazolidín-3-ilo, isoxazolidín-2-ilo, tiazolidín-3-ilo, isotiazolidín-2-ilo, piperidín-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperazín-1-ilo, homopiperidín-1-ilo, homomorfolin-4-ilo u homopiperazín-1-ilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R^d representa hidrógeno; o alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heterocicloalquilo C_{3-7} o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

R^e representa alquilo C_{1-6} , arilo o heteroarilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

50 Los compuestos de fórmula (IIB) son útiles en el tratamiento y/o la prevención de trastornos para los que está indicada la administración de un modulador de la función de TNF α .

55 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IIB) como se ha definido anteriormente o un *N*-óxido del mismo o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado de glucurónido del mismo o un co-cristal del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención de un trastorno inflamatorio o

autoinmunitario, un trastorno neurológico o neurodegenerativo, un trastorno del dolor y nociceptivo, un trastorno cardiovascular, un trastorno metabólico, un trastorno ocular o un trastorno oncológico.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IIB), tal como se ha definido anteriormente o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado de glucurónido del mismo o un co-cristal del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Donde se indica que cualquiera de los grupos en los compuestos de la fórmula (IIB) anterior está opcionalmente sustituido, este grupo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes. Típicamente, tales grupos estarán sin sustituir o sustituidos con uno o dos sustituyentes.

15 Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (IIB) serán sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de los compuestos para el uso en la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de uso en esta invención incluyen sales de adición de ácidos que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto de uso en la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido fosfórico. Además, donde los compuestos de uso en la invención portan un resto ácido, por ejemplo carboxi, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de calcio o magnesio; sales de amonio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo sales de amonio cuaternario.

25 La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de la fórmula (IIB) anterior. Tales solvatos pueden formarse con disolventes orgánicos comunes, por ejemplo disolventes de hidrocarburo, tales como benceno o tolueno; disolventes clorados, tales como cloroformo o diclorometano; disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol o isopropanol; disolventes etéreos, tales como éter dietílico o tetrahidrofurano; o disolventes de éster, tales como acetato de etilo. Como alternativa, los solvatos de los compuestos de fórmula (IIB) pueden formarse con agua, en cuyo caso, serán hidratos.

35 La presente invención también incluye cocrisales dentro de su ámbito. El término técnico "cocrystal" se usa para describir la situación donde están presentes componentes moleculares neutros dentro de un compuesto cristalino en una proporción estequiométrica definida. La preparación de cocrisales farmacéuticos hace posible que se hagan modificaciones en la forma cristalina de un ingrediente farmacéutico activo, que a su vez puede alterar sus propiedades fisicoquímicas sin comprometer su actividad biológica pretendida (véase *Pharmaceutical Salts and Co-crystals.*, ed. J. Wouters & L. Quere, RSC Publishing, 2012). Los ejemplos típicos de formadores de cocrisales, que pueden estar presentes en el cocrystal junto al ingrediente farmacéutico activo, incluyen ácido L-ascórbico, ácido cítrico, ácido glutárico, urea y nicotinamida.

40 Los grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de uso en la invención incluyen grupos alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificados, por ejemplo grupos alquilo C_{1-4} . Los ejemplos típicos incluyen grupos metilo y etilo, y grupos propilo, butilo y pentilo de cadena lineal o ramificados. Los grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, 2,2-dimetilpropilo y 3-metilbutilo. 45 Expresiones derivadas, tales como "alcoxi C_{1-6} ", "alquiltio C_{1-6} ", "alquilsulfonilo C_{1-6} " y "alquilamino C_{1-6} " deben interpretarse en consecuencia.

50 La expresión "cadena de alquileo C_{1-4} " se refiere a una cadena de alquileo divalente lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos típicos incluyen metileno, etileno, metilmetileno, etilmetileno y dimetilmetileno.

Los grupos alqueno C_{2-6} adecuados incluyen vinilo y alilo.

55 Los grupos alquino C_{2-6} adecuados incluyen etinilo y propargilo.

Los grupos cicloalquilo C_{3-7} adecuados, que pueden comprender análogos benzocondensados de los mismos, incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, benzociclobutenilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

60 Los grupos cicloalqueno C_{4-7} adecuados incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

Los grupos bicicloalquilo típicos incluyen biciclo[3,1,0]hexanilo.

Los grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo, preferiblemente fenilo.

65 Los grupos arilalquilo (C_{1-6}) adecuados incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo y naftilmetilo.

La expresión "heterocicloalquilo C₃₋₇", como se usa en el presente documento, se refiere a anillos monocíclicos saturados que contienen de 3 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y puede comprender análogos benzo-condensados de los mismos. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, pirrolidino, indolino, isoindolino, oxazolidino, tiazolidino, isotiazolidino, imidazolidino, tetrahidropirano, cromanilo, tetrahidrotiopirano, piperidino, 1,2,3,4-tetrahidroquinolino, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino, piperazino, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalino, homopiperazino, morfolino, benzoxazino, tiomorfolino, diazepano y azocanilo.

La expresión "heterocicloalqueno C₃₋₇", como se usa en el presente documento, se refiere a anillos monocíclicos monoinsaturados o poliinsaturados que contienen de 3 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y puede comprender análogos benzo-condensados de los mismos. Los grupos heterocicloalqueno adecuados incluyen tiazolino, imidazolino, dihidropirano, dihidrotiopirano y 1,2,3,6-tetrahidropiridino.

Los grupos heterobicioalquilo típicos incluyen quinuclidino, 3-azabicio[3,1,0]-hexano, 5-aza-2-oxabicio[2,2,1]heptano, 6-azabicio[3,2,0]heptano, 3-azabicio-[4,1,0]heptano, 5-aza-2-oxabicio[2,2,2]octano, 3-azabicio[3,2,1]octano, 8-azabicio[3,2,1]octano, 3,8-diazabicio[3,2,1]octano y 3,9-diazabicio[4,2,1]-nonano.

Los grupos espiroheterocicloalquilo adecuados incluyen 5-azaespiro[2,4]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octano, 2-oxa-6-azaespiro[3,5]nonano, 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonano y 7-oxa-2-azaespiro[3,5]nonano.

Los grupos heteroarilo adecuados incluyen grupos furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, tienilo, tieno[2,3-c]pirazolilo, tieno[3,4-b] [1,4]dioxinilo, benzotienilo, dibenzotienilo, pirrolilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,4-b]piridinilo, pirrolo[3,2-c] piridinilo, pirazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, indazolilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2- α]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, purinilo, imidazo[1,2- α]pirimidinilo, imidazo[1,2- α]pirazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5- α]pirimidinilo, benzotriazolilo, tetrazolilo, piridinilo, quinolino, isoquinolino, naftiridinilo, piridazino, cinolino, ftalazinilo, pirimidinilo, quinazolinilo, pirazinilo, quinoxalino, pteridinilo, triazinilo y cromenilo.

El término "halógeno" como se usa en el presente documento pretende incluir átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, típicamente flúor, cloro o bromo.

Donde los compuestos de fórmula (I), incluyendo la fórmula (IIB), tienen uno o más centros asimétricos, estos pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Donde los compuestos de uso en la invención poseen dos o más centros asimétricos, estos pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que la invención se extiende al uso de todos estos enantiómeros y diastereómeros, y a mezclas de los mismos en cualquier proporción, incluyendo racematos. La fórmula (I), la fórmula (IIB) y las fórmulas representadas más adelante en el presente documento están destinadas a representar todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o se muestre otra cosa. Además, los compuestos de fórmula (I), incluyendo la fórmula (IIB), pueden existir en forma de tautómeros, por ejemplo tautómeros ceto (CH₂C=O)↔enol (CH=CHOH) o tautómeros amida (NHC=O)↔hidroxiimina (N=COH). La fórmula (I), la fórmula (IIB) y las fórmulas representadas más adelante en el presente documento están destinadas a representar todos los tautómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o se muestre otra cosa.

Debe apreciarse que cada átomo individual presente en la fórmula (I), la fórmula (IIB) o en las fórmulas representadas más adelante en el presente documento, pueden de hecho estar presentes en forma de cualquiera de sus isótopos de origen natural, prefiriéndose el isótopo o isótopos más abundantes. Por lo tanto, a modo de ejemplo, cada átomo de hidrógeno individual presente en la fórmula (I), la fórmula (IIB) o en las fórmulas representadas más adelante en el presente documento, puede estar presente como un átomo de ¹H, ²H (deuterio) o ³H (tritio), preferiblemente ¹H. De manera similar, a modo de ejemplo, cada átomo de carbono individual presente en la fórmula (I), la fórmula (IIB) o en las fórmulas representadas más adelante en el presente documento, puede estar presente como un átomo de ¹²C, ¹³C o ¹⁴C, preferiblemente ¹²C.

Donde los compuestos de acuerdo con la invención comprenden una cadena de alqueno opcionalmente sustituido lineal o ramificada, los valores típicos de los mismos incluyen metileno (-CH₂-), (metil)metileno, etileno (-CH₂CH₂-), (etil)metileno, (dimetil)-metileno, (metil)etileno, propileno (-CH₂CH₂CH₂-), (propil)metileno y (dimetil)etileno, cualquiera de tales cadenas puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes. De manera adecuada, tales cadenas están sin sustituir, monosustituidas o disustituidas. Típicamente, tales cadenas están sin sustituir o monosustituidas. En una realización, tales cadenas están sin sustituir. En otra realización, tales cadenas están monosustituidas. En una realización adicional, tales cadenas están disustituidas.

Los ejemplos de sustituyentes típicos en la cadena de alqueno que puede estar presente en un compuesto de acuerdo con la invención incluyen halógeno, trifluorometilo, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, trifluorometoxi, amino,

alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆ y dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆).

Los ejemplos de sustituyentes adecuados en la cadena de alquileo que pueden estar presentes en un compuesto de acuerdo con la invención incluyen halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ y amino.

5 Los ejemplos específicos de sustituyentes adecuados en la cadena de alquileo que pueden estar presentes en un compuesto de acuerdo con la invención incluyen flúor, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi y amino.

10 Los valores típicos de E incluyen -N(R⁴)-, -CH₂-, -CH(CH₃)- y -CH(CH₂CH₃)-; En una primera realización, E representa -N(R⁴)-.

En una segunda realización, E representa -CH₂-.

15 En una tercera realización, E representa -CH(CH₃)-. En un aspecto particular de esa realización, el engarce -CH(CH₃)- representado por E está en la configuración estereoquímica (S).

En una cuarta realización, E representa -CH(CH₂CH₃)-.

20 Los valores particulares de Q incluyen -CH₂-, -CH₂O-, -CH₂S- y -CH₂OCH₂-. En una primera realización, Q representa -CH₂-. En una segunda realización, Q representa -CH₂O-. En una tercera realización, Q representa -CH₂S-. En una cuarta realización, Q representa -CH₂OCH₂-.

En una realización, Z representa hidrógeno.

25 En otra realización, Z es distinto de hidrógeno.

Los valores típicos de Z incluyen hidrógeno, flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxociclohexilo, fenilo, bromofenilo, cianofenilo, nitrofenilo, metoxifenilo, difluorometoxifenilo, trifluorometoxifenilo, metilendioxfenilo, metilsulfonilfenilo, dimetilaminofenilo, acetilaminofenilo, metilsulfonilaminofenilo, carboxifenilo, aminocarbonilfenilo, metilaminocarbonilfenilo, dimetilaminocarbonilfenilo, aminocarbonilaminofenilo, tetrahidrofuranilo, oxopirrolidinilo, dimetilaminopirrolidinilo, *terc*-butoxicarbonilpirrolidinilo, indolinilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, etilpiperidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperidinilo, aminocarbonilpiperidinilo, 2-oxo-3,4-dihidroquinolinilo, morfolinilo, azocanilo, oxotiazolinilo, furilo, hidroximetilfurilo, tienilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, benzoxazolilo, metilisoxazolilo, dimetil-isoxazolilo, metiltiazolilo, aminotiazolilo, benzotiazolilo, metilbenzotiazolilo, aminobenzotiazolilo, imidazolilo, metilimidazolilo, metilbenzimidazolilo, dimetil[1,2,4]triazolo[1,5- α]pirimidinilo, dimetilaminoetil-tetrazolilo, piridinilo, fluoropiridinilo, cloropiridinilo, cianopiridinilo, metilpiridinilo, (ciano)-(metil)piridinilo, trifluorometilpiridinilo, oxopiridinilo, metoxipiridinilo, dimetilaminometilpiridinilo, acetilaminopiridinilo, carboxipiridinilo, metoxicarbonilpiridinilo, aminocarbonilpiridinilo, (aminocarbonil)(fluoro)piridinilo, metilaminocarbonilpiridinilo, dimetilaminocarbonilpiridinilo, hidrazinocarbonilpiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, (metil)(oxo)ftalazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxopirrolidinilfenilo, dioxopirrolidinilfenilo, (hidroxilo)(oxo)pirrolidinilfenilo, (amino)(oxo)pirrolidinilfenilo, (oxo)oxazolidinilfenilo, oxoimidazolidinilfenilo, imidazolilfenilo, metiltiazolilfenilo, formiltiazolilfenilo, imidazolilfenilo, tetrazolilfenilo, fenilpirrolidinilo, hidroxifenilpiperazinilo, (metil)(fenil)-pirazolilo, oxoimidazolidinilpiridinilo, hidroxifeniltiazolilo, morfoliniltetrazolilo, oxopirrolidinilpiridinilo, (oxo)oxazolidinilpiridinilo, oxoimidazolidinilpiridinilo, piridiniltiazolilo, piridiniltetrazolilo y morfolinilcarbonilfenilo. Los valores adicionales incluyen difluorometilo, aminocarbonilaminometilo, difluorofenilo, clorofenilo, metilfenilo, dimetilfenilo, dimetoxifenilo, (metiltio)fenilo, metilsulfonilfenilo, (bromo)(metilsulfonil)fenilo, (metil)(metilsulfonil)fenilo, cianometilaminocarbonilfenilo, trioxodihidrobenzotienilo, pirrolidinilo, metilpirrolidinilo, oxodihidroisoindolinilo, oxopiperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, aminosulfonilpirazolilo, ciclopropilureidotiazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5- α]pirimidinilo, hidroxipiridinilo, dimetilaminopiridinilo, *N*-acetil-*N*-metilaminopiridinilo, *N*-metil-*N*-(metilsulfonil)aminopiridinilo, piridazinilo, oxopirimidinilo, (amino)(dimetil)-pirimidinilo, (oxo)(tio)triazinilo, piridinilpiperazinilo, pirimidinilpiperazinilo, oxopirrolidiniltiazolilo, oxoazetidilpiridinilo, (metil)(oxo)pirrolidinilpiridinilo, (hidroxilo)(oxo)pirrolidinilpiridinilo, (hidroximetil)(oxo)pirrolidinilpiridinilo, (amino)(oxo)pirrolidinilpiridinilo, dioxoisotiazolidinilpiridinilo, oxopiperidinilpiridinilo, (metil)(oxo)piperazinilpiridinilo, oxomorfolinilpiridinilo, oxo-6-azabicyclo[3,2,0]heptanilpiridinilo, oxo-2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilpiridinilo y etoxitiazolilpiridinilo.

Los valores particulares de Z incluyen hidrógeno, metilo, metilsulfonilfenilo, piridinilo, oxopirrolidinilfenilo, (hidroxilo)(oxo)pirrolidinilfenilo y (oxo)oxazolidinilfenilo. En una primera realización, Z representa hidrógeno. En una segunda realización, Z representa metilo. En una tercera realización, Z representa metilsulfonilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(metilsulfonil)fenilo. En una cuarta realización, Z representa piridinilo. En un aspecto de esa realización, Z representa piridin-4-ilo. En una quinta realización, Z representa oxopirrolidinilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilo. En una sexta realización, Z representa (hidroxilo)(oxo)pirrolidinilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(3-hidroxilo-2-oxopirrolidin-1-il)fenilo. En otro aspecto de esa realización, Z representa 3-(4-hidroxilo-2-oxopirrolidin-1-il)fenilo. En una séptima realización, Z representa (oxo)oxazolidinilfenilo. En un aspecto de esa realización, Z representa 3-(2-oxo-oxazolidinil-3-il)fenilo.

De manera adecuada, R⁴ representa hidrógeno o metilo.

En una primera realización, R⁴ representa hidrógeno. En una segunda realización, R⁴ representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

5 R¹² representa hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo o metilo;
 R¹⁵ y R¹⁶ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), arilamino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆,
 10 cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, heterocicloalquilcarbonilo C₃₋₆, carboxi, alcoxycarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfinilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆).

15 En una primera realización, R¹² representa hidrógeno. En una segunda realización, R¹² representa flúor o cloro. En un aspecto de esa realización, R¹² representa flúor. En otro aspecto de esa realización, R¹² representa cloro. En una tercera realización, R¹² representa trifluorometilo. En una cuarta realización, R¹² representa metilo sin sustituir. Los valores adecuados de R¹² incluyen hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo y metilo.

20 Típicamente, R¹⁵ y R¹⁶ pueden representar independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, metilo, isopropilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilsulfinilo, metilsulfonilo, amino, metilamino, *terc*-butilamino, dimetilamino, fenilamino, acetilamino, metilsulfonilamino, formilo, acetilo, ciclopropilcarbonilo, azetidilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, carboxi, metoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminosulfinilo, metilaminosulfonilo y dimetilaminosulfonilo.

25 Los valores típicos de R¹⁵ incluyen hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi y trifluorometoxi.

30 En una primera realización, R¹⁵ representa hidrógeno. En una segunda realización, R¹⁵ representa halógeno. En un primer aspecto de esa realización, R¹⁵ representa flúor. En un segundo aspecto de esa realización, R¹⁵ representa cloro. En una tercera realización, R¹⁵ representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R¹⁵ representa metilo. En una cuarta realización, R¹⁵ representa trifluorometilo. En una quinta realización, R¹⁵ representa alcoxi C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R¹⁵ representa metoxi. En una sexta realización, R¹⁵ representa difluorometoxi. En una séptima realización, R¹⁵ representa trifluorometoxi.

35 Los valores seleccionados de R¹⁵ incluyen hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

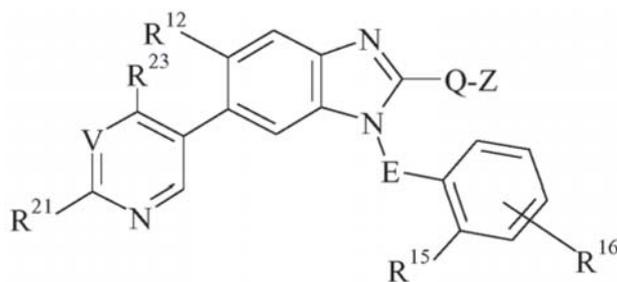
40 Los valores típicos de R¹⁶ incluyen hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, difluorometoxi y amino.

45 En una primera realización, R¹⁶ representa hidrógeno. En una segunda realización, R¹⁶ representa halógeno. En un primer aspecto de esa realización, R¹⁶ representa flúor. En un segundo aspecto de esa realización, R¹⁶ representa cloro. En una tercera realización, R¹⁶ representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R¹⁶ representa metilo. En una cuarta realización, R¹⁶ representa trifluorometilo. En una quinta realización, R¹⁶ representa difluorometoxi. En una séptima realización, R¹⁶ representa amino.

Los valores seleccionados de R¹⁶ incluyen hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, difluorometoxi y amino.

50 En una realización particular, R¹⁶ está unido en la posición para del anillo fenilo en relación al número entero R¹⁵.

Los compuestos de la invención se representan mediante la fórmula (IIB) y *N*-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucuronida de los mismos, y cocrystalos de los mismos:



(IIB)

en la que

- 5 V representa C-R²² o N;
 R²¹ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, alcoxi C₁₋₆alquilo (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), hidroxialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), [alcoxi (C₁₋₆)](hidroxialquilamino (C₁₋₆)), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, [alquiltio (C₁₋₆)](hidroxialquilamino (C₁₋₆)), dialquilamino (C₁₋₆)alquilamino (C₁₋₆), N-[dialquilamino (C₁₋₆)alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, hidroxialquil (C₁₋₆)cicloalquilamino (C₃₋₇), (hidroxial) [cicloalquil (C₃₋₇)alquil (C₁₋₆)]amino, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), oxoheterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroarilamino (C₁₋₆), heteroaril-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroaril (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilcarbonil (C₂₋₆)]amino, bis[alquenilcarbonil (C₃₋₆)]amino, N-[carboxialquil (C₁₋₆)]-N-[alquil (C₁₋₆)]amino, alcoxycarbonilamino C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆-alquilamino (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcoxycarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, hidroxialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminocarbonilalquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆); o R²¹ representa cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), cicloalquenilo (C₄₋₇), bicicloalquilo (C₄₋₉), heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquenilo (C₃₋₇), heterobicicloalquilo (C₄₋₉) o espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre cianoalquilo (C₁₋₆), trifluoroetilo, hidroxilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxycarbonilo C₂₋₆, alcoxycarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), halógeno, alquilo C₁₋₆, difluoroetilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆alquilo (C₁₋₆), amino, dialquilamino (C₁₋₆), carboxi y aminocarbonilo;
 R²² representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;
 R²³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y
 E, Q, Z, R¹², R¹⁵ y R¹⁶ son como se han definido anteriormente.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (IIB) como se ha representado anteriormente o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un cocrystal del mismo, en la que
 R²¹ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), hidroxialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), [alcoxi (C₁₋₆)](hidroxialquilamino (C₁₋₆)), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, [alquiltio (C₁₋₆)](hidroxialquilamino (C₁₋₆)), dialquilamino (C₁₋₆)alquilamino (C₁₋₆), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alcoxycarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcoxycarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminocarbonilalquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆); o R²¹ representa cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), cicloalquenilo (C₄₋₇), heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalquenilo (C₃₋₇), heterobicicloalquilo (C₄₋₉) o espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
 R¹² representa hidrógeno; y
 E, Q, Z, V, R¹⁵, R¹⁶ y R²³ son como se han definido anteriormente.
- 35
- 40
- 45 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (IIB) como se ha representado anteriormente o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la que
 V representa CH o N;
 R²¹ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), hidroxialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), [alcoxi (C₁₋₆)](hidroxialquilamino (C₁₋₆)), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alcoxycarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcoxycarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminocarbonilalquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆); o R²¹ representa cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), cicloalquenilo (C₄₋₇), heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalquenilo (C₃₋₇), heterobicicloalquilo (C₄₋₉) o espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente
- 50

sustituido con uno o más sustituyentes;
 cada uno de R¹² y R²³ representa hidrógeno; y
 E, Q, Z, R¹⁵ y R¹⁶ son como se han definido anteriormente.

5 En una realización, V representa C-R²². En otra realización, V representa N.

De manera adecuada, R²¹ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, amino, dialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]-amino, carboxi o aminocarbonilalquilo (C₁₋₆); o R²¹ representa cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalquilo (C₃₋₇) o espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, R²¹ puede representar alcoxi C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, hidroxilo-alquilamino (C₁₋₆), [alcoxi (C₁₋₆)](hidroxilo)alquilamino (C₁₋₆), [alquiltio (C₁₋₆)](hidroxilo)alquilamino (C₁₋₆), dialquilamino (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), N-[dialquilamino (C₁₋₆)]alquil (C₁₋₆)-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, hidroxialquil (C₁₋₆)-cicloalquilamino (C₃₋₇), (hidroxilo)[cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)]amino, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), oxoheterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroarilamino (C₁₋₆), heteroaril-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroaril (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilcarbonil (C₂₋₆)]amino, bis[alquenoilcarbonil (C₃₋₆)]amino, N-[carboxialquil (C₁₋₆)]-N-[alquil (C₁₋₆)]amino, alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilamino (C₁₋₆), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, hidroxialquilaminocarbonilo (C₁₋₆) o dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆); o R²¹ puede representar cicloalqueno (C₄₋₇), bicicloalquilo (C₄₋₉), heterobicicloalquilo (C₄₋₉) o heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Típicamente, R²¹ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alqueno C₂₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, trifluoroetoxi, amino, dialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino o carboxi; o R²¹ representa heterocicloalquilo (C₃₋₇) o espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Donde R²¹ representa un grupo cicloalquilo (C₃₋₇) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Donde R²¹ representa un grupo cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Donde R²¹ representa un grupo cicloalqueno (C₄₋₇) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Donde R²¹ representa un grupo bicicloalquilo (C₄₋₉) opcionalmente sustituido, un valor típico es biciclo[3,1,0]hexanilo, grupo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Donde R²¹ representa un grupo heterocicloalquilo (C₃₋₇) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, isotiazolidino, imidazolidino, tetrahidropirranilo, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino y diazepamilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Donde R²¹ representa un grupo heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen azetidilmetilo, piperazilmetilo, morfolinilmetilo y tiomorfolinilmetilo, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Donde R²¹ representa un grupo heterocicloalqueno (C₃₋₇) opcionalmente sustituido, un valor típico es 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido.

Donde R²¹ representa un grupo heterobicicloalquilo (C₄₋₉) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen quinuclidino, 5-aza-2-oxabicyclo[2,2,1]heptano, 3-azabicyclo-[3,1,0]hexano, 3-azabicyclo[4,1,0]heptano, 5-aza-2-oxabicyclo[2,2,2]octano, 3-azabicyclo[3,2,1]octano, 8-azabicyclo[3,2,1]octano, 3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano y 3,9-diazabicyclo[4,2,1]nonano, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Donde R²¹ representa un grupo espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉) opcionalmente sustituido, los valores típicos incluyen 5-azaespiro[2,4]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octano, 2-oxa-6-azaespiro[3,5]nonano, 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonano y 7-oxa-2-azaespiro[3,5]nonano, cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos seleccionados de sustituyentes opcionales en R²¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados

independientemente entre cianoalquilo (C₁₋₆), trifluoroetilo, hidroxilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi-alquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆ y alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆). Los ejemplos adicionales incluyen halógeno, alquilo C₁₋₆, difluoroetilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), amino, dialquilamino (C₁₋₆), carboxi y aminocarbonilo.

5 Los ejemplos de sustituyentes particulares en R²¹ incluyen cianoetilo, trifluoroetilo, hidroxilo, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, oxo, acetilo, carboximetilo, carboxietilo, *terc*-butoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilo y etoxicarboniletilo. Los ejemplos adicionales incluyen flúor, metilo, difluoroetilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metoxi, metoximetilo, amino, dimetilamino, carboxi, metoxicarbonilo y aminocarbonilo.

10 De manera adecuada, R²¹ representa hidrógeno, flúor, ciano, metilo, etilo, trifluorometilo, etenilo, hidroxilo, hidroxietilo, hidroxiiisopropilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, amino, dimetilamino, metoxietilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino, carboxi, aminocarbonilmetilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, pirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, acetilpiperidinilo, metilsulfonilpiperidinilo, piperazinilo, cianoetilpiperazinilo, trifluoroetilpiperazinilo, metilsulfonilpiperazinilo, metilsulfoniletilpiperazinilo, oxopiperazinilo, acetilpiperazinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilo, carboximetilpiperazinilo, carboxietilpiperazinilo, etoxicarbonilmetilpiperazinilo, etoxicarboniletilpiperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxotiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, oxodiazepanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,5]nonanilo o 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonanilo. Adicionalmente, R²¹ puede representar isopropilo, isobutilo, metoximetilo, metoxietilo, metilsulfonilo, etilamino, hidroxietilamino, hidroxipropilamino, (hidroxil)(metil)propilamino, (hidroxil)(metoxil)(metil)propilamino, (hidroxil)(metiltio)butilamino, dimetilaminoetilamino, (dimetilamino)(metil)propilamino, *N*-(dimetilaminoetil)-*N*-(hidroxietil)amino, hidroximetilciclopentilamino, hidroxiciclobutilmetilamino, (ciclopropil)(hidroxil)propilamino, morfoliniletilamino, oxopirrolidinilmetilamino, etiloxadiazolilamino, metiltiadiazolilamino, tiazolilmetilamino, tiazoliletalilamino, pirimidinilmetilamino, metilpirazolilmetilamino, acetilamino, *N*-acetil-*N*-metilamino, bis(etencilcarbonil)amino, *N*-(carboximetil)-*N*-metilamino, *N*-(carboxietil)-*N*-metilamino, metoxicarboniletalilamino, *N*-metil-*N*-(metilsulfonil)amino, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, ciclopropilo, hidroxiciclobutilo, ciclopentilo, carboxiciclohexilo, carboxiciclohexenilo, carboxibiciclo[3,1,0]hexanilo, hidroxioxetanilo, hidroxiazetidino, hidroximetilazetidino, (*terc*-butoxicarbonil)(hidroxil)azetidino, tetrahidrofuranilo, hidroximetilpirrolidinilo, metoximetilpirrolidinilo, oxopirrolidinilo, (metil)(oxo)pirrolidinilo, dimetilaminopirrolidinilo, dioxoisotiazolidinilo, oxoimidazolidinilo, hidroxitetrahidropirranilo, hidroxipiperidinilo, hidroximetilpiperidinilo, metoxipiperidinilo, oxopiperidinilo, carboxipiperidinilo, (carboxil)(metil)piperidinilo, (amino)(carboxil)piperidinilo, (etoxicarbonil)(metil)piperidinilo, aminocarbonilpiperidinilo, difluoroetilpiperazinilo, hidroxietilpiperazinilo, (metil)(oxo)piperazinilo, metilmorfolinilo, oxomorfolinilo, hidroximetilazetidinoilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, metilpiperazinilcarbonilo, morfolinilmetilo, morfolinilcarbonilo, tiomorfolinilcarbonilo, dioxotiomorfolinilcarbonilo, carboxi-3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, metoxicarbonil-3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, carboxi-3-azabicyclo[4,1,0]heptanilo, carboxi-3-azabicyclo-[3,2,1]octanilo, difluoro-5-azaespiro[2,4]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo o 7-oxa-2-azaespiro[3,5]nonanilo.

40 Típicamente, R²¹ representa hidrógeno, flúor, ciano, metilo, trifluorometilo, etenilo, hidroxilo, metoxi, isopropoxi, trifluoroetoxi, amino, dimetilamino, metoxietilamino, *N*-(hidroxietil)-*N*-(metil)amino, carboxi, pirrolidinilo, hidroxipirrolidinilo, piperidinilo, acetilpiperidinilo, piperazinilo, cianoetilpiperazinilo, trifluoroetilpiperazinilo, metilsulfonilpiperazinilo, metilsulfoniletilpiperazinilo, oxopiperazinilo, acetilpiperazinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperazinilo, carboximetilpiperazinilo, carboxietilpiperazinilo, etoxicarbonilmetilpiperazinilo, etoxicarboniletalilpiperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxotiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, oxodiazepanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,5]nonanilo o 2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonanilo.

En una realización particular, R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆). En un aspecto de esa realización, R²¹ representa hidroxiiisopropilo, especialmente 2-hidroxiprop-2-ilo.

50 En general, R²² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

De manera adecuada, R²² representa hidrógeno, cloro o metilo.

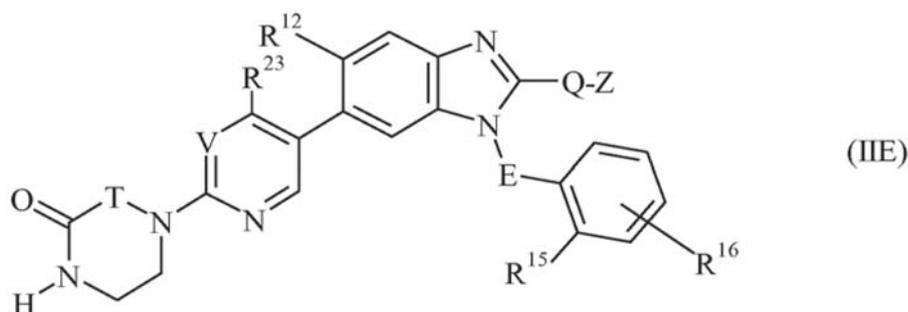
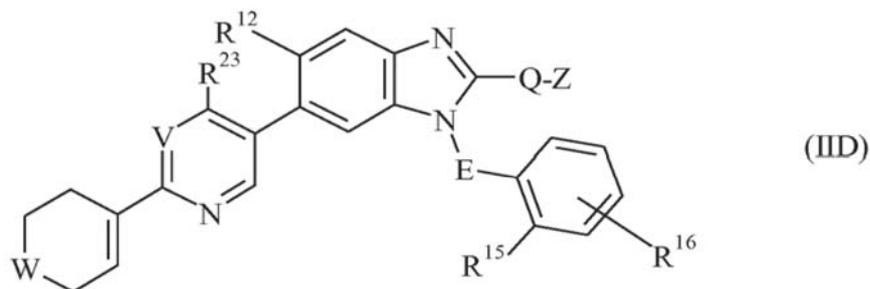
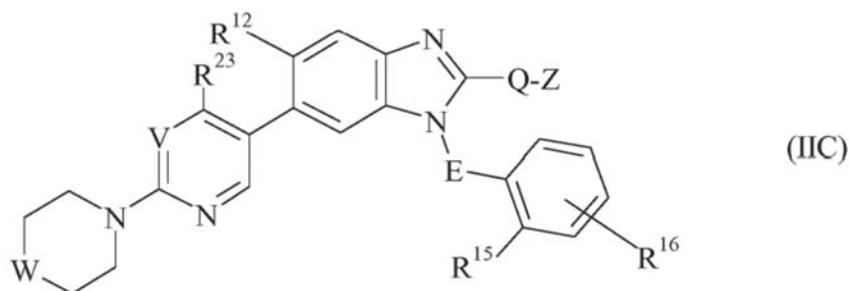
Típicamente, R²² representa hidrógeno o metilo.

55 En una realización, R²² representa hidrógeno. En otra realización, R²² representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo. En una realización adicional, R²² representa halógeno, especialmente cloro.

Típicamente, R²³ representa hidrógeno o metilo.

60 En una realización, R²³ representa hidrógeno. En otra realización, R²³ representa alquilo C₁₋₆, especialmente metilo.

65 Algunos subgrupos particulares de los compuestos de la fórmula (IIB) anterior se representan mediante los compuestos de fórmula (IIC), (IID) y (IIE) y *N*-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucuronida de los mismos y cocrystalos de los mismos:



5

en la que

T representa $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;10 W representa O, S, S(O), S(O)₂, N(R³¹) o C(R³²)(R³³);R³¹ representa hidrógeno, hidroxialquilo (C₁₋₆), cianoalquilo (C₁₋₆), difluoroetilo, trifluoroetilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆ o alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆);15 R³² representa alcoxi C₁₋₆, carboxi, alcoxicarbonilo C₂₋₆ o aminocarbonilo;R³³ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o amino; yV, E, Q, Z, R¹², R¹⁵, R¹⁶, y R²³ son como se han definido anteriormente.En una primera realización, T representa $-\text{CH}_2-$. En una segunda realización, T representa $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.20 Típicamente, W representa O, S, S(O), S(O)₂, N(R³¹) o CF₂;De manera adecuada, W representa O, S, S(O), S(O)₂ o N(R³¹).En una primera realización, W representa O. En una segunda realización, W representa S. En una tercera realización, W representa S(O). En una cuarta realización, W representa S(O)₂. En una quinta realización, W representa N(R³¹). En una sexta realización, W representa C(R³²)(R³³). En un aspecto de la sexta realización, W representa CF₂.

25

De manera adecuada, R³¹ representa hidrógeno, cianoalquilo (C₁₋₆), trifluoroetilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆ o alcoxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆). Adicionalmente, R³¹ puede representar hidroxialquilo (C₁₋₆) o difluoroetilo.

30

Los valores particulares de R³¹ incluyen hidrógeno, cianoetilo, trifluoroetilo, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, acetilo, carboximetilo, carboxietilo, etoxicarbonilo, *tert*-butoxi-carbonilo, etoxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo. Los valores adicionales incluyen hidroxietilo y difluoroetilo.35 Los valores seleccionados de R³¹ incluyen hidrógeno, cianoetilo, trifluoroetilo, metilsulfonilo, metilsulfoniletilo, acetilo, carboximetilo, carboxietilo, *tert*-butoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilo y etoxicarboniletilo. Los valores adicionales incluyen hidroxietilo y difluoroetilo.

Típicamente, R³² representa carboxi o alcoxicarbonilo C₂₋₆. Adicionalmente, R³² puede representar alcoxi C₁₋₆ o aminocarbonilo.

5 Los valores particulares de R³² incluyen carboxi y etoxicarbonilo. Los valores adicionales incluyen metoxi y aminocarbonilo.

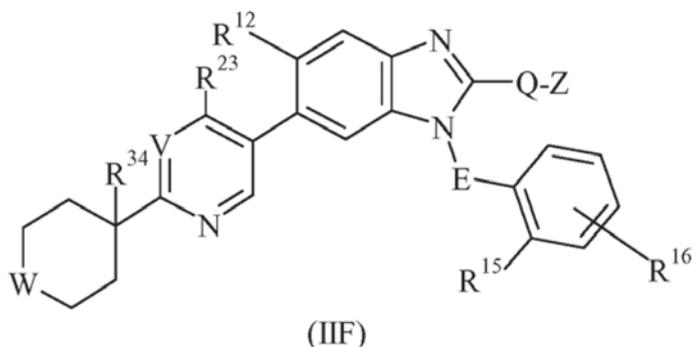
En una realización seleccionada, R³² representa carboxi.

10 En general, R³³ representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆.

De manera adecuada, R³³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

15 En una primera realización, R³³ representa hidrógeno. En una segunda realización, R³³ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R³³ representa flúor. En una tercera realización, R³³ representa alquilo C₁₋₆. En un aspecto de esa realización, R³³ representa metilo. En una cuarta realización, R³³ representa amino.

20 Otro subgrupo de los compuestos de fórmula (IIB) anterior se representa mediante los compuestos de fórmula (IIF) y N-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucuronida de los mismos, y cocrystalos de los mismos:



en la que

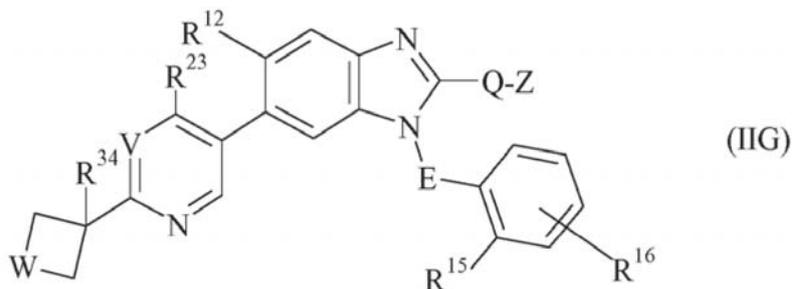
25 R³⁴ representa hidrógeno, halógeno, hidroxí, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino o dialquilamino (C₁₋₆); y E, Q, Z, V, W, R¹², R¹⁵, R¹⁶ y R²³ son como se han definido anteriormente.

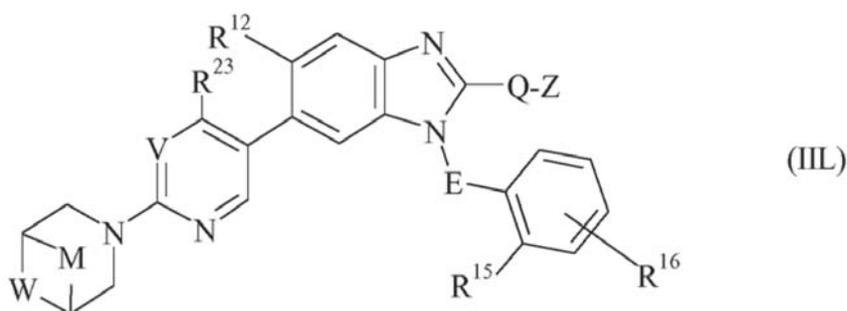
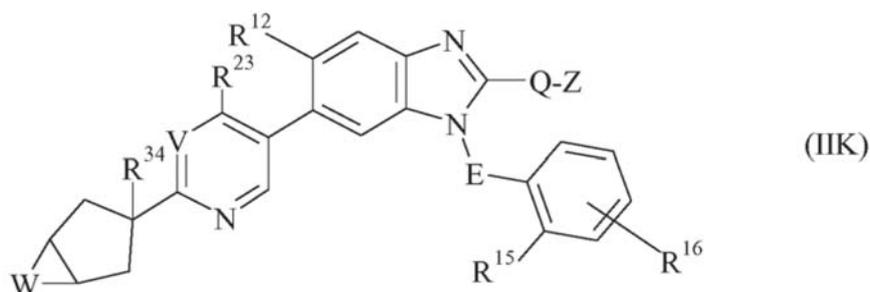
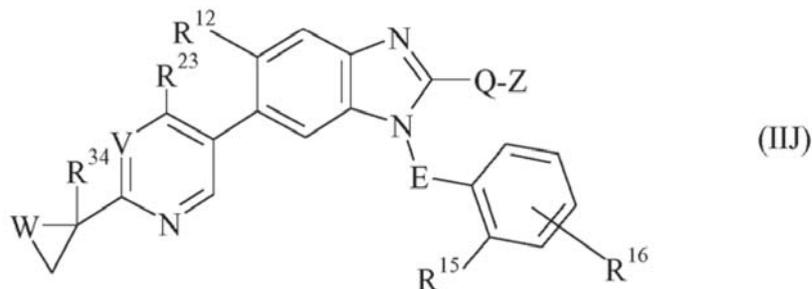
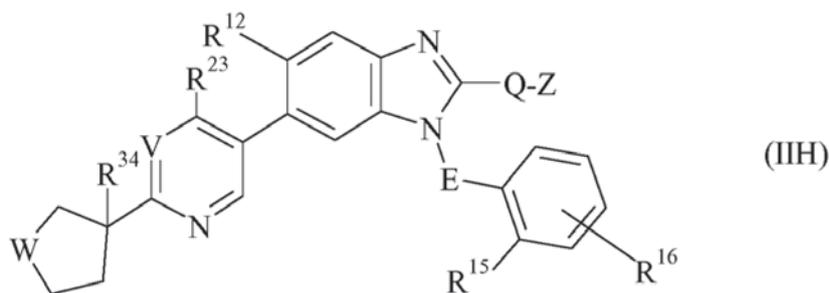
30 En una primera realización, R³⁴ representa hidrógeno. En una segunda realización, R³⁴ representa halógeno. En un aspecto de esa realización, R³⁴ representa flúor. En una tercera realización, R³⁴ representa hidroxí. En una cuarta realización, R³⁴ representa alcoxi C₁₋₆, especialmente metoxi. En una quinta realización, R³⁴ representa alquilsulfonilo C₁₋₆, especialmente metilsulfonilo. En una sexta realización, R³⁴ representa amino. En una séptima realización, R³⁴ representa dialquilamino (C₁₋₆), especialmente dimetilamino.

35 Los valores seleccionados de R³⁴ incluyen hidrógeno, flúor, hidroxí, metoxi, metilsulfonilo, amino y dimetilamino.

De manera adecuada, R³⁴ representa hidrógeno o hidroxí.

40 Algunos subgrupos adicionales de los compuestos de fórmula (IIB) anterior se representan mediante los compuestos de fórmula (IIG), (IIH), (IIJ), (IIK) y (IIL) y N-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y derivados de glucuronida de los mismos, y cocrystalos de los mismos:





en la que

-M- representa -CH₂- o -CH₂CH₂-; y
E, Q, Z, V, W, R¹², R¹⁵, R¹⁶, R²³ y R³⁴ son como se han definido anteriormente.

En una realización, -M- representa -CH₂-. En otra realización, -M- representa -CH₂CH₂-.

Los nuevos compuestos específicos de acuerdo con la presente invención incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los Ejemplos adjuntos 25, 27, 28, 33, 37, 38, 54, 56, 57, 59 a 62, 64 a 72, 74, 78, 81, 83, 85 a 98, 100, 102, 104, 106, 109 a 112, 222, 224 a 226, 228 a 236, 238 a 241, 324, 326, 345, 364, 365, 367, 381, 389, 390, 392, 401, 403 a 405, 412, 414, 415, 417, 418, 420, 424, 432, 437 a 439, 443, 445, 447, 449, 450, 452, 455 a 459, 461, 462, 464, 465, 467, 468, 471, 474, 475, 478, 479, 480, 482 a 485, 490 a 498, 500 a 518, 524, 525, 528, 532 a 557, 561 a 565, 567 a 570, 573 a 576, 580, 582, 589, 591, 592, 595, 596, 599 a 601, 603, 608, 610, 612, 620, 622, 623, 627, 630 a 636, 638, 641, 642, 645, 647, 648, 675, 715 a 741, 758, 779, 780, 783 a 787, 789, 790, 795, 797, 799, 801 a 826, 834 a 840, 843, 845 a 847, 849 a 852, 854 a 856, 858 a 867, 883 a 920, 997, 1007 a 1010, 1028, 1029, 1032, 1033, 1035, 1036, 1051, 1052, 1056, 1059 a 1072, 1074, 1083, 1084, 1100 y 1101, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, y cocrisales de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son beneficiosos en el tratamiento y/o la prevención de

diversas afecciones humanas. Estas incluyen trastornos autoinmunitarios e inflamatorios; trastornos neurológicos y neurodegenerativos; trastornos del dolor y nociceptivos; trastornos cardiovasculares; trastornos metabólicos; trastornos oculares; y trastornos oncológicos.

5 Los trastornos inflamatorios y autoinmunitarios incluyen trastornos autoinmunitarios sistémicos, trastornos autoinmunitarios endocrinos y trastornos autoinmunitarios específicos de un órgano. Los trastornos autoinmunitarios sistémicos incluyen lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis, artropatía psoriásica, vasculitis, polimiositis, esclerodermia, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, artritis inflamatoria no específica, artritis inflamatoria juvenil, artritis idiopática juvenil (incluyendo las formas

10 oligoarticulares y poliarticulares de la misma), anemia de enfermedad crónica (ACD), enfermedad de Still (de aparición juvenil y/o del adulto), enfermedad de Behçet y síndrome de Sjögren. Los trastornos endocrinos autoinmunitarios incluyen tiroiditis. Los trastornos autoinmunitarios específicos de un órgano incluyen enfermedad de Addison, anemia hemolítica o perniciosa, lesión renal aguda (AKI; incluyendo AKI inducida por cisplatino), nefropatía diabética (DN), uropatía obstructiva (incluyendo uropatía obstructiva inducida por cisplatino), glomerulonefritis

15 (incluyendo síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis mediada por complejo inmunitario y glomerulonefritis asociada con anticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA)), nefritis lúpica (LN), nefropatía de cambios mínimos, enfermedad de Graves, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis indeterminada y reservoritis), pénfigo, dermatitis atópica, hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, neumonitis autoinmunitaria, carditis autoinmunitaria, miastenia

20 grave, infertilidad espontánea, osteoporosis, osteopenia, enfermedad erosiva del hueso, condritis, degeneración y/o destrucción del cartílago, trastornos fibrosantes (incluyendo diversas formas de fibrosis hepática y pulmonar), asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria, septicemia, fiebre, distrofia muscular (incluyendo distrofia muscular de Duchenne) y rechazo de trasplantes de órganos (incluyendo rechazo de aloinjerto de riñón).

25 Los trastornos neurológicos y neurodegenerativos incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, isquemia, ictus, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, traumatismo encefálico, convulsiones y epilepsia.

30 Los trastornos cardiovasculares incluyen trombosis, hipertrofia cardíaca, hipertensión, contractilidad irregular del corazón (por ejemplo, durante la insuficiencia cardíaca) y trastornos sexuales (incluyendo disfunción eréctil y disfunción sexual femenina). También pueden ser útiles los moduladores de la función del TNF α en el tratamiento y/o la prevención del infarto de miocardio (véase J.J. Wu et al., JAMA, 2013, 309, 2043-2044).

35 Los trastornos metabólicos incluyen diabetes (incluyendo diabetes mellitus insulino dependiente y diabetes juvenil), dislipidemia y síndrome metabólico.

Los trastornos oculares incluyen retinopatía (incluyendo retinopatía diabética, retinopatía proliferativa, retinopatía no proliferativa y retinopatía del prematuro), edema macular (incluyendo edema macular diabético), degeneración

40 macular asociada a la edad (ARMD), vascularización (incluyendo vascularización y neovascularización corneal), oclusión de la vena retinal y diversas formas de uveítis y queratitis.

Los trastornos oncológicos, que pueden ser agudos o crónicos, incluyen trastornos proliferativos, especialmente

45 cáncer y complicaciones relacionadas con el cáncer (incluyendo complicaciones esqueléticas, caquexia y anemia). Las categorías particulares de cáncer incluyen neoplasias malignas hematológicas (incluyendo leucemia y linfoma) y neoplasias malignas no hematológicas (incluyendo cáncer de tumor sólido, sarcoma, meningioma, glioblastoma multiforme, neuroblastoma, melanoma, carcinoma gástrico y carcinoma de células renales). La leucemia crónica puede ser mieloide o linfoide. Las variedades de leucemia incluyen leucemia linfoblástica de linfocitos T, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfocítica/linfoide crónica (CLL), tricoleucemia, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico, leucemia neutrófila crónica, leucemia linfoblástica de linfocitos T aguda, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células

50 del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica y eritroleucemia. Las variedades de linfoma incluyen linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma MALT1 y linfoma de la zona

55 marginal. Las variedades de neoplasias malignas no hematológicas incluyen cáncer de próstata, pulmón, mama, recto, colon, nódulo linfático, vejiga, riñón, páncreas, hígado, ovario, útero, cuello del útero, cerebro, piel, hueso, estómago y músculo. También pueden usarse moduladores de la función de TNF α para aumentar la seguridad del potente efecto anticáncer del TNF (véase F.V. Hauwermeiren et al., J. Clin. Invest., 2013, 123, 2590-2603).

60 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención como se ha descrito anteriormente o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

65 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden adoptar una forma adecuada para administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica, oftálmica o rectal o una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación.

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de, por ejemplo, comprimidos, pastillas para chupar o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metil celulosa); cargas (por ejemplo, celulosa microcristalina, o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse por medios bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden adoptar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones o pueden presentarse en forma de un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos o conservantes. Las preparaciones también pueden contener sales tamponadoras, agentes aromatizantes, agentes colorantes o agentes edulcorantes, según sea adecuado.

Las preparaciones para administración oral pueden formularse de manera adecuada para proporcionar una liberación controlada del principio activo.

Para administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de forma convencional.

Los compuestos de fórmula (I) pueden formularse para administración parenteral por inyección, por ejemplo, por inyección embolada o infusión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en ampollas de vidrio o recipientes multidosis, por ejemplo, viales de vidrio. Las composiciones para inyección pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden comprender agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes, conservantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede encontrarse en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril despirogenada, antes de su uso.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos de fórmula (I) también pueden formularse en forma de una preparación en depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implante o mediante inyección intramuscular.

Para administración nasal o administración por inhalación, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden suministrarse de manera convencional en forma de una presentación en pulverizador de aerosol para envases a presión o un nebulizador, usando un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, fluorotriclorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas o mezcla de gases adecuada.

Si se desea, las composiciones pueden presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen el principio activo. El paquete o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones de administración.

Para administración tópica, los compuestos útiles en la presente invención pueden formularse de manera conveniente en una pomada adecuada que contiene el principio activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Algunos vehículos concretos incluyen, por ejemplo, aceite mineral, vaselina líquida, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, los compuestos útiles en la presente invención pueden formularse en una loción adecuada que contiene el principio activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Algunos vehículos concretos incluyen, por ejemplo, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, ésteres cetílicos de cera, alcohol cetarílico, alcohol bencílico, 2-octildodecanol y agua.

Para administración oftálmica, los compuestos útiles en la presente invención pueden formularse de manera conveniente en forma de suspensiones micronizadas en suero salino isotónico estéril con el pH ajustado, ya sea con o sin un conservante, tal como un agente bactericida o fungicida, por ejemplo, nitrato fenilmercurio, cloruro de benzalconio o acetato de clorhexidina. Como alternativa, para administración oftálmica, los compuestos pueden formularse en una pomada, tal como vaselina.

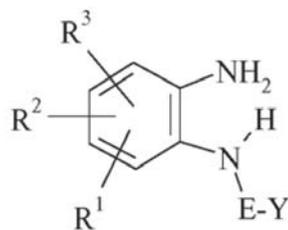
Para administración rectal, los compuestos útiles en la presente invención pueden formularse de manera conveniente en forma de supositorios. Estos pueden prepararse mezclando el principio activo con un excipiente no irritante adecuado, que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal, de tal forma que se derretirá en el recto para liberar el principio activo. Dichos materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

La cantidad de un compuesto útil en la invención necesaria para la profilaxis o el tratamiento de una afección concreta variará dependiendo del compuesto elegido y del estado del paciente al que se vaya a tratar. En general, sin embargo, las dosis diarias pueden variar de aproximadamente 10 ng/kg a 1000 mg/kg, típicamente de 100 ng/kg a 100 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal, para administración oral o bucal, de aproximadamente 10 ng/kg a 50 mg/kg de peso corporal para administración parenteral y de

aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg para administración nasal o administración nasal o administración por inhalación o insuflación.

- 5 Si se desea, puede administrarse un compuesto de acuerdo con la presente invención junto con otro agente farmacéuticamente activo, por ejemplo, una molécula antiinflamatoria, tal como metotrexato o prednisolona.

Los compuestos de fórmula (I), incluyendo compuestos de la fórmula (IIB) anterior, pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Z-Q-CO₂H o una sal carboxilato del mismo (por ejemplo, una sal carboxilato con un metal alcalino, tal como litio, sodio o potasio) con un compuesto de fórmula (III):



(III)

en la que E, Q, Y, Z, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente.

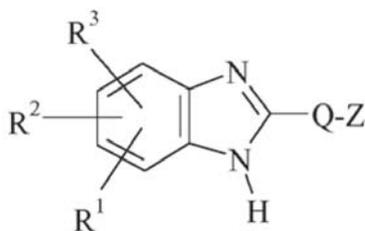
15 La reacción puede realizarse ventajosamente en presencia de un reactivo de acoplamiento de péptidos, tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), opcionalmente en presencia de una base adecuada, por ejemplo una base orgánica, tal como N,N-diisopropiletilamina. La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente o elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida o un disolvente clorado, tal como diclorometano. El producto obtenido de este modo se trata adecuadamente con un ácido, idealmente un ácido orgánico, tal como ácido acético, o un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, típicamente a una temperatura elevada.

20 Como alternativa, la reacción puede efectuarse convenientemente en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), típicamente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente clorado, tal como diclorometano, en presencia de una base adecuada, por ejemplo una base orgánica, tal como trietilamina.

30 Como alternativa, la reacción puede efectuarse convenientemente a una temperatura elevada en presencia de un ácido mineral, por ejemplo ácido clorhídrico.

Como alternativa, la reacción puede efectuarse convenientemente a una temperatura elevada en presencia de un alcohol inferior, por ejemplo un alcohol C₁₋₄, tal como metanol.

35 En un procedimiento alternativo, los compuestos de la fórmula (I) anterior, en la que E representa un enlace covalente o una cadena de alqueno C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada, pueden prepararse por un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula L¹-E¹-Y con un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

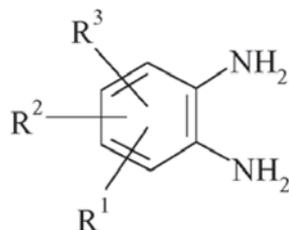
40 en la que Q, Y, Z, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente, E¹ representa un enlace covalente o una cadena de alqueno C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada, y L¹ representa un grupo saliente adecuado.

El grupo saliente L¹ es típicamente un átomo de halógeno, por ejemplo cloro o bromo.

45 La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente o elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida o un disolvente clorado, tal como diclorometano. La reacción puede realizarse en

presencia de una base adecuada, por ejemplo una base inorgánica, tal como carbonato potásico, carbonato de cesio o hidruro sódico.

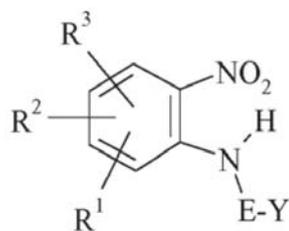
- 5 Los intermedios de la fórmula (IV) anterior pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula Z-Q-CO₂H o una sal carboxilato del mismo (por ejemplo, una sal carboxilato con un metal alcalino, tal como litio, sodio o potasio) con un compuesto de fórmula (V):



(V)

- 10 en la que Q, Z, R¹, R² y R³ son como se ha definido anteriormente; en condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre el compuesto (III) y un compuesto de fórmula Z-Q-CO₂H o una sal carboxilato del mismo.

- 15 Los intermedios de la fórmula (III) anterior pueden prepararse reduciendo un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

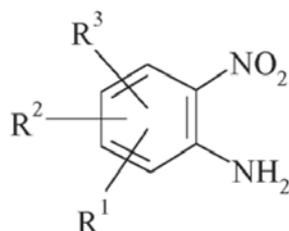
en la que E, Y, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente.

- 20 La transformación se efectúa convenientemente mediante hidrogenación catalítica del compuesto (VI), que típicamente comprende tratar el compuesto (VI) con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como paladio sobre carbono.

- 25 Como alternativa, la reducción del compuesto (VI) puede efectuarse por tratamiento con hierro elemental o cinc, típicamente a una temperatura elevada, en presencia de cloruro de amonio.

Como alternativa, la reducción del compuesto (VI) puede efectuarse por tratamiento con cloruro de estaño (II), típicamente a una temperatura elevada, en presencia de un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico.

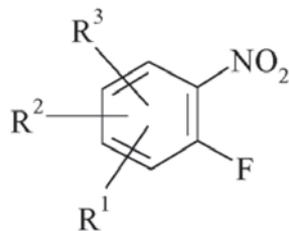
- 30 Los intermedios de fórmula (VI), en la que E representa un enlace covalente o una cadena de alqueno C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula L¹-E¹-Y con un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

- 35 en la que E¹, Y, R¹, R², R³ y L¹ son como se han definido anteriormente; en condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre el compuesto (IV) y un compuesto de fórmula L¹-E¹-Y.

Como alternativa, los intermedios de fórmula (VI), en la que E representa un enlace covalente o una cadena de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula Y-E¹-NH₂ con un compuesto de fórmula (VIII):



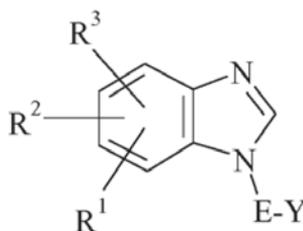
(VIII)

5

en la que E¹, Y, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente.

10 La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente o elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo 1-metil-2-pirrolidinona (NMP), un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano, o un disolvente aprótico dipolar, tal como *N,N*-dimetilformamida. La reacción puede realizarse en presencia de una base adecuada, por ejemplo una base inorgánica, tal como carbonato potásico.

15 En otro procedimiento, los compuestos de la fórmula (I) anterior, en la que Q corresponde a un grupo de fórmula -CH(OH)-Q¹-, pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un aldehído de fórmula OHC-Q¹-Z con un compuesto de fórmula (IX):



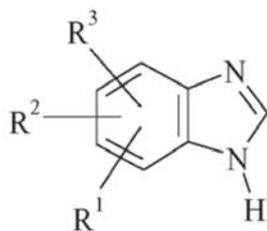
(IX)

20 en la que E, Y, Z, R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente.

La reacción se efectúa convenientemente en presencia de una base fuerte, por ejemplo *n*-butillitio o diisopropilamida de litio (LDA). La reacción se realiza en un disolvente adecuado, por ejemplo un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano.

25

Los intermedios de la fórmula (IX) anterior, en la que E representa un enlace covalente o una cadena de alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, lineal o ramificada, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula L¹-E¹-Y con un compuesto de fórmula (X):



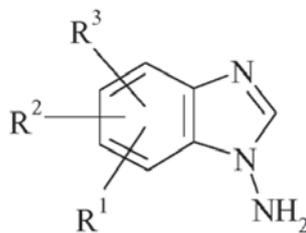
(X)

30

en la que E¹, Y, R¹, R², R³ y L¹ son como se han definido anteriormente; en condiciones análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre el compuesto (IV) y un compuesto de fórmula L¹-E¹-Y.

35 Como alternativa, los intermedios de la fórmula (IX) anterior pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se ha definido anteriormente con ácido fórmico, idealmente a temperatura ambiente.

Los intermedios de la fórmula (IX) anterior, en la que E representa -N(H)- pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula L^2-Y con un compuesto de fórmula (XI):



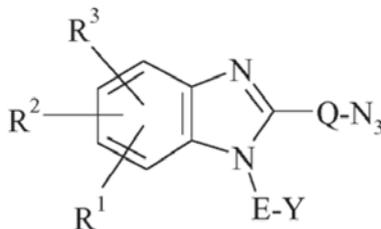
(XI)

5 en la que Y, R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente, y L^2 representa un grupo saliente adecuado; en presencia de un catalizador de metal de transición.

10 El grupo saliente L^2 es típicamente un átomo de halógeno, por ejemplo bromo.

Un catalizador de metal de transición adecuado para su uso en la reacción anterior es tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), en cuyo caso, la reacción se realiza convenientemente en presencia de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, típicamente en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica, tal como carbonato de cesio.

15 En un procedimiento adicional, los compuestos de la fórmula (I) anterior, en la que Z representa un resto 1H[1,2,3]triazol-1-ilo, opcionalmente sustituido en la posición 4, pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula $H-C\equiv C-R^z$ con un compuesto de fórmula (XII):

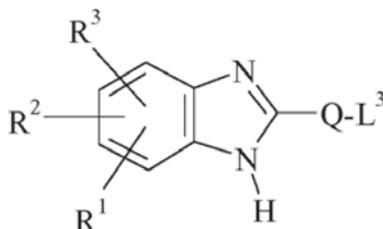


(XII)

25 en la que E, Q, Y, R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente, y R^z representa un sustituyente opcional en Z.

La reacción se realiza convenientemente en presencia de pentahidrato de sulfato de cobre y ascorbato sódico. De manera adecuada, la reacción se realiza a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente de éter cíclico, tal como tetrahidrofurano, típicamente en mezcla con agua.

30 Los intermedios de la fórmula (XII) anterior, en la que E representa un enlace covalente o una cadena de alqueno C_{1-4} opcionalmente sustituido, lineal o ramificada, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIII):



(XIII)

35 en la que Q, R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente, y L^3 representa un grupo saliente adecuado; con azida sódica; seguido de reacción del compuesto resultante con un compuesto de fórmula L^1-E^1-Y en condiciones

análogas a las descritas anteriormente para la reacción entre el compuesto (IV) y un compuesto de fórmula L^1-E^1-Y .

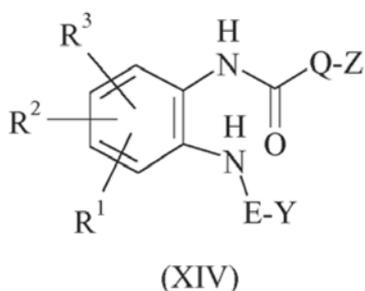
El grupo saliente L^3 es típicamente un átomo de halógeno, por ejemplo cloro.

- 5 La reacción entre el compuesto (XIII) y azida sódica se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo *N,N*-dimetilformamida.

10 Los compuestos de la fórmula (I) anterior, en la que Q representa -S- pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Z-S-Z con un compuesto de fórmula (IX) como se ha definido anteriormente.

15 La reacción se efectúa convenientemente a temperatura ambiente en un disolvente adecuado, por ejemplo *N,N*-dimetilformamida. La reacción puede realizarse en presencia de una base adecuada, por ejemplo una base inorgánica, tal como carbonato potásico.

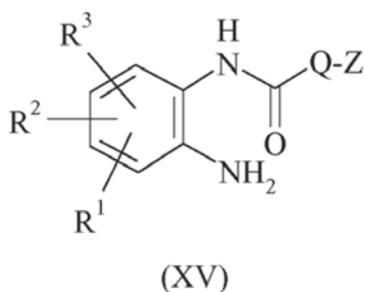
En un procedimiento adicional, los compuestos de la fórmula (I) anterior pueden prepararse mediante un proceso que comprende ciclar un compuesto de fórmula (XIV):



20 en la que E, Q, Y, Z, R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente.

La reacción de ciclación se efectúa convenientemente calentando el compuesto (XIV) en ácido acético.

- 25 Los intermedios de la fórmula (XIV) anterior pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un derivado de aldehído de fórmula $Y-E^2-CHO$ con un compuesto de fórmula (XV):



- 30 en la que Q, Y, Z, R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente, y $-E^2-CH_2-$ corresponde a un grupo E como se ha definido anteriormente; en presencia de un agente reductor.

El agente de reducción para su uso en la reacción anterior es adecuadamente triacetoxiborohidruro sódico o borohidruro sódico.

35 En un procedimiento adicional, los compuestos de la fórmula (I) anterior, en la que -Q-Z representa dimetilamino pueden prepararse mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se ha definido anteriormente con cloruro de (diclorometileno)dimetilamonio.

40 La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente clorado, tal como diclorometano, típicamente en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica, tal como *N,N*-diisopropiletilamina.

45 Como se apreciará, los compuestos de la fórmula (IX) anterior corresponden a compuestos de fórmula (I) en la que Q representa un enlace covalente y Z es hidrógeno.

Cuando no están disponibles en el mercado, los materiales de partida de fórmula (V), (VII), (VIII), (X), (XI), (XIII) y

(XV) pueden prepararse por métodos análogos a los descritos en los Ejemplos adjuntos, o por métodos convencionales bien conocidos de la técnica.

5 Se entenderá que cualquier compuesto de fórmula (I) obtenido inicialmente a partir de cualquiera de los procesos anteriores puede, cuando resulte adecuado, elaborarse posteriormente en un compuesto adicional de fórmula (I) mediante técnicas conocidas de la técnica. A modo de ejemplo, un compuesto de fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo puede alquilarse por tratamiento con el haluro de alquilo adecuado en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico o carbonato de cesio, u óxido de plata. Un compuesto de fórmula (I) en la que -Q-Z representa -CH₂OH puede arilarse en un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con cloruro de tionilo; y (ii) tratamiento del derivado de cloro obtenido de este modo con el hidróxido de heteroarilo o arilo adecuado. Un compuesto de fórmula (I) en la que -Q-Z representa -CH₂OH puede convertirse en el compuesto correspondiente de fórmula (I), en la que Q representa -CH₂S- mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con cloruro de tionilo; y (ii) tratamiento del derivado de cloro obtenido de este modo con un compuesto de fórmula Z-SH, típicamente en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica, tal como carbonato potásico. Un compuesto de fórmula (I) que contiene hidroxilo puede convertirse en el compuesto sustituido con flúor correspondiente por tratamiento con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST). Un compuesto de fórmula (I) que contiene hidroxilo puede convertirse en el compuesto sustituido con difluor correspondiente mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) tratamiento con un agente de oxidación, por ejemplo dióxido de manganeso; y (ii) tratamiento del compuesto que contiene carbonilo obtenido de este modo con DAST.

20 Un compuesto de fórmula (I) en la que -Q-Z representa -CH₂OH puede convertirse en el compuesto correspondiente, en el que -Q-Z representa -CH(OH)Z en un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) oxidación con un agente de oxidación adecuado, por ejemplo peryodinato de Dess-Martin u óxido de manganeso (IV); y (ii) tratamiento del derivado de aldehído obtenido de este modo con un reactivo de Grignard, por ejemplo un compuesto de fórmula Z-MgBr o Z-MgCl.

25 Un compuesto de fórmula (I) en la que -Q-Z representa -CH₂OH puede convertirse en el compuesto correspondiente, en el que -Q-Z representa -CH(OH)CF₃ en un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) oxidación con un agente de oxidación adecuado, por ejemplo peryodinato de Dess-Martin u óxido de manganeso (IV); y (ii) tratamiento del derivado de aldehído obtenido de este modo con (trifluorometil)trimetilsilano y fluoruro de cesio.

30 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H puede alquilarse por tratamiento con el haluro de alquilo adecuado, típicamente a una temperatura elevada en un disolvente orgánico, tal como acetonitrilo, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica, tal como hidruro sódico. Como alternativa, un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H puede alquilarse por tratamiento con el tosilato de alquilo adecuado, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica, tal como hidruro sódico, o una base orgánica, tal como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU).

35 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto N-H puede convertirse en el compuesto correspondiente, en el que el átomo de nitrógeno está sustituido con alquilsulfonilo C₁₋₆, por ejemplo metilsulfonilo, por tratamiento con el haluro de alquilsulfonilo C₁₋₆ adecuado, por ejemplo un cloruro de alquilsulfonilo C₁₋₆, tal como cloruro de metanosulfonilo, típicamente a temperatura ambiente en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica, tal como trietilamina.

40 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto -OH puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto -OSO₂R^a por tratamiento con el haluro de sulfonilo adecuado, por ejemplo un cloruro de sulfonilo de fórmula R^aSO₂Cl, típicamente en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica, tal como trietilamina.

45 Un compuesto de fórmula (I) que contiene el resto -S- puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene el resto -S(O)- por tratamiento con ácido 3-cloroperoxibenzoico. Asimismo, un compuesto de fórmula (I) que contiene el resto -S(O)- puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene el resto -S(O)₂- por tratamiento con ácido 3-cloroperoxibenzoico.

50 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un átomo de nitrógeno aromático puede convertirse en el derivado de N-óxido correspondiente por tratamiento con ácido 3-cloroperoxibenzoico.

55 Un derivado de bromofenilo de fórmula (I) puede convertirse en el derivado de 2-oxopirrolidin-1-ilfenilo o 2-oxooxazolidin-3-ilfenilo opcionalmente sustituido correspondiente por tratamiento con pirrolidin-2-ona u oxazolidin-2-ona, o un análogo adecuadamente sustituido del mismo. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada en presencia de yoduro de cobre (I), *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina y una base inorgánica, tal como carbonato potásico.

60 Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R¹ representa un resto arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por tratamiento con el ácido aril o heteroaril borónico adecuadamente sustituido o un éster cíclico del mismo formado con un diol orgánico, por ejemplo pinacol, 1,3-propanodiol o neopentil glicol. La reacción se efectúa típicamente en

presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) o tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), y una base, por ejemplo una base inorgánica, tal como carbonato sódico o carbonato potásico.

5 Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente, en el que R¹ representa un resto arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) reacción con bis(pinacolato)diboro; y (ii) reacción del compuesto obtenido de este modo con un derivado de bromoarilo o bromoheteroarilo adecuadamente sustituido. La Etapa (i) se efectúa convenientemente en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como [1,1'-bis-

10 (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). La Etapa (ii) se efectúa convenientemente en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) y una base, por ejemplo una base inorgánica, tal como carbonato sódico.

15 Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente, en el que R¹ representa un resto imidazol-1-ilo opcionalmente sustituido por tratamiento con el derivado de imidazol adecuadamente sustituido, típicamente en presencia de acetato de cobre (II) y una base orgánica, tal como *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (TMEDA).

20 Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente, en el que R¹ representa 2-(metoxicarbonil)-etilo mediante un procedimiento de dos etapas que comprende: (i) reacción con acrilato de metilo; y (ii) hidrogenación catalítica del derivado de alqueno obtenido de este modo, típicamente por tratamiento con un catalizador de hidrogenación, por ejemplo paladio sobre carbón, en una atmósfera de gas de hidrógeno. La Etapa (i) se efectúa típicamente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo acetato de paladio (II), y un reactivo tal como tri(*orto*-tolil)fosfina.

25 Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa 6-metoxipiridin-3-ilo puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R¹ representa 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-5-ilo por tratamiento con clorhidrato de piridina.

30 Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa 2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilo puede convertirse en el compuesto correspondiente en el que R¹ representa 2-oxopiperidin-5-ilo mediante hidrogenación catalítica, típicamente por tratamiento con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como óxido de platino (IV).

35 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto éster, por ejemplo un grupo alcóxicarbonilo C₂₋₆, tal como metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto carboxi (-CO₂H) por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico. Como alternativa, la transformación puede efectuarse por tratamiento con una base, típicamente una base inorgánica, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido sódico o hidróxido de litio; o una base orgánica, tal como metóxido sódico.

40 Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto *N*-(*terc*-butoxicarbonilo) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto N-H por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico o un ácido orgánico, tal como ácido trifluoroacético.

45 Un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa un sustituyente que contiene al menos un átomo de nitrógeno, dicho sustituyente está unido al resto de la molécula mediante un átomo de nitrógeno, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, con el compuesto adecuado de fórmula R¹-H [por ejemplo 1-(piridin-3-il)piperazina]. La reacción se efectúa convenientemente con la ayuda de un catalizador de metal de transición, por ejemplo tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), en presencia de

50 un ligando de aminación, tal como 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos) y una base, por ejemplo una base inorgánica, tal como *terc*-butóxido sódico.

Un compuesto de fórmula (IIA), en la que R¹¹ representa halógeno, por ejemplo bromo, puede convertirse en el compuesto correspondiente de fórmula (IIB), en la que V es N y R²³ representa metilo mediante un procedimiento de

55 cuatro etapas que comprende: (i) reacción con acetato de isopropenilo; (ii) tratamiento con fluoruro potásico; (iii) tratamiento del derivado de 2-oxopropilo obtenido de este modo con *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal, idealmente a una temperatura elevada; y (iv) reacción del material obtenido de este modo con el derivado de amidina adecuado de fórmula R²¹-C(NH)NH₂. La Etapa (i) se completa convenientemente con la ayuda de un catalizador de metal de transición, por ejemplo acetato de paladio (II), típicamente en presencia de metóxido de tri-*n*-butilestaño y un

60 reactivo, tal como tri(*orto*-tolil)fosfina. La Etapa (iv) se efectúa típicamente a una temperatura elevada en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol C₁₋₄, tal como metanol o etanol, en presencia de una base, por ejemplo un alcóxido de metal alcalino, tal como etóxido sódico o *terc*-butóxido potásico o un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato potásico.

65 Un compuesto de fórmula (IIB), en la que R²¹ representa etenilo pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIB), en la que R²¹ representa halógeno, por ejemplo cloro, con vinil trifluoroborato potásico.

La reacción se efectúa típicamente en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y una base, por ejemplo una base orgánica, tal como trietilamina.

Un compuesto de fórmula (IIB), en la que R²¹ representa un sustituyente que contiene al menos un átomo de nitrógeno, dicho sustituyente está unido al resto de la molécula mediante un átomo de nitrógeno, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IIB), en la que R²¹ representa halógeno, por ejemplo cloro, con el compuesto adecuado de fórmula R²¹-H [por ejemplo 2-metoxietilamina, pirrolidin-3-ol, 1-(metilsulfonil)piperazina, piperazin-2-ona, tiomorfolina, 1,4-diazepan-5-ona o un azaespiroalcano adecuadamente sustituido] en presencia de una base, por ejemplo una base orgánica, tal como trietilamina.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un átomo de halógeno, por ejemplo cloro, puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto -N-C(O)- o -N-S(O)₂- por tratamiento con el derivado de sulfonamida o amida adecuado que contiene una funcionalidad -NH-C(O)- o -NH-S(O)₂- a una temperatura elevada en presencia de una sal de metal de transición, por ejemplo acetato de paladio (II), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP), y una base, típicamente una base inorgánica, por ejemplo una sal carbonato, tal como carbonato de cesio.

Un compuesto de fórmula (I) que contiene un resto carboxi (-CO₂H) puede convertirse en el compuesto correspondiente que contiene un resto -CONR^bR^c por tratamiento con la amina adecuada de fórmula H-NR^bR^c en presencia de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), y una base, típicamente una base orgánica, tal como N,N-diisopropiletilamina.

Donde se obtiene una mezcla de productos a partir de cualquiera de los procesos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de acuerdo con la invención, el producto deseado puede separarse del mismo en una etapa adecuada por métodos convencionales, tales como HPLC preparativa; o cromatografía en columna utilizando, por ejemplo, sílice y/o alúmina junto con un sistema de disolventes adecuado.

Donde los procesos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales. En particular, donde se desea obtener un enantiómero particular de un compuesto de fórmula (I), este puede producirse a partir de una mezcla de enantiómeros correspondiente usando cualquier procedimiento convencional adecuado para resolver enantiómeros. Por lo tanto, por ejemplo, pueden producirse derivados diastereoméricos, por ejemplo sales, por reacción de una mezcla de enantiómeros de fórmula (I), por ejemplo un racemato, y un compuesto quiral adecuado, por ejemplo una base quiral. Después, los diastereómeros pueden separarse por cualquier medio conveniente, por ejemplo por cristalización, y el enantiómero recuperarse, por ejemplo por tratamiento con un ácido en el caso donde el diastereómero es una sal. En otro proceso de resolución, un racemato de fórmula (I) puede separarse usando HPLC quiral. Además, si se desea, un enantiómero particular puede obtenerse usando un intermedio quiral adecuado en uno de los procesos descritos anteriormente. Como alternativa, un enantiómero particular puede obtenerse realizando una biotransformación enzimática específica del enantiómero, por ejemplo una hidrólisis de éster usando una esterasa, y después purificando únicamente el ácido hidrolizado enantioméricamente puro del antípodo de éster sin reaccionar. También pueden usarse cromatografía, recristalización y otros procedimientos de separación convencionales con intermedios o productos finales donde se desee obtener un isómero geométrico particular de la invención.

Durante cualquiera de las secuencias sintéticas anteriores, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Projective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P. G. M. Wuts, Projective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3^a edición, 1999. Los grupos protectores pueden retirarse en cualquier etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos de la técnica.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención inhiben de manera potente la activación de NF-κB inducida por TNFα en el ensayo a continuación.

Inhibición de la activación de NF-κB inducida por TNFα

La estimulación de células HEK-293 mediante TNFα da lugar a la activación de la vía de NF-κB. La línea celular indicadora usada para determinar la actividad de TNFα se adquirió de InvivoGen. HEK-Blue™ CD40L es un transfectante estable que expresa SEAP (fosfatasa alcalina secretada) bajo el control del promotor mínimo de IFNβ fusionado a cinco sitios de unión a NF-κB. La secreción de SEAP por parte de estas células se estimula de una manera dependiente de la dosis mediante TNFα (0,5 ng/ml). Los compuestos de diluyeron a partir de soluciones madre en DMSO 10 mM (concentración final de ensayo del 0,3%) para generar una curva de dilución seriada de factor 3 de 10 puntos (concentración final de 30.000 nM a 2 nM). Se mezclaron con células y ligando estimulante en una placa de microtitulación de 384 pocillos y se incubaron durante 18 h. La actividad de SEAP se determinó en el

sobrenadante usando el sustrato colorimétrico QUANTI-Blue™ (InvivoGen). Los porcentajes de inhibición para las diluciones de compuesto se calcularon entre un control de DMSO y la inhibición máxima (mediante un exceso de compuesto de control) y se calculó la CI_{50} usando XLfit™ (modelo logístico de 4 parámetros) en ActivityBase.

- 5 Cuando se ensayaron en el ensayo anterior, se observó que los compuestos de los ejemplos adjuntos y de los ejemplos de referencia mostraban valores de CI_{50} de 50 μ M o mejores.

Ejemplos

10

Abreviaturas

DCM: diclorometano	EtOAc: acetato de etilo
DMF: <i>N,N</i> -dimetilformamida	MeOH: metanol
DMSO: dimetilsulfóxido	EtOH: etanol
Et ₂ O: éter dietílico	MeCN: acetonitrilo
THF: tetrahidrofurano	DIPEA: <i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DAST: trifluoruro de dietilaminoazufre	LDA: diisopropilamida de litio
mCPBA: ácido 3-cloroperoxibenzoico	Pd(OAc) ₂ : acetato de paladio (II)
NMP: 1-metil-2-pirrolidinona	DBU: 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
TFA: ácido trifluoroacético	DME: 1,2-dimetoxietano
pTSA: ácido <i>p</i> -toluenosulfónico	TBAF: fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
SiO ₂ : sílice	h: hora
t.a.: temperatura ambiente	TR: tiempo de retención
a: ancho	M: masa
HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento	
CLEM: Cromatografía líquida Espectrometría de masas	
EN ⁺ : Ionización positiva con electronebulización	
salmuera: solución acuosa de cloruro sódico	
EDC: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida	
HATU: hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio	
TMEDA: <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletildiamina	
Pd(PPh ₃) ₄ : tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)	
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ : bis(trifenilfosfina)dicloropaladio (II)	
PdCl ₂ (dppf): [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)	
Pd ₂ (dba) ₃ : tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)	
XPhos: 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo	
BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno	

Nomenclatura

Los compuestos se nombraron con la ayuda de ACD/Name Batch (Network) versión 11.01 y/o Accelrys Draw 4.0.

15

Condiciones analíticas

Todas las RMN se obtuvieron tanto a 300 MHz como a 400 MHz.

20

Todas las reacciones que implican reactivos sensibles al aire o humedad se realizaron en una atmósfera de nitrógeno usando utensilios de vidrio y disolventes secados.

Excepto cuando se indique otra cosa, los datos de CLEM analítica se obtuvieron usando el *Método 1* o 2 posterior.

25

La HPLC preparativa para todos los compuestos de los *Intermedios 1-31* y los *Ejemplos/Ejemplos de Referencia 1-55* que lo requirieron, se realizó usando el *Método 3* posterior. La HPLC preparativa para todos los compuestos bibliográficos se realizó usando el *Método 4* posterior.

30

La CLEM preparativa para compuestos sintetizados de acuerdo con el *Método J* se realizó usando el *Método 5* posterior.

Los datos de CLEM analítica para los *Ejemplos/Ejemplos de Referencia 56-403, 410-443, 446-488, 500-507, 512, 519-523 y 525-528* se obtuvieron usando el *Método 6* posterior. Los datos de CLEM analítica para los *Ejemplos/Ejemplos de Referencia 404-409, 444, 445, 489-499, 508-511, 513-518 y 524* se obtuvieron usando el

Método 7 posterior.

Todos los valores de TR de CLEM y TR de QC están en minutos.

Método 1: columna Waters X-Bridge, C18, 2,1 x 20 mm, 2,5 µm.

- 5 Fase móvil A: formiato amónico 10 mM en agua + 0,1 % de ácido fórmico
 Fase móvil B: acetonitrilo + 5 % de fase móvil A + 0,1 % de ácido fórmico
 Programa de gradiente (caudal 1,0 ml/min, temperatura de la columna 40 °C):

Tiempo	% de A	% de B
0,00	95,0	5,0
4,00	5,0	95,0
5,00	5,0	95,0
5,10	95,0	5,0

- 10 **Método 2:** columna Waters XBridge, C18, 2,1 x 20 mm, 2,5 µm.
 Fase móvil A: formiato amónico 10 mM en agua + 0,1 % de solución de amoniaco
 Fase móvil B: acetonitrilo + 5 % de disolvente A2 + 0,1 % de solución de amoniaco
 Programa de gradiente (caudal 1,0 ml/min, temperatura de la columna 40 °C):

Tiempo	% de A	% de B
0,00	95,0	5,0
4,00	5,0	95,0
5,00	5,0	95,0
5,10	95,0	5,0

- 15 **Método 3:** columna Luna C18, 21,2 mm, 5 mm, pH 2,5.

Fase móvil A: 99,92 % de agua y 0,08 % de ácido fórmico.

Fase móvil B: 99,92 % de acetonitrilo y 0,08 % de ácido fórmico.

- 20 Programa de gradiente (caudal 25 ml/min, temperatura de columna ambiente): gradiente variable.

Método 4: columna Waters XBridge Prep MS C18 ODB, 30 x 50 mm, 5 µm.

Fase móvil A: agua.

Fase móvil B: acetonitrilo.

- 25 Fase móvil C: NH₄HCO₂ en agua (40 g/5 l).
 Programa de gradiente (caudal de 35 ml/min a 60 ml/min):

Tiempo	% de A	% de B	% de C	caudal
0,00	85,0	5,0	10,0	35
1,00	85,0	5,0	10,0	35
7,00	80,0	20,0	0,0	35
7,50	5,0	95,0	0,0	35
9,00	5,0	95,0	0,0	35
9,10	5,0	95,0	0,0	60
12,00	5,0	95,0	0,0	60
12,50	90,0	10,0	0,0	35
13,00	85,0	5,0	10,0	35
16,00	85,0	5,0	10,0	35

Método 5:

- 30 Columna: Waters X-Select C-18, 150 x 19 mm, 5 µm ODB junto con protector Waters X-Select C-18, 10 x 19 mm, 5 µm

Eluyente A: 99 % de acetonitrilo + 1 % de bicarbonato de amonio 10 mM (pH 9,5) en agua MilliQ

Eluyente B: bicarbonato de amonio 10 mM (pH 9,5) en agua MilliQ

Caudal: 25 ml/min

- 35 Recogida: Masa y UV

Gradiente: 0 min 70 % de B, 3,0 min 70 % de B, 10,0 min 30% de B, 10,01 min 0% de B, 17,5 min 0% de B, 17,51 min 70 % de B, 19,5 min 70 % de B

Método 6: Waters Acquity SQD (QC CLEM)

- 40 El sistema Waters Acquity SQD comprende una PDA Acquity, un controlador de columna Acquity, un controlador de

ES 2 675 583 T3

muestras Acquity y un organizador de muestras Acquity, un controlador de disolvente binario Acquity y un espectrómetro de masas Waters SQD. El sistema de controla mediante MassLynx 4.1.

PDA	C11UPD846A
Controlador de columna	C11UPM180G
Controlador de muestra	M10UPA441M
Organizador de muestra	F11UP0132M
Controlador de disolvente binario	E11UPB007A
Espectrómetro de masas SQD	LBA746

5

Espectrómetro de masas SQD - Fuente de IEN

Tensión capilar	0,56 kV
Tensión de cono	55 V
Tensión de extractor	6 V
Lentes de RF	0,2 V
Temperatura de la fuente	150 °C
Temperatura de desolvatación	350 °C
Gas de desolvatación	700 l/hora
Gas de cono	0 l/hora
Intervalo de masas	150-650 uma
Tiempo de exploración	0,1 segundos

Cromatografía

Columna	Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm
Volumen de inyección	1-5 µl
Datos de UV	210 a 400 nm
Temperatura de la muestra	Ambiente
Temperatura de la Columna	40 °C
Caudal	1 ml/min

Disolvente A2	formiato amónico 10 mM + 0,1 % de amoniaco
Disolvente B2	95 % de MeCN + 5 % de H ₂ O + 0,1 % de amoniaco

Gradiente:

Tiempo	% de A	% de B
0,00	95,0	5,0
0,50	95,0	5,0
1,75	5,0	95,0
2,00	5,0	95,0
2,25	95,0	5,0

10

Método 7:

Columna: X-Select (50 x 2,1 mm, 3,5 µm)
Caudal: 0,8 ml/min

15

Temp. de columna: 25 °C
Eluyente A: 95 % de acetonitrilo + 5 % de amonio bicarbonato 10 mM
Eluyente B: bicarbonato de amonio 10 mM en agua
Gradiente Lin.: 0 min 5 % de A, 3,5 min 98% de A, 6 min 98 % de A
Detección: DAD (220-320 nm)

20

Detección: Intervalo de masas MSD (IEN pos/neg) 100-800

INTERMEDIO 1(1H-Bencimidazol-2-il)metanol

5 A una mezcla de benceno-1,2-diamina (5,0 g, 46,3 mmol) y ácido glicólico (10,5 g, 138,0 mmol) se añadió HCl 4 N (30 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 95 °C durante 2 h, después se enfrió a 0 °C y se neutralizó con NaOH acuoso saturado. El sólido precipitado se aisló por filtración y se secó al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (5 g, 73 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_{H} (d_6 -DMSO) 12,20 (s a, 1H), 7,49-7,47 (dd, *J* 5,8, 3,2 Hz, 2H), 7,13-7,11 (dd, *J* 5,8, 3,2 Hz, 2H), 4,68 (s, 2H). CLEM (EN⁺) 149 (M+H)⁺.

10

INTERMEDIO 21-(2,5-Dimetilbencil)-1H-benzoimidazol

15 Se añadieron carbonato de cesio (22,0 g, 100,0 mmol) y yoduro de n-butilamonio (12,5 g, 34,0 mmol) a una solución de benzoimidazol (4,0 g, 34,0 mmol) en DMF (60 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0 °C y después se añadió bromuro de 2,5-dimetilbencilo (6,7 g, 34,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 3 h. La mezcla se inactivó con agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (8,0 g, 75 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_{H} (d_6 -DMSO) 8,23 (s, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,21-7,19 (m, 2H), 7,10 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,14 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 237 (M+H)⁺.

20

INTERMEDIO 3

25

2-(Azidometil)-1-(2,5-dimetilbencil)-1H-benzoimidazol

Se añadió azida sódica (0,22 g, 3,30 mmol) a una solución de 2-(clorometil)-1H-benzoimidazol (0,50 g, 3,00 mmol) en DMF (3 ml) y se agitó a t.a. durante 3 h. Se añadió bromuro de 2,5-dimetilbencilo (0,72 g, 3,60 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de carbonato potásico (1,04 g, 7,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se vertió en acetato de etilo/agua. La capa orgánica se separó, se secó (MSO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (824 mg, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (d_6 -DMSO) 7,73 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,13 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,06 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 292 (M+H)⁺.

30

35

INTERMEDIO 42-(Piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol

40 Se agitaron benceno-1,2-diamina (0,67 g, 6,18 mmol) y clorhidrato del ácido piridin-4-ilacético (1,61 g, 9,25 mmol) a 110 °C en HCl 5 M (5 ml) durante 18 h. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y se repartió con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (MSO₄) y se concentró al vacío para dar un aceite de color pardo. El aceite se disolvió de nuevo en la cantidad mínima de acetato de etilo caliente y la solución se dejó enfriar para proporcionar el producto deseado en forma de cristales pálidos. El precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (285 mg, 22 %) en forma de cristales de color amarillo pálido. δ_{H} (d_6 -DMSO) 12,34 (s, 1H), 8,51 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,34 (d, *J* 5,8 Hz, 2H), 7,15 (dd, *J* 6,0, 2,5 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H). CLEM (EN⁺) 210 (M+H)⁺.

45

INTERMEDIO 5

50

N-(2,5-Dimetilbencil)-2-nitroanilina

Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 7,81 g, 195,0 mmol) a una solución agitada de 2-nitroanilina (30,0 g, 217,0 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C. Después de 10 minutos, se añadió bromuro de 2,5-dimetilbencilo (43,28 g, 217,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MSO₄) y se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 5 %/hexano), produciendo el *compuesto del título* (30,0 g, 54 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (d_6 -DMSO) 8,40 (t, *J* 5,2 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,99 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 6,69 (td, *J* 7,6, 1,2 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* 5,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

55

60

INTERMEDIO 6N¹-(2,5-Dimetilbencil)benceno-1,2-diamina

65

Se añadió Pd-C (20 % p/p, 0,176 g) a una solución agitada del *Intermedio 5* (8,8 g, 34,0 mmol) en acetato de etilo

(100 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 18 h en una atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 15 %/hexano), produciendo el *compuesto del título* (10,8 g, 90 %) en forma de un sólido de color pardo. δ_{H} (d₆-DMSO) 7,10 (s, 1H), 7,05 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* 7,2, 1,6 Hz, 1H), 6,46-6,3 (m, 2H), 6,32 (dd, *J* 7,2, 1,6 Hz, 1H), 4,77 (d, *J* 5,2 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,16 (d, *J* 5,6 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 357 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 7

10 1-[1-(2,5-Dimetilbencil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]etanol

Al *Intermedio 6* (0,25 g, 1,11 mol), disuelto en HCl 5 M (5 ml), se añadió lactato sódico (1,24 g, 11,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 4,5 h. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (10 ml) y se repartió con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 1:1 de EtOAc/hexano), produciendo el *compuesto del título* (0,17 g, 55 %) en forma de un sólido de color pardo. δ_{H} (d₆-DMSO) 7,66 (d, *J* 7,1 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,95 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,60 (d, *J* 6,3 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,91 (quint, *J* 6,5 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,53 (d, *J* 6,5 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) 281 (M+H)⁺.

20 **INTERMEDIO 8**

2-Nitro-*N*-(1-feniletíl)anilina

Se añadió trietilamina (20 ml, 141,0 mmol) a una solución agitada de 1-fluoro-2-nitrobenceno (10,0 g, 70 mmol) y α -metilbencilamina (17,1 g, 141,0 mmol) en etanol (50 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6 h y se concentró al vacío, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (2 x 20 ml), se extrajo, se secó (MSO₄) y se concentró al vacío para dar el *compuesto del título* (12,0 g, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (CDCl₃) 8,42 (s a, 1H), 8,17 (dd, *J* 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,34-7,23 (m, 6H), 6,64-6,58 (m, 2H), 4,72-4,65 (m, 1H), 1,64 (d, *J* 6,8 Hz, 3H).

30 **INTERMEDIO 9**

*N*¹-(1-Feniletíl)benceno-1,2-diamina

Se añadieron zinc (61,56 g, 941,0 mmol) y formiato amónico (49,2 g, 780,0 mol) a una solución agitada del *Intermedio 8* (38,0 g, 156,0 mmol) en metanol (300 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 10 %/hexano), produciendo el *compuesto del título* (25 g, 75%) en forma de un sólido de color pardo. δ_{H} (d₆-DMSO) 7,35 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* 7,6 Hz, 2H), 7,16 (t, *J* 7,6 Hz, 2H), 6,50 (d, *J* 7,2 Hz, 1H), 6,33-6,26 (m, 2H), 6,15 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 4,83 (d, *J* 6,4 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,46 (t, *J* 6,8 Hz, 1H), 1,44 (d, *J* 7,2 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) 213 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 10 (MÉTODO A)

45 [1-(1-Feniletíl)-1*H*-benzoimidazol-2-il]metanol

Una mezcla del *Intermedio 9* (20,0 g, 94,0 mmol) y ácido glicólico (21,5 g, 282,0 mol) en metanol (20 ml) se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el *compuesto del título* (15,0 g, 63 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_{H} (d₆-DMSO) 7,58 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 7,36-7,28 (m, 4H), 7,11-6,97 (m, 4H), 6,14-6,08 (m, 1H), 5,76 (t, *J* 5,6 Hz, 1H), 4,82 (d, *J* 5,6 Hz, 2H), 1,93 (d, *J* 6,8 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) 253 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 11

55 1-(1-Feniletíl)-1*H*-benzoimidazol

Se añadió hidruro sódico (4,40 g, 110,0 mmol) a una solución de benzoimidazol (11,8 g, 100,0 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0 °C, después se añadió bromuro de α -metilbencilo (100,0 mmol, 18,5 g) y la mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 20-100 %/isohexano), produciendo el *compuesto del título* (0,85 g, 7 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (d₆-DMSO) 8,54 (s, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,33-7,25 (m, 5H), 7,17-7,12 (m, 2H), 5,48 (c, *J* 7,1 Hz, 1H), 1,96 (d, *J* 7,1 Hz, 3H).

65

INTERMEDIO 125-Bromo-2-nitro-N-(1-feniletil)anilina

- 5 Se añadió trietilamina (37,9 ml, 272,0 mmol) a una solución agitada de 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno (30,0 g, 136,0 mmol) y α -metilbencilamina (32,9 g, 272,0 mmol) en etanol (200 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6 h, después se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (90 ml) y se lavó con salmuera saturada (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se extrajeron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar un sólido de color amarillo. El residuo se trituró con isohexano, produciendo el *compuesto del título* (32,0 g, 74 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (CDCl₃) 8,43 (s a, 1H), 8,01 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,48-7,26 (m, 5H), 6,83 (s, 1H), 6,70 (d, J 8,8 Hz, 1H), 4,68-4,61 (m, 1H), 1,64 (d, J 6,8 Hz, 3H).

INTERMEDIO 13

- 15 5-Bromo-N¹-(1-feniletil)benceno-1,2-diamina

- Se añadieron zinc (13,4 g, 205,0 mmol) y formiato amónico (10,79 g, 171,0 mmol) a una solución agitada del *Intermedio 12* (11,0 g, 34,2 mol) en MeOH (150 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 10 %/isohexano), produciendo el *compuesto del título* (9,0 g, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (d₆-DMSO) 7,35-7,16 (m, 5H), 6,42 (s, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,13 (d, J 6,4 Hz, 1H), 4,86 (s a, 2H), 4,46-4,43 (m, 1H), 1,43 (d, J 6,4 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) 291 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 14[6-Bromo-1-(1-feniletil)-1H-benzoimidazol-2-il]metanol

- 30 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 13* y ácido glicólico de acuerdo con el *Método A*. δ_{H} (d₆-DMSO) 7,69 (m, 1H), 7,53 (dd, J 8,6,1,7 Hz, 1H), 7,41 (m, 6H), 6,18 (c, J 7,1 Hz, 1H), 4,96 (m, 2H), 1,97 (d, J 7,1 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) 333 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 155-Bromo-2-nitroanilina

- 35 Se añadió 2-fluoro-4-bromo-1-nitrobenceno (0,5 g, 2,2 mmol) a amoniaco metanólico (10 ml) y se agitó a t.a. durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró con isohexano, produciendo el *compuesto del título* (0,48 g, 97 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (d₆-DMSO) 7,88 (d, J 8,8 Hz, 1H), 7,53 (s a, 2H), 7,25 (d, J 3,0 Hz, 1H), 6,75 (dd, J 9,2, 2,0 Hz, 1H).

INTERMEDIO 165-Bromo-N-(2,5-dimetilbencil)-2-nitroanilina

- 45 Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 0,82 g, 20,7 mmol) a una solución agitada del *Intermedio 15* (5,0 g, 23,0 mmol) en DMF (50 ml) a 0 °C. Se añadió bromuro de 2,5-dimetilbencilo (4,56 g, 23,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavó con agua (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 5 %/isohexano), produciendo el *compuesto del título* (4,89 g, 63 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (d₆-DMSO) 8,42 (s a, 1H), 8,01 (d, J 8,8 Hz, 1H), 7,12-6,86 (m, 4H), 6,85 (d, J 7,2, 1,6 Hz, 1H), 4,54 (d, J 5,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

INTERMEDIO 175-Bromo-N¹-(2,5-dimetilbencil)benceno-1,2-diamina

- 60 Se añadió SnCl₂ (20,2 g, 89,4 mmol) a una solución agitada del *Intermedio 16* (10,0 g, 29,8 mmol) en EtOH (200 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 5 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 50 ml), se extrajeron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 5 %/DCM), produciendo el *compuesto del título* (5,4 g, 69 %) en forma de un aceite de color pardo oscuro. δ_{H} (d₆-DMSO) 7,08 (s, 1H), 7,06 (d, J 7,6 Hz, 2H), 6,97 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,53 (dd, J 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,47 (d, J 8,0 Hz, 1H), 6,45 (d, J 2,0 Hz, 1H), 5,06 (t, J 5,4 Hz, 1H), 4,77 (s a, 2H), 4,15 (d, J 5,2 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 305

(M+H)⁺.**INTERMEDIO 18**5 6-Bromo-1-(2,5-dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il]metanol

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 17* y ácido glicólico de acuerdo con el *Método A*. δ_{H} (d₆-DMSO) 7,60 (m, 2H), 7,33 (dd, *J* 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,66 (t, *J* 5,6 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,60 (d, *J* 6,0 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 347 (M+H)⁺.

10

INTERMEDIO 192-(Clorometil)-1-(2,5-dimetilbencil)-1H-benzoimidazol

15 Se añadió cloruro de tionilo (33,3 g, 281,0 mmol) a una solución agitada del *Ejemplo 1* (25,0 g, 93,0 mmol) en DCM (500 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró con éter, produciendo el *compuesto del título* (16,0 g, 71 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_{H} (d₆-DMSO) 7,79 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 7,42-7,35 (m, 3H), 7,14 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* 7,2 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,06 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 285 (M+H)⁺.

20

INTERMEDIO 20 (MÉTODO G)N-[4-Bromo-2-[(2,5-dimetilbencil)amino]fenil]-2-(piridin-4-ilmetil)acetamida

25 Se añadió clorhidrato del ácido 4-piridilacético (14,8 g, 108,0 mol) a una solución agitada del *Intermedio 17* (22,0 g, 72,0 mmol) en DCM (400 ml) a 0 °C, seguido de la adición de HATU (41,1 g, 108,0 mmol) y DIPEA (24,8 ml, 144,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h. Se añadió agua (100 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Los extractos orgánicos se extrajeron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 7%/DCM), produciendo el *compuesto del título* (31,0 g, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (d₆-DMSO) 9,56 (s a, 1H), 8,67 (d, *J* 6,0 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* 6,0 Hz, 2H), 7,09-7,07 (m, 3H), 6,98 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* 7,2, 2,0 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* 2,0 Hz, 1H), 5,68 (s a, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 424 (M+H)⁺.

30

35 **INTERMEDIO 21 (MÉTODO H)**6-Bromo-1-(2,5-dimetilbencil)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol

40 Se añadió HCl 4 N (45 ml) al *Intermedio 20* (30,0 g, 70,0 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 5 h, después se enfrió a 0 °C y se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 4%/DCM), produciendo el *compuesto del título* (22,0 g, 89 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (d₆-DMSO) 8,38 (dd, *J* 6,4, 1,2 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* 1,2 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* 13,6, 3,6 Hz, 1H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,18 (d, *J* 4,8 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,92 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 408 (M+H)⁺.

45

INTERMEDIO 22N-[4-Bromo-2-[(1-feniletil)amino]fenil]-2-(piridin-4-il)acetamida

50

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 13* y clorhidrato del ácido 4-piridilacético de acuerdo con el *Método G*. δ_{H} (d₆-DMSO) 9,60 (s a, 1H), 8,53 (d, *J* 4,8 Hz, 2H), 7,40-7,19 (m, 7H), 7,07 (d, *J* 8,8 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* 1,6 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* 6,4 Hz, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 1,39 (d, *J* 6,8 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) 410 (M+H)⁺.

55

INTERMEDIO 236-Bromo-1-(1-feniletil)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol

60 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 22* de acuerdo con el *Método H*. δ_{H} (d₆-DMSO) 8,47 (d, *J* 5,2 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* 8,4 Hz, 2H), 7,34-7,14 (m, 8H), 6,01-5,96 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 1,76 (d, *J* 6,8 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) 394 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 24(Bencimidazol-1-il)(2,5-dimetilfenil)amina

5 Se disolvieron bencimidazol-1-ilamina (0,55 g, 4,1 mmol), 2-bromo-1,4-dimetilbenceno (0,84 g, 4,5 mmol), carbonato de cesio (2,67 g, 8,3 mmol), tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (0,19 g, 0,21 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-bifenilo (0,39 g, 0,83 mmol) en DMF anhidra (40 ml). La mezcla de reacción se desgasificó y después se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se extrajo, se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 5 %/DCM), produciendo el *compuesto del título* (0,54 g, 55%) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (d₆-DMSO) 8,95 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,29-7,22 (m, 3H), 7,03 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 6,62-6,58 (m, 1H), 5,67 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 238 (M+H)⁺.

15 INTERMEDIO 25Éster etílico del ácido 2-(piridin-4-il)propiónico

20 Se añadieron yodometano (0,39 ml, 6,4 mmol) e hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,23 g, 6,4 mmol) a una solución de 4-piridilacetato de etilo (1,0 g, 6,1 mmol) en THF anhidro (60 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y después se concentró al vacío. El aceite restante se repartió entre DCM (100 ml) y una solución acuosa de NaHCO₃ (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 5 %/DCM), produciendo el *compuesto del título* (0,34 g, 31 %) en forma de un aceite transparente. δ_{H} (d₆-DMSO) 8,54-8,50 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 2H), 4,08 (cd, *J* 7,1, 1,2 Hz, 2H), 3,84 (c, *J* 7,1 Hz, 1H), 1,40 (d, *J* 7,1 Hz, 3H), 1,14 (t, *J* 7,1 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) 180 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 26{1-[2-Metil-5-(trifluorometil)bencil]-1H-benzoimidazol-2-il}metanol

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 1* y cloruro de 2-metil-5-(trifluorometil)bencilo en DCM, de acuerdo con el *Método B*. CLEM (EN⁺) 321 (M+H)⁺.

35 INTERMEDIO 27[1-(2-Cloro-5-nitrobencil)-1H-benzoimidazol-2-il]metanol

40 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 1* y cloruro de 2-cloro-5-nitrobencilo en DCM, de acuerdo con el *Método B*. CLEM (EN⁺) 318 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 28[1-(5-Amino-2-clorobencil)-1H-benzoimidazol-2-il]metanol

45 Al *Intermedio 27* (0,10 g, 0,32 mmol) disuelto en etanol (10 ml) en una atmósfera de gas de hidrógeno se añadió Pd/C (0,01 g) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h. El catalizador se retiró por filtración y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, produciendo el *compuesto del título* (0,04 g, 49 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (d₆-DMSO) 7,65 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,11 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* 8,5, 2,3 Hz, 1H), 5,80 (d, *J* 2,0 Hz, 1H), 5,64 (t, *J* 4,8 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,68 (d, *J* 4,6 Hz, 2H). CLEM (EN⁺) 288 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 296-Bromo-1-(2,5-dimetilbencil)-1H-benzoimidazol

55 Una mezcla del *Intermedio 17* (0,40 g, 1,31 mmol) y ácido fórmico (10 ml) se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 20-75 %/isohehexano), produciendo el *compuesto del título* (0,20 g, 48 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (d₆-DMSO) 8,24 (s, 1H), 7,74 (d, *J* 1,7 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* 8,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* 7,7 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* 7,8 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 316 (M+H)⁺.

65

INTERMEDIO 30[6-Bromo-1-(2,5-dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il](piridin-4-il)metanol

5 A diisopropilamina (2,8 ml) en THF (10 ml), enfriada a 0 °C, se añadió n-BuLi (12,5 ml, 1,6 M en hexanos) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Una alícuota de esta LDA recién preparada (1,8 ml, 1,62 mmol) se añadió a una solución del *Intermedio 29* (0,25 g, 0,81 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a -78 °C, después se añadió piridin-4-carboxaldehído (0,15 ml, 1,62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 minutos. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se dejó calentar a t.a. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-10 %/DCM), produciendo el *compuesto del título* (0,18 g, 51 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (EN⁺) 423 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 311-(2,5-Dimetilbencil)-2-(fenilsulfanil)-1H-benzoimidazol

20 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 2* y disulfuro de difenilo en THF, de acuerdo con el *Método B*. δ_H (d₆-DMSO) 7,69-7,65 (m, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,39-7,31 (m, 4H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,10 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,99 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 345 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 32**5-(3-Fluoro-4-nitrofenil)-2-metoxipiridina**

30 Se mezclaron ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (40,0 g, 262 mmol), 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzoceno (52,3 g, 238 mmol) y Na₂CO₃ (76 g, 713 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1200 ml) y agua (300 ml). La mezcla de reacción se purgó con argón. Se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8,34 g, 11,89 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 1,5 h. Se añadieron EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, después de lo cual el disolvente se retiró al vacío. El residuo se recrystalizó en tolueno, proporcionando el *compuesto del título* (42,00 g, 169,2 mmol, 71 %). EM [IEN⁺] m/z: 249 [M+H]⁺.

INTERMEDIO 33**N-[2-(Difluorometoxi)bencil]-5-(6-metoxipiridin-3-il)-2-nitroanilina**

40 Se disolvió 2-(difluorometoxi)bencilamina (2,093 g, 12,09 mmol) en NMP (20 ml). Se añadieron el *Intermedio 32* (2 g, 8,06 mmol) y K₂CO₃ (1,336 g, 9,67 mmol). Esta mezcla se calentó en irradiación de microondas a 150 °C durante 30 minutos. Se añadieron EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con agua y dos veces con salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se recrystalizó en heptano/EtOAc (100/25 ml), para proporcionar el *compuesto del título* (2,513 g, 6,26 mmol, 78 %). EM [IEN⁺] m/z: 402 [M+H]⁺.

INTERMEDIO 34N¹-[2-(Difluorometoxi)bencil]-5-(6-metoxipiridin-3-il)benzoceno-1,2-diamina

50 Se añadió paladio sobre carbono (1,10 g, 10 %p) a una solución del *Intermedio 33* (2,512 g, 6,26 mmol) en EtOAc (150 ml), enjuagado con argón. La atmósfera se reemplazó por una atmósfera de H₂ y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de 1 bar de H₂ durante 1 h. La mezcla se filtró a través de una capa de Kieselguhr. El filtrado se concentró al vacío. La purificación usando cromatografía en columna ultrarrápida con EtOAc al 7-60 % en heptano proporcionó el *compuesto del título* (2,07 g, 5,57 mmol, 89 %). EM [IEN⁺] m/z: 372 [M+H]⁺.

INTERMEDIO 355-{4-Amino-3-[2-(difluorometoxi)bencilamino]fenil}piridin-2(1H)-ona

60 Se añadió clorhidrato de piridina (10,64 g, 92 mmol) al *Intermedio 34* (6,84 g, 18,42 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 165 °C en un recipiente abierto durante 3 minutos. Se añadió agua y la mezcla se sometió al ultrasonidos. El precipitado se retiró por filtración y después se trituró en acetonitrilo en ebullición. La filtración del precipitado proporcionó el *compuesto del título* (3,822 g, 9,95 mmol, 54 %). EM [IEN⁺] m/z: 358 [M+H]⁺.

INTERMEDIO 36N-[(5-Cloro-2-metiltiazol-4-il)metil]-5-(6-metoxipiridin-3-il)-2-nitroanilina

- 5 A una mezcla agitada de (5-cloro-2-metiltiazol-4-il)metanamina (14,2 g, 77 mmol) y K₂CO₃ (15,93 g, 115 mmol) en NMP (250 ml) se añadió el *Intermedio 32* (19,07 g, 77 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (1,5 l) con agitación, después se añadieron éter isopropílico (200 ml) y EtOAc (20 ml) y se continuó agitando. Después de 2 h, el precipitado resultante se recogió por filtración. La trituración con éter isopropílico (200 ml) proporcionó el *compuesto del título* (31,07 g, 71,5 mmol, 93 %). δ_H (DMSO-d₆, 300 MHz) 2,62 (s, 3H); 3,92 (s, 3H); 4,71 (d, 2H, J 5,4 Hz); 6,97 (d, 1H, J 8,7 Hz); 7,05 (dd, 1H, J 1,8, 9,0 Hz); 7,32 (d, 1H, J 1,8 Hz); 8,18 (m, 2H); 8,58 (d, 1H, J 2,4 Hz); 8,68 (m, 1H). EM [IEN⁺] m/z: 392 [M+H]⁺.

INTERMEDIO 37

- 15 Clorhidrato de N¹-[(5-cloro-2-metiltiazol-4-il)metil]-5-(6-metoxipiridin-3-il)benzeno-1,2-diamina

- A una solución agitada de NH₄Cl (16,97 g, 317 mmol) en agua (400 ml) se añadió polvo de hierro (17,72 g, 317 mmol). Se añadió una solución del *Intermedio 36* (31,0 g, 79 mmol) en metanol/THF (1:1,400 ml). La mezcla resultante se agitó a 70 °C. Se añadieron agua (1 l), metanol (1 l) y EtOAc (1 l) con agitación. La mezcla se filtró posteriormente sobre Kieselguhr. Las capas se separaron y la capa de agua se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se agitó en DCM (100 ml) y después se filtró para retirar sales. Se añadió ácido clorhídrico (80 ml, 1 M en Et₂O) con agitación. El precipitado se retiró por filtración y después se trituró durante una noche con agua (150 ml). La filtración del precipitado proporcionó el *compuesto del título* (9,85 g, 23,55 mmol, 30 %). δ_H (DMSO-d₆, 300 MHz) 2,62 (s, 3H); 4,40 (s, 2H); 6,92 (d, 1H, J 8,7 Hz); 6,98 (d, 1H, J 1,8 Hz); 7,14 (d, 1H, J 1,8 Hz); 7,30 (d, 1H, J 8,1 Hz); 7,97 (dd, 1H, J 2,4, 8,7 Hz); 8,45 (d, 1H, J 2,3 Hz); 9,71 (s a, 2H). señal de 3H OMe oscurecida por DMSO. EM [IEN⁺] m/z: 362 [M+H]⁺.

INTERMEDIO 38

- 30 5-{4-Amino-3-[(5-cloro-2-metiltiazol-4-il)metil]amino}fenil}-1H-piridin-2-ona

El *compuesto del título* puede sintetizarse a partir del *Intermedio 37* mediante el método del *Intermedio 35*.

INTERMEDIO 393-[2-(Difluorometoxi)encilaminol-4-nitrobenzonitrilo

- 40 Se añadió 3-fluoro-4-nitrobenzonitrilo (19,19 g, 116 mmol) a una mezcla de [2-(difluorometoxi)fenil]metanamina (20 g, 116 mmol) y K₂CO₃ (19,16 g, 139 mmol) en THF (200 ml). Después de 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM a un volumen total de 1 l y después se filtró sobre Kieselguhr. El filtrado se concentró al vacío y se separó con éter isopropílico para producir el *compuesto del título* (36,8 g, 115 mmol, 100 %). EM [IEN⁺] m/z: 320 [M+H]⁺.

INTERMEDIO 40

- 45 4-Amino-3-[2-(difluorometoxi)encilamino]benzonitrilo

- Se añadió paladio sobre carbono (1 g, 10 %p) a una solución del *Intermedio 39* (36,8 g, 115 mmol) en EtOAc (800 ml), enjuagado con argón. La atmósfera de argón se reemplazó por una atmósfera de H₂ y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de 1 bar de H₂ durante 16 h. La mezcla se filtró sobre Kieselguhr y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se trituró posteriormente con éter isopropílico (200 ml). La filtración del precipitado proporcionó el *compuesto del título* (25,4 g, 88 mmol, 76 %). δ_H (DMSO-d₆, 300 MHz) 4,33 (d, 2H, J 5,7 Hz); 5,44 (t, 1H, J 5,7 Hz); 5,64 (s, 2H); 6,49 (d, 1H, J 1,5 Hz); 6,60 (d, 1H, J 8,3 Hz); 6,86 (dd, 1H, J 1,8, 8,1 Hz); 7,23 (m, 2H); 7,26 (t, 1H, J 74,3 Hz); 7,35 (m, 2H). EM [IEN⁺] m/z: 290 [M+H]⁺.

INTERMEDIO 413-(2,5-Diclorobencilamino)-4-nitrobenzonitrilo

- 60 Se añadió K₂CO₃ (9,42 g, 68,2 mmol) a una mezcla de (2,5-diclorofenil)-metanamina (10,00 g, 56,8 mmol) y 3-fluoro-4-nitrobenzonitrilo (9,44 g, 56,8 mmol) en THF (200 ml). Después de 16 h, se añadieron Et₂O y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, después de lo cual el disolvente se retiró al vacío. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, después de lo cual el disolvente se añadió al residuo de la primera evaporación. Después, el disolvente se retiró al vacío, produciendo el *compuesto del título* (17,94 g, 52,3 mmol, 92 %). δ_H (DMSO-d₆, 300 MHz) 4,72 (d, 2H, J 6,6 Hz); 7,09 (dd, 1H, J 1,8, 8,7 Hz); 7,41 (m, 3H); 7,54

(dd, 1H, *J* 4,2, 5,1 Hz); 8,24 (d, 1H, *J* 8,7 Hz); 8,64 (t, 1H, *J* 6,3 Hz). EM [IEN⁺] *m/z*: 323 [M+H]⁺.

INTERMEDIO 42

5 4-Amino-3-(2,5-diclorobencilamino)benzonitrilo

Se añadió paladio sobre carbono (0,2 g, 10 %p) a una solución del *Intermedio 41* (10 g, 31,0 mmol) y bromuro de cinc (6,88 g, 31,0 mmol) en EtOAc (200 ml), enjuagado con argón. La atmósfera de argón se reemplazó por una atmósfera de H₂ y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de 1 bar de H₂ durante 5 h. Después, la atmósfera de H₂ se reemplazó por una atmósfera de argón, se añadió paladio sobre carbono (0,4 g, 10 %p), y la reacción se continuó en una atmósfera de H₂ durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Kieselguhr y el filtrado se lavó posteriormente con agua y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, el disolvente se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter isopropílico (150 ml). El precipitado se recogió por filtración, para proporcionar el *compuesto del título* (6,98 g, 23,9 mmol, 77 %). δ_H (DMSO-d₆, 300 MHz) 4,38 (d, 2H, *J* 5,7 Hz); 5,56 (t, 1H, *J* 5,7 Hz); 6,49 (d, 1H, *J* 1,5 Hz); 6,63 (d, 1H, *J* 8,1 Hz); 6,89 (dd, 1H, *J* 1,5, 8,1 Hz); 7,39 (m, 2H); 7,53 (m, 1H). EM [IEN⁺] *m/z*: 293 [M+H]⁺.

INTERMEDIO 43

20 (R)-4-Nitro-3-(1-feniletilamino)benzonitrilo

Se añadió 3-fluoro-4-nitrobenzonitrilo (15,00 g, 90 mmol) a una solución de (R)-1-feniletanamina (10,94 g, 90 mmol) en THF (300 ml). Se añadió K₂CO₃ (14,98 g, 108 mmol). Después de 16 h, se añadió (R)-1-feniletanamina (2,189 g, 18,06 mmol). Después de 1 h, se añadieron EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, después de lo cual el disolvente se retiró al vacío. El residuo se trituró con Et₂O. El precipitado se retiró por filtración, proporcionando el *compuesto del título* (14,86 g, 55,6 mmol, 62 %).

INTERMEDIO 44

30 (R)-4-Amino-3-(1-feniletilamino)benzonitrilo

Se añadió paladio sobre carbono (8,23 g, 10 %p) a una solución del *Intermedio 43* (13,78 g, 51,6 mmol) en EtOAc (1000 ml), enjuagado con argón. La atmósfera de argón se reemplazó por una atmósfera de H₂ y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de 1 bar de H₂ durante 3 h. La mezcla se filtró sobre Kieselguhr y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el *compuesto del título* (11,98 g, 50,5 mmol, 98 %). δ_H (CDCl₃, 300 MHz) 1,55 (d, 3H, *J* 6,9 Hz); 3,63 (s, 1H); 3,83 (s, 2H); 4,45 (m, 1H); 6,62 (d, 1H, *J* 1,5 Hz); 6,66 (d, 1H, *J* 7,8 Hz); 6,94 (dd, 1H, *J* 1,8, 7,8 Hz); 7,28 (m, 5H). EM [IEN⁺] *m/z*: 238 [M+H]⁺.

INTERMEDIO 45

40 (S)-4-Nitro-3-(1-feniletilamino)benzonitrilo

Se añadió 3-fluoro-4-nitrobenzonitrilo (15 g, 90 mmol) a una solución de (S)-1-feniletanamina (11,49 ml, 90 mmol) en THF (150 ml). Se añadió K₂CO₃ (18,72 g, 135 mmol). Después de 2 h, se añadió (S)-1-feniletanamina (3 ml, 23,57 mmol). Después de 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM a un volumen total de 1 l con agitación. Después de 15 minutos, las sales precipitadas se retiraron por filtración sobre Kieselguhr. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (24,14 g, 90 mmol, 100 %).

INTERMEDIO 46

50 (S)-4-Amino-3-(1-feniletilamino)benzonitrilo

Se añadió paladio sobre carbono (1 g, 10 %p) a una solución del *Intermedio 45* (24,06 g, 90 mmol) en EtOAc (500 ml), enjuagado con argón. La atmósfera de argón se reemplazó por una atmósfera de H₂ y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de 1 bar de H₂ durante 5 h. La mezcla se filtró sobre Kieselguhr y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter isopropílico (100 ml). La filtración del precipitado proporcionó el *compuesto del título* (19,2 g, 81 mmol, 90%). δ_H (DMSO-d₆, 300 MHz) 1,46 (d, 3H, *J* 6,6 Hz); 4,54 (c, 1H, *J* 6,6 Hz); 5,32 (d, 1H, *J* 6,3 Hz); 5,74 (s, 2H); 6,34 (d, 1H, *J* 1,5 Hz); 6,55 (d, 1H, *J* 7,8 Hz); 6,76 (dd, 1H, *J* 1,7, 8,0 Hz); 7,19 (m, 1H); 7,32 (m, 4H). EM [IEN⁺] *m/z*: 238 [M+H]⁺.

INTERMEDIO 47 (MÉTODO K)

65 6-Bromo-1-(2-difluorometoxibencil)-2-metil-1H-benzoimidazol

Etapa 1: A una solución de 2-(difluorometoxi)bencilamina (5,00 g, 28,9 mmol) en DMF (50 ml) se añadieron 4-

bromo-2-fluoronitrobenzoceno (6,68 g, 30,3 mmol) y carbonato potásico (4,80 g, 34,68 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante una noche. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío, para dar *5-bromo-N-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-nitroanilina* (10,00 g, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8,64 (t, J 6,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J 9,1 Hz, 1H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,32 (t, J 74,0 Hz, 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,09 (d, J 1,8 Hz, 1H), 6,86 (dd, J 9,1, 1,9 Hz, 1H), 4,66 (d, J 6,2 Hz, 2H).

Etapa 2: A una solución del material anterior (3,00 g, 8,04 mmol) en etanol (30 ml) y HCl al 10 % (15 ml) se añadió cloruro de estaño (II) (4,57 g, 24,12 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. Después de este tiempo, la mezcla se basificó con una solución acuosa al 10 % de NaOH (25 ml) y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía (SiO_2 ; EtOAc al 5-30 %/hexano) para obtener *5-bromo-N¹-[2-(difluoro-metoxi)bencil]benceno-1,2-diamina* (1,74 g, 63 %) en forma de un aceite de color amarillo. δ_{H} (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7,32-7,39 (m, 2H), 7,27 (t, J 74,2 Hz, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 6,48-6,56 (m, 2H), 6,34 (d, J 2,0 Hz, 1H), 5,33 (t, J 5,8 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,30 (d, J 5,8 Hz, 2H). CLEM (EN⁺) 344 (M+H)⁺, TR 2,44 minutos.

Etapa 3: Una solución del material anterior (545 mg, 1,59 mmol) en ácido acético (10 ml) se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, los volátiles se retiraron al vacío, y el producto en bruto se purificó por cromatografía (SiO_2 ; EtOAc al 20-60 %/hexano), para obtener el *compuesto del título* (479 mg, 82 %) en forma de un sólido de color pardo. δ_{H} (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7,68 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J 8,7 Hz, 1H), 7,37-7,47 (m, 1H), 7,32 (t, J 74,2 Hz, 1H), 7,25-7,33 (m, 2H), 7,17 (td, J 7,68, 0,9 Hz, 1H), 6,75 (dd, J 7,6, 1,2 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 2,48 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 368 (M+H)⁺, TR 2,67 minutos.

INTERMEDIO 48

25 6-Bromo-1-(2,5-diclorobencil)-2-metil-1H-benzoimidazol

A partir de 2,5-diclorobencilamina de acuerdo con el *Método K*.

INTERMEDIO 49

30 6-Bromo-1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)bencil]-2-metil-1H-benzoimidazol

A partir de 5-cloro-2-(difluorometoxi)-bencilamina de acuerdo con el *Método K*.

INTERMEDIO 50

35 6-Bromo-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-5-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol

A partir de 4-bromo-2,5-difluoronitrobenzoceno y 2-(difluorometoxi)bencilamina de acuerdo con el *Método K*.

40

INTERMEDIO 51

6-Bromo-1-(2,5-diclorobencil)-5-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol

45 A partir de 4-bromo-2,5-difluoronitrobenzoceno y 2,5-diclorobencilamina de acuerdo con el *Método K*.

INTERMEDIO 52

50 2-(Clorometil)-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo

El *Ejemplo 488* (2,5 g, 7,2 mmol) se trató con cloruro de tionilo (6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre DCM una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 . La fase acuosa se extrajo con más DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron pasando a través de un cartucho separador de fases, después se evaporaron al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (2,7 g, 98 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_{H} (300 MHz, DMSO) 8,08 (d, 1H, J 0,9 Hz), 7,88 (d, 1H, J 8,4 Hz), 7,65 (dd, 1H, J 8,4, 1,5 Hz), 7,41 (m, 1H), 7,10 (t, 1H, J 73,8 Hz), 7,25 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,08 (s, 2H). CLEM (EN⁺) 348 (M+H)⁺, TR 3,5 minutos.

55

INTERMEDIO 53

60 2-[(3-Bromofenil)sulfanil]metil]-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo

Una solución del *Intermedio 52* (500 mg, 1,44 mmol) en DMF (10 ml) se trató con K_2CO_3 (397 mg, 2,88 mmol) y 3-bromobencenotiol (550 mg, 2,88 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con más EtOAc y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. Después de secar pasando a través de

65

un cartucho separador de fases, la capa orgánica se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-50 % en DCM) para dar el *compuesto del título* (256 mg, 36 %) en forma de un sólido ceroso. δ_H (300 MHz, DMSO) 8,00 (d, 1H, *J* 0,9 Hz), 7,75 (d, 1H, *J* 8,4 Hz), 7,60 (m, 2H), 7,30 (m, 6H), 7,12 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H, *J* 7,6, 1,2 Hz), 5,67 (s, 2H), 4,62 (s, 2H). CLEM (EN⁺) 501 (M+H)⁺, TR 2,80 minutos.

5

INTERMEDIO 545-Bromo-N-(2,5-diclorobencil)-2-nitroanilina

10 A partir del 4-bromo-2-fluoronitrobenzoceno y 2,5-diclorobencilamina de acuerdo con el procedimiento descrito para el *Intermedio 47, Etapa 1*.

INTERMEDIO 55

15 N-(2,5-Diclorobencil)-2-nitro-5-(piridin-4-il)anilina

Se disolvieron el *Intermedio 54* (12,5 g, 33,6 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (5,0 g, 40,3 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,95 g, 1,3 mmol) en una mezcla de una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (50 ml) y 1,4-dioxano (250 ml). La solución se desgasificó con nitrógeno y después se calentó a 120 °C durante 5 h. El 20 1,4-dioxano se retiró al vacío y después el aceite resultante se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se separó, se secó y se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (9,95 g) en forma de un aceite en bruto, que se usó sin cromatografía.

INTERMEDIO 56

25

N²-(2,5-Diclorobencil)-4-(piridin-4-il)benzoceno-1,2-diamina

El *Intermedio 55* (9,95 g, 26,6 mmol) se disolvió en etanol (100 ml). Se añadieron secuencialmente cloruro de estaño (II) (15,1 g, 80 mmol) y HCl (solución al 10 %, 49 ml) a la mezcla de reacción, que después se calentó a 100 °C. Después de 5 horas, se añadió una solución acuosa 2 M de NaOH (50 ml) y la mezcla de reacción se dejó enfriar a 30 temperatura ambiente. Esta solución se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml), las capas orgánicas se combinaron y se secaron, y el disolvente se retiró a presión reducida. El aceite resultante se trituró con MeCN para proporcionar el *compuesto del título* (5,1 g, 55 %) en forma de un sólido pálido. δ_H (DMSO-d₆, 300 MHz) 8,44 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H, *J* 8,5, 2,7 Hz), 6,98 (dd, 1H, *J* 8,0, 2,0 Hz), 6,68 (m, 2H), 5,44 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,48 35 (d, 2H, *J* 5,9 Hz). CLEM (EN⁺) 346,2 (M+H)⁺, TR 1,39 minutos (pH 10).

INTERMEDIO 57

40

1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzimidazol

Se disolvieron el *Intermedio 47* (4,00 g, 10,9 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,87 g, 15,3 mmol), acetato potásico (3,23 g, 32,8 mmol) y PdCl₂(dppf) (400 mg, 5 %mol) en DMSO (25 ml) y se calentaron a 100 °C durante 30 minutos. La 45 mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (250 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, 50 % de EtOAc, 50 % de isohexano gradiente a 100 % de EtOAc) para proporcionar el *compuesto del título* (2,50 g, 55 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (d₆-DMSO) 7,69 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, *J* 8,0 Hz), 7,51 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,34 (t, 1H, *J*_{H,F} 73,9 Hz), 7,28 (d, 1H, *J* 7,6 Hz), 7,13 (dt, 1H, *J* 7,6, 1,0 Hz), 6,53 (dd, 1H, *J* 7,7, 1,1 Hz), 5,53 (s, 2H), 2,49 (s, 3H bajo señal de d₆-DMSO), 1,28 (s, 12H). CLEM (EN⁺) 415 (M+H)⁺.

50

INTERMEDIO 584-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1H-benzimidazol-6-il}piridin-2-il)piperazin-1-carbonilato de *terc*-butilo

El siguiente experimento se realizó tres veces en paralelo y las mezclas de reacción en bruto se combinaron para 55 tratamiento y purificación.

Una mezcla de 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]piperazin-1-ilcarboxilato de *terc*-butilo (20 g, 54,5 mmol), el *Intermedio 47* (24,5 g, 63,14 mmol), PdCl₂(dppf) (0,8 g, 1,1 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (25 ml) en 1,4-dioxano (200 ml) se desgasificó y se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno 60 durante una noche. Las mezclas de reacción enfriadas se combinaron, se diluyeron con EtOAc y se lavaron dos veces con salmuera. La capa orgánica se secó (MSO₄) y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna usando una columna VersaFlash, eluyendo con EtOAc-hexano (3:2, después 1:1, después 2:1), después 100 % de EtOAc. El material resultante se trituró a partir de éter, se filtró, se lavó con más éter y se secó para dar el *compuesto del título* (50,5 g, 56 %) en forma de un sólido de color crema. 65 δ_H (DMSO-d₆) 8,44 (d, *J* 2,3 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J*₁ 8,9 Hz, *J*₂ 2,6 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* 1,3 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,35 (t, *J*_{H,F} 76 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,52

(m, 4H), 3,44 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 1,43 (s, 9H). CLEM (EN⁺) 550 (M+H)⁺, TR 1,61 minutos.

INTERMEDIO 59

5 6-(6-Cloropiridin-3-il)-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-1H-benzoimidazol

Una suspensión de ácido 6-cloropiridin-3-ilborónico (2,3 g, 18 mmol), el *Ejemplo 444* (3,5 g, 8,8 mmol) y una solución acuosa 2 N de K₃PO₄ (25 ml) en DMF (50 ml) se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (61 mg, 0,53 mmol) y se calentó a 65 °C en una atmósfera de N₂. Se añadió más DMF (20 ml), dando una solución de color naranja/amarillo. La mezcla se calentó durante 2 h a 65 °C. La mezcla de reacción se trató con más tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (200 mg, 1,72 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 71 °C durante 1 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (200 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) y se secaron sobre MSO₄. La retirada del disolvente al vacío dio un sólido de color amarillo en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂, eluyendo con diclorometano:acetato de etilo (1:1 en volumen), para dar un sólido de color amarillo (1 g). La purificación adicional por cromatografía en columna sobre SiO₂, eluyendo con diclorometano:acetato de etilo (1:1 en volumen), dio el *compuesto del título* (0,65 g, 17 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,71 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,56-7,65 (m, 3H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,25 (s, 3H). CLEM (método 6120B, 3 minutos, pH 10) m/z 430,2, TR 1,15 minutos.

INTERMEDIO 60

5 5-Bromo-N-(2,5-dimetilbencil)-2-nitroanilina

25 A partir del 4-bromo-2-fluoronitrobenzoceno y 2,5-dimetilbencilamina de acuerdo con el procedimiento descrito para el *Intermedio 47, Etapa 1*.

INTERMEDIO 61

30 4-Bromo-N²-(2,5-dimetilbencil)benzoceno-1,2-diamina

Se añadió polvo de zinc (5,8 g, 89,2 mmol) a una suspensión agitada del *Intermedio 60* (10 g, 29,9 mmol) y una solución saturada de cloruro de amonio (60 ml) en etanol (180 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C. Después de 1,5 h, la CLEM mostró una conversión del 50 %. Por consiguiente, se añadió más polvo de zinc (5 g) y se continuó agitando a la misma temperatura hasta que la CLEM indicó la finalización de la reacción (1 h más). La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el sólido se lavó concienzudamente con DCM. Después, el filtrado combinado se lavó con una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico y se secó (MSO₄). El disolvente se retiró por evaporación rotatoria para dar el *compuesto del título* (5,2 g, 100 %) en forma de un jarabe de color pardo, que se usó sin purificación adicional. δ_H (CDCl₃) 7,15 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,62 (d, J 8,0 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,53 (s, 1H), 3,28 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 306 y 307 (M+H)⁺, TR 162 minutos.

INTERMEDIO 62

45 N-[4-Bromo-2-[(2,5-dimetilbencil)amino]fenil]-2-(piridin-4-il)acetamida

Una mezcla de sal clorhidrato del ácido 2-(piridin-4-il)acético (4,0 g, 23,1 mmol) y HATU (11,6 g, 30,5 mmol) en DCM (75 ml) se agitó en un baño de hielo. Se añadió DIPEA (15,5 ml, 89,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos, después se añadió gradualmente una solución del *Intermedio 61* (6,2 g, 20,3 mmol) en DCM (40 ml) y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, después se secó (MSO₄) y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexano (1:1 después 2:1), seguido de cristalización en éter dietílico para dar el *compuesto del título* (2,64 g, 31 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (DMSO-d₆) 9,51 (s, 1H), 8,48 (m, 2H), 7,33 (d, J 5,9 Hz, 2H), 7,10 (m, 3H), 7,00 (m, 1H), 6,72 (dd, J₁ 8,3 Hz, J₂ 2,1 Hz, 1H), 6,69 (m, 1H), 5,56 (t, J 5,4 Hz, 1H), 4,22 (d, J 5,4 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 424 y 426 (M+H)⁺, TR 1,51 minutos.

INTERMEDIO 63

60 6-Bromo-1-(2,5-dimetilbencil)-2-(piridin-4-ilmetil)benzoimidazol

Una suspensión del *Intermedio 62* (2,64 g, 6,23 mmol) en ácido acético glacial (50 ml) se agitó a 100 °C durante 1 h hasta que el análisis de CLEM mostró la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en DCM, después se lavó dos veces con una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó (MSO₄) y se concentró. Se añadió éter dietílico y el producto cristalino resultante se filtró, se lavó con más éter dietílico y se secó, para dar el *compuesto del título* (2,3 g, 91 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H

(DMSO-d₆) 8,39 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,34 (dd, *J*₁ 8,5 Hz, *J*₂ 1,9 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,08 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,95 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 407 y 408 (M+H)⁺, TR 1,49 minutos.

5 **INTERMEDIO 64**

4-([4-[1-(2,5-Dimetilbencil)-2-(piridin-4-ilmetil)-1*H*-benzoimidazol-6-il]fenil]metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla del *Intermedio 63* (230 mg, 0,57 mmol), 4-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (320 mg, 0,79 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (33 mg, 0,028 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (1 ml) en 1,4-dioxano (4 ml) se desgasificó y se calentó a la temperatura de reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La CLEM mostró la finalización de la reacción. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. El extracto orgánico se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc-MeOH (30:1, después 20:1), para dar el *compuesto del título* (300 mg, 88 %) en forma de un jarabe de color amarillo pálido. δ_H (DMSO-d₆) 8,39 (m, 2H), 7,72 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* 1,2 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* 8,2 Hz, 2H), 7,52 (dd, *J*₁ 8,4 Hz, *J*₂ 1,6 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* 8,1 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* 5,9 Hz, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,90 (dd, *J*₁ 7,4 Hz, *J*₂ 0,2 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,53 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,32 (m, 4H), 2,33 (m, 7H), 1,94 (s, 3H), 1,39 (s, 9H). CLEM (EN⁺) 602 (M+H)⁺, TR 1,61 minutos.

20 **INTERMEDIO 65**

6-(2-Cloropirimidin-5-il)-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metil-1*H*-benzoimidazol

Al *Intermedio 47* (1,0 g, 2,72 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se añadieron ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico (533 mg, 3,27 mmol), Pd(PPh₃)₄ (158 mg, 0,136 mmol), una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (13 ml) y 1,4-dioxano (60 ml). La reacción se agitó a 105 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Después de este tiempo, se añadieron PdCl₂(dppf) (100 mg, 5 %mol) y una cantidad adicional de ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico (266 mg, 0,5 equiv.). El calentamiento se continuó a 105 °C durante 5 h. La reacción se trató mediante la adición de agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío a un aceite de color negro. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida de sílice (acetato de etilo al 10-50 %/DCM) para dar el *compuesto del título* (460 mg, 42 %) en forma de un sólido de color rosa. δ_H (d₆-DMSO, 400 MHz) 9,12 (2H, s), 8,01 (1H, d, *J* 1,3 Hz), 7,72 (1H, d, *J* 8,4 Hz), 7,66-7,53 (2H, m), 7,40-7,35 (1H, m), 7,27 (1H, d, *J* 7,5 Hz), 7,19-7,13 (1H, m), 6,73-6,71 (1H, m), 5,58 (2H, s), 3H no observado (CH₃) bajo pico de d₆-DMSO a 2,50 ppm. CLEM (pH 3) 401,6, MH⁺, TR 1,67 minutos, 100 % UV. CLEM (pH 10) 401,6, MH⁺, TR 2,09 minutos, 94,9% UV.

35 **INTERMEDIO 66**

40 [1-(Biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-il)-1*H*-benzoimidazol-2-il]metanol

A partir del *Intermedio 1* y 1-bromobenzociclobuteno de acuerdo con el *Método B* para dar el *compuesto del título*. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 7,60 (d, 1H, *J* 8,0 Hz), 7,47 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,19 (d, 1H, *J* 7,2 Hz), 7,12 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,58 (d, 1H, *J* 8,2 Hz), 6,38 (dd, 1H, *J* 4,8, 2,4 Hz), 5,67 (t, 1H, *J* 5,8 Hz), 4,82 (m, 2H), 3,89 (dd, 1H, *J* 14,4, 5,2 Hz), 3,59 (m, 1H). CLEM (EN⁺) 251 (M+H)⁺, TR 1,87 minutos (*Método 2*).

45 **INTERMEDIO 67**

50 1-(Biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-il)-1*H*-benzoimidazol

A partir de benzoimidazol y 1-bromobenzociclobuteno de acuerdo con el *Método B* para dar el *compuesto del título* que posteriormente se utilizó sin purificación adicional.

55 **INTERMEDIO 68**

1-(1-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilbenzoimidazol-6-il)propan-2-ona

El *Intermedio 47* (1,1 g, 3,0 mmol), metóxido de tri-*n*-butilestaño (2,8 g, 8,6 mmol), acetato de isopropenilo (0,86 g, 8,6 mmol), acetato de paladio (II) (0,065 g, 0,29 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (0,91 g, 3,0 mmol) en tolueno (7,5 ml) se calentaron en irradiación de microondas a 100 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se añadió una solución acuosa 4 M de fluoruro potásico (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, después se lavó tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se separaron y se secaron (Na₂SO₄), después se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite oscuro resultante se purificó por cromatografía (SiO₂; elusión en gradiente 50-100 % de EtOAc/hexano) para dar el *compuesto del título* (0,60 g, 58 %) en forma de un aceite de color pardo. δ_H (DMSO-d₆, 300 MHz) 7,49 (d, 1H, *J* 8,2 Hz), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,34 (t, 1H, *J* 73,8 Hz), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,21 (d, 1H, *J* 0,8 Hz), 7,14 (td, 1H, *J* 7,6, 1,0

Hz), 6,97 (dd, 1H, *J* 8,2, 1,5 Hz), 6,65 (dd, 1H, *J* 7,6, 1,2 Hz), 5,44 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,06 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 345 (M+H)⁺, TR 1,68 minutos (pH 10); y (EN⁺) 345 (M+H)⁺, TR 1,32 minutos (pH 3).

INTERMEDIO 69

5

(Z)-3-(1-([2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilbenzoimidazol-6-il)-4-(dimetilamino)but-3-en-2-ona

El *Intermedio 68* (0,56 g, 1,7 mmol) y *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (3 ml) se calentaron a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El material resultante se purificó triturando con Et₂O (5 ml), después se filtró y se secó al vacío, para dar el *compuesto del título* (0,426 g, 62 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (DMSO-d₆, 300 MHz) 7,45 (d, 1H, *J* 10,3 Hz), 7,45 (s, 1H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,31 (t, 1H, *J* 98,4 Hz), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,13 (td, 1H, *J* 10,2, 1,4 Hz), 7,05 (d, 1H, *J* 1,2 Hz), 6,89 (dd, 1H, *J* 10,7, 2,0 Hz), 6,72 (dd, 1H, *J* 10,2, 1,7 Hz), 5,44 (s, 2H), 2,47-2,54 (m, 9H), 1,84 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 400 (M+H)⁺, TR 1,75 minutos (pH 10); y (EN⁺) 400 (M+H)⁺, TR 1,29 minutos (pH 3).

15

INTERMEDIO 70

4-Carbamimidoilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 4-carbamoilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 4,4 mmol) en DCM anhidro (10 ml) enfriado a 0 °C se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (0,65 g, 4,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. Después, se añadió amoniaco en metanol (7 M; 11 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el *compuesto del título* (1,4 g, rendimiento cuantitativo) en forma de una espuma de color amarillo. δ_H (DMSO-d₆, 400 MHz) 8,25-8,56 (m, 3H), 4,02-4,14 (m, 2H), 2,63-2,79 (m, 2H), 2,58 (tt, *J* 12,4, 3,4 Hz, 1H), 1,73-1,80 (m, 2H), 1,52-1,64 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). CLEM (EN⁺) 228 (M+H)⁺, TR 1,06 minutos (pH 10); y (EN⁺) 228 (M+H)⁺, TR 0,87 minutos (pH 3).

25

INTERMEDIO 71

4-[5-(1-([2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilbenzoimidazol-6-il)-4-metilpirimidin-2-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

El *Intermedio 70* (0,22 g, 0,56 mmol), el *Intermedio 69* (0,27 g, 1,2 mmol) y etóxido sódico (0,058 g, 0,84 mmol) en etanol (4 ml) se calentaron en irradiación de microondas a 80 °C durante 6 h, después durante 2 h a 100 °C, después durante 11 h a 130 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Después, el residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). Las capas se separaron y después la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. Después, el aceite de color pardo resultante se purificó por cromatografía (SiO₂; 50-100 % de EtOAc/hexano, después 0-20 % de MeOH/EtOAc, elusión en gradiente) para dar el *compuesto del título* (0,13 g, 43 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (DMSO-d₆, 300 MHz) 8,51 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, *J* 8,2 Hz), 7,52 (d, 1H, *J* 1,2 Hz), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,31 (t, 1H, *J* 73,7 Hz), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,14-7,19 (m, 1H), 6,82-6,89 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 2,64-3,06 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,18-2,30 (m, 1H), 1,89-1,98 (m, 2H), 1,60-1,73 (m, 2H), 1,42 (s, 9H). CLEM (EN⁺) 564 (M+H)⁺, TR 2,68 minutos (pH 10); y (EN⁺) 508 (M+H-tBu)⁺, TR 2,43 minutos (pH 3).

40

INTERMEDIO 72

6-(2-Cloropirimidin-5-il)-1-([2-(difluorometoxi)fenil]metil)-5-fluoro-2-metilbenzoimidazol

Una mezcla del *Intermedio 50* (0,5 g, 1 mmol), ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (0,3 g, 2 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,03 g, 0,04 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (2 ml) en 1,4-dioxano (8 ml) se desgasificó y se agitó a 110 °C. Después de 6 h, se añadieron más ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (60 mg) y Pd(dppf)Cl₂ (10 mg) y la mezcla de reacción se desgasificó y se agitó a la misma temperatura durante 4 h. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre EtOAc y salmuera, después la capa orgánica se secó (MSO₄) y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (hexanos:EtOAc, 3:2 a 1:1) para proporcionar el *compuesto del título* (200 mg, 40 %) en forma de un sólido cristalino de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,98 (d, *J* 1,5 Hz, 2H), 7,86 (d, *J* 6,8 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,34 (t, *J* 72, 76 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* 7,7 Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,76 (dd, *J* 7,7, 1,3 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 2,50 (s, 3H). CLEM (pH 10) MH⁺ 419, TR 1,53 minutos.

55

INTERMEDIO 73

60

3-[5-(1-([2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-5-fluoro-2-metilbenzoimidazol-6-il)pirimidin-2-il]biciclo[3,1,0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo

Una mezcla del *Intermedio 72* (0,2 g, 0,5 mmol), el *Intermedio 172* (0,2 g, 0,7 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 24,5 μM) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (2 ml) en 1,4-dioxano (8 ml) se desgasificó y se agitó a 110 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, después la capa orgánica se

65

5 secó (MSO₄) y se concentró. El residuo en bruto se purificó usando cromatografía en columna (EtOAc:hexanos, 2:1) para dar el *compuesto del título* (150 mg, 60 %) en forma de una goma incolora. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,96 (d, J 1,6 Hz, 2H), 7,83 (d, J 6,8 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,38 (t, J 72, 76 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,17 (d, J 1,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, J 7,5, 0,9 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,26 (m, 4H). CLEM (pH 10) MH+ 535, TR 1,61 minutos.

INTERMEDIO 74

10 3-[5-(1-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-5-fluoro-2-metilbenzoimidazol-6-il)pirimidin-2-il]biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo

15 Se añadió paladio al 10 % sobre carbón (20 mg) a una solución/suspensión del *Intermedio 73* (150 mg, 0,28 mmol) y trietilamina (40 μ l, 0,287 mmol) en etanol (4 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con hidrógeno y se hidrogenó a presión normal durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:hexanos, 3:2) para dar el *compuesto del título* (0,14 g, 93 %) en forma de una goma transparente. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,94 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,33 (t, J 72., 76 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,42 (m, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,42 (m, 1H), 1,14 (m, 4H). CLEM (pH 10) MH+ 537, TR 1,61 minutos.

INTERMEDIO 75

20 6-Bromo-1-[[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]metil]-5-fluoro-2-metilbenzoimidazol

25 *Etapa 1:* A una solución agitada de 1-bromo-2,5-difluoro-4-nitrobenzoceno (9,8 g, 0,04 mol) y clorhidrato de [5-cloro-2-(difluorometoxi) fenil]metanamina (10 g, 0,04 mol) en etanol (100 ml) se añadió trietilamina (12,47 g, 0,123 mol) a 0 °C. La masa de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La masa en bruto se purificó con un lavado de hexano (2 x 100 ml) para obtener *5-bromo-N-[5-cloro-2-(difluorometoxi)encil]-4-fluoro-2-nitroanilina* (15 g, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8,22 (s a, 1H), 7,99 (d, J 6,4 Hz, 1H), 7,33-7,31 (m, 2H), 7,15 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J 6,0 Hz, 1H), 6,60 (t, J 72,8 Hz, 1H), 4,54 (d, J 6,4 Hz, 2H).

30 *Etapa 2:* A una solución agitada del material anterior (15 g, 0,035 mol) en MeOH (100 ml) a 0 °C se añadieron zinc (13,76 g, 0,211 mol) y formiato amónico (13,34 g, 0,211 mol). La mezcla de reacción se agitó a 25-28 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol (200 ml). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, usando gel de sílice malla 100-200 y acetato de etilo al 10 % en hexano como eluyente, para proporcionar *5-bromo-N-[5-cloro-2-(difluorometoxi)encil]-4-fluorobenceno-1,2-diamina* (12,1 g) en forma de una goma de color pardo. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,39 (d, J 2,4 Hz, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,11 (d, J 8,4 Hz, 1H), 6,69 (d, J 6,4 Hz, 2H), 6,56 (t, J 73,2 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,55 (s a, 3H). CLEM M+ 397, TR 3,24 minutos.

40 *Etapa 3:* Una solución del material anterior (12,10 g, 0,0306 mol) en ácido acético (150 ml) se calentó a reflujo a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se basificó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna, usando gel de sílice malla 100-200 y acetato de etilo al 60% en hexano como eluyente, para proporcionar el *compuesto del título* (6 g, 50 %) en forma de un sólido de color pardo. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,48 (d, J 8,4 Hz, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,16 (d, J 8,4 Hz, 1H), 6,63 (t, J 72,8 Hz, -OCHF₂, 1H), 6,53 (d, J 2,8 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,04 (s, 2H). CLEM M+ 421,0, TR 2,73 minutos.

INTERMEDIO 76

50 4-[5-(1-[[5-Cloro-2-(difluorometoxi)fenil]metil]-5-fluoro-2-metilbenzoimidazol-6-il)pirimidin-2-il]ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo

55 Una mezcla del *Intermedio 75* (1 g, 2,383 mmol), el *Intermedio 178* (1,195 g, 3,336 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,0496 g, 0,0595 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (2,5 ml) en 1,4-dioxano (15 ml) se desgasificó y se agitó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/salmuera, después la capa acuosa se extrajo usando EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc: hexanos y 1:1 a 3:2) dando un residuo cristalino, que se trituró en éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico/hexanos y se secó, para dar el *compuesto del título* (1,1 g, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,95 (d, J 1,6 Hz, 2H), 7,83 (d, J 6,8 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,33 (t, J 72, 76 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,87 (d, J 2,6 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,55 (m, 3H), 2,12 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,21 (m, 3H). CLEM (pH 10) MH+ 571, TR 1,68 minutos.

60

INTERMEDIO 77

4-[5-(1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilbenzoimidazol-6-il]pirimidin-2-il]ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo

5 Una mezcla del *Intermedio 49* (1 g, 2,490 mmol), el *Intermedio 178* (1,249 g, 3,487 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,0519 g, 0,0623 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico en 1,4-dioxano (15 ml) se desgasificó y se agitó a 110 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/salmuera, después la capa acuosa se extrajo usando EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se concentraron
10 y se sometieron a columna (EtOAc:hexanos, 2:1 a 3:1). El material resultante se cristalizó en éter dietílico, se almacenó en un frigorífico durante una noche, se filtró, después se lavó con éter dietílico/ hexanos y se secó, para dar el *compuesto del título* (1,16 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9,09 (s, 2H), 7,96 (d, J 1,1 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,48 (dd, J 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,36 (t, J 72, 76 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,83 (d, J 2,5 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,49 (m, 3H), 2,12 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,22 (t, J 7,1 Hz, 3H). CLEM (pH 10) MH+ 553, TR 1,63 minutos.

INTERMEDIO 78

4-[5-(1-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-5-fluoro-2-metilbenzoimidazol-6-il]pirimidin-2-il]ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo

20 Una mezcla del *Intermedio 50* (0,35 g, 0,91 mmol), El *Intermedio 178* (0,46 g, 1,3 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (19 mg, 0,023 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (4 ml) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó y se agitó a 110 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, después la capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:hexanos, 1:1 a 3:2). El material resultante se cristalizó en éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico/hexanos y se secó, para dar el *compuesto del título* (0,245 g, 50 %) en forma de un sólido de color crema. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,93 (d, J 1,5 Hz, 2H), 7,79 (d, J 6,8 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,33 (t, J 72, 76 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,11 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,50 (m, 3H), 2,49 (m, 3H), 2,12 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,21 (t, J 7,1 Hz, 3H). CLEM (pH 10) MH+ 537, TR 1,62 minutos.

INTERMEDIO 79

4-[5-(1-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-5-fluoro-2-metilbenzoimidazol-6-il]pirimidin-2-il]ciclohexanocarboxilato de etilo

35 El *Intermedio 78* (245 mg, 0,47 mmol) y paladio al 10 % sobre carbón (50 mg) en MeOH (12 ml) se desgasificaron e hidrogenaron a presión normal durante 40 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con MeOH. El filtrado combinado y los lavados se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc: hexanos, 1:1 a 3:2), para dar el *compuesto del título* (0,24 g, 98 %) en forma de una goma incolora. La RMN ¹H mostró dos isómeros en una proporción de 2,5:1. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,90 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,32 (t, J 72, 76 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,09 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,99 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,20 (m, 3H). CLEM (pH 10) MH+ 539, TR 1,62 minutos.

INTERMEDIO 80

4-[5-(1-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilbenzoimidazol-6-il]-pirimidin-2-il]ciclohex-3-eno-1-carboxilato de metilo

50 Una mezcla del *Intermedio 65* (0,15 g, 0,37 mmol), el *Intermedio 177* (0,15 g, 0,56 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (8 mg, 0,001 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (2 ml) en 1,4-dioxano (8 ml) se desgasificó y se agitó a 110 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/salmuera, después el extracto orgánico se secó (MgSO₄). El material se retiró por cristalización durante la evaporación del disolvente y se trituró en éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para dar el *compuesto del título* (0,164 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9,08 (s, 2H), 7,93 (d, J 1,2 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,27 (d, J 7,6 Hz, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,35 (t, J 72, 76 Hz, 1H), 6,80 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,49 (m, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,73 (m, 1H). CLEM (pH 10) MH+ 505, TR 1,50 minutos.

INTERMEDIO 81

4-[5-(1-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilbenzoimidazol-6-il]-pirimidin-2-il]ciclohexanocarboxilato de metilo

60 El *Intermedio 80* (0,164 g, 0,325 mmol) y paladio al 10 % sobre carbón (20 mg) en MeOH (8 ml) se desgasificó y se hidrogenó a presión normal durante una noche. Se añadió más paladio al 10 % sobre carbón (30 mg) y la mezcla de reacción se desgasificó y se hidrogenó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se concentró y se sometió a columna, usando en primer lugar 4:1 de EtOAc-hexano, después EtOAc, para dar el *compuesto del título* (130 mg, 79 %) en forma de una goma incolora. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 9,03 (m, 2H), 7,90 (d,

J 1,2 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,35 (t, J 72, 76 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,78 (d, J 7,6 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,98 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,98 (m, 4H), 1,82 (m, 2H), 1,68 (m, 2H). CLEM (pH 10) MH+ 507, TR 1,48 minutos.

5 **INTERMEDIO 82**

3-[5-(1-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilbenzoimidazol-6-il]-pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-1-carboxilato de etilo

10 Una mezcla del *Intermedio 47* (0,16 g, 0,44 mmol), ácido [2-(1-etoxicarbonil-3-azabicyclo[4,1,0]heptan-3-il)pirimidin-5-il]borónico (0,19 g, 0,65 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,0091 g, 0,011 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (2 ml) en 1,4-dioxano (8 ml) se desgasificó y se agitó a 110 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc: hexanos, 2:1 a 4:1) y el material se cristalizó en éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico/hexanos y se secó, para dar el *compuesto del título* (0,14 g, 60 %) en forma de un sólido cristalino de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,68 (m, 2H), 7,69 (d, J 1,2 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,43 (dd, J 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,35 (t, J 72, 76 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 5,54 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,27 (m, 1H), 1,19 (t, J 7,1 Hz, 3H), 0,83 (dd, J 6,4, 4,5 Hz, 1H). CLEM (pH 10) MH+ 534, TR 1,58 y 1,55 minutos.

20 **INTERMEDIO 83**

(1R)-3-[5-(1-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilbenzoimidazol-6-il]-pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carboxilato de metilo

25 Una mezcla del *Intermedio 65* (0,2 g, 0,5 mmol), clorhidrato de (1R)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-1-carboxilato de metilo (0,1 g, 0,6 mmol) y trietilamina (0,1 g, 1 mmol) en etanol (6 ml) se agitó a 80 °C durante 5 h. Se añadió más trietilamina (0,1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 8 h más. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc/salmuera. La capa orgánica se lavó una vez más con salmuera, después se secó (MgSO₄), para dar el *compuesto del título* (0,23 g, 90 %) en forma de una espuma de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,66 (s, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (d, J 8,3 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,35 (t, J 78 Hz, 1H), 7,27 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,80 (d, J 7,6 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,55 (dd, J 8,3, 4,5 Hz, 1H), 0,96 (t, J 5,0 Hz, 1H). CLEM (pH 10) MH+ 506, TR 1,51 minutos.

35 **INTERMEDIO 84 [retirado]**

INTERMEDIO 85

40 Ácido {2-[(1R,5S,8r)-8-metoxicarbonil-3-azabicyclo[3,2,1]octano-3-il]pirimidin-5-il}borónico

Se suspendió (1R,5S,8r)-3-(*terc*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de metilo (9,0 g, 35,3 mmol) en una solución de HCl (2,25 M en MeOH) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a t.a. y después se concentró al vacío para dar un sólido de color blanco. Se añadió ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (5,58 g, 35,2 mmol) y la mezcla se suspendió en EtOH (130 ml). Se añadió trietilamina (9,90 ml, 70,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a t.a. y después se añadió agua (30 ml). La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente un tercio del volumen, después se añadió más agua (100 ml). Un sólido color blanquecino precipitó, que se filtró y se lavó con agua (2 x 30 ml), para proporcionar el *compuesto del título* (8,9 g, 86 %) en forma de un polvo blanquecino. δ_H (300 MHz, d₆-DMSO) 8,59 (2H, s), 8,02 (2H, s), 4,45 (2H, dd, J 13,1,3,4 Hz), 3,62 (3H, s), 2,98 (2H, d a, J 12,4 Hz), 2,77 (1H, s), 2,59 (2H, s a), 1,66-1,63 (2H, m), 1,38-1,33 (2H, m). HPLC-EM (pH10): MH+ m/z 292, TR 0,97 minutos.

INTERMEDIO 86

55 (1R,5S,8r)-3-[5-(1-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-5-fluoro-2-metilbenzoimidazol-6-il]pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de metilo

60 El *Intermedio 50* (500 mg, 1,17 mmol), el *Intermedio 85* (510 mg, 1,75 mmol) y una solución acuosa 2 M de K₃PO₄ (2,0 ml) se suspendieron en 1,4-dioxano (12 ml). La mezcla se desgasificó (evacuado y cargado de nuevo con nitrógeno 3 veces). Se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloropaladio diclorometano (48 mg, 0,06 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo, después se calentó a 90 °C durante 36 h. La mezcla se enfrió a t.a., se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 35-100 % en isohexano, para proporcionar el *compuesto del título* (325 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (400 MHz, d₆-DMSO) 8,50 (2H, d, J 1,7 Hz), 7,60 (1H, d, J 7,0 Hz), 7,48 (1H, d, J 11,4 Hz), 7,40-7,34 (1H, m), 7,32 (1H, t, J 73,8 Hz), 7,25 (1H, dd, J 8,2, 0,7 Hz), 7,16 (1H, td, J

7,6, 1,1 Hz), 6,80 (1 H, dd, J 8,0, 1,9 Hz), 5,51 (2H, s), 4,46-4,40 (2H, m), 3,63 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,03 (2H, d a, J 12,7 Hz), 2,79 (1H, s a), 2,62 (2H, s a), 1,70-1,65 (2H, m), 1,43-1,38 (2H, m). CLEM (pH 10): MH⁺ m/z 552, TR 2,35 minutos.

5 **INTERMEDIO 87**

4-metilpiperidin-1,4-dicarboxilato de *tert*-butil-4-etilo

10 A piperidin-1,4-dicarboxilato de *tert*-butil-4-etilo (10,03 g, 39,0 mmol), disuelto en THF (50 ml) y enfriado a 0 °C en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota LDA (solución 2 M en THF; 25,0 ml, 50 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 40 minutos. Después, se añadió yodometano (3,2 ml, 51 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h antes de calentarse a t.a. La mezcla de reacción se dejó en reposo a t.a. durante 2 h. Se añadió EtOAc (150 ml) y la mezcla se lavó con salmuera (2 x 100 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se filtró a presión reducida. El disolvente se retiró al vacío para producir un aceite de color pardo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice, usando 100 % de isohexano a 100 % de EtOAc, seguido de concentración al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (7,92 g, 75 %) en forma de un aceite de color naranja. δ_{H} (300 MHz, DMSO-*d*₆) 4,10 (c, J 7,1 Hz, 2H), 3,60 (dt, J 13,6, 4,4 Hz, 2H), 2,94 (t a, J 11,7 Hz, 2H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,30 (ddd, J 14,0, 10,2, 4,1 Hz, 2H), 1,18 (t, J 7,1 Hz, 3H), 1,14 (s, 3H).

20 **INTERMEDIO 88**

4-Metilpiperidin-4-carboxilato de etilo

25 Al *Intermedio 87* (7,92 g, 29,2 mmol) disuelto en DCM (50 ml) se añadió HCl 2 M en éter dietílico (31,0 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante una noche. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (6,16 g, 102 %) en forma de un sólido de color naranja/pardo. δ_{H} (300 MHz, DMSO-*d*₆) 8,70 (s a, 2H), 4,13 (t, J 7,1 Hz, 2H), 3,24-3,11 (m, 2H), 2,93-2,75 (m, 2H), 2,13-2,02 (m, 2H), 1,61 (ddd, J 14,5, 10,6, 4,1, 2H), 1,20 (t, J 7,1 Hz, 3H), 1,19 (s, 3H).

30 **INTERMEDIO 89**

Ácido [2-(4-etoxicarbonil-4-metilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il]borónico

35 A ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico (4,00 g, 25,3 mmol) se añadieron el *Intermedio 88* (4,09 g, 23,9 mmol) y etanol (40 ml). Se añadió trietilamina (9,0 ml, 64 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h antes de concentrar al vacío. La mezcla se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (100 ml) antes de separar, secar (Na₂SO₄), filtrar a presión reducida y retirar el disolvente *al vacío*. La espuma de color pardo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, usando 100 % de DCM a 30 % de MeOH/DCM, para proporcionar el *compuesto del título* (4,00 g, pureza 74 %) en forma de un aceite de color pardo. CLEM (pH 10): MH⁺ m/z 294, TR 0,65 minutos (74 %).

INTERMEDIO 90

6-Bromo-1-([2-cloro-6-(difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilbenzoimidazol

El *compuesto del título* se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el *Intermedio 47* partiendo de 6-cloro-2-(difluorometoxi)bencilamina. CLEM (pH 10): (M+H)⁺ m/z 403 y 401, TR 3,58 minutos.

50 **INTERMEDIO 91**

4-[(6-Bromo-2-metilbenzoimidazol-1-il)metil]-2-metil-5-(trifluorometil)tiazol

55 El *compuesto del título* se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el *Intermedio 47* partiendo de [2-metil-5-(trifluorometil)tiazol-4-il]-metanamina. CLEM (pH 10): (M+H)⁺ m/z 390 y 391, TR 2,65 minutos.

INTERMEDIO 92

(1*S*,5*R*,8*r*)-3-[5-(1-([5-Cloro-2-(difluorometoxi)fenil]metil)-5-fluoro-2-metilbenzoimidazol-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de metilo

65 El *Intermedio 75* (501 mg, 1,19 mmol), el *Intermedio 85* (523 mg, 1,80 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) diclorometano (50 mg, 0,061 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (10 ml) y una solución acuosa 2 M de fosfato potásico tribásico (2 ml). La mezcla de reacción se desgasificó (vacío/nitrógeno) y después se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). La

capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar una espuma de color pardo. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 25-75 % de EtOAc en hexanos) y el material resultante se criodesecó en acetonitrilo/agua para dar el *compuesto del título* (488 mg, 69 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_{H} (DMSO-d₆) 8,52 (d, 2H, *J* 1,7 Hz), 7,64 (d, 1H, *J* 7,0 Hz), 7,44-7,53 (m, 2H), 7,32 (t, 1H, *J* 73,4 Hz), 7,27-7,32 (m, 1H), 6,83 (d, 1H, *J* 2,5 Hz), 5,51 (s, 2H), 4,44 (dd, 2H, *J* 13,0, 3,5 Hz), 3,63 (s, 3H), 3,27-3,33 (m, 3H) (grupo CH₃ bajo pico de agua, confirmado por agitado de D₂O), 3,00-3,07 (m, 2H), 2,79-2,81 (s, 1H), 2,59-2,66 (m, 2H), 1,63-1,72 (m, 2H), 1,36-1,46 (m, 2H). CLEM (EN⁺) 587 (M+H)⁺, TR 2,81 minutos.

10 **INTERMEDIO 93**

6-(6-Cloro-4-metilpiridin-3-il)-1-([2-(difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilbenzoimidazol

El *Intermedio 47* (2,01 g, 5,47 mmol) y ácido (6-cloro-4-metilpiridin-3-il)borónico (1,12 g, 6,53 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (20 ml). Se añadió fosfato tripotásico (1 ml, 2,0 mmol) y la mezcla se desgasificó con tres ciclos de vacío y nitrógeno. Después de la adición de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (3 %mol), la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. Se añadió más ácido (6-cloro-4-metilpiridin-3-il)borónico (935 mg, 5,45 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, lavando con acetato de etilo. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage SNAP 100 g, Isolera), eluyendo con 5-10 % de EtOH/DCM, produjo el *compuesto del título* (1,57 g, 69 %). δ_{H} (300 MHz, d₆-DMSO) 8,19 (s, 1H), 7,64 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (d, *J* 1,1 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (t, *J* 73,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* 8,1, 0,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* 8,3, 1,6 Hz, 2H), 6,83 (dd, *J* 7,6, 1,4 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). CL-EM (pH 3) MH+ *m/z* 414,2, TR 1,40 minutos. CL-EM (pH10) MH+ *m/z* 414,2, TR 1,52 minutos.

INTERMEDIO 94

Ácido 1-(5-boronopirimidin-2-il)-4-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-4-carboxílico

El *compuesto del título* puede prepararse por reacción de ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)-piperidin-4-carboxílico con ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico de acuerdo con el procedimiento descrito para el *Intermedio 89*.

INTERMEDIO 95

1-([2,5-Dimetilfenil]metil)benzoimidazol-6-carbonitrilo

El *compuesto del título* puede sintetizarse a partir de 4-ciano-2-fluoronitrobenzoceno y 2,5-dimetilbencilamina de acuerdo con el procedimiento descrito para los *Intermedios 41* y *42*, seguido de ciclación con ácido fórmico de acuerdo con el *Método J*.

INTERMEDIO 96

3-(2,5-Dimetilbencilamino)-4-nitrobenzoato de metilo

Se preparó a partir de 3-fluoro-4-nitrobenzoato de metilo y 2,5-dimetilbencilamina mediante el método descrito para el *Intermedio 16*. El *compuesto del título* (2 g, 63 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (300 MHz, DMSO-d₆) 8,45 (s a, 1H), 8,19 (d, *J* 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* 1,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,09 (d, *J* 6,0 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* 7,2 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* 6,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

INTERMEDIO 97

4-Amino-3-(2,5-dimetilbencilamino)benzoato de metilo

Se preparó a partir del *Intermedio 96* mediante el método descrito para el *Intermedio 17*, dando el *compuesto del título* (1 g, 56 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_{H} (300 MHz, DMSO-d₆) 7,14 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,55 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 5,51 (s a, 2H), 5,00 (t, *J* 5,2 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* 4,8 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). CLEM [M+H]⁺ *m/z* 285, TR 3,45 minutos.

60 **INTERMEDIO 98**

1-(2,5-Dimetilbencil)-2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo

Preparado por ciclación del *Intermedio 97* con ácido glicólico de acuerdo con el *Método J*, dando el *compuesto del título* (0,7 g, 70 %) en forma de un sólido de color pardo. δ_{H} (300 MHz, DMSO-d₆) 7,95 (s, 1H), 7,84 (dd, *J* 8,6, 1,2 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* 7,2 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* 6,8 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,68 (s a, 1H), 5,61 (s,

2H), 4,66 (d, *J* 6,0 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). CLEM *m/z* 325, TR 2,95 minutos.

INTERMEDIO 99

5 Ácido 1-[(2,5-dimetilfenil)metil]-2-(hidroximetil)benzoimidazol-6-carboxílico

A una solución agitada del *Intermedio 98* (0,72 g, 0,002 mmol) en THF (10 ml) se añadió LiOH (0,281 g, 0,007 mmol) en agua (5 ml), seguido de agitación a 25-31 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió en agua (15 ml) y se lavó con acetato de etilo (tres porciones de 20 ml). La capa acuosa se acidificó mediante la adición de una solución acuosa de HCl. El precipitado sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío, para proporcionar el *compuesto del título* (0,51 g, 73 %) en forma de un sólido de color rosa. δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 7,92 (s, 1H), 7,82 (d, *J* 8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* 7,2 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). CLEM *m/z* 311, TR 2,39 minutos.

15 **INTERMEDIO 100**

Ácido 1-[(2,5-diclorofenil)metil]-2-metilbenzoimidazol-6-carboxílico

El *compuesto del título* puede sintetizarse por procedimientos análogos a los descritos para la síntesis del *Intermedio 99*, partiendo de 2,5-diclorobencilamina.

INTERMEDIO 101

1-[(2,5-Diclorofenil)metil]-2-metilbenzoimidazol-6-ol

25 A una solución agitada del *Ejemplo 1013* (3 g, 0,009 mol) en DCM (20 ml) enfriada a -78 °C se añadió BBr₃ (2,65 ml, 0,028 mol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 minutos, después 25-28 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna, usando gel de sílice malla 100-200 y 3 % de metanol en DCM como eluyente, para obtener el *compuesto del título* (2,5 g, 87 %) en forma de un sólido de color rosa. δ_{H} (DMSO- d_6) 10,05 (s a, 1H), 7,66-7,63 (m, 2H), 7,52 (dd, *J* 6,4, 2,0 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,04 (dd, *J* 6,8, 2,0 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* 2,0 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 2,82 (s, 3H). CLEM *m/z* 307, TR 2,43 minutos.

35 **INTERMEDIO 102**

3-{1-[(2,5-Diclorofenil)metil]-2-metilbenzoimidazol-6-il}oxiazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

40 A una solución del *Intermedio 101* (0,2 g, 0,65 mmol) en DMF (4 ml) se añadió Cs₂CO₃ (0,635 g, 1,95 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos, seguido de la adición de 3-yodoazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,174 g, 0,781 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna, usando gel de sílice de tamaño de malla 100-200 y 5 % de MeOH en DCM como eluyente.

45

INTERMEDIO 103

1-[(2,5-Diclorofenil)metil]-2-metilbenzoimidazol-5-ol

50 El *compuesto del título* se preparó a partir de 1-fluoro-4-metoxi-2-nitrobenzoceno siguiendo el método descrito para el *Intermedio 101*. CLEM [M+H]⁺ *m/z* 307, TR 1,92 minutos.

INTERMEDIO 104

55 2-(2-Cloropiridin-4-iloxi)acetato de *terc*-butilo

60 Se disolvió 2-cloropiridin-4-ol (12 g, 93 mmol) en DMF (450 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió NaH (4,45 g, 111 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota 2-bromoacetato de *terc*-butilo (19,51 g, 100 mmol) y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con 3 porciones de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 veces), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 % en DCM) para obtener el *compuesto del título* (17,1 g, rendimiento 70 %, pureza 92 %) en forma de un aceite amarillento. CLEM (ácido): [M+H]⁺ 244, TR 1,97 minutos.

65

INTERMEDIO 105Sal de ácido trifluoroacético del ácido 2-[(2-cloropiridin-4-il)oxi]acético

5 El *Intermedio 104* (9,6 g, 39,4 mmol) se disolvió en DCM (100 ml). Se añadió TFA (65,1 g, 571 mmol, 44 ml) y la solución se agitó durante 48 h. La mezcla se concentró al vacío y se co-evaporó con tolueno para obtener el *compuesto del título* (19,0 g, 61 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM (base): [M+H]⁺ 188, TR 0,49 minutos. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 15,00-12,00 (s a, 4H), 8,22 (d, J 5,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J 2,2 Hz, 1H), 7,01 (dd, J 2,2, 5,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 2H).

10

INTERMEDIO 1062-[(2-Cloropiridin-4-il)oxi]acetato de metilo

15 El *Intermedio 105* (6,84 g, 22,68 mmol) se disolvió en tolueno anhidro (200 ml), MeCN anhidro (200 ml) y DMF (0,094 mg, 1,286 μmol, 0,1 ml). Se añadió cloruro de tionilo (113 g, 950 mmol) y la solución se calentó a 80 °C durante 18 h. Después de concentración al vacío y coevaporación con tolueno, el material resultante se disolvió en MeCN seco (150 ml). Esta solución se añadió a una solución enfriada con hielo de metanol (158 g, 4931 mmol) y trietilamina (48,0 g, 474 mmol). Después de agitar durante 20 minutos, la mezcla se concentró al vacío. Se añadió EtOAc (250 ml) y la solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se separó, se recubrió en una hidromatriz y se purificó sobre gel de sílice (80 g, 5-35 % de EtOAc en heptano) para obtener el *compuesto del título* (3,4 g, rendimiento 74 %, pureza >95 %) en forma de un sólido de color naranja. CLEM (base): [M+H]⁺ 202, TR 1,84 minutos.

20

INTERMEDIO 1072-[(2-Cloropiridin-4-il)oxi]acetato de litio

30 El *Intermedio 106* (3,40 g, 16,86 mmol) se disolvió en THF (40 ml), agua (20 ml) y metanol (20 ml). Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,849 g, 20,24 mmol) y la solución se agitó a t.a. durante 36 h. La mezcla se concentró al vacío y se coevaporó con tolueno para obtener el *compuesto del título* (3,3 g) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (base): [M+H]⁺ 188, TR 0,3 minutos.

30

INTERMEDIO 1084-[[[(2-Cloropiridin-4-il)oxi]metil]carbonil]amino]-3-[2-(difluorometoxi)-bencilamino]benzonitrilo

35 El *Intermedio 40* (4,60 g, 15,9 mmol) se disolvió en DMF seca (100 ml) y se añadió el *Intermedio 107* (3,30 g, 17,05 mmol). Después de la adición de HATU (13,30 g, 35,0 mmol) la mezcla se agitó a t.a. en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla se concentró, se disolvió en EtOAc (250 ml) y se lavó con agua (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se recubrieron en una hidromatriz. El material recubierto se purificó sobre gel de sílice (80 g, 10-60 % de EtOAc en heptano) para proporcionar el *compuesto del título* (6,2 g, rendimiento 85 %, pureza >95 %) en forma de una espuma de color parduzco. CLEM (base): [M+H]⁺ 459, TR 2,27 minutos.

35

40

45

INTERMEDIO 1092-[(2-Cloropiridin-4-il)oxi]metil]-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-1H-benzo [d]imidazol-6-carbonitrilo

50 El *Intermedio 108* (0,7 g, 1,21 mmol) se disolvió en ácido acético (20 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). La solución se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml), se diluyó con una solución acuosa de NaHCO₃ (1:1 de solución acuosa saturada de NaHCO₃/agua, 50 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó sobre gel de sílice (12 g, 10-70 % de EtOAc en heptano) para proporcionar el *compuesto del título* (100 mg, rendimiento 19 %, pureza >95 %) en forma de un sólido de color beige. CLEM (base): [M-H]⁻ 439, TR 2,24 minutos.

55

INTERMEDIO 1106-(6-Cloropiridin-3-il)-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metil-1H-benzo[d]imidazol

65 El *Intermedio 47* (400 mg, 1,089 mmol) y ácido (6-cloropiridin-3-il)borónico (171 mg, 1,089 mmol) se disolvieron DME (15 ml). Se añadió una solución de carbonato de cesio (1065 mg, 3,27 mmol) en agua (5 ml) y la mezcla se desgasificó con argón antes de añadir dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (89 mg, 0,109 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 0,5 h en irradiación de microondas. Después de un periodo de

65

refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se evaporaron al vacío y se purificaron sobre gel de sílice (100 g, 0-10 % de MeOH en DCM) para obtener el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanquecino. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8,56 (d, J 2,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J 8,3 Hz, 1H), 7,81 (d, J 8,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, J 1,6, 8,3 Hz), 7,36 (d, J 8,4 Hz), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,19 (d, J 7,9 Hz, 1H), 7,09 (t, J 7,7 Hz), 6,84-6,48 (t, J 73,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J -6,3 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,61 (s, 3H). CLEM (ácido): $[M+H]^+$ 400, TR 1,85 minutos.

INTERMEDIO 111

10 **5-(2,5-Difluoro-4-nitrofenil)-2-metoxipiridina**

Una suspensión de 1-bromo-2,5-difluoro-4-nitrobenzoceno (25 g, 105 mmol), ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico (19,28 g, 126 mmol) y carbonato sódico (33,4 g, 315 mmol) en DME (800 ml) y agua (200 ml) se desgasificó con argón. Se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (3,69 g, 5,25 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron EtOAc y agua, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron al vacío, para obtener el *compuesto del título* (29,3 g, rendimiento 92 %, pureza 88 %). CLEM (ácido): $[M+H]^+$ 267, TR 2,19 minutos.

20 **INTERMEDIO 112**

(S)-4-Fluoro-N-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-(6-metoxipiridin-3-il)-2-nitroanilina

El *Intermedio 111* (5 g, 18,78 mmol) y (S)-1-(4-fluorofenil)etilamina (4,44 g, 31,9 mmol, 4,3 ml) se disolvieron en THF seco (80 ml). Se añadió carbonato potásico (3,12 g, 22,54 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron al vacío, para obtener el *compuesto del título* (7,8 g, rendimiento 89 %, pureza 82 %) en forma de un sólido de color naranja. CLEM (base): $[M+H]^+$ 386, TR 2,59 minutos.

30 **INTERMEDIO 113**

(S)-4-Fluoro-N¹-[1-(4-fluorofenil)etil]-5-(6-metoxipiridin-3-il)benzoceno-1,2-diamina

El *Intermedio 112* (5 g, 12,97 mmol) se suspendió en metanol (50 ml). Se añadió cloruro de amonio (3,47 g, 64,9 mmol) en agua (150 ml), seguido de la adición de polvo de hierro (3,62 g, 64,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 80 °C durante 16 h, después se filtró sobre Kieselguhr. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (20 ml) y se lavó con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron al vacío. El material en bruto se purificó sobre gel de sílice (120 g, 0-50 % de EtOAc en heptano) para proporcionar el *compuesto del título* (3,15 g, rendimiento 68 %, pureza 98 %) en forma de un aceite de color pardo. CLEM (base): $[M+H]^+$ 356, TR 2,38 minutos.

INTERMEDIO 114

2-(6-Cloropiridin-3-il)-N-[5-fluoro-2-[1-(4-fluorofenil)etilamino]-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]acetamida

El *Intermedio 113* (5 g, 14,07 mmol), ácido 6-cloro-3-piridinaacético (4,83 g, 28,1 mmol) y DIPEA (5,46 g, 42,2 mmol, 7,23 ml) se disolvieron en DME (100 ml). Se añadió cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (3,58 g, 14,07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (50 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (8,7 g) en forma de un aceite de color pardo. CLEM (base): $[M+H]^+$ 509, TR 2,40 minutos.

INTERMEDIO 115

(S)-2-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]-5-fluoro-1-[1-(4-fluorofenil)etil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol

El *Intermedio 114* (8,7 g, 17,09 mmol) se disolvió en ácido acético (200 ml) y se calentó a 110 °C durante 3 h. El ácido acético se evaporó y el material en bruto se recubrió en una hidromatriz, después se purificó sobre gel de sílice (40 g, 0-100 % de EtOAc en heptano), para proporcionar el *compuesto del título* (4,36 g, rendimiento 52 %, pureza 98 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8,31 (d, J 2,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J 1,7 Hz, 1H), 7,66-7,63 (dt, J 2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,60-7,57 (dd, J 2,5, 5,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J 10,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,08-6,96 (m, 4H), 6,89 (d, J 6,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J 8,6 Hz, 1H), 5,68 (d, J 7,0 Hz, 1H), 4,35-4,25 (dd, J 16,2, 5,2 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,81 (d, J 7,1 Hz, 3H). CLEM (base): $[M+H]^+$ 491, TR 2,40 minutos.

65

INTERMEDIO 1161-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-6-(6-metoxipiridin-3-il)benzoimidazol-2-carbaldehído

- 5 El *compuesto del título* puede sintetizarse a partir del *Ejemplo 238* por tratamiento con peryodinano de Dess-Martin en diclorometano.

INTERMEDIO 11710 Ácido {2-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]pirimidin-5-il}borónico

El *compuesto del título* se sintetizó a partir de ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico y 1-(metilsulfonyl)piperazina mediante el método descrito para el *Intermedio 89*.

15 **INTERMEDIO 118**6-Bromo-1-{(2,5-dimetilfenil)metil}benzoimidazol

- 20 El *compuesto del título* puede sintetizarse a partir del *Intermedio 17* y ácido fórmico de acuerdo con el *Método J*.

INTERMEDIO 119{1-[(1R)-1-Feniletil]benzoimidazol-2-il}metanol

- 25 El *compuesto del título* se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el *Intermedio 10* partiendo de (R)-1-feniletilamina.

INTERMEDIO 12030 4-{[6-Bromo-1H-benzoimidazol-2-il]metoxi}benzamida

- 35 Se preparó a partir de 4-bromo-1,2-fenilenodiamina y ácido 2-(4-carbamoylfenoxi)acético de acuerdo con el *Método J* para dar el *compuesto del título* (2,80 g, 72 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. δ_{H} (d_6 -DMSO) 7,87-7,76 (m, 4H), 7,53 (d, 1H, *J* 8,5 Hz), 7,34 (dd, 1H, *J* 8,5, 1,7 Hz), 7,22-7,13 (m, 3H), 5,39 (s, 2H).

INTERMEDIO 1214-(1-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilbenzoimidazol-5-il)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 40 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 47* y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo por el *Método L*, seguido de hidrogenación catalítica con paladio al 5 %mol sobre carbono en etanol.

INTERMEDIO 12245 1-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metil-6-(piperidin-4-il)benzoimidazol

- 50 Puede prepararse a partir del *Intermedio 121* disolviendo el compuesto en una mezcla de diclorometano y ácido trifluoroacético (5:1 v:v) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Los volátiles pueden retirarse al vacío para producir el *compuesto del título* en forma de la sal trifluoroacetato.

INTERMEDIO 12355 (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-Triacetoxi-6-{[5-(1-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilbenzoimidazol-6-il)piridin-2-il]oxi}tetrahidropiran-2-carboxilato de metilo

- 60 El *Ejemplo 405* (100 mg, 0,26 mmol) y carbonato de plata (290 mg, 1,04 mmol) se suspendieron en tolueno (10 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 15 minutos, tiempo después del cual se añadió en porciones éster metílico del ácido acetobromo- α -D-glucurónico (110 mg, 0,28 mmol) en tolueno (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se filtró al vacío para retirar sólidos, y la torta de filtro se lavó con EtOAc (3 x 25 ml). El filtrado se concentró al vacío, después el residuo se purificó por HPLC preparativa y se criodesecó en acetonitrilo/agua, para dar el *compuesto del título* (49 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (DMSO- d_6) 8,48-8,51 (m, 1H), 8,07 (dd, 1H, *J* 8,6, 2,5 Hz), 7,77 (d, 1H, *J* 1,3 Hz), 7,64 (d, 1H, *J* 8,4 Hz), 7,48 (dd, 1H, *J* 8,4, 1,6 Hz), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,35 (t, 1H, *J* 73,8 Hz), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,14 (td, 1H, *J* 7,6, 1,1 Hz), 6,96 (d, 1H, *J* 8,6 Hz), 6,75 (dd, 1H, *J* 7,7, 1,3 Hz), 6,47 (d, 1H, *J* 8,2 Hz), 5,61 (t, 1H, *J* 9,5 Hz), 5,54 (s, 2H), 5,14 (dd, 1H, *J* 9,5, 8,1 Hz), 5,06 (t, 1H, *J* 9,7 Hz), 4,71 (d, 1H, *J* 9,8 Hz),

3,61 (s, 3H), 2,48-2,52 (m, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,96 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 698 (M+H)⁺, TR 2,33 minutos.

INTERMEDIO 124

5 Cloruro de [(amino)(3-oxopiperazin-1-il)metileno]amonio

Se disolvieron piperazin-2-ona (200 mg, 2,00 mmol) y clorhidrato de 1H-pirazol-1-carboxamida (293 mg, 2,00 mmol) en etanol (5 ml) y se calentaron a 80 °C durante 4,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 40 °C y se filtró para dar el *compuesto del título* (213 mg, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (DMSO-d₆) 8,31 (s, 1H), 7,56 (s, 4H), 3,94 (s, 2H), 3,53-3,59 (m, 2H), 3,25-3,32 (m, 2H).

INTERMEDIO 125

15 terc-Butil-[(R,E)-[2-(difluorometoxi)fenil]metilenoamino]-óxido-sulfonio

Se disolvieron (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (40,6 g, 335 mmol) y 2-(difluorometoxi)-benzaldehído (160 g, 279 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió etóxido de titanio (126 ml, 613 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se inactivó con agua y se filtró sobre Kieselguhr. El filtrado se diluyó con EtOAc y agua y las capas se separaron. La capa de agua se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se concentraron al vacío y se coevaporaron con diclorometano, para dar el *compuesto del título* (74,7 g) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM (pH 3): (M+H)⁺ m/z 276, TR 2,09 minutos.

INTERMEDIO 126

25 (R)-N-[(R o S)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (Isómero A)

A una solución de bromuro de metilmagnesio en Et₂O (127 ml, 381 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (300 ml), en una atmósfera de argón a -30 °C, se añadió gota a gota el *Intermedio 125* (35 g, 127 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) (temperatura mantenida por debajo de -20 °C). La mezcla se agitó a -30 °C durante 30 minutos. La mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron, para dar un aceite de color amarillo (40,13 g). El lote se purificó por cromatografía en columna secuencial (50-80 % de EtOAc en heptano, seguido de 30-70 % de EtOAc en heptano) para dar el diastereómero principal (*Isómero A*) en forma de un aceite de color amarillo (29 g).

INTERMEDIO 127

40 Clorhidrato de (R o S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]etanamina (Isómero A)

Se preparó HCl 4 N en metanol mediante la adición gota a gota de SOCl₂ (17,60 ml, 241 mmol) en metanol (118 ml) a 0 °C. La solución se añadió al *Intermedio 126* (17,5 g, 60,3 mmol) en metanol (100 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró, después se co-evaporó 3 veces con etanol y DCM, para dar un aceite de color amarillo. El lote se cristalizó usando éter diisopropílico y el lote se trituró durante una noche. La mezcla se retiró por filtración y se enjuagó con éter diisopropílico. El residuo se secó al aire y el *compuesto del título* (11,8 g) se aisló en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/z 188 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 128

50 terc-Butil-[(S,E)-[2-(difluorometoxi)fenil]metilenoamino]-óxido-sulfonio

El *compuesto del título* se preparó a partir de (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida de acuerdo con el método descrito para el *Intermedio 125*. CLEM (pH 3) m/z 276 (M+H)⁺, TR 2,09 minutos.

INTERMEDIO 129

55 (S)-N-[(R o S)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (Isómero B)

Se preparó a partir del *Intermedio 128* de acuerdo con el método descrito para el *Intermedio 126*, para dar el *compuesto del título* en forma de un aceite de color amarillo.

INTERMEDIO 130

65 Clorhidrato de (R o S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]etanamina (Isómero B)

Se preparó a partir del *Intermedio 129* de acuerdo con el método descrito para el *Intermedio 127*, para dar el

compuesto del título (11 g) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/z 188 (M+H)⁺.

INTERMEDIO 131

5 5-Bromo-N¹-{1-[2-(difluorometoxi)fenil]etil}-benceno-1,2-diamina (Isómero B)

El *Intermedio 130* se hizo reaccionar con 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno de acuerdo con las primeras dos etapas del *Método K* para dar el *compuesto del título*. CLEM (pH 10): 357,0 (M+H)⁺, TR 1,17 minutos.

10 **INTERMEDIO 132**

5-Bromo-N¹-{1-[2-(difluorometoxi)fenil]etil}-benceno-1,2-diamina (Isómero A)

El *Intermedio 127* se hizo reaccionar con 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno de acuerdo con las primeras dos etapas del *Método K* para dar el *compuesto del título*. CLEM (pH 10): 357,0 (M+H)⁺, TR 1,17 minutos.

INTERMEDIO 133

20 6-Bromo-5-cloro-1-[2-(difluorometoxi)fenil]metil-2-metilbenzimidazol

El *compuesto del título* se preparó a partir de 4-bromo-5-cloro-2-fluoronitrobenceno y 2-(difluorometoxi)benzilamina de acuerdo con el procedimiento descrito para el *Intermedio 47*. CLEM (pH 10): TR 1,57 minutos, m/z 401,0, 402,0 y 403,0.

25 **INTERMEDIO 134**

5-Cloro-6-(2-cloropirimidin-5-il)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]metil-2-metilbenzimidazol

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 133* y ácido (2-cloropirimidin-5-il)borónico de acuerdo con el *Método L*. CLEM (pH 10): TR 1,51 minutos, ionización pobre.

INTERMEDIO 135

35 4-(5-Bromopiridin-2-il)-1-metilpiperidin-4-ol

Se agitó 2,5-dibromopiridina (2 g, 8,44 mmol) en una atmósfera de nitrógeno en tolueno (40 ml) a -78 °C y se añadió gota a gota butil-litio 2,5 M en hexano (3,38 ml) durante 10 minutos. La mezcla se agitó durante 45 minutos a -78 °C, después se añadió gota a gota 1-metilpiperidin-4-ona (1,46 g, 0,013 mol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a -78 °C después se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio (5 %, 75 ml) a la mezcla de reacción y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (75 ml) y salmuera (75 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó usando una columna Biotage isolera 4, SNAP HP 50 g, eluyendo con 0-10 % de amoniaco metanólico 7 N en DCM, para producir el *compuesto del título* (1,24 g, 54 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 8,57 (d, J 2,2 Hz, 1H), 7,83 (dd, J 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J 8,5 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 2,91-2,73 (m, 2H), 2,54 (td, J 12,2, 2,5 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,11 (td, J 13,0, 4,6 Hz, 2H), 1,64 (dd, J 13,6, 2,3 Hz, 2H).

INTERMEDIO 136

50 5-Bromo-2-{1-metil-4-[(trimetilsilil)oxi]piperidin-4-il}piridina

El *Intermedio 135* (0,5 g, 1,84 mmol) e imidazol (251 mg, 3,69 mmol) se agitaron en DCM (10 ml) y la solución de color amarillo se enfrió en un baño de salmuera helado. Se añadió en porciones cloruro de trimetilsililo (0,26 ml, 2,03 mmol), el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 35 minutos. Se añadió más cloruro de trimetilsililo (0,05 ml, 0,37 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó agitando a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, para proporcionar el *compuesto del título* (644 mg, 101,7 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 8,59 (d, J 2,3 Hz, 1H), 7,79 (dd, J 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J 8,5 Hz, 1H), 2,67 (d, J 11,1 Hz, 2H), 2,48 (td, J 11,1, 2,4 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (td, J 12,5, 11,3, 4,2 Hz, 2H), 1,98 (d, J 12,5 Hz, 2H), -0,08 (s, 9H).

60

INTERMEDIO 137

2-{1-Metil-4-[(trimetilsilil)oxi]piperidin-4-il}-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

65 El *Intermedio 136* (594 mg, 1,73 mmol), diboro pinacol éster (527 mg, 2,1 mmol) y acetato potásico (509 mg, 5,2 mmol) se agitaron en 1,4-dioxano (5 ml) y se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 10 minutos. Se

añadió complejo de Pd(dppf)Cl₂ con DCM (71 mg, 0,09 mmol) y la mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de Celite, lavando con acetato de etilo (10 ml). El residuo se concentró al vacío para dar un aceite de color negro, destilando azeotrópicamente con 2:1 de heptano/*tert*-butil metil éter. Después, el residuo se sometió a ultrasonidos en 2:1 de heptano/*tert*-butil metil éter (5 ml) durante 5 minutos. El precipitado de color gris oscuro resultante se filtró y se lavó con heptano (5 ml) para proporcionar el *compuesto del título* (170 mg, 16,4 %) en forma de un sólido de color gris. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 8,87 (dd, *J* 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* 7,9, 0,9 Hz, 1H), 2,67 (d, *J* 10,8 Hz, 2H), 2,58-2,39 (m, 2H), 2,29 (m, 5H), 1,99 (d, *J* 12,6 Hz, 2H), 1,34 (s, 12H), -0,10 (s, 9H).

10 **INTERMEDIO 138**

(14-[5-(1-[(2-(Difluorometoxi)phenil]metil)-5-fluoro-2-metilbenzoimidazol-6-il)-2-piridil]-1-metilpiperidin-4-il)oxi)(trimetil)silano

15 El *Intermedio 137* (50,68 mg, 0,13 mmol), el *Intermedio 50* (50 mg, 0,13 mmol) y carbonato sódico 2 M en agua (0,2 ml) se agitaron en 1,4-dioxano (1 ml) y se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió complejo de Pd(dppf)Cl₂ con DCM (6 mg, 6,49 μmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa (método D), para proporcionar el *compuesto del título* (48 mg, 62 %) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,64 (s, 1H), 7,85 (dt, *J* 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,18 (d, *J* 6,4 Hz, 2H), 7,09 (t, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,81-6,47 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 2,68 (d, *J* 23,3 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,48 (t, *J* 10,6 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,27-2,16 (m, 2H), 2,04 (d, *J* 12,6 Hz, 2H), -0,07 (s, 9H). Método D 7 min uPLC-EM: MH+ *m/z* 569, TR 2,20 minutos (92%).

25 **INTERMEDIO 139**

4-(5-Bromopirimidin-2-il)-1-metilpiperidin-4-ol

30 Se disolvió 5-bromo-2-yodopirimidina (2 g, 7,02 mmol) en tolueno seco (30 ml) y se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota *n*-butillitio 2,5 M en hexanos (2,95 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos antes de la adición gota a gota de 1-metilpiperidin-4-ona (0,9 ml, 0,01 mol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa de cloruro de amonio (5 %, 50 ml), después se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, después el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto (1,55 g) se sometió a ultrasonidos en acetato de etilo (10 ml) y DCM (1 ml), después se añadió heptano. El sólido resultante se filtró para proporcionar el *compuesto del título* (580 mg (29,4 %) en forma de un sólido de color pardo. Método de CLEM E: MH+ *m/z* 272/274, TR 1,20 minutos (100%).

40 **INTERMEDIO 140**

5-Bromo-2-(1-metil-4-[(trimetilsilil)oxi]piperidin-4-il)pirimidina

45 El *Intermedio 139* (97 %, 570 mg, 2,03 mmol) e imidazol (280 mg, 4,06 mmol) se agitaron en 4:1 de DCM/DMF (12,5 ml) y la solución se enfrió en un baño de hielo/salmuera. Se añadió gota a gota cloruro de trimetilsililo (0,28 ml, 2,23 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo pegajoso resultante se sometió a ultrasonidos en acetato de etilo, añadiendo heptano. El sólido resultante se retiró por filtración y se secó al vacío a 40 °C durante una noche para proporcionar el *compuesto del título* (316 mg, 45,2 %) en forma de un sólido de color pardo. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 8,80 (s, 2H), 3,47 (d, *J* 13,4 Hz, 2H), 3,32-3,10 (m, 2H), 2,81 (d, *J* 4,9 Hz, 3H), 2,77-2,63 (m, 2H), 2,45 (d, *J* 13,7 Hz, 2H), -0,09 (d, *J* 1,7 Hz, 9H).

INTERMEDIO 141

55 2-(1-Metil-4-[(trimetilsilil)oxi]piperidin-4-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina

60 El *Intermedio 140* (316 mg, 0,92 mmol), diboro pinacol éster (280 mg, 1,1 mmol) y acetato potásico (270 mg, 2,75 mmol) se agitaron en 1,4-dioxano (3 ml) y se desgasificaron durante 5 minutos con nitrógeno. Se añadió complejo de Pd(dppf)Cl₂ con DCM (37 mg, 0,05 mmol). El tubo se cerró herméticamente en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 5,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, lavando con acetato de etilo (10 ml) y se concentró para dar un aceite de color negro. Después, el residuo se sometió a ultrasonidos en 2:1 de heptano/*tert*-butil metil éter (5 ml) durante 5 minutos. El precipitado de color gris oscuro resultante se filtró y el filtrado se concentró para dar un producto en bruto. Este proceso se repitió dos veces para proporcionar el *compuesto del título* (232 mg, 26 %) en forma de un sólido de color gris. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 9,00 (s, 2H), 2,60 (s, 4H), 2,35 (m, 5H), 2,13 (d, *J* 12,2 Hz, 2H), 1,36 (s, 12H), -0,07 (s, 9H).

INTERMEDIO 1421-([2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-5-fluoro-2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoimidazol

5 A una solución en agitación del *Intermedio 50* (86 %, 760 mg, 1,7 mmol) en 1,4-dioxano (35 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,21 g, 4,75 mmol) y acetato potásico (500 mg, 5,01 mmol). La mezcla en agitación se
 10 desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos, después se añadió complejo de Pd(dppf)Cl₂ con DCM (70 mg, 0,086 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se diluyó con diclorometano (50 ml) y se filtró a través de celite, lavando a su través con más diclorometano
 15 (30 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar un sólido oleoso oscuro (2,47 g), que se suspendió en una mezcla 1:2 de éter dietílico/heptano (15 ml) y se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos. La suspensión fina resultante se recogió por filtración y se secó mediante un horno de vacío para proporcionar el *compuesto del título* (573 mg, 70 %) en forma de un sólido de color pardo oscuro. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 7,58 (d, J 4,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J 9,8 Hz, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,19 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,07 (t, J 7,5 Hz, 1H), 6,67 (t, J 73,2 Hz, 1H), 6,55 (d, J 7,6 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

INTERMEDIO 1433-(5-Bromopirimidin-2-il)oxetan-3-ol

20 Se disolvió 5-bromo-2-yodopirimidina (2 g, 7,02 mmol) en tolueno seco (30 ml) y se enfrió a -78 °C en una atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota *n*-butillitio en hexanos (2,5M, 2,95 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, antes de la adición gota a gota de oxetan-3-ona (0,452 ml, 7,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -
 25 78 °C durante 30 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, después se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un sólido oleoso de color pardo. El material en bruto se absorbió sobre una columna de 25 g KP-Sil Biotage con DCM mínimo, y el producto se eluyó usando un Biotage Isolera 4 con 10-100 %
 30 de acetato de etilo en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (687 mg, 42 %) en forma de un sólido cristalino de color amarillo. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 9,07 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,94 (d, J 6,5 Hz, 2H), 4,67 (d, J 6,5 Hz, 2H).

INTERMEDIO 1441-(5-Bromopirimidin-2-il)ciclobutan-1-ol

35 Se suspendió 5-bromo-2-yodopirimidina (1 g, 3,51 mmol) en tolueno seco (15 ml) y se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió *m*-Xileno (6 ml) hasta que la mezcla de reacción estuvo en solución. Se añadió gota a gota *n*-butillitio en hexanos (2,5 M, 1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, antes de la
 40 adición gota a gota de ciclobutanona (300 mg, 4,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 45 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró al vacío. El aceite de color pardo resultante se disolvió en una cantidad mínima de DCM y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 25 g. Esto se eluyó en una Biotage Isolera 4, con un gradiente de 0-100 %
 45 de acetato de etilo en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (396 mg, 49 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 8,90 (s, 2H), 2,71-2,63 (m, 2H), 2,37 (ddd, J 12,7, 9,8, 8,2 Hz, 2H), 2,04-1,86 (m, 2H).

INTERMEDIO 1452-(5-Bromopiridin-2-il)propan-2-ol

50 Se disolvió 2,5-dibromopiridina (5 g, 0,021 mol) en tolueno (100 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución 2,5 M de *n*-butillitio en hexano (8,44 ml, 0,021 mol). La mezcla se agitó 30 minutos, seguido de la
 55 adición de acetona anhidra (10 ml). La mezcla se agitó 45 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se lavó con una solución acuosa de cloruro de amonio (5 %, 100 ml) y agua (100 ml), después salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 0 a 10 % de acetato de etilo en heptanos) para proporcionar el *compuesto del título* (2,21 g, 48 %) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,57 (d, J 2,1 Hz, 1H), 7,81 (dd, J 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J 8,4 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 1,53 (s, 6H).

INTERMEDIO 1465-Bromo-2-([2-(trimetilsilil)oxi]propan-2-il)piridina

65 El *Intermedio 145* (1 g, 4,63 mmol) e imidazol (630 mg, 9,26 mmol) se disolvieron en DCM (20 ml) y la solución se

enfrió en un baño de hielo antes de la adición de cloruro de trimetilsililo (553 mg, 5,09 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,75 h. Se añadió más cloruro de trimetilsililo (1,65 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 20 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el *compuesto del título* (1,142 g, 82 %) en forma de un aceite incoloro. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,54 (d, J 2,3 Hz, 1H), 7,76 (dd, J 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J 8,5 Hz, 1H), 1,58 (s, 6H), 0,15 (s, 9H).

INTERMEDIO 147

10 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-{2-[(trimetilsilil)oxi]propan-2-il}piridina

En un tubo de presión, una solución en agitación del *Intermedio 146* (200 mg, 0,69 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se trató con bis(pinacolato)diboro (211 mg, 0,83 mmol) y acetato potásico (205 mg, 2,09 mmol). La mezcla en agitación se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos, después se añadió complejo de Pd(dppf) Cl_2 con DCM (29 mg, 0,04 mmol). El tubo de presión se cerró herméticamente y los contenidos se agitaron a 80 °C durante 1 h, después a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se filtró a través de celite, lavando con acetato de etilo (30 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar un aceite de color pardo oscuro, que se trituró en 2:1 de éter:heptano (10 ml). La suspensión se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un aceite de color pardo, que se cargó sobre un cartucho de sílice HP de 10 g y se eluyó en una Biotage Isolera 4, en un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (185 mg, 80 %) en forma de un sólido de color pardo claro. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,85 (s, 1H), 8,03 (d, J 7,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J 7,9 Hz, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,34 (s, 12H), 0,14 (s, 9H).

INTERMEDIO 148

25 {1-[5-(1-{2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-5-fluoro-2-metilbenzoimidazol-6-il)-piridin-2-il]-1-metiletoxi}(trimetil)silano

El *Intermedio 147* (185 mg, 0,55 mmol) y el *Intermedio 50* (175 mg, 0,45 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano anhidro (8 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,7 ml). La mezcla se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió complejo de Pd(dppf) Cl_2 con DCM (20 mg, 0,024 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 7 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar el producto en bruto en forma de un aceite oscuro (318 mg). Este material se cargó sobre un cartucho de sílice HP de 10 g y se eluyó en una Biotage Isolera 4, en un gradiente de 0-70 % de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (166 mg, 71 %) en forma de un aceite incoloro. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,61 (s, 1H), 7,85 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J 10,8 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 1H), 6,80-6,45 (m, 2H), 5,43-5,37 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,65 (s, 6H), 0,17 (s, 9H).

INTERMEDIO 149

40 3-(5-Bromopirimidin-2-il)-3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una solución de 5-bromo-2-yodopirimidina (2 g, 7,02 mmol) en tolueno anhidro (25 ml) se enfrió a -78 °C con agitación en una atmósfera de nitrógeno, formando una pasta espesa. Después, se añadió gota a gota una solución de n-butillitio en hexanos (2,5 M, 2,83 ml) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, después se añadió en porciones 3-oxoacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo sólido (1,33 g, 7,74 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se diluyó adicionalmente con agua (20 ml). El material en bruto se extrajo en acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para dar un aceite de color pardo (2,66 g), que se cargó sobre un cartucho de sílice KP de 50 g y se eluyó en un gradiente de 0-90 % de acetato de etilo en heptano, usando la biotage isolera 4, para proporcionar el *compuesto del título* (1,083 g, 46,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,84 (s, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,35 (d, J 9,0 Hz, 2H), 4,22 (d, J 9,1 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H).

INTERMEDIO 150

55 3-(5-Bromopirimidin-2-il)-3-[(trimetilsilil)oxi]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una solución del *Intermedio 149* (1,07 g, 3,24 mmol) e imidazol (265 mg, 3,89 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con cloruro de trimetilsililo (0,44 ml, 3,41 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron más imidazol (100 mg) y cloruro de trimetilsililo (0,15 ml) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante otra hora. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 20 ml). Los lavados acuosos se extrajeron con diclorometano (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El aceite de color pardo en bruto resultante (1,19 g) se cargó sobre un cartucho de sílice KP de 25 g y se eluyó en un gradiente de 0-30 % de acetato de etilo en heptano, usando la biotage isolera 4, para proporcionar el *compuesto del título* (814 mg, 62 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_{H} (500

MHz, CDCl₃) 8,82 (s, 2H), 4,48 (d, *J* 9,5 Hz, 2H), 4,17 (d, *J* 9,5 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,05 (s, 9H).

INTERMEDIO 151

5 3-[5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]-3-[(trimetilsilil)oxi]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución en agitación del *Intermedio 150* (810 mg, 2,01 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (610 mg, 2,40 mmol) y acetato potásico (600 mg, 6,11 mmol). La mezcla en agitación se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, después se añadió complejo de Pd(dppf)Cl₂ con DCM (80 mg, 0,098 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se filtró a través de celite, lavando a su través con acetato de etilo (30 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar un aceite oscuro, que se cargó sobre un cartucho de sílice KP de 25 g y se eluyó en un gradiente de 0-80 % de acetato de etilo en heptano, usando el sistema biotage isolera 4, para proporcionar el *compuesto del título* (578 mg, 64 %) en forma de un sólido de color pardo. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 9,04 (s, 2H), 4,52 (d, *J* 9,2 Hz, 2H), 4,17 (d, *J* 9,2 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,36 (s, 12H), 0,02 (s, 9H).

INTERMEDIO 152

20 4-(5-Bromopirimidin-2-il)oxan-4-ol

Se disolvió 5-bromo-2-yodopirimidina (2 g, 7,02 mmol) en tolueno seco (30 ml) y se enfrió a -78 °C en atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota *n*-butyllitio en hexanos (2,5 M, 2,95 ml) y la reacción se agitó durante 15 minutos, antes de la adición gota a gota de tetrahidro-4H-piran-4-ona (0,77 g, 7,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron, después el disolvente se retiró a presión reducida. El aceite de color naranja resultante (1,91 g) se absorbió sobre una columna KP-Sil de 50 g y los productos se eluyeron con 10-100 % de acetato de etilo en heptanos, en un Biotage Isolera 4, para proporcionar el *compuesto del título* (762 mg, 42%) en forma de un aceite de color amarillo. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,79 (s, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,99-3,89 (m, 4H), 2,37 (td, *J* 12,3, 11,6, 6,3 Hz, 2H), 1,54 (dd, *J* 13,6, 2,0 Hz, 2H).

INTERMEDIO 153

35 5-Bromo-2-[4-[(trimetilsilil)oxi]oxan-4-il]pirimidina

Se añadió cloruro de trimetilsililo (277 mg, 2,55 mmol) a una solución agitada del *Intermedio 152* (85 %, 740 mg, 2,43 mmol) e imidazol (198 mg, 2,91 mmol) en DCM (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadieron más cloruro de trimetilsililo (0,25 equiv.) e imidazol y se continuó agitando durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 15 ml) y la fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite de color amarillo resultante se purificó en una columna Biotage Isolera Snap 25 g KP-Sil, eluyendo con 0-15 % de acetato de etilo en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (623 mg, 77 %) en forma de un aceite de color amarillo, que cristalizó después de un periodo de reposo. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,80 (s, 2H), 3,90 (td, *J* 11,0, 2,5 Hz, 2H), 3,74 (dt, *J* 11,4, 4,1 Hz, 2H), 2,26 (ddd, *J* 14,1, 10,4, 4,4 Hz, 2H), 1,99 (dt, *J* 11,6, 2,1 Hz, 2H), -0,05 (s, 9H).

INTERMEDIO 154

50 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-[4-[(trimetilsilil)oxi]oxan-4-il]-pirimidina

Una solución del *Intermedio 153* (623 mg, 1,88 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (25 ml) se trató con bis(pinacolato)diboro (573 mg, 2,26 mmol) y acetato potásico (0,35 ml, 5,64 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂ durante 10 minutos antes de la adición de complejo de Pd(dppf)Cl₂ con DCM (77 mg, 0,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se redisolvió en acetato de etilo (30 ml), después se lavó con una solución al 10 % p/v de ácido cítrico (30 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida. El aceite de color pardo en bruto resultante se purificó en un Biotage Isolera (Snap 25 g KP-silo), eluyendo con 10-40 % de acetato de etilo en heptanos. Sin embargo, no se observó una buena cromatografía. Las fracciones que contenían el producto se combinaron para proporcionar el *compuesto del título* (228 mg, 25 %) en forma de un aceite de color amarillo que cristalizó después de un periodo de reposo. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 9,01 (s, 2H), 3,91 (t, *J* 9,9 Hz, 2H), 3,79-3,69 (m, 2H), 2,38-2,23 (m, 2H), 1,98 (d, *J* 13,2 Hz, 2H), 1,36 (s, 12H), -0,06 (s, 9H).

INTERMEDIO 155**5-Bromo-N-([2-(difluorometoxi)-5-fluorofenil]metil)-4-fluoro-2-nitroanilina**

- 5 Se agitaron 1-bromo-2,5-difluoro-4-nitrobenceno (2,3 g, 9,66 mmol), [2-(difluorometoxi)-5-fluorofenil]metanamina (2 g, 0,01 mol) y trietilamina (1,48 ml, 0,01 mol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El líquido de color amarillo resultante se purificó en un Biotage Isolera 4, eluyendo con 0-50% de acetato de etilo en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (3,96 g, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo-naranja. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,29-8,13 (m, 1H), 7,99 (d, J 8,6 Hz, 1H), 7,18-7,07 (m, 3H), 7,04 (d, J 5,7 Hz, 1H), 6,45 (t, J 73,3 Hz, 1H), 4,56 (d, J 5,7 Hz, 2H).

INTERMEDIO 156**6-Bromo-1-([2-(difluorometoxi)-5-fluorofenil]metil)-5-fluoro-2-metilbenzimidazol**

- 15 El *Intermedio 155* (3,96 g, 9,68 mmol) se disolvió en EtOH (50 ml) y ácido acético glacial (4 ml). Se añadió polvo de hierro (2,69 g, 48,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de Kieselguhr, lavando a su través con acetato de etilo. El filtrado de color pardo se concentró al vacío para dar una goma de color negro. Se añadió ortoacetato de trimetilo (14 ml, 116,31 mmol), seguido de HCl conc. (0,3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml), después se lavó con agua (50 ml), una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (80 ml) y salmuera (10 ml). Cada lavado acuoso se extrajo de nuevo con DCM (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El sólido de color verde/pardo resultante se trituró con acetato de etilo/heptanos. El sólido de color verde resultante se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y heptanos (30 ml) y se sometió a ultrasonidos para proporcionar una suspensión fina de color pardo, que se recogió por filtración, para proporcionar el *compuesto del título* (1,4 g, 36 %) en forma de un sólido de color pardo claro. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 7,54-7,37 (m, 2H), 7,18-7,08 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,36 (t, J 73,0 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,64 (s, 3H).

INTERMEDIO 157**5-Bromo-N-((1R o 1S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]etil)-4-fluoro-2-nitroanilina (Isómero B)**

- 35 Una mezcla de 1-bromo-2,5-difluoro-4-nitrobenceno (800 mg, 3,36 mmol), el *Intermedio 130* (800 mg, 3,58 mmol) y DIPEA (1,2 ml, 7,24 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 55 °C durante 7 h, después se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El aceite de color naranja resultante (2,3 g) se cargó sobre un cartucho de sílice KP de 25 g y se eluyó en un gradiente de 0-30 % de acetato de etilo en heptanos, usando la biotage isolera 4, para proporcionar el *compuesto del título* (1,20 g, 86 %) en forma de un aceite de color naranja. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,26 (d, J 6,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J 8,7 Hz, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 2H), 6,88 (d, J 5,8 Hz, 1H), 6,69 (t, J 73,3 Hz, 1H), 5,03 (dc, J 6,6 Hz, 1H), 1,63 (d, J 6,7 Hz, 3H).

INTERMEDIO 158**6-Bromo-1-((1R o 1S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]etil)-5-fluoro-2-metilbenzimidazol (Isómero B)**

- 50 Una solución del *Intermedio 157* (1,2 g, 2,90 mmol) en una mezcla de etanol (20 ml) y ácido acético glacial (2 ml) se trató con polvo de hierro (810 mg, 14,5 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se filtró a través de celite, lavando a su través con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró al vacío. El aceite oscuro resultante se disolvió en ortoacetato de trimetilo (4,5 ml), se trató con HCl conc. (0,1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (40 ml). La capa/suspensión orgánica se separó y se filtró a través de celite. El filtrado se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El aceite de color pardo resultante se cargó sobre un cartucho de sílice HP de 10 g y se eluyó en un gradiente de 0-90 % de acetato de etilo en heptano, usando la biotage isolera 4, para proporcionar el *compuesto del título* (249 mg, 19 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM pH 10: MH+: m/z 399/401, TR 1,93 minutos (89%).

INTERMEDIO 159**5-Bromo-N-((1R o 1S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]etil)-4-fluoro-2-nitroanilina (Isómero A)**

- 65 Una mezcla de 1-bromo-2,5-difluoro-4-nitrobenceno (2,0 g, 8,40 mmol), el *Intermedio 127* (2 g, 8,94 mmol) y DIPEA (3 ml, 18,11 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, seguido de agitación a 50 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (80 ml) y se lavó con agua (3 x

50 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron adicionalmente con acetato de etilo (40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El aceite de color naranja resultante (3,60 g) se cargó sobre un cartucho de sílice KP de 50 g y se eluyó en un gradiente de 0-30 % de acetato de etilo en heptanos, usando la biotage isolera 4, para proporcionar el *compuesto del título* (3,1 g, 85,6%) en forma de un aceite de color naranja. δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 8,26 (d, J 6,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J 8,7 Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 6,88 (d, J 5,8 Hz, 1H), 6,69 (t, J 73,4 Hz, 1H), 5,03 (dc, J 6,6 Hz, 1H), 1,62 (d, J 6,7 Hz, 3H).

INTERMEDIO 160

10 6-Bromo-1-((1R o 1S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]etil)-5-fluoro-2-metilbenzimidazol (Isómero A)

Una solución del *Intermedio 159* (3,1 g, 7,65 mmol) en una mezcla de etanol (50 ml) y ácido acético glacial (4 ml) se trató con polvo de hierro (2 g, 35,81 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se filtró a través de celite, lavando a su través con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar un aceite oscuro, que se disolvió en ortoacetato de trimetilo (11 ml), se trató con HCl conc. (0,3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con agua (50 ml), seguido de una solución saturada de bicarbonato sódico (80 ml). La capa/suspensión orgánica se separó y se filtró a través de celite. El filtrado se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar un sólido de color pardo, que se suspendió en acetato de etilo caliente (10 ml). La suspensión se diluyó con heptanos (30 ml) y se dejó enfriar. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó mediante un horno de vacío para proporcionar el *compuesto del título* (2,26 g, 77,9 %) en forma de un sólido de color beige. Método de CLEM B: MH+: m/z 399/401, TR 1,83 minutos (99%).

INTERMEDIO 161

25 3-[5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]oxetan-3-ol

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 143* y bis(pinacolato)diboro de acuerdo con el método descrito para el *Intermedio 154*.

INTERMEDIO 162

1-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-6-(6-metoxipiridin-3-il)benzimidazol-2-carbaldehído

35 El *Ejemplo 238* (2,80 g, 9,25 mmol) se suspendió en 1,4-dioxano (100 ml) y diclorometano (30 ml). La mezcla se desgasificó y se añadió óxido de manganeso (IV) activado (8,05 g, 92,5 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 30 °C durante 6 h en una atmósfera de nitrógeno. Mientras estaba todavía caliente, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó bien con 1,4-dioxano. Las capas orgánicas se concentraron al vacío para dar el *compuesto del título* (2,05 g, 74 %) en forma de un sólido de color púrpura pálido. δ_{H} (400 MHz, DMSO-d_6) 10,02 (s, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,03 (m, 3H), 7,67 (m, 1H), 7,25 (m, 4H), 6,92 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 5,97 (s, 2H), 3,89 (s, 3H). CLEM (pH10): MH+ 410,6, TR 2,48 minutos, 97 % pureza según UV.

INTERMEDIO 163

45 1-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilbenzimidazol-6-carboxilato de metilo

Se preparó por un método análogo al usado para preparar el *Intermedio 47*, partiendo de 3-fluoro-4-nitrobenzoato de metilo, para dar el *compuesto del título* (12,7 g, 83 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM (pH 10) m/z 347 [M+H]⁺, TR 2,32 minutos.

INTERMEDIO 164

(1-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilbenzimidazol-6-il)metanol

55 A una solución agitada de hidruro de litio y aluminio (2,55 g 0,067 mol) en THF (20 ml) a 0 °C se añadió gota a gota el *Intermedio 163* (11,7 g, 0,033 mol) disuelto en THF (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de acetato de etilo y agua. El residuo se filtró, después el filtrado se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, para obtener el *compuesto del título* (6,8 g, 63 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (pH 10) m/z 319 [M+H]⁺, TR 1,72 minutos.

INTERMEDIO 165

6-(Clorometil)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilbenzimidazol

65 A una solución agitada del *Intermedio 164* (7,5 g, 0,02 mol) en DCM (40 ml), enfiada a 0 °C, se añadió cloruro de tionilo (8,3 g, 0,07 mol) y la masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción

se concentró al vacío para obtener un sólido en bruto, que se lavó con éter, para obtener el *compuesto del título* (7,8 g, 98 %) en forma de un compuesto sólido de color blanquecino. CLEM (pH 10) *m/z* 337 [M+H]⁺, TR 2,45 minutos.

INTERMEDIO 166

5 5-(Clorometil)-1-([2-(difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilbenzoimidazol

El *compuesto del título* se preparó por métodos análogos a los usados para preparar el *Intermedio 165*, partiendo de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo.

INTERMEDIO 167

(terc-Butil)(ciclopent-3-en-1-iloxi)dimetilsilano

15 Se disolvió ciclopent-3-en-1-ol (10 g, 118,9 mmol) en DMF (100 ml) a 0 °C, después se añadió 1*H*-imidazol (17,29 ml, 261,5 mmol), seguido de (terc-butil)(cloro)-dimetilsilano (21,5 g, 142,7 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar, después se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con una solución acuosa al 5 % de LiCl (2 x 100 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía, eluyendo con 0-10 % de EtOAc en hexano, para proporcionar el *compuesto del título* (17,2 g, 73 %) en forma de un líquido incoloro y transparente. δ_{H} (250 MHz, CDCl₃) 5,66 (s, 2H), 4,53 (tt, J7,0, 3,6 Hz, 1H), 2,57 (dd, J 15,2, 6,8 Hz, 2H), 2,27 (dd, J 15,3, 3,6 Hz, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

INTERMEDIO 168

25 3-[(terc-Butildimetilsilil)oxi]biciclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de etilo

30 Se añadió lentamente 1-(2-etoxi-2-oxoetilideno)diazenio (6,07 ml, 48,4 mmol) en DCM (4 ml) mediante una bomba de jeringa durante 6 h a una solución agitada del *Intermedio 167* (8 g, 40,3 mmol) y acetato de rodio (II) (178,24 mg, 0,4 mmol) en DCM (150 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 14 h, después se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El aceite en bruto de color pardo claro resultante se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 5-30 % de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (7,15 g, 59 %) en forma de una mezcla de isómeros (exo:endo; 2,5:1) en forma de un aceite incoloro y transparente. δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 4,12-4,03 (m, 2H), 2,13 (dd, J 13,0, 7,2 Hz, 1H), 2,05 (ddd, J 13,2, 5,8, 3,4 Hz, 1H), 1,88-1,69 (m, 4H), 1,51 (d, J 14,7 Hz, 1H), 1,28-1,19 (m, 4H), 0,88-0,82 (m, 9H), 0,04-0,03 (m, 6H).

INTERMEDIO 169

40 3-Hidroxibiciclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de etilo

45 Se añadió gota a gota TBAF (1 M, 68,13 ml) a una solución agitada del *Intermedio 168* (95 % puro, 10,2 g, 34,06 mmol) en THF (100 ml) a temperatura ambiente, después la mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El sólido de color parduzco claro resultante se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida, para proporcionar el *compuesto del título* (9,4 g en bruto, asumida conversión del 100 %) en forma de un aceite de color rojizo claro. δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 4,15-4,05 (m, 2H), 2,26 (dd, J 13,1,7,1 Hz, 1H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 4H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,64-1,53 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 3H).

INTERMEDIO 170

(1*R*,5*S*,6*S*)-3-Oxobiciclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato de etilo

55 El *Intermedio 169* (60 % puro, 9,4 g, 33,14 mmol) se disolvió en DCM (100 ml), después se añadió en una porción peryodinano de Dess-Martin (28,11 g, 0,07 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml), agua (100 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El sólido de color blanco pegajoso en bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 30-100% de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (3,15 g, 56 %) en forma de un aceite de color pardo claro. δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 4,15 (c, J7,1 Hz, 2H), 2,66 (ddt, J 18,5, 3,9, 1,6 Hz, 2H), 2,31 (d, J 1,8 Hz, 1H), 2,27 (d, J 1,7 Hz, 2H), 2,18 (td, J 3,4, 1,6 Hz, 2H), 1,31-1,23 (m, 4H).

INTERMEDIO 171(1S,5S,6R)-3-(Trifluorometanosulfonilo)biciclo[3,1,0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo

5 El *Intermedio 170* (3 g, 17,84 mmol) se disolvió en tolueno seco (60 ml), se añadió DIPEA (12,5 ml, 71,35 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 45 °C. Se añadió anhídrido triflico (12 ml, 71,35 mmol) y la temperatura subió a 70 °C. La mezcla de reacción se enfrió usando un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 1,5 h a 45 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml). Los lavados acuosos se extrajeron con acetato de etilo (200 ml) y se lavaron con bicarbonato sódico sat. (2 x 100 ml). Los lavados acuosos se extrajeron (100 ml), después los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía, eluyendo con 0-20 % de acetato de etilo en heptano para proporcionar el *compuesto del título* (2,73 g, 51 %). δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 5,87 (d, *J* 1,9 Hz, 1H), 4,14 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 3,00 (dd, *J* 17,2, 6,2 Hz, 1H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,46-2,31 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 1H), 1,39-1,32 (m, 1H), 1,32-1,16 (m, 3H).

INTERMEDIO 172(1S,5S,6R)-3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)biciclo[3,1,0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo

20 El *Intermedio 171* (2,73 g, 9,09 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (60 ml) y se desgasificó usando nitrógeno durante 5 minutos. Se añadieron bis(pinacolato)diborano (3,46 g, 13,64 mmol), acetato potásico (2,68 g, 27,28 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno (0,15 g, 0,27 mmol) y Pd(dppf) Cl_2 complejo con diclorometano (0,22 g, 0,27 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml). Los lavados acuoso se extrajeron de nuevo con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía, eluyendo con 0-40% de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* (2,0 g, 59 %) que contenía una impureza de bis(pinacolato)diborano. δ_{H} (250 MHz, CDCl_3) 6,66 (d, *J* 1,9 Hz, 1H), 4,11 (c, *J* 7,1 Hz, 2H), 2,88-2,73 (m, 1H), 2,66-2,44 (m, 2H), 2,33-2,22 (m, 1H), 1,34-1,18 (m, 16H).

INTERMEDIO 1736-Bromo-1-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]-5-fluoro-2-(metoximetil)-benzoimidazol

35 El *compuesto del título* se preparó por un método análogo al *Método K*, partiendo de 1-bromo-2,5-difluoro-4-nitrobenceno y 2-(difluorometoxi)encilamina, y efectuando la formación de benzoimidazol usando ácido metoxiacético. CLEM (pH 10) *m/z* 417,6 [M+H]⁺, TR 2,46 minutos.

INTERMEDIO 1742-Metil-1-(1-feniletil)benzoimidazol-6-ol

40 El *compuesto del título* puede prepararse por un método análogo al usado para preparar el *Intermedio 101*, partiendo de 2-fluoro-4-metoxi-1-nitrobenceno y 1-fenil-etanamina, de acuerdo con el método del *Intermedio 47*, seguido de desmetilación de acuerdo con el método del *Intermedio 101*. QC CLEM *m/z* 253 (M+H)⁺, TR 1,65 minutos.

INTERMEDIO 175{6-Bromo-1-[(2,5-dimetilfenil)metil]benzoimidazol-2-il}(fenil)metanol

50 El *compuesto del título* se sintetizó a partir de benzaldehído mediante el método descrito para el *Intermedio 30*.

INTERMEDIO 1761-[(2,5-Dimetilfenil)metil](trifluorometil)benzoimidazol

55 El *compuesto del título* puede sintetizarse a partir de 1-fluoro-2-nitro-4-(trifluorometil)-benceno y (2,5-dimetilfenil)metanamina de acuerdo con las primeras dos etapas del *Método K* y ciclación posterior con ácido fórmico.

INTERMEDIO 1774-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo

65 Se añadió gota a gota hexametildisilazida de litio en THF/etilbenceno (1 M, 5,55 ml) a una solución agitada de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (900 mg, 5,29 mmol) en THF anhidro (5 ml) en una atmósfera inerte a -78 °C y la

mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-[(trifluorometil)sulfonyl]metanosulfonamida (1,98 g, 5,55 mmol) en THF (5 ml) durante 5 minutos y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla se inactivó con NaHSO₄ y se diluyó con acetato de etilo (250 ml), después se lavó con una solución acuosa 0,5 M de NaOH (2 x 20 ml), una solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml) y salmuera (20 ml). Después, la fracción orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El material resultante (1,9 g, 83 %) se disolvió en 1,4-dioxano (30 ml), se añadieron 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,68 g, 6,6 mmol) y 1,1'-bis(difenil-fosfanil)ferroceno (73 mg, 0,13 mmol) y la mezcla se desgasificó con N₂ durante 5 minutos. Se añadió complejo de bis[3-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-il]hierro dicloro-paladio diclorometano (108 mg, 0,13 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10-20% de acetato de etilo en heptano, para proporcionar el *compuesto del título* en dos lotes (440 mg, 26 %, pureza 73 %; y 362 mg, 12 %, pureza 42 %) en forma de un aceite incoloro. Método B HPLC-EM: MH+ *m/z* 281, TR 2,37 minutos (73%).

INTERMEDIO 178

4-[5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo

Una mezcla agitada del *Intermedio 177* (13,6 g, 48,5 mmol), 5-bromo-2-yodo-pirimidina (13,83 g, 48,5 mmol) y carbonato sódico (15,43 g, 146 mmol) en 1,2-dimetoxietano (300 ml) y agua (100 ml) se lavó abundantemente con argón (tres ciclos de vacío-argón). Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (1,189 g, 1,456 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió en agua (500 ml). Se añadieron salmuera (200 ml) y EtOAc (200 ml) con agitación. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El sólido oleoso de color pardo resultante (20,8 g) se usó directamente sin purificación adicional. Una mezcla agitada del material anterior (12,9 g, 20,73 mmol, 50 %), bis(pinacolato)diboro (12,9 g, 22,86 mmol, 45 %) y acetato potásico (6,10 g, 62,2 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (120 ml) se lavó abundantemente con argón (tres ciclos de vacío-argón) durante 5 minutos. Se añadió dicloruro de 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (0,508 g, 0,622 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 1 h para dar una suspensión de color pardo oscuro-negro. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre una capa de Kieselguhr, que se aclaró con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para producir un sólido en bruto, que se trituró en heptano/éter diisopropílico en ebullición (1:1, 100 ml). El total se filtró sobre kieselguhr y se enjuagó con heptano/éter diisopropílico caliente (3 x 100 ml). El filtrado se concentró al vacío, produciendo el *compuesto del título* (11,0 g) en forma de un sólido de color beige. CLEM (pH 10): *m/z* 277 (masa iónica para el derivado de ácido borónico), TR 1,76 minutos.

Los siguientes Ejemplos son de fórmula (I) y no son todos compuestos de fórmula (IIB). Los compuestos de fórmula (IIB) incluyen los compuestos de los Ejemplos 25, 27, 28, 33, 37, 38, 54, 56, 57, 59 a 62, 64 a 72, 74, 78, 81,83, 85 a 98, 100, 102, 104, 106, 109 a 112, 222, 224 a 226, 228 a 236, 238 a 241, 324, 326, 345, 364, 365, 367, 381, 389, 390, 392, 401, 403 a 405, 412, 414, 415, 417, 418, 420, 424, 432, 437 a 439, 443, 445, 447, 449, 450, 452, 455 a 459, 461, 462, 464, 465, 467, 468, 471, 474, 475, 478, 479, 480, 482 a 485, 490 a 498, 500 a 518, 524, 525, 528, 532 a 557, 561 a 565, 567 a 570, 573 a 576, 580, 582, 589, 591, 592, 595, 596, 599 a 601, 603, 608, 610, 612, 620, 622, 623, 627, 630 a 636, 638, 641, 642, 645, 647, 648, 675, 715 a 741, 758, 779, 780, 783 a 787, 789, 790, 795, 797, 799, 801 a 826, 834 a 840, 843, 845 a 847, 849 a 852, 854 a 856, 858 a 867, 883 a 920, 997, 1007 a 1010, 1028, 1029, 1032, 1033, 1035, 1036, 1051, 1052, 1056, 1059 a 1072, 1074, 1083, 1084, 1100 y 1101. Los Ejemplos restantes son Ejemplos de Referencia.

Ejemplo 1 (MÉTODO B)

[1-(2,5-Dimetilbencil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]metanol

A una solución del *Intermedio 1* (20,0 g, 135,0 mmol) en DMF (60 ml) se añadieron cloruro de 2,5-dimetilbencilo (20,9 g, 135,0 mmol) y carbonato potásico (37,3 g, 270,0 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se vertió en acetato de etilo/agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (21,6 g, 60 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (d₆-DMSO) 7,64 (d, *J* 7,2 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* 7,2 Hz, 1H), 7,20-7,13 (m, 2H), 7,11 (d, *J* 7,2 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* 7,2 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,61 (t, *J* 5,6 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,63 (d, *J* 6,0 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 267 (M+H)⁺.

Ejemplo 2 (MÉTODO C)

[1-(2,5-Dimetilbencil)-1*H*-benzoimidazol-2-il](piridin-4-il)metanol

A una solución del *Intermedio 2* (0,25 g, 1,06 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C se añadió *n*-butillitio 1,6 M (0,79 ml, 1,27 mmol) lentamente gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. Se añadió lentamente gota

a gota isonicotinaldehído (0,17 g, 1,59 mmol) en THF (1 ml). Después de 10 minutos más, la mezcla de reacción se inactivó con agua (1 ml) y se dejó calentar a t.a. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo/agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-30%/DCM), produciendo el *compuesto del título* (0,2 g, 55 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_{H} (CDCl₃) 8,31 (d, *J* 5,9 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 7,28-7,16 (m, 4H), 7,00-6,95 (m, 2H), 6,87-6,85 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,35-5,09 (dd, *J*_{AB} 17,0 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,89 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 344 (M+H)⁺.

Ejemplos 3A y 3B

(R)-[1-(2,5-Dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il](fenil)metanol y (S)-[1-(2,5-Dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il](fenil)metanol

Se preparó a partir del *Intermedio 2* y benzaldehído de acuerdo con el *Método C*. δ_{H} (CDCl₃) 7,77 (d, *J*_{8,1} Hz, 1H), 7,26-7,13 (m, 7H), 6,99-6,95 (m, 2H), 6,86-6,84 (m, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,06 (dd, *J*_{AB} 11,5 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,93 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 342 (M+H)⁺. Los dos enantiómeros se separaron por cromatografía preparativa quiral (Chiralpak AD, 100 x 500, 300 ml/min, heptano/isopropanol 95:5), TR 7,91 minutos y 10,75 minutos.

Ejemplo de referencia 4

1-[1-(2,5-Dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il]propan-1-ol

El *compuesto del título* se adquirió de Specs & Biospecs BV, Delft, Países Bajos. CLEM (EN⁺) 295 (M+H)⁺.

Ejemplos 5 a 10

Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir del *Intermedio 2* y el aldehído sustituido adecuado de acuerdo con el *Método C*.

N.º de ejemplo	Nombre del Compuesto	CLEM
5	4-[[1-(2,5-Dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il](hidroxi)metil] piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	CLEM (EN ⁺) 450 (M+H) ⁺ .
6	[4-(Dimetilamino)fenil][1-(2,5-dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il]metanol	CLEM (EN ⁺) 386 (M+H) ⁺ .
7	(1,3-Benzodioxol-5-il)[1-(2,5-dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il]metanol	CLEM (EN ⁺) 387 (M+H) ⁺ .
8	[1-(2,5-Dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il][6-(trifluorometil)piridin-3-il]metanol	CLEM (EN ⁺) 412 (M+H) ⁺ .
9	1-[1-(2,5-Dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il]-3-fenilpropan-1-ol	CLEM (EN ⁺) 371 (M+H) ⁺ .
10	[1-(2,5-Dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il]-(furan-2-il)metanol	CLEM (EN ⁺) 333 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 11

3-(1-[1-(2,5-Dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il]metil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il)fenol

Se añadieron 3-etinilfenol (0,07 ml, 0,7 mmol) y CuSO₄·5H₂O (0,02 g, 0,7 mmol) a una solución del *Intermedio 3* (0,2 g, 0,7 mmol) en THF/agua (1:1,4 ml). Se añadió una cantidad catalítica de ascorbato sódico y la mezcla se agitó a t.a. durante 5 minutos. Después, la mezcla se vertió en DCM/agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-40 %/DCM), produciendo el *compuesto del título* (0,06 g, 21 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. δ_{H} (d₆-DMSO) 9,47 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,68 (d, *J* 3,5 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* 5,5 Hz, 1H), 7,26-7,17 (m, 4H), 7,17 (d, *J* 7,9 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* 7,3 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* 7,2 Hz, 1H), 5,95 (s, 3H), 5,59 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,94 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 410 (M+H)⁺.

Ejemplo 12 (MÉTODO D)

1-(2,5-Dimetilbencil)-2-[(piridin-4-ilmetoxi)metil]-1H-benzoimidazol

Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 0,022 g, 0,56 mmol) a una solución agitada del *Ejemplo 1* (0,05 g, 0,19 mmol) y bromhidrato de 4-(bromometil)piridina (0,06 g, 0,23 mmol) en DMF (1,5 ml) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo/agua. La capa orgánica se

separó, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-40 %/DCM), produciendo el *compuesto del título* (0,05 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (d₆-DMSO) 8,43 (d, J 5,6 Hz, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 6,94 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,96 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 358 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 131-(2,5-Dimetilbencil)-2-[(piridin-3-ilmetoxi)metil]-1H-benzoimidazol

10 Se sintetizó a partir del *Ejemplo 1* y bromhidrato de 3-(bromometil)piridina de acuerdo con el *Método D*. CLEM (EN⁺) 358 (M+H)⁺.

Ejemplo 14

15 1-(2,5-Diclorobencil)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 4* y bromuro de 2,5-diclorobencilo de acuerdo con el *Método B* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (d₆-DMSO) 8,36 (d, J 5,9 Hz, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,50 (d, J 8,5 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,31 (dd, J 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 6,15 (d, J 2,4 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,35 (s, 2H). CLEM (EN⁺) 368 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 151-(2,5-Dimetilbencil)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol

25

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 4* y bromuro de 2,5-dimetilbencilo de acuerdo con el *Método B* y se aisló en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (d₆-DMSO) 8,39 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,08 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J 7,6 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,93 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 328 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 161-(2,5-Dimetilbencil)-2-[1-(piridin-4-ilmetoxi)etil]-1H-benzoimidazol

35 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 7* y bromhidrato de 4-(bromometil)-piridina de acuerdo con el *Método D*. CLEM (EN⁺) 372 (M+H)⁺.

Ejemplo 17 (MÉTODO E)

40 1-(2,5-Dimetilbencil)-2-[[2-nitrobencil]oxi]metil]-1H-benzoimidazol

Una mezcla del *Ejemplo 1* (0,20 g, 0,75 mmol), bromuro de 2-nitrobencilo (0,16 g, 0,75 mmol) y óxido de plata (0,52 g, 2,25 mmol) se agitaron a t.a. en DCM durante 18 h en la oscuridad. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto del título*. CLEM (EN⁺) 402 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 181-(1-Feniletil)-2-[(piridin-4-ilmetoxi)metil]-1H-benzoimidazol

50

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 10* y bromhidrato de 4-(bromometil)-piridina en DMF, de acuerdo con el *Método E*. CLEM (EN⁺) 344 (M+H)⁺.

Ejemplo 19

55

2-[(Difluoro)(piridin-4-il)metil]-1-(2,5-dimetilbencil)-1H-benzoimidazol

Se añadió MnO₂ (1,3 g, 14,6 mmol) a una solución del *Ejemplo 2* (0,25 g, 0,73 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite, lavando varias veces con DCM, y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (10 ml), se añadió DAST (0,2 ml, 1,46 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa 2 M de NaOH (15 ml)/DCM, después la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-30%/DCM), produciendo el *compuesto del título* (0,04 g, 14 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. δ_H (CDCl₃) 8,64 (d, J 5,6 Hz, 2H), 7,77 (d, J 6,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J 5,9 Hz, 2H), 7,27-7,20 (m, 2H), 7,07 (d, J 6,9 Hz, 1H), 7,02 (d, J 7,7 Hz, 1H), 6,89 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 364 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 20[1-(1-Feniletíl)-1H-benzoimidazol-2-il](piridin-4-il)metanol

- 5 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 11* e isonicotinaldehído de acuerdo con el *Método C*. CLEM (EN⁺) 330 (M+H)⁺.

Ejemplo 2110 (S)-[1-(2,5-Dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il](fenil)metanamina

- Se añadieron DIPEA (0,20 ml, 1,0 mmol), HATU (0,4 g, 1,0 mmol) y ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-fenilacético (0,25 g, 1,0 mmol) a una solución del *Intermedio 6* (0,22 g, 1,0 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 4 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y una solución acuosa al 5 % de HCl y los extractos orgánicos se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se extrajo, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ácido acético (5 ml) y se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-50 %/isohexano). El material recuperado se disolvió en DCM (2 ml) y HCl 4 N en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa, produciendo el *compuesto del título* (0,05 g, 7 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (d₆-DMSO) 7,69 (d, *J* 7,9 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,19 (m, 5H), 7,07 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,42 (m, 2H), 5,29 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,91 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 342 (M+H)⁺.

Ejemplo 2225 6-Bromo-1-(1-feniletíl)-2-[(piridin-4-ilmetoxi)metil]-1H-benzoimidazol

- El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 14* y bromhidrato de 4-(bromometil)-piridina en DMF, de acuerdo con el *Método E*. δ_H (d₆-DMSO) 8,82 (d, *J* 6,6 Hz, 2H), 7,86 (d, *J* 6,4 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* 8,5 Hz, 1H), 7,34 (m, 7H), 6,14 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 1,95 (d, *J* 7,1 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) 424 (M+H)⁺.

Ejemplo 23 (MÉTODO F)35 1-{4-[1-(2,5-dimetilbencil)-2-(hidroximetil)-1H-benzoimidazol-6-il]fenil}etanona

- Se añadieron ácido 4-acetilfenilborónico (0,05 g, 0,31 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (1 ml) a una solución del *Intermedio 18* (0,10 g, 0,29 mmol) en 1,4-dioxano:agua (4:1, 5 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos. Se añadió PdCl₂(dppf) (0,01 mg, 0,05 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos, después se calentó a 100 °C durante 60 minutos en un reactor de microondas Biotage. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se filtró a través de una capa de Celite. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa, produciendo el *compuesto del título* en forma de un sólido de color blanco. CLEM (EN⁺) 385 (M+H)⁺.

Ejemplos 24 a 28

- 45 Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir del *Intermedio 18* y el ácido borónico adecuado de acuerdo con el *Método F*.

N.º de ejemplo	Nombre del Compuesto	CLEM
24	[1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(piridin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]metanol	CLEM (EN ⁺) 344 (M+H) ⁺ .
25	[1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-benzoimidazol-2-il] metanol	CLEM (EN ⁺) 362 (M+H) ⁺ .
26	[1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(quinolin-6-il)-1H-benzoimidazol-2-il]metanol	CLEM (EN ⁺) 394 (M+H) ⁺ .
27	{6-[6-(Dimetilamino)piridin-3-il]-1-(2,5-dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il}metanol	CLEM (EN ⁺) 387 (M+H) ⁺ .
28	[6-(6-Aminopiridin-3-il)-1-(2,5-dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il] metanol	CLEM (EN ⁺) 359 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 297-[[1-(2,5-Dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il]metoxi]isoquinolina

- 5 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 19* y 7-hidroxi-isoquinolina de acuerdo con el *Método D*. CLEM (EN⁺) 394 (M+H)⁺.

Ejemplo 3010 1-(2,5-Dimetilbencil)-2-[[2-metilpiridin-3-il]oxi]metil]-1H-benzoimidazol

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 19* y 2-metilpiridin-3-ol de acuerdo con el *Método D*. CLEM (EN⁺) 358 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 31**2-[[1-(2,5-Dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il]metil]sulfanil]benzotiazol

- 20 A una solución agitada de 2-mercaptobenzotiazol (0,12 g, 0,7 mmol) en DMF (6 ml) se añadió carbonato potásico (0,19 g, 1,40 mmol) seguido del *Intermedio 19* (0,20 g, 0,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3-4 h a t.a. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa, produciendo el *compuesto del título*. CLEM (EN⁺) 416 (M+H)⁺.

25 **Ejemplo 32**4-[[1-(2,5-Dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il]metil]-N,N-dimetilanilina

- 30 Se añadió ácido 2-[4-(dimetilamino)fenil]acético (0,18 mg, 1,0 mmol) a una solución agitada del *Intermedio 6* (0,20 g, 0,88 mmol) en DCM (6 ml), EDC (0,19 g, 0,97 mmol) y trietilamina (0,37 ml, 2,65 mmol) a 0 °C, y se agitó a t.a. durante 18 h. La reacción se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa, produciendo el *compuesto del título*. CLEM (EN⁺) 370 (M+H)⁺.

35 **Ejemplos 33 a 35**

Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir del *Intermedio 21* y el ácido borónico adecuado de acuerdo con el *Método F*.

N.º de ejemplo	Nombre del Compuesto	CLEM
33	1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol	CLEM (EN ⁺) 423 (M+H) ⁺ .
34	1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(piridin-4-il)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol	CLEM (EN ⁺) 405 (M+H) ⁺ .
35	1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol	CLEM (EN ⁺) 423 (M+H) ⁺ .

40

Ejemplos 36 a 39

Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir del *Intermedio 23* y el ácido borónico adecuado de acuerdo con el *Método F*.

45

N.º de ejemplo	Nombre del Compuesto	CLEM
36	1-{4-[1-(1-Feniletíl)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il]fenil}etanona	CLEM (EN ⁺) 432 (M+H) ⁺ .
37	5-[1-(1-Feniletíl)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il]piridin-2-amina	CLEM (EN ⁺) 406 (M+H) ⁺ .
38	N,N-Dimetil-5-[1-(1-feniletíl)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il]piridin-2-amina	CLEM (EN ⁺) 434 (M+H) ⁺ .
39	4-[1-(1-Feniletíl)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il]benzamida	CLEM (EN ⁺) 433 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 40[1-(2,5-Dimetilfenilamino)-1H-benzoimidazol-2-il](piridin-4-il)metanol

- 5 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 24* e isonicotinaldehído de acuerdo con el *Método C*. δ_{H} (d_6 -DMSO) 8,84 (s, 1H), 8,48-8,42 (m, 2H), 7,70-7,66 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,27-7,17 (m, 2H), 7,14-7,08 (m, 1H), 7,01 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 6,44 (d, *J* 6,0 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* 6,0 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,91 (s, 1H). CLEM (EN⁺) 345 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 41**1-(2,5-Dimetilbencil)-2-[1-(piridin-4-il)etil]-1H-benzoimidazol

- 15 El *Intermedio 25* (0,34 g, 1,91 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y se añadió una solución de hidróxido de litio (0,09 g, 2,10 mmol) en agua (5 ml). La solución resultante se agitó a t.a. durante 18 h y después se concentró al vacío para proporcionar la sal carboxilato en bruto. Después, este material se añadió a una solución del *Intermedio 6* (0,47 g, 2,11 mmol) y HATU (0,88 g, 2,30 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en ácido acético glacial (20 ml) y se calentó a 90 °C durante 3 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el aceite restante se repartió entre
20 DCM (50 ml) y una solución acuosa de NaHCO₃ (50 ml). La capa orgánica se separó y se secó con sulfato sódico, y la solución resultante se concentró al vacío para proporcionar un aceite transparente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 5 %/DCM), produciendo el *compuesto del título* (0,08 g, 12%) en forma de un aceite transparente. δ_{H} (d_6 -DMSO) 8,35-8,32 (m, 2H), 7,73 (dd, *J* 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,24-7,12 (m, 4H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,88-6,83 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,46 (d, *J* 17,5 Hz, 1H), 5,30 (d, *J* 17,5 Hz, 1H), 4,48 (c, *J*
25 6,9 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,67 (d, *J* 6,9 Hz, 3H). CLEM (EN⁺) 342 (M+H)⁺.

Ejemplo 421-[2-Metil-5-(trifluorometil)bencil]-2-[(piridin-4-ilmetoxi)metil]-1H-benzoimidazol

- 30 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 26* y bromhidrato de 4-(bromometil)-piridina de acuerdo con el *Método D*. CLEM (EN⁺) 412 (M+H)⁺.

Ejemplo 43

- 35 4-Cloro-3-([2-(piridin-4-ilmetoxi)metil]-1H-benzoimidazol-1-il)metil)anilina

- El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 28* y bromhidrato de 4-(bromometil)-piridina de acuerdo con el *Método D*. CLEM (EN⁺) 379 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 44[1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il](piridin-4-il)metanol

- 45 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 30* y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol de acuerdo con el *Método F*. δ_{H} (d_6 -DMSO) 8,39 (dd, *J* 4,5, 1,6 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (d, *J* 8,8 Hz, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,28 (d, *J* 5,6 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* 7,7 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* 6,8 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* 5,5 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* 5,5 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,63-5,43 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,92 (s, 3H). CLEM (EN⁺)
50 424 (M+H)⁺.

Ejemplo 45[1-(2,5-Dimetilbencil)-6-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il}-1H-benzoimidazol-2-il](piridin-4-il)metanol

- 55 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 30* y 4-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]etil]morfolina de acuerdo con el *Método F*. δ_{H} (d_6 -DMSO) 8,40 (dd, *J* 4,5, 1,6 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64 (d, *J* 8,9 Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,28 (d, *J* 5,8 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* 7,7 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* 5,5 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* 5,5 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,63-5,43 (m, 2H), 4,20 (t, *J* 6,6 Hz, 2H), 3,53 (t, *J* 4,6 Hz, 4H), 2,70 (t, *J* 6,4 Hz, 2H), 2,39 (t, *J* 4,6 Hz, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,92 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 523 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 46 (MÉTODO I)1-(2,5-Dimetilbencil)-2-[(metilsulfanil)metil]-1H-benzoimidazol

- 65 Se añadió ácido 2-(metilsulfanil)acético (0,11 g, 1,06 mmol) a una solución agitada del *Intermedio 6* (0,20 g, 0,88 mmol) en DCM (6 ml), EDC (0,19 g, 0,97 mmol) y trietilamina (0,37 ml, 2,65 mmol) a 0 °C y se agitó a t.a. durante 18

h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para dar un producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa, produciendo el *compuesto del título*. CLEM (EN⁺) 297 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 47

1-(2,5-Dimetilbencil)-2-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-1H-benzoimidazol

10 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 6* y ácido 3-(1H-imidazol-4-il)propanoico de acuerdo con el *Método I*. CLEM (EN⁺) 331 (M+H)⁺.

Ejemplo 48

1-(2,5-Dimetilbencil)-2-[(fluoro)(piridin-4-il)metil]-1H-benzoimidazol

15 A una solución del *Ejemplo 2* (0,15 g, 0,44 mmol) en cloroformo (10 ml) se añadió DAST (0,11 ml, 0,88 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 30 minutos y después la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa 2 M de NaOH (15 ml)/DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-30 %/DCM), produciendo el *compuesto del título* (0,05 g, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (CDCl₃) 8,55 (d, J 5,8 Hz, 2H), 7,90 (d, J 7,9 Hz, 1H), 7,38-7,25 (m, 4H), 7,16 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J 7,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J_{HF} 46 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,33 (dd, J_{AB} 17,0 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 346 (M+H)⁺.

Ejemplo 49

1-(2,5-Dimetilbencil)-2-(fenilsulfinil)-1H-benzoimidazol

25 A una solución del *Intermedio 31* (0,20 g, 0,58 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se añadió mCPBA (0,210 g, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (10 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en DCM/una solución acuosa saturada de carbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-20%/DCM), produciendo el *compuesto del título* (0,20 g, 96%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (d₆-DMSO) 7,92 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,60-7,57 (m, 2H), 7,37-7,24 (m, 5H), 7,04 (t, J 8,5 Hz, 2H), 6,86 (d, J 7,7 Hz, 1H), 5,70 (d, J_{AB} 16,9 Hz, 2H), 5,65 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,86 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 361 (M+H)⁺.

Ejemplo 50

1-(2,5-Dimetilbencil)-2-(fenilsulfonil)-1H-benzoimidazol

40 A una solución del *Ejemplo 49* (0,10 g, 0,28 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se añadió mCPBA (0,50 g, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (10 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en DCM/una solución acuosa saturada de carbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-20%/DCM), produciendo el *compuesto del título* (0,04 g, 38 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (CDCl₃) 7,98-7,96 (m, 1H), 7,83 (d, J 8,2 Hz, 2H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 4H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,12 (d, J 7,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J_{7,6} Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 5,72 (s, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,85 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 377 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 51

3-(2,5-Dimetilbencil)-2-[(hidroxi)(piridin-4-il)metil]-1H-benzoimidazol-6-il}propanoato de metilo

55 A una solución de 5-bromobenzoimidazol (10,0 g, 50,8 mmol) en DMF (60 ml) se añadieron cloruro de 2,5-dimetilbencilo (7,9 g, 50,8 mmol) y carbonato potásico (14,0 g, 102,0 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se vertió en acetato de etilo/agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-20 %/DCM), produciendo un sólido de color pardo pálido (6,7 g, 42 %). A una solución del material resultante (2,0 g, 6,3 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C se añadió LDA recién preparado (0,9 M en THF, 14,0 ml, 12,6 mmol) durante 1 minuto. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se añadió una solución de isonicotinaldehído (1,35 g, 12,6 mmol) en THF (2 ml) durante 1 minuto. Después de 10 minutos más, la reacción se interrumpió con agua (1 ml) y se dejó calentar a t.a. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo/agua; y la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-20%/DCM), produciendo un sólido de color pardo pálido (1,9 g, 70%). A una solución del material resultante (0,20 g, 0,48 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron acrilato de metilo (0,08 ml, 0,96 mmol), Pd(OAc)₂ (0,006 g, 0,024 mmol), P(o-tolil)₃ (0,020 g, 0,048 mmol) y trietilamina (4 ml). La mezcla se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno y se

calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo/agua y la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-20%/DCM), produciendo un aceite de color amarillo. El material resultante se disolvió en EtOH/EtOAc (10 ml/5 ml) y se añadió Pd/C (Degussa, 5 %p, ~300 mg). La suspensión se desgasificó y se agitó en una atmósfera de H₂ (globo) a t.a. durante 18 h. La mezcla se filtró sobre celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa, produciendo el *compuesto del título*. δ_{H} (CDCl₃) 8,28 (d, *J* 4,5 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* 6,0 Hz, 2H), 7,05 (dd, *J* 8,3, 1,4 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* 7,7 Hz, 1H), 6,79-6,82 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,09 (dd, *J*_{AB} 17,2 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,91 (t, *J* 7,6 Hz, 2H), 2,51 (t, *J* 7,6 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,86 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 430 (M+H)⁺.

Ejemplo 52

3-(2,5-Dimetilbencil)-2-[(hidroxi)(piridin-4-il)metil]-1H-benzoimidazol-5-il}propanoato de metilo

El *compuesto del título* se obtuvo en forma de un regioisómero separado de la reacción descrita en el *Ejemplo 51*. δ_{H} (CDCl₃) 8,31 (d, *J* 4,5 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,13 (d, *J* 5,9 Hz, 2H), 6,81-6,99 (m, 4H), 5,94 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,10 (dd, *J*_{AB} 17,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,99 (t, *J* 7,6 Hz, 2H), 2,60 (t, *J* 7,6 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,87 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 430 (M+H)⁺.

Ejemplo 53

[1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il](piridin-4-il)metanol

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 30* y ácido 1H-pirazol-4-ilborónico de acuerdo con el *Método F*. δ_{H} (d₆-DMSO) 12,85 (s, NH, 1H), 8,40 (dd, *J* 4,5, 1,5 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,64 (d, *J* 8,8 Hz, 1H), 7,47-7,49 (m, 2H), 7,28 (d, *J* 5,8 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* 8,0 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* 7,7 Hz, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,70 (d, *J* 5,5 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* 5,4 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,54 (dd, *J*_{AB} 36,0 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,92 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 410 (M+H)⁺.

Ejemplo 54

[1-(2,5-Dimetilbencil)-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1H-benzoimidazol-2-il](piridin-4-il)metanol

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 30* y 1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]piperazina de acuerdo con el *Método F*. δ_{H} (CDCl₃) 8,30 (dd, *J* 1,5, 4,6 Hz, 2H), 8,23 (d, *J* 2,4 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* 8,4 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* 2,6, 8,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,19-7,16 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,91 (d, *J* 7,7 Hz, 1H), 6,80-6,78 (m, 1H), 6,53 (d, *J* 8,9 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,15 (d, *J*_{AB} 17,1 Hz, 2H), 3,44-3,40 (m, 4H), 2,90-2,88 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,84 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 505 (M+H)⁺.

Ejemplo 55

[1-(2,5-Dimetilbencil)-5-[4-(piperazin-1-il)fenil]-1H-benzoimidazol-2-il](piridin-4-il)metanol

A una solución de 5-bromobenzoimidazol (10,0 g, 50,8 mmol) en DMF (60 ml) se añadieron cloruro de 2,5-dimetilbencilo (7,9 g, 50,8 mmol) y carbonato potásico (14,0 g, 102,0 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 18 h. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se vertió en acetato de etilo/agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-20 %/DCM), produciendo un sólido de color pardo pálido (6,7 g, 42 %). A una solución del material resultante (2,0 g, 6,3 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C se añadió LDA recién preparado (0,9 M en THF, 14 ml, 12,6 mmol) durante 1 minuto. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se añadió una solución de isonicotinaldehído (1,35 g, 12,6 mmol) en THF (2 ml) durante 1 minuto. Después de 10 minutos más, la reacción se interrumpió con agua (1 ml) y se dejó calentar a t.a. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo/agua, y la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 0-20%/DCM), produciendo un sólido de color pardo pálido (1,87 g, 70%). A una solución del material resultante (0,20 g, 0,47 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadieron pinacol éster del ácido 4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazinil]fenilborónico (0,36 g, 0,95 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,03 g, 0,026 mmol), seguido de una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (2 ml). La mezcla se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo/agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-60 %/DCM). El sólido resultante se disolvió en DCM (5 ml) y se añadió una solución 4 N de HCl en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa, produciendo el *compuesto del título* (0,04 g, 15 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_{H} (d₆-DMSO) 8,41 (dd, *J* 4,6, 1,5 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,43 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* 5,4 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* 8,7 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* 7,7 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* 8,9 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* 5,0 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* 4,3 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,51 (dd, *J*_{AB} 11,6 Hz, 2H), 3,08-3,03 (m, 4H), 2,86-2,84 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,92 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 504 (M+H)⁺.

Ejemplos 56 a 106 (MÉTODO J)

El ácido carboxílico adecuado (2 equivalentes) se añade a una solución de HATU (2 equivalentes) en DMF (2 ml). La mezcla se agita durante 30 minutos. Donde se utilizan sales de HCl, se añade DIPEA (3 equivalentes). Se añade una solución del *Intermedio* adecuado (1 equivalente) en DMF (2 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Después, la temperatura se eleva a 50 °C y se continúa agitando durante 24 h. El disolvente se evapora y el residuo se disuelve en ácido acético (4 ml) y se calienta a 80 °C durante 5 h. El ácido acético se retira por evaporación. El residuo se reparte entre agua/ cloroformo (1:1,6 ml) a 50 °C. Las capas se separan usando un separador de fases. La capa acuosa se lava con cloroformo (4 ml) y la capa orgánica se evapora a sequedad. El residuo se recoge en DMSO (1 ml) y se purifica por CLEM preparativa para producir el producto deseado.

Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir del *Intermedio 35* y el ácido carboxílico adecuado de acuerdo con el procedimiento anterior.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC	Masa iónica
56	5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-[(difluorometoxi)-metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,33	448
57	5-({1-[2-(Difluorometoxi)encil]-6-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il}metoxi)-3-metilpiridin-2-carbonitrilo	1,36	514
58	5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-(2-metoxipropan-2-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,38	440
59	5-{2-[(Ciclohexiloxi)metil]-1-[2-(difluorometoxi)-encil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,51	481
60	5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-[(propan-2-iloxi)-metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,39	440
61	5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-[(tetrahidrofurano-3-ilmetoxi)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,29	482
62	5-(1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-[[2 <i>S</i>]-5-oxopirrolidin-2-il]metil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,17	465
63	5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-(2-metoxietil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,28	426
64	5-{2-[(Ciclopentiloxi)metil]-1-[2-(difluorometoxi)-encil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,46	466
65	5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-[(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,31	477
66	5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-(pirazin-2-il-metil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,21	460
67	5-(1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-[[5-metilisoxazol-3-il]oxi]metil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,34	479
68	<i>N</i> -[5-({1-[2-(Difluorometoxi)encil]-6-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il}metoxi)-piridin-2-il] acetamida	1,24	533
69	5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,32	480
70	5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-(etoximetil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,32	426
71	5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-(morfolin-4-il-metil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,27	467
72	5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-(piperidin-1-il-metil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,48	466
73	5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-[(1 <i>S</i>)-1-metoxietil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,30	426
74	5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,29	466
75	5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-[(1 <i>R</i>)-1-metoxietil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,30	426
76	5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-(1-metoxipropil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,36	440

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC	Masa iónica
77	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[(2-metoxi-etoxi)metil]-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,26	456
78	5-{2-(<i>terc</i> -Butoximetil)-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,43	454
79	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(tetrahidrofurano-2-il)-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,33	438
80	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,25	438
81	5-(1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[5-(piridin-4-il)-2H-tetrazol-2-il] metil]-1H-benzoimidazol-6-il)piridin-2(1H)-ona	1,25	527
82	<i>N</i> -(2-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-benzoimidazol-2-il]etil}furan-3-carboxamida	1,24	505
83	5-(1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[4-(trifluoro-metoxi)fenoxi]metil]-1H-benzoimidazol-6-il)piridin-2(1H)-ona	1,55	558
84	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(1-hidroxipropil)-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,24	426
85	5-(1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[4-(1H-tetrazol-1-il)fenoxi]metil]-1H-benzoimidazol-6-il)piridin-2(1H)-ona	1,30	543
86	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[(2-metilpropoxi)-metil]-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,45	454
87	5-(1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[5-(morfolin-4-il)-2H-tetrazol-2-il] metil]-1H-benzoimidazol-6-il)piridin-2(1H)-ona	1,25	536
88	5-{2-[(Ciclopropilmetoxi)metil]-1-[2-(difluoro-metoxi)bencil]-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,38	452
89	5-(1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenoxi] metil]-1H-benzoimidazol-6-il)piridin-2(1H)-ona	1,34	558
90	5-(1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[3-(metilsulfonyl)fenoxi]metil]-1H-benzoimidazol-6-il)piridin-2(1H)-ona	1,30	553
91	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[4-(trifluoro-metoxi)bencil]-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,53	542
92	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[4-(metilsulfonyl)-bencil]-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,26	537
93	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[3-(metilsulfonyl)-bencil]-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,27	537
94	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[4-(difluoro-metoxi)bencil]-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,44	524
95	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)bencil]-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,46	556
96	5-(1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[4-(6-oxo-ciclohexil)oxi]metil]-1H-benzoimidazol-6-il)piridin-2(1H)-ona	1,26	495
97	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[(5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidin-2-il)metil]-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,20	529
98	5-({1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-1H-benzoimidazol-2-il]metoxi)-3-fluoro-piridin-2-carboxamida	1,18	536
99	5-(1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[2-[(4-oxo-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)amino]etil]-1H-benzoimidazol-6-il)piridin-2(1H)-ona	1,14	511
Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de CLEM	Masa iónica
100	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[(metil-sulfanil)metil]-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,31	428
101	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(trifluorometil)-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,42	436

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC	Masa iónica
102	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(hidroximetil)-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,14	398
103	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,28	466
104	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(piridin-4-il-metil)-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,21	459
105	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(difluorometil)-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,33	418
106	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-propil-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2 (1H)-ona	1,35	410

Ejemplos 107 y 108

5 Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir del *Intermedio* 38 y el ácido carboxílico adecuado de acuerdo con el *Método J*.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de CLEM	Masa iónica
107	5-{1-[(5-Cloro-2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il}-piridin-2(1H)-ona	1,18	448
108	5-{1-[(5-Cloro-2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-(metoximetil)-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,21	401

Ejemplos 109 a 112

10 Estos compuestos pueden sintetizarse mediante una secuencia de etapas correspondiente a la preparación de los *Intermedios* 33, 34 y 35, seguido del *Método J*, utilizando la amida adecuada y ácido carboxílico. Los siguientes compuestos se prepararon.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de CLEM	Masa iónica
109	5-{1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)bencil]-2-[(difluorometoxi)metil]-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,42	482
110	5-{1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,31	446
111	5-{1-(2,5-Diclorobencil)-6-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-1H-benzoimidazol-2-il}metoxi-piridin-2-carboxamida	1,25	521
112	5-[1-(2,5-Diclorobencil)-2-(metoximetil)-1H-benzoimidazol-6-il]piridin-2(1H)-ona	1,28	415

15 Ejemplos 113 a 221

Estos compuestos pueden sintetizarse a partir del *Intermedio* 40, 42, 44 o 46 y el ácido carboxílico adecuado de acuerdo con el *Método J*. Los siguientes compuestos se prepararon.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de CLEM	Masa iónica
113	N-[3-((6-Ciano-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-1H-benzoimidazol-2-il)metoxi)fenil]metano-sulfonamida	1,40	500
114	N-[3-((6-Ciano-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-1H-benzoimidazol-2-il)metoxi)fenil]acetamida	1,45	463
115	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[(difluorometoxi)-metil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,57	383
116	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,37	408
117	N-[5-((6-Ciano-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-1H-benzoimidazol-2-il)metoxi)piridin-2-il]acetamida	1,40	464

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de CLEM	Masa iónica
118	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetoxi)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,46	414
119	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[(2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-5-il)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,38	447
120	2-[[6-Ciano-1-(2,5-diclorobencil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]acetamida	1,34	390
121	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[(difluoro-metoxi)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,50	380
122	2-[(Ciclopentiloxi)metil]-1-(2,5-diclorobencil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,76	401
123	2-[[3-(3-Amino-2-oxopirrolidin-1-il)fenoxi]metil]-1-[2-(difluorometoxi) bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,41	505
124	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]amino} metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,49	489
125	4-[[6-Ciano-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il} metoxi]piridin-2-carboxilato de metilo	1,43	465
126	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[2-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-4-il]oxi} metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,49	490
127	2-[[2-(Cloropiridin-4-il)oxi]metil]-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,53	442
128	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[3-(2-formil-1,3-tiazol-4-il)fenoxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	2,71	518
129	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)piridin-4-il]oxi} metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,42	491
130	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[3-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)fenoxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,48	503
131	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-4-il]oxi} metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,47	492
132	2-[4-(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)bencil]-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,64	436
133	<i>N</i> -(5-[[6-Ciano-1-(2,5-diclorobencil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]piridin-2-il)acetamida	1,43	467
134	2-[[6-Ciano-5-metilpiridin-3-il]oxi]metil]-1-(2,5-diclorobencil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,57	449
135	1-[(1 <i>R</i>)-1-Feniletil]-2-[[2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,47	423
136	2-[[6-Oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]oxi]metil]-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,28	371
137	2-[(Difluorometoxi)metil]-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,49	328
138	2-[(Ciclopentiloxi)metil]-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,68	346
139	5-[[6-Ciano-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]-3-fluoropiridin-2-carboxamida	1,33	416
140	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[5-(morfolin-4-il)-2 <i>H</i> -tetrazol-2-il]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,43	467
141	2-[[3-(2-Oxopirrolidin-1-il)fenoxi]metil]-1-[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,52	438
142	2-[(2-Metilpropoxi)metil]-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,65	334
143	2-[[6-Ciano-5-metilpiridin-3-il]oxi]metil]-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,51	446
144	1-[(1 <i>S</i>)-1-Feniletil]-2-[(propan-2-iloxi)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,54	320
145	2-[[5,7-Dimetil[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-2-il]metil]-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,36	408
146	1-[(1 <i>S</i>)-1-Feniletil]-2-[4-(trifluorometoxi)-bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,71	422
147	2-[(2-Metoxietoxi)metil]-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,41	336

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de CLEM	Masa iónica
148	2-[[5-Metilisoxazol-3-il]oxi]metil]-1-[(1S)-1-feniletil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,49	359
149	1-[(1S)-1-Feniletil]-2-[[2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,47	423
150	2-[(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1-[(1S)-1-feniletil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,48	359
151	2-[[3,5-Dimetilisoxazol-4-il]metil]-1-[(1S)-1-feniletil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,46	357
152	2-(Etoximetil)-1-[(1S)-1-feniletil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,51	306
153	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[[6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]oxi]metil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,32	426
154	2-[[2-(2-Oxoimidazolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1-[(1S)-1-feniletil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,36	430
155	2-[[3-(Metilsulfonyl)fenoxi]metil]-1-[(1S)-1-feniletil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,48	433
156	2-[[3-(2-Oxopirrolidin-1-il)fenoxi]metil]-1-[(1S)-1-feniletil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,52	438
157	2-(2-Metoxietil)-1-[(1S)-1-feniletil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,41	306
158	2-[[3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il]metil]-1-[(1S)-1-feniletil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,35	356
159	2-[[5-(Morfolin-4-il)-2H-tetrazol-2-il]metil]-1-[(1S)-1-feniletil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,43	415
160	2-[(1R)-1-Metoxietil]-1-[(1S)-1-feniletil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,48	306
161	1-(2,5-Diclorobencil)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	2,02	394
162	1-(1-Feniletil)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,89	339
163	1-(2,5-Diclorobencil)-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,47	437
164	5-(1-{6-Ciano-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-1H-benzoimidazol-2-il}etoxi) piridin-2-carboxamida	1,39	464
165	2-[[3-Bromofenoxi]metil]-1-[2-(difluoro-metoxi)bencil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,70	485
166	1-[[6-Ciano-1-(2,5-diclorobencil)-1H-benzoimidazol-2-il]metil]piperidin-4-carboxamida	2,85	442
167	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[2-metil-1,3-tiazol-4-il]metil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	3,02	411
168	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[(propan-2-iloxi)metil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	3,47	374
169	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[[2-metil-1,3-tiazol-4-il]metil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	3,12	413
170	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[3-(metilsulfonyl)fenoxi]metil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	3,05	484
171	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenoxi]metil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	3,10	489
172	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[[tetrahidrofurano-3-il-metoxi]metil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	3,16	416
173	1-(4-[[6-Ciano-1-(2,5-diclorobencil)-1H-benzoimidazol-2-il]metil]fenil) urea	2,88	450
174	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)bencil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	3,54	489
175	1-(2,5-Diclorobencil)-2-(etoximetil)-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	3,33	361
176	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[[2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	3,14	477
177	1-[4-{{6-Ciano-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-1H-benzoimidazol-2-il}metil}fenil]urea	2,78	448
178	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-il]metil]-	2,80	481

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de CLEM	Masa iónica
	1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo		
179	1-(2,5-Diclorobencil)-2-(pirazin-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	2,94	394
180	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	3,01	474
181	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[4-(difluorometoxi)-bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	3,52	458
182	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[(2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-5-il)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	2,82	444
183	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	3,41	488
184	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[(2-metil-propoxi)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	3,42	386
185	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[4-(1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	3,00	458
186	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[4-(trifluoro-metoxi)bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	3,58	474
187	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[4-(metil-sulfonil)bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	2,96	468
188	2-[(Ciclopropilnetoxi)metil]-1-[2-(difluoro-metoxi)bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	3,24	384
189	2-[(Ciclopropilnetoxi)metil]-1-(2,5-diclorobencil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	3,49	386
190	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[5-metil-isoxazol-3-il]oxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	3,13	411
191	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[(2-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	2,73	394
192	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	2,89	483
193	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[(2-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	2,86	396
194	2-[(Ciclohexiloxi)metil]-1-[2-(difluorometoxi)-bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	3,55	412
195	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[(2-metoxietoxi)-metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	3,15	390
196	2-[(2-Amino-1,3-benzotiazol-6-il)metil]-1-(2,5-diclorobencil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	2,99	464
197	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[4-(difluoro-metoxi)bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	3,36	456
198	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(etoximetil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	3,09	358
199	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[(2-metilpropoxi)-metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	3,69	388
200	2-[(Ciclopentiloxi)metil]-1-[2-(difluorometoxi)-bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	3,45	398
201	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[[2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)oxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,46	478
202	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[[5-metilisoxazol-3-il]-oxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,57	414
203	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[4-(trifluorometoxi)-fenoxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,79	493
204	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[4-(trifluorometoxi)-bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,76	477
205	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[[3-(metilsulfonil)-fenoxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,52	487
206	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[[3-(2-oxopirrolidm-1-il)-fenoxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,56	492

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de CLEM	Masa iónica
207	2-[(Ciclohexiloxi)metil]-1-(2,5-diclorobencil)-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,81	415
208	5-({6-Ciano-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-1H-benzoimidazol-2-il}metoxi) piridin-2-carbohidrazida	1,84	465
209	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[1-(piridin-3-iloxi)etil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,51	424
210	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-({[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)fenil]sulfanil} metil)-1H benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,53	506
211	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-({[3-[(3S)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]fenoxi]metil)-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,42	505
212	5-({6-Ciano-1-(2,5-diclorobencil)-1H benzoimidazol-2-il}metoxi)piridin-2-carboxamida	1,44	453
213	1-(2,5-Diclorobencil)-2-(metoximetil)-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,49	347
214	-	-	-
215	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[(piridin-3-iloxi)-metil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,39	407
216	5-({6-Ciano-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-1H-benzoimidazol-2-il}metoxi) piridin-2-carboxamida	1,33	450
217	1-(2,5-Diclorobencil)-2-(2-metoxietil)-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	3,77	360
218	2-[(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)metil]-1-(2,5-diclorobencil)-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	3,53	414
219	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-({[3-[(4S)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]fenoxi]metil)-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,40	505
220	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-({[3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenoxi] metil)-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,50	491
221	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-({[3-[(4R)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]fenoxi]metil)-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,39	505

Ejemplo 165: PREPARACIÓN ALTERNATIVA2-[(3-Bromofenoxi)metil]-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo

5 Una solución del *Intermedio 52* (2,5 g, 7,2 mmol) en DMF (50 ml) se trató con K₂CO₃ (2,7 g, 14,4 mmol) y 3-bromofenol (2,5 g, 14,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre DCM y agua. La fase acuosa se extrajo con más cantidad de DCM y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución al 10 % de hidróxido sódico.

10 Después de secarse (separador de fases), la capa orgánica se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-50 % en DCM) para dar el *compuesto del título* (2,7 g, 77 %) en forma de un sólido ceroso. δ_H (300 MHz, DMSO) 8,15 (d, 1H, J 0,9 Hz), 7,89 (d, 1H, J 8,4 Hz), 7,65 (dd, 1H, J 8,4, 1,5 Hz), 7,19 (m, 7H), 6,84 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H, J 7,6, 1,2 Hz), 5,67 (s, 2H), 5,46 (s, 2H). CLEM (EN⁺) 485 (M+H)⁺, TR 3,00 minutos.

Ejemplo 210: PREPARACIÓN ALTERNATIVA1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-({[3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]sulfanil}metil)-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo

20 Se preparó de acuerdo con el *Método P* para dar el *compuesto del título* (67 mg, 33 %) en forma de un polvo de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO) 8,00 (d, 1H, J 0,9 Hz), 7,79 (d, 1H, J 8,4 Hz), 7,57 (m, 3H), 7,29 (m, 6H), 6,75 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,76 (t, 2H, J 7,0 Hz), 2,47 (m, 2H), 2,04 (m, 2H). CLEM (EN⁺) 505 (M+H)⁺, TR 2,30 minutos.

Ejemplo 211: PREPARACIÓN ALTERNATIVA (MÉTODO P)1-[(2-Difluorometoxi)bencil]-2-({[3-[(3S)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]fenoxi]-metil)-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo

30 Una mezcla del *Ejemplo 165* (100 mg, 0,21 mmol), CuI (8 mg, 0,042 mmol), *trans-N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (6 mg, 0,042 mmol), K₂CO₃ (55 mg, 0,42 mmol) y (3S)-3-hidroxi-2-pirrolidinona (35 mg, 0,35 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó en irradiación de microondas, con agitación, durante 2 h a 140 °C. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se secó pasando a través de un cartucho separador de fases y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc

al 20-100 % en hexano) para dar el *compuesto del título* (42 mg, 40 %) en forma de un polvo de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO) 8,14 (d, 1H, J 0,9 Hz), 7,89 (m, 1H), 7,65 (dd, 1H, J 8,4, 1,5 Hz), 7,25 (m, 7H), 6,71 (m, 2H), 5,77 (d, 1H, J 5,8 Hz), 5,69 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 1,81 (dd, 1H, J 12,5, 9,2 Hz). CLEM (EN⁺) 505 (M+H)⁺, TR 2,10 minutos.

5

Ejemplo 219: PREPARACIÓN ALTERNATIVA

1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-([3-[(4S)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]fenoxi]-metil)-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo

10 Se preparó de acuerdo con el *Método P* para dar el *compuesto del título* (75 mg, 48%) en forma de un polvo de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO) 8,13 (d, 1H, J 0,9 Hz), 7,90 (d, 1H, J 8,4 Hz), 7,65 (dd, 1H, J 8,4, 1,5 Hz), 7,38 (m, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,10 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H, J 7,5, 1,1 Hz), 6,68 (m, 1H), 5,69 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 5,33 (d, 1H, J 3,6 Hz), 4,38 (m, 1H), 3,97 (dd, 1H, J 10,6, 5,2 Hz), 3,52 (d, 1H, J 10,4 Hz), 2,82 (dd, 1H, J 17,0, 6,2 Hz), 2,30 (dd, 1H, J 17,0, 1,7 Hz). CLEM (EN⁺) 505 (M+H)⁺, TR 2,00 minutos.

15

Ejemplo 220: PREPARACIÓN ALTERNATIVA

1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-([3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenoxi]metil)-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo

20 Se preparó de acuerdo con el *Método P* para dar el *compuesto del título* en forma de un polvo de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO) 8,14 (d, 1H, J 0,9 Hz), 7,89 (d, 1H, J 8,4 Hz), 7,65 (dd, 1H, J 8,4, 1,5 Hz), 7,33 (m, 5H), 7,08 (td, 1H, J 7,6, 1,0 Hz), 6,99 (m, 1H), 6,69 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,42 (m, 2H), 3,97 (m, 2H). CLEM (EN⁺) 491,6 (M+H)⁺, TR 2,26 minutos (pH 10).

Ejemplo 221: PREPARACIÓN ALTERNATIVA

1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-([3-[(4R)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]fenoxi]-metil)-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo

30 Se preparó de acuerdo con el *Método P* para dar el *compuesto del título* (60 mg, 38%) en forma de un polvo de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO) 8,13 (d, 1H, J 0,9 Hz), 7,89 (dd, 1H, J 8,4, 0,3 Hz), 7,64 (dd, 1H, J 8,4, 1,5 Hz), 7,41 (m, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,10 (m, 2H), 6,70 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 5,33 (d, 1H, J 3,7 Hz), 4,37 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H, J 10,6, 5,2 Hz), 3,51 (dd, 1H, J 10,5, 0,6 Hz), 2,81 (dd, 1H, J 17,0, 6,1 Hz), 2,29 (dd, 1H, J 16,8, 1,9 Hz). CLEM (EN⁺) 505 (M+H)⁺, TR 2,00 minutos.

Ejemplos 222 a 241

Estos compuestos pueden sintetizarse mediante una secuencia de etapas correspondiente a la preparación de los *Intermedios 33 y 34*, seguido del *Método J*, utilizando la amida adecuada y ácido carboxílico. Los siguientes compuestos se prepararon.

40

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC	Masa iónica
222	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[(difluorometoxi)-metil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-benzoimidazol	1,59	462
223	1-[(5-Cloro-2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol	1,48	463
224	1-[3-(Difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-benzoimidazol	1,54	426
225	1-[2-Cloro-6-(difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-benzoimidazol	1,59	461
226	1-(2,6-Difluorobencil)-2-(metoximetil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-benzoimidazol	1,52	396
227	1-[(5-Cloro-2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-(metoximetil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-benzoimidazol	1,54	416
228	1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)bencil]-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol	1,55	508
229	1-(2,6-Diclorobencil)-2-(metoximetil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-benzoimidazol	1,62	429
230	1-[2-Fluoro-5-(trifluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-benzoimidazol	1,63	462
231	1-(5-Cloro-2-fluorobencil)-2-(metoximetil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-benzoimidazol	1,59	413
232	2-(Metoximetil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1-[2-(trifluorometil)bencil]-1H-benzoimidazol	1,64	428

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC	Masa iónica
233	1-[5-Cloro-2-(trifluorometil)bencil]-2-(metoximetil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,69	463
234	1-[2,5-Bis(trifluorometil)bencil]-2-(metoximetil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,69	496
235	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,55	426
236	1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)bencil]-2-[(difluoro-metoxi)metil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,64	496
237	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,71	450
238	{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il}metanol	1,45	412
239	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(piridin-4-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,50	473
240	1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,61	460
241	2-(Metoximetil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1-[2-(trifluorometoxi)bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,66	444

Ejemplos 242 a 280

- 5 Estos compuestos pueden sintetizarse mediante una secuencia de etapas correspondiente a la preparación de los *Intermedios* 32, 33 y 34, seguido del *Método J*, utilizando ácido piridin-4-il-borónico, la amina adecuada y el ácido carboxílico adecuado. Los siguientes compuestos se prepararon.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC	Masa iónica
242	[1-(2,5-Diclorobencil)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metanol	1,84	385
243	1-(2,5-Diclorobencil)-6-(piridin-4-il)-2-[1-(piridin-4-il)etil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,03	460
244	1-(2,5-Diclorobencil)-6-(piridin-4-il)-2-(piridin-4-il-metil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,99	446
245	1-(2,6-Dimetilbencil)-6-(piridin-4-il)-2-(piridin-4-il-metil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,95	406
246	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[[6-metoxipiridin-3-il]oxi]-metil]-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,44	492
247	Ácido 5-[[1-(2,5-diclorobencil)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]piridin-2-carboxílico	1,29	506
248	2-[[5-Cloropiridin-2-il]oxi]metil]-1-(2,5-diclorobencil)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,74	497
249	5-[[1-(2,5-Diclorobencil)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]piridin-2-carbonitrilo	2,31	487
250	5-[[1-(2,5-Diclorobencil)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]piridin-2-carboxamida	1,38	505
251	1-(2,5-Diclorobencil)-6-(piridin-4-il)-2-[2-(piridin-3-il)etil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,08	460
252	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[[6-fluoropiridin-3-il]oxi]-metil]-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,30	480
253	1-(2,5-Diclorobencil)-2-(metoximetil)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,54	399
254	4-[[1-(2,5-Diclorobencil)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]- <i>N,N</i> -dimetilbenzamida	2,21	532
255	Ácido 4-[[1-(2,5-diclorobencil)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]benzoico	1,46	505
256	1-(2,5-Diclorobencil)-6-(piridin-4-il)-2-[[4-(2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)fenoxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,56	529
257	5-[[1-(2,5-Diclorobencil)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]- <i>N</i> -metilpiridin-2-carboxamida	2,13	519
258	1-(2,5-Diclorobencil)-6-(piridin-4-il)-2-[[piridin-3-il-oxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,16	462

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC	Masa iónica
259	5-[[1-(2,5-Diclorobencil)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]- <i>N,N</i> -dimetilpiridin-2-carboxamida	2,06	533
260	4-[[1-(2,5-Diclorobencil)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]- <i>N</i> -metilbenzamida	2,14	518
261	4-[[1-(2,5-Diclorobencil)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi] benzamida	1,38	504
262	(4-[[1-(2,5-Diclorobencil)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]fenil)(morfolin-4-il)-metanona	2,16	574
263	1-(2,5-Dimetilbencil)-2-(metoximetil)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,41	358
264	1-[[1 <i>R</i>]-1-Feniletíl]-6-(piridin-4-il)-2-(piridin-4-il-metil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,88	391
265	1-[[1 <i>S</i>]-1-Feniletíl]-6-(piridin-4-il)-2-(piridin-4-il-metil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,87	391
266	1-(2,5-Diclorobencil)-6-(piridin-4-il)-2-(pirimidin-4-il-metil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,91	447
267	2-Ciclopropil-1-(2,5-diclorobencil)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,39	395
268	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[(2-metoxipiridin-4-il)-metil]-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,26	476
269	3-[[1-(2,6-Dimetilbencil)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi] benzonitrilo	1,59	446
270	Ácido 4-[[1-(2,6-dimetilbencil)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]benzoico	1,44	465
271	2-(4-[[1-(2,6-Dimetilbencil)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]fenil)acetamida	1,39	478
272	1-(2,6-Dimetilbencil)-2-[[4-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-fenoxi]metil]-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,48	487
273	1-(2,6-Dimetilbencil)-2-[[6-metilpiridin-3-il]oxi]-metil]-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,48	436
274	4-[[1-(2,6-Dimetilbencil)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi] benzonitrilo	1,58	446
275	5-[[1-(2,6-Dimetilbencil)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]-2-metil-1,3-benzotiazol	1,63	492
276	7-[[1-(2,6-Dimetilbencil)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi] isoquinolina	1,54	472
277	7-[[1-(2,6-Dimetilbencil)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi] quinolina	1,56	472
278	1-(2,6-Dimetilbencil)-2-[[2-metilpiridin-3-il]oxi]-metil]-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,46	436
279	1-(2,6-Dimetilbencil)-2-[[1(1-oxidopiridin-3-il)oxi]-metil]-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,28	438
280	4-{2-[1-(2,5-Diclorobencil)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]etil} benzamida	2,16	502

Ejemplo 253: PREPARACIÓN ALTERNATIVA1-(2,5-Diclorobencil)-2-(metoximetil)-6-(piridin-4-il)-1*H*-benzoimidazol

5 El *Intermedio* 56 (150 mg, 0,43 mmol) se disolvió en ácido 2-metoxiacético (1 ml) y se calentó a 100 °C durante 5 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa de NaHCO₃ (25 ml) y el material orgánico se extrajo en DCM (25 ml). La capa orgánica se separó y se secó y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar un aceite pálido. La purificación por HPLC de fase inversa de escala preparativa proporcionó el *compuesto del título* (40 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (DMSO, 300 MHz) 8,61 (d, 2H, *J* 5,8 Hz), 8,03 (d, 1H, *J* 1,2 Hz), 7,84 (m, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,60 (d, 1H, *J* 8,6 Hz), 7,41 (dd, 1H, *J* 8,6, 2,5 Hz), 6,52 (d, 1H, *J* 2,5 Hz), 5,72 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,23 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 398,0 (M+H)⁺, TR 2,28 minutos (pH 10).

Ejemplos 281 a 319

15 Estos compuestos pueden sintetizarse mediante una secuencia de etapas correspondiente a la preparación de los *Intermedios* 32, 33 y 34, seguido del *Método J*, utilizando ácido 1-metil-1*H*-pirazol-4-borónico, la amina adecuada y el ácido carboxílico adecuado. Los siguientes compuestos se prepararon.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC	Masa iónica
---------	----------------------	----------	-------------

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC	Masa iónica
281	1-(2,5-Diclorobencil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2-[[2-metilpiridin-3-il)oxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,07	479
282	7-[[1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]quinolina	2,51	475
283	3-(4-[[1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metil]-piperazin-1-il)fenol	2,42	508
284	1-(2,5-Dimetilbencil)-2-[[4-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)-fenoxi]metil]-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,31	490
285	2-(2,3-Dihidro-1 <i>H</i> -indol-1-ilmetil)-1-(2,5-dimetilbencil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,91	449
286	7-[[1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]isoquinolina	2,46	475
287	5-[[1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]-2-metil-1,3-benzotiazol	2,69	495
288	2-[5-([[1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metil]-sulfanil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il]- <i>N,N</i> -dimetiletanamina	2,19	503
289	2-([[1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metil]-sulfanil)-1,3-benzoxazol	2,70	481
290	1-(2,5-Dimetilbencil)-2-[[1-(1-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)sulfanil]metil]-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,43	494
291	2-([[1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metil]-sulfanil)-1,3-benzotiazol	2,80	497
292	6-[[1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]quinolina	2,23	475
293	(3 <i>S</i>)-1-[[1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metil]- <i>N,N</i> -dimetilpirrolidin-3-amina	2,11	444
294	2-[[3-(4,5-Dihidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)fenoxi]-metil]-1-(2,5-dimetilbencil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,13	492
295	2-[(Bencilsulfanil)metil]-1-(2,5-dimetilbencil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,70	454
296	1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2-[(pirimidin-2-ilsulfanil)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,13	442
297	1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2-[(piridin-3-iloxi) metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,03	425
298	Ácido 4-[[1-(2,5-dimetilbencil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]benzoico	1,58	468
299	1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2-[[piridin-4-ilmetil)sulfanil]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,15	455
300	4-[[1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]benzamida	1,93	467
301	1-[1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(piridin-3-ilmetil)metanamina	2,13	452
302	1-(2,5-Dimetilbencil)-2-[[4-metoxibencil)-sulfanil]metil]-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,66	484
303	4-[[1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]benzonitrilo	2,39	449
304	1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2-[[6-metilpiridin-3-il)oxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,12	439
305	1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2-[(piridin-2-ilsulfanil) metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,37	441
306	1-(2,5-Diclorobencil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2-(piridin-4-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,91	449
307	4-[[1-(2-Clorobencil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]benzamida	1,94	473

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC	Masa iónica
308	2-[[6-Metoxipiridin-3-il]oxi]metil]-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,94	448
309	4-[[1-(2,5-Diclorobencil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]benzamida	2,02	507
310	1-(2,5-Dimetilbencil)-2-(metoximetil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,43	361
311	1-(2-Clorobencil)-2-[[6-metoxipiridin-3-il]-oxi]metil]-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,50	461
312	1-(2-Cloro-5-fluorobencil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2-[(piridin-3-iloxi)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,38	449
313	1-(2-Cloro-5-fluorobencil)-2-[[6-metoxipiridin-3-il]oxi]metil]-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,30	479
314	4-[[1-(2-Cloro-5-fluorobencil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]benzamida	1,98	491
315	4-[[6-(1-Metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]-metoxi]benzamida	1,60	460
316	6-(1-Metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-[(piridin-3-iloxi)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,68	417
317	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[(difluorometoxi)-metil]-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,50	438
318	1-(2-Clorobencil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2-[(piridin-3-iloxi)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,04	431
319	1-(2,5-Diclorobencil)-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2-[(piridin-3-iloxi)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,13	465

Ejemplos 320 a 403

Estos compuestos pueden sintetizarse mediante una secuencia de etapas correspondiente a la preparación de los Intermedios 32, 33 y 34, seguido del Método J, utilizando el ácido borónico adecuado, la amina adecuada y el ácido carboxílico adecuado. De manera similar, los derivados de 6-bromo pueden sintetizarse mediante una secuencia de etapas correspondiente a la preparación de los Intermedios 33 y 34, seguido del Método J, utilizando la amina adecuada y el ácido carboxílico adecuado. Los Ejemplos 354 y 355 parten de 2-fluoronitrobenzoceno. Los derivados de *N*-óxido pueden prepararse mediante oxidación con mCPBA. Los siguientes compuestos se prepararon.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de CLEM	Masa iónica
320	1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1 <i>H</i> -indol-6-il)-2-(piridin-4-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,78	444
321	6-[1-(1-Feniletíl)-2-(piridin-4-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il]quinolina	2,45	442
322	1-(2,5-Dimetilbencil)-2-(piridin-4-ilmetil)-6-(tiofen-3-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,90	411
323	6-Bromo-1-(2,5-dimetilbencil)-2-[(piridin-4-il-metoxi)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,55	437
324	5-[1-(2,5-Dimetilbencil)-2-(piridin-4-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il]- <i>N,N</i> -dimetilpiridin-2-amina	2,38	449
325	2-[[6-Bromo-1-(1-feniletíl)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metil]-4-metilftalazin-1(2 <i>H</i>)-ona	2,42	474
326	1-(2,5-Dimetilbencil)-2-(piridin-4-ilmetil)-6-(pirimidin-5-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,77	406
327	1-(1-Feniletíl)-6-[4-(1 <i>H</i> -pirazol-5-il)fenil]-2-(piridin-4-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,00	457
328	1-(1-Feniletíl)-2-(piridin-4-ilmetil)-6-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,41	474
329	1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2-(piridin-4-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,89	423
330	1-(2,5-Dimetilbencil)-2-(piridin-4-ilmetil)-6-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,73	488
331	1-(2,5-Dimetilbencil)-2-(piridin-4-ilmetil)-6-[3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,49	488

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de CLEM	Masa iónica
332	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[[2-metilpiridin-3-il]-oxi]metil]-6-{1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-4-il]-1H-benzoimidazol	2,04	579
333	6-(2-Clorofenil)-1-(2,5-dimetilbencil)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol	2,92	439
334	4-[1-(2,5-Dimetilbencil)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il]-2-metil-2H-indazol	2,30	459
335	6-(1-Benzofuran-5-il)-1-(2,5-dimetilbencil)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol	2,86	445
336	4-[1-(2,5-Dimetilbencil)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il]-1-metil-1H-indazol	2,51	459
337	5-[[6-Bromo-1-(1-feniletíl)-1H-benzoimidazol-2-il]metoxi]-2-metil-1,3-benzotiazol	3,12	479
338	6-Bromo-2-[[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]metil]-1-(1-feniletíl)-1H-benzoimidazol	2,91	476
339	4-[[6-Bromo-1-(1-feniletíl)-1H-benzoimidazol-2-il]metoxi] benzonitrilo	2,99	433
340	6-Bromo-2-[[2-metilpiridin-3-il]oxi]metil]-1-(1-feniletíl)-1H-benzoimidazol	2,69	423
341	1-(2,5-Diclorobencil)-6-(2-metilpiridin-4-il)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol	2,01	460
342	4-[1-(2,5-Diclorobencil)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il] piridin-2-amina	1,81	461
343	1-(2,5-Diclorobencil)-6-(3-metilpiridin-4-il)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol	2,04	460
344	2-[5-[[6-Bromo-1-(1-feniletíl)-1H-benzoimidazol-2-il]metil]sulfanil]-1H-tetrazol-1-il]-N,N-dimetiletanamina	2,50	487
345	1-(2,5-Diclorobencil)-6-(piridin-3-il)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol	1,99	446
346	1-(3-[[6-Bromo-1-(1-feniletíl)-1H-benzoimidazol-2-il]metoxi]piridin-2-il)-N,N-dimetil-metanamina	2,36	466
347	2-(Azocan-1-ilmetil)-6-bromo-1-(1-feniletíl)-1H-benzoimidazol	3,44	427
348	N-[[6-Bromo-1-(1-feniletíl)-1H-benzoimidazol-2-il]metil]-N-(piridin-4-ilmetil)etanamina	2,62	450
349	6-Bromo-1-(1-feniletíl)-2-[[piridin-4-ilmetil]sulfanil]metil]-1H-benzoimidazol	2,52	439
350	1-(4-[[6-Bromo-1-(1-feniletíl)-1H-benzoimidazol-2-il]metil]fenil)imidazolidin-2-ona	2,38	476
351	6-Bromo-2-[(2-etilpiperidin-1-il)metil]-1-(1-feniletíl)-1H-benzoimidazol	3,44	427
352	6-Bromo-1-(1-feniletíl)-2-[[3-fenilpirrolidin-1-il]metil]-1H-benzoimidazol	3,31	461
353	1-(2,5-Diclorobencil)-6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol	2,15	474
354	3-[[1-(2,5-Diclorobencil)-1H-benzoimidazol-2-il]metoxi] pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	2,81	477
355	2-[[2-Cloropiridin-4-il]metoxi]metil]-1-(2,5-diclorobencil)-1H-benzoimidazol	2,56	434
356	1-(2,5-Diclorobencil)-2-(piridin-4-ilmetil)-6-(pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol	1,90	447
357	1-(2,5-Diclorobencil)-6-(piridin-2-il)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol	2,19	446
358	4-[1-(2,5-Diclorobencil)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il] pirimidin-2-amina	1,80	462
359	6-Bromo-1-[1-(2-fluorofenil)etil]-2-[[piridin-4-il]metoxi]metil]-1H-benzoimidazol	2,43	441
360	1-(2,5-Diclorobencil)-6-(1H-pirazol-4-il)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol	1,79	435
361	4-[1-(2,5-Diclorobencil)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il] piridin-2-carbonitrilo	2,25	471
362	6-Bromo-1-(2,5-diclorobencil)-2-[[piridin-3-il-oxi]metil]-1H-benzoimidazol	2,67	464
363	4-[1-(2,5-Diclorobencil)-2-[[piridin-3-iloxi]metil]-1H-benzoimidazol-6-il] piridin-2-amina	2,08	477

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de CLEM	Masa iónica
364	5-{1-(2,5-Diclorobencil)-2-[(piridin-3-iloxi)-metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}- <i>N,N</i> -dimetil-piridin-2-amina	2,64	505
365	4-({1-(2-Clorobencil)-6-[6-(dimetilamino)-piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il}metoxi)-benzamida	2,39	513
366	4-[[1-(2-Clorobencil)-6-(1-oxidopiridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]benzamida	1,62	486
367	4-({1-(2,5-Diclorobencil)-6-[6-(dimetilamino)-piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il}metoxi)-benzamida	2,50	547
368	5-(2-[[6-Metoxipiridin-3-il]oxi]metil)-1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il)- <i>N,N</i> -dimetilpiridin-2-amina	2,38	488
369	6-Bromo-1-[1-(piridin-4-il)etil]-2-[(piridin-4-il-metoxi)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,89	424
370	4-[[1-(2,5-Diclorobencil)-6-(pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]benzamida	2,01	505
371	6-Bromo-1-(-fenilpropil)-2-[(piridin-4-il-metoxi)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,59	437
372	6-Bromo-1-[1-(piridin-3-il)etil]-2-[(piridin-4-il-metoxi)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,91	424
373	6-Bromo-1-[1-(2-metoxifenil)etil]-2-[(piridin-4-il-metoxi)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,55	453
374	6-Bromo-1-[1-(4-fluorofenil)etil]-2-[(piridin-4-il-metoxi)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,52	441
375	6-Bromo-1-[1-(3-fluorofenil)etil]-2-[(piridin-4-il-metoxi)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,48	441
376	6-Bromo-1-[1-(4-metilfenil)etil]-2-[(piridin-4-il-metoxi)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,68	437
377	6-Bromo-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-[(metil-sulfanil)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,62	414
378	6-Bromo-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-propil-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,65	396
379	6-Bromo-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-(piridin-4-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,52	445
380	6-Bromo-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-[(difluorometoxi)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,61	434
381	5-{1-(2-Cloro-5-fluorobencil)-2-[(piridin-3-il-oxi)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}- <i>N,N</i> -dimetil-piridin-2-amina	1,57	489
382	1-(2-Clorobencil)-2-[[6-metoxipiridin-3-il]-oxi]metil]-6-(1-oxidopiridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,35	474
383	4-[[1-(2-Cloro-5-fluorobencil)-6-(pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]benzamida	1,33	489
384	6-Bromo-1-[(5-cloro-2-metil-1,3-tiazol-4-il)-metil]-2-[[6-metoxipiridin-3-il]oxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,80	481
385	[6-Bromo-1-(2,6-dimetilbencil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metanol	1,46	346
386	6-Bromo-1-[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-2-[(piridin-4-il-metoxi)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,57	423
387	6-Bromo-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-2-[(piridin-4-il-metoxi)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,55	423
388	5-[[1-(2,5-Diclorobencil)-6-(1-oxidopiridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]piridin-2-carboxamida	1,19	521
389	4-({1-(2-Cloro-5-fluorobencil)-6-[6-(dimetil-amino)piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il}-metoxi)benzamida	2,38	531
390	5-[1-(2-Cloro-5-fluorobencil)-2-[[6-metoxi-piridin-3-il]oxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il]- <i>N,N</i> -dimetilpiridin-2-amina	2,79	519
391	1-(2-Clorobencil)-2-[(piridin-3-iloxi)metil]-6-(pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,02	429
392	5-[1-(2-Clorobencil)-2-[[6-metoxipiridin-3-il]-oxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il]- <i>N,N</i> -dimetil-piridin-2-amina	2,81	501
393	1-(2-Clorobencil)-6-(1-oxidopiridin-4-il)-2-[(piridin-3-iloxi)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,69	444
394	<i>N,N</i> -Dimetil-5-{1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-metil]-2-[(piridin-3-iloxi)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}piridin-2-amina	2,10	458

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de CLEM	Masa iónica
395	4-({6-[6-(Dimetilamino)piridin-3-il]-1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1H-benzoimidazol-2-il}metoxi)benzamida	2,05	500
396	-	-	-
397	4-[[1-(2-Cloro-5-fluorobencil)-6-(1-oxidopiridin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]metoxi]benzamida	1,17	504
398	1-(2-Clorobencil)-2-[[6-metoxipiridin-3-il]-oxi]metil]-6-(pirimidin-4-il)-1H-benzoimidazol	2,05	459
399	1-(2,5-Diclorobencil)-6-(1-oxidopiridin-4-il)-2-[(piridin-3-iloxi)metil]-1H-benzoimidazol	1,78	478
400	4-[[1-(2,5-Diclorobencil)-6-(1-oxidopiridin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]metoxi]benzamida	1,73	520
401	5-{1-(2-Clorobencil)-2-[(piridin-3-iloxi)metil]-1H-benzoimidazol-6-il}-N,N-dimetilpiridin-2-amina	2,52	471
402	[6-Bromo-1-(2,5-dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il]metanol	1,52	346
403	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[(difluoro-metoxi)metil]-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1H-benzoimidazol	1,47	517

Ejemplo 404 (MÉTODO I)

1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-metil-1H-benzoimidazol

5 Una mezcla del *Intermedio 47* (476 mg, 1,30 mmol), ácido 6-metoxipiridin-3-il-borónico (1,56 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (45 mg, 0,039 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (2 ml) se desgasificó y se lavó abundantemente tres veces con N₂. La mezcla de reacción se calentó con agitación a 90 °C hasta que el análisis por TLC o CLEM indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó al vacío. El residuo en bruto se suspendió en EtOAc (30 ml) y se lavó con agua. Las fases acuosas se extrajeron con más EtOAc (4 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía (SiO₂; EtOAc al 2-50 % en DCM) para dar el *compuesto del título*. δ_H (MeOD-d₄, 400 MHz) 8,32 (dd, J 2,5, 0,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, J 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J 8,4 Hz, 1H), 7,52-7,54 (m, 1H), 7,47 (dd, J 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,35-7,42 (m, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,17 (td, J 7,6, 1,1 Hz, 1H), 6,97 (t, J 73,6 Hz, 1H), 6,89-6,93 (m, 1H), 6,87 (dd, J 8,7, 0,6 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,61 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 396 (M+H)⁺, TR 2,28 minutos.

Ejemplo 405 (MÉTODO M)

5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona

20 El *Ejemplo 404* (11,37 g, 28,8 mmol) y clorhidrato de piridina (13,29 g, 115 mmol) se pusieron en un matraz de fondo redondo pequeño y se puso en un baño de arena precalentado a 160 °C. Una vez los sólidos se habían fundido, la mezcla se calentó durante 10 minutos más a 160 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua enfriada con hielo con agitación vigorosa. El producto sólido resultante se recogió por filtración. El material en bruto se trituró con 2-propanol y se secó al vacío para dar el *compuesto del título* (3,20 g, 29 %) en forma de un sólido de color pardo. δ_H (DMSO-d₆, 400 MHz) 11,22-12,16 (m, 1H), 7,82 (dd, J 9,6, 2,8 Hz, 1H), 7,61-7,66 (m, 2H), 7,57 (d, J 8,4 Hz, 1H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,35 (t, J 73,9 Hz, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 6,66-6,70 (m, 1H), 6,41 (d, J 9,5 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 2,46 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 382 (M+H)⁺, TR 1,55 minutos.

Ejemplo 406 (MÉTODO N)

1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil[4-(piridin-3-il)piperazin-1-il]-1H-benzoimidazol

35 Una mezcla del *Intermedio 48* (50 mg, 0,14 mmol), 1-(piridin-3-il)piperazina (44 mg, 0,27 mmol), ligando XPhos (12,9 mg, 0,027 mmol), Pd₂(dba)₃ (12,4 mg, 0,0135 mmol) y *terc*-butóxido sódico (26 mg, 0,27 mmol) en tolueno (2,5 ml) se desgasificó y se lavó abundantemente tres veces con N₂. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se diluyó con MeOH al 5 %/DCM (2 ml) y se lavó con agua (1 ml). La fase orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa dirigida por masas para dar el *compuesto del título* (6,6 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (DMSO-d₆, 400 MHz) 8,36 (d, J 2,9 Hz, 1H), 8,02 (dd, J 4,6, 1,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J 8,6 Hz, 1H), 7,42-7,48 (m, 2H), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,24 (dd, J 8,4, 4,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J 2,1 Hz, 1H), 6,97 (dd, J 8,7, 2,2 Hz, 1H), 6,45 (d, J 2,5 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,32-3,37 (m, 4H), 3,22-3,27 (m, 4H), 2,41 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 453 (M+H)⁺, TR 1,25 minutos.

Ejemplos 407 a 409

Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir del *Intermedio 48* y la amina adecuada de acuerdo con el *Método N*.

5

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de CLEM	Masa iónica
407	1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-6-[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,62	453 (M+H) ⁺
408	1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-6-[4-(metil-sulfonil)piperazin-1-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,16	454 (M+H) ⁺
409	1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-6-(morfolin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,08	377 (M+H) ⁺

Ejemplos 410 a 433

Estos compuestos pueden sintetizarse a partir del *Intermedio 48* y el ácido o éster borónico adecuado del mismo (por ejemplo, el éster de pinacol) de acuerdo con el *Método L*. Si se desea, puede usarse PdCl₂(dppf) como un catalizador alternativo. Los reactivos que contienen grupos NH pueden protegerse como derivados de *N*-BOC y efectuarse la desprotección en una etapa conveniente posterior por tratamiento con ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico. Los siguientes compuestos se prepararon.

10

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de CLEM	Masa iónica
410	6-[1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il]piridazin-3-ol	1,26	386 (M+H) ⁺
411	5-[1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il]pirazin-2-ol	0,97	386 (M+H) ⁺
412	1-(2,5-Diclorobencil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,58	399 (M+H) ⁺
413	1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,04	369 (M+H) ⁺
414	5-[1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il]-4-metilpiridin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,31	399 (M+H) ⁺
415	5-[1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il]-3-metilpiridin-2-carbonitrilo	1,54	408 (M+H) ⁺
416	1-(2,5-Diclorobencil)-6-(5-metoxipiridin-3-il)-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,49	399 (M+H) ⁺
417	1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,01	453 (M+H) ⁺
418	1-(2,5-Diclorobencil)-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,27	400 (M+H) ⁺
419	4-[1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il]-3,6-dihidropiridin-1(2 <i>H</i>)-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	2,96	473 (M+H) ⁺
420	5-[1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il]pirimidin-2 (1 <i>H</i>)-ona	1,12	386 (M+H) ⁺
421	5-[1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il]-1-metilpiridin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,39	399 (M+H) ⁺
422	1-(2,5-Diclorobencil)-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,58	387 (M+H) ⁺
423	5-[1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il]-6-metilpiridin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,27	399 (M+H) ⁺
424	1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-6-(pirimidin-5-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,36	370 (M+H) ⁺
425	1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,41	372 (M+H) ⁺
426	1-(2,5-Diclorobencil)-6-(3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,34	386 (M+H) ⁺
427	5-[1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il]piridin-3-amina	1,31	384 (M+H) ⁺
428	1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-6-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,60	451 (M+H) ⁺
429	1-(2,5-Diclorobencil)-6-(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,39	386 (M+H) ⁺
430	4-[1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il]piridin-2-amina	1,35	384 (M+H) ⁺

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de CLEM	Masa iónica
431	1-(2,5-Diclorobencil)-6-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-1H-benzoimidazol	1,40	386 (M+H) ⁺
432	5-[1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il]piridin-2 (1H)-ona	1,29	385 (M+H) ⁺
433	5-[1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il]-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona	1,36	413 (M+H) ⁺

Ejemplo 434

1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil(1-oxidopiridin-4-il)-1H-benzoimidazol

5 A partir del *Ejemplo 413* mediante oxidación con mCPBA en DCM para dar el *compuesto del título*. CLEM 385 (M+H)⁺, TR 1,72 minutos.

Ejemplo 435

5-[1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il]piperidin-2-ona

10 A partir del *Ejemplo 432* mediante reducción con hidrógeno (0,69 MPa (100 psi)) y PtO₂ catalítico para dar el *compuesto del título*. CLEM 389 (M+H)⁺, TR 1,27 minutos.

Ejemplo 436

1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-1H-benzoimidazol

15 A partir de 2-fluoronitrobenzoceno y 2,5-diclorobencilamina de acuerdo con el *Método K*. CLEM 292 (M+H)⁺, TR 2,27 minutos.

Ejemplo 437

1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)bencil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-metil-1H-benzoimidazol

20 A partir del *Intermedio 49* y ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico de acuerdo con el *Método L* para dar el *compuesto del título*. CLEM 430 (M+H)⁺, TR 1,58 minutos.

Ejemplo 438

5-[1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)bencil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il]piridin-2(1H)-ona

30 A partir del *Ejemplo 437* de acuerdo con *Método M* para dar el *compuesto del título*. CLEM 416 (M+H)⁺, TR 1,28 minutos.

Ejemplo 439

5-[1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-5-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il]piridin-2(1H)-ona

35 A partir del *Intermedio 50* y pinacol éster del ácido 6-hidroxipiridin-3-ilborónico de acuerdo con el *Método L* para dar el *compuesto del título*. CLEM 400 (M+H)⁺, TR 1,25 minutos.

Ejemplo 440

6-Bromo-1-[(5-cloro-2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-metil-1H-benzoimidazol

40 A partir de (5-cloro-2-metil-1,3-tiazol-4-il)metilamina de acuerdo con el *Método K*, para dar el *compuesto del título*. CLEM 357 (M+H)⁺, TR 1,54 minutos.

Ejemplo 441

5-[1-[5-Cloro-2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil-2-metil]-1H-benzoimidazol-6-il]-piridin-2(1H)-ona

45 A partir del *Ejemplo 440* y pinacol éster del ácido 6-hidroxipiridin-3-ilborónico de acuerdo con el *Método L* para dar el *compuesto del título*. CLEM 371 (M+H)⁺, TR 1,17 minutos.

Ejemplo 4421-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo

- 5 A partir de 3-fluoro-4-nitrobenzonitrilo y 2,5-diclorobencilamina de acuerdo con el *Método K* para dar el *compuesto del título*. CLEM 317 (M+H)⁺, TR 1,45 minutos.

Ejemplo 443

- 10 5-[1-(2,5-Diclorobencil)-5-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il]piridin-2(1H)-ona

A partir del *Intermedio 51* y pinacol éster del ácido 6-hidroxipiridin-3-ilborónico de acuerdo con el *Método L* para dar el *compuesto del título*. CLEM 403 (M+H)⁺, TR 1,28 minutos.

- 15 **Ejemplo 444**

6-Bromo-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-1H-benzoimidazol

- 20 Una solución de 5-bromo-N¹-[2-(difluorometoxi)bencil]benceno-1,2-diamina (*Intermedio 47, Etapa 2*) (8,3 g, 24 mmol) en DCM (50 ml) se trató con DIPEA (8,4 ml, 48 mmol) y ácido metoxiacético (2,2 ml, 29 mmol), seguido de HATU (11 g, 29 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ durante 1 h. Después, la mezcla se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (200 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La retirada del disolvente al vacío dio una goma en bruto (23 g), que se recogió en ácido acético (30 ml) y se calentó a 100 °C en una atmósfera de N₂ durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se suspendió en Na₂CO₃ (solución acuosa al 10 %, 200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (150 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La retirada del disolvente al vacío dio un sólido en bruto, que se purificó por cromatografía usando un lecho corto de gel de sílice (cargado en diclorometano, eluyendo con acetato de etilo:isohexano, 2:3 en volumen) para dar el *compuesto del título* (6,2 g, 65 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H 7,69 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,32-7,39 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,23 (s, 3H). CLEM (método 6120B, 3 minutos, pH 10) *m/z* 397,2, TR 1,04 minutos.

Ejemplo 445 (MÉTODO O)

- 35 1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-6-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-1H-benzoimidazol

- 40 Al *Ejemplo 444* (50 mg, 0,12 mmol) se añadieron 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]morfolina (44 mg, 0,144 mmol), Pd(PPh₃)₄ (7,5 mg, 0,006 mmol), una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (0,5 ml) y 1,4-dioxano (2,5 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y se calentó a 105 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió resina de MP-TMT (Biotage, 0,76 mmol/g, 300 mg, 0,25 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió acetato de etilo (20 ml) y la mezcla se pasó a través de un cartucho de lecho de sílice, eluyendo con más cantidad de acetato de etilo (2 x 5 ml) y finalmente una solución de metanol al 20 % en acetato de etilo (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para dar el *compuesto del título* (17 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (pH 3) M+H 483, TR 1,92 minutos, Pureza UV 100 %; CLEM (pH 10) M+H 483, TR 2,23 minutos, Pureza UV 100 %.

Ejemplos 446 a 462

- 50 Estos compuestos pueden sintetizarse a partir del *Intermedio 444* y el ácido o éster borónico adecuado del mismo (por ejemplo, el éster de pinacol) de acuerdo con el *Método O*. Los reactivos que contienen grupos NH pueden protegerse como derivados de *N*-BOC y efectuarse la desprotección en una etapa conveniente posterior por tratamiento con ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico. Los siguientes compuestos se prepararon.

55

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de CLEM	Masa iónica
446	4-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(metoxi-metil)-1H-benzoimidazol-6-il}fenol	2,07	411 (M+H) ⁺
447	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-6-[2-(piperazin-1-il)pirimidin-5-il]-1H-benzoimidazol	1,40	481 (M+H) ⁺
448	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-6-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]-1H-benzoimidazol	1,49	493 (M+H) ⁺
449	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-	1,41	480 (M+H) ⁺

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de CLEM	Masa iónica
	3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol		
450	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-6-[6-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,69	454 (M+H) ⁺
451	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-6-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,70	478 (M+H) ⁺
452	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-6-[6-(piperidin-1-il) piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,71	479 (M+H) ⁺
453	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-6-[1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1 <i>H</i> -pirazol-4-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,36	498 (M+H) ⁺
454	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-6-[5-(morfolin-4-ilmetil)tiopen-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,54	500 (M+H) ⁺
455	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-6-[6-(trifluorometil) piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,61	464 (M+H) ⁺
456	4-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}pirimidin-2-il)piperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	1,70	581 (M+H) ⁺
457	1-[4-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]etanonona	1,40	522 (M+H) ⁺
458	Ácido 5-{1-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-(metoxi-metil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}piridin-2-carboxílico	1,03	440 (M+H) ⁺
459	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-6-[6-(morfolin-4-il) piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,50	481 (M+H) ⁺
460	3-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(metoxi-metil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}quinolina	1,55	446 (M+H) ⁺
461	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-6-(6-metilpiridin-3-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,46	410 (M+H) ⁺
462	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(metoxi-metil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,22	412 (M+H) ⁺

Ejemplo 463

1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1*H*-benzoimidazol-6-carboxilato de metilo

5

A partir de 3-fluoro-4-nitrobenzoato de metilo de acuerdo con el *Método K* para dar el *compuesto del título*. Masa iónica de CLEM 347, TR 1,44 minutos.

Ejemplos 464 a 487

10

Estos compuestos pueden sintetizarse mediante una secuencia de etapas correspondiente al *Método K*, seguido del *Método L*, utilizando el ácido o éster borónico adecuado del mismo (por ejemplo, el éster de pinacol), la amina adecuada y el ácido carboxílico adecuado. Los reactivos que contienen grupos NH pueden protegerse como derivados de *N*-BOC y efectuarse la desprotección en una etapa conveniente posterior por tratamiento con ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico. Los derivados de *N*-óxido pueden prepararse mediante oxidación con mCPBA. Los siguientes compuestos se prepararon.

15

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de CLEM	Masa iónica
464	1-[1-(4-Clorofenil)etil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,60	378
465	1-(2,6-Dimetilbencil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,58	358
466	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,45	394
467	1-(2,6-Diclorobencil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,59	399
468	6-(6-Metoxipiridin-3-il)-2-metil-1-(1-fenil-propil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,57	358
469	1-[(5-Cloro-2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-metil-6-[6-(piperazin-1-il) piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,29	439
470	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-(2,6-dimetil-1-oxidopiridin-4-il)-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,31	410

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de CLEM	Masa iónica
471	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-[6-[4-(2,2,2-trifluoroetil) piperazin-1-il]piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,64	532
472	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,67	464
473	4-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}-3,6-dihidropiridin-1(2 <i>H</i>)-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	1,67	470
474	-	-	-
475	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}- <i>N,N</i> -dimetilpirimidin-2-amina	1,50	410
476	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-[4-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi) piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,69	478
477	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,48	382
478	4-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}-4-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	1,93	564
479	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-[4-metil-6-(piperazin-1-il) piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	0,96	464
480	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,53	410
481	1-(2,5-Diclorobencil)-2-etil-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,28	383
482	6-(6-Metoxipiridin-3-il)-2-metil-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletíl]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,53	344
483	5-{2-Metil-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletíl]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,20	330
484	1-[(1 <i>S</i>)-1-(3-Clorofenil)etil]-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,42	378
485	1-Bencil-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,16	330
486	2-Metil-1-[(1 <i>R</i>)-1-feniletíl]-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,90	314
487	2-Metil-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletíl]-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,90	314

Ejemplo 471: PREPARACIÓN ALTERNATIVA

1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-[6-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]piridin-3-il]-1*H*-benzoimidazol

5

El *Ejemplo 490* (67 mg, 0,13 mmol), DBU (38 μ l, 0,25 mmol) y *p*-toluenosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (71 mg, 0,28 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (1 ml) y se calentaron en irradiación de microondas a 180 °C durante 2 h. La CLEM mostró un 24 % de producto deseado. Un calentamiento de microondas adicional a 200 °C durante 2 h, después 215 °C durante 1 h, mostró una conversión del 40 % según CLEM. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía (sílice, gradiente de 0 a 7 % de MeOH en diclorometano), para dar el *compuesto del título* (19 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (d_6 -DMSO) 8,41 (d, 1H, *J* 2,3 Hz), 7,82 (dd, 1H, *J* 8,8, 2,4 Hz), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,48-7,37 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, *J*_{H-F} 73,8 Hz), 7,26 (d, 1H, *J* 8,8 Hz), 7,15 (t, 1H, *J* 7,5 Hz), 6,90 (d, 1H, *J* 8,8 Hz), 6,77 (d, 1H, *J* 6,7 Hz), 5,52 (s, 2H), 3,54-3,51 (m, 4H), 3,23 (c, 2H, *J*_{H-F} 10,2 Hz), 2,73-2,69 (m, 4H), 2,49 (s, 3H oculto por señal de DMSO). CLEM (EN⁺) 532 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 472: PREPARACIÓN ALTERNATIVA

1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1*H*-benzoimidazol

20

El *Ejemplo 405* (250 mg, 0,65 mmol) se disolvió en THF seco (5 ml) y se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite, 29 mg, 0,71 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos hasta que el desprendimiento de gas hubo cesado. Después, se añadió *p*-toluenosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (182 mg, 0,71 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (75 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, gradiente de 0 a 7 % de MeOH en DCM) para dar el *compuesto del título* (31 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (d_6 -DMSO) 8,41 (dd, 1H, *J*_{2,5} 0,5 Hz), 8,02 (dd, 1H, *J* 8,6, 2,5 Hz), 7,70 (d, 1H, 0,5 Hz), 7,56 (d, 1H, *J* 8,4 Hz), 7,41 (dd, 1H, 8,4, 1,7 Hz), 7,32 (m, 1H), 7,28 (t, 1H, *J*_{H-F} 73,8 Hz), 7,19 (d, 1H, *J* 7,5 Hz), 7,08 (dt, 1H, *J* 7,5, 1,2 Hz), 6,99 (dd, 1H, *J* 8,6, 0,5 Hz), 6,68 (dd, 1H, 7,5, 1,4 Hz), 5,48 (s, 2H), 4,96 (c, 2H, *J*_{H-F} 9,1 Hz), 2,49 (s, 3H oculto por señal de DMSO). CLEM (EN⁺) 464 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 4881-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(hidroximetil)-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo

5 Se sintetizó a partir del *Intermedio 40* y ácido glicólico de acuerdo con el *Método J*.

Ejemplo 4891-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-(4-metilimidazol-1-il)-1H-benzoimidazol

10 A una mezcla del *Intermedio 57* (250 mg, 0,67 mmol), 4-metilimidazol (82 mg, 1,00 mmol) y Cu(OAc)₂ (122 mg, 0,67 mmol) en metanol:agua (4:1, 30 ml) se añadió TMEDA (0,20 ml, 1,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, gradiente de 0 a 10 % de MeOH en diclorometano). Las fracciones de producto se concentraron al vacío. El material resultante se purificó adicionalmente por HPLC preparativa y se criodesecó para proporcionar el *compuesto del título* (45 mg, 18 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (d₆-DMSO) 8,01 (d, 1H, *J* 1,0 Hz), 7,71 (d, 1H, *J* 2,0 Hz), 7,64 (d, 1H, *J* 8,5 Hz), 7,40-7,35 (m, 3H), 7,35 (t, 1H, *J*_{H-F} 73,8 Hz), 7,27 (d, 1H, *J* 8,0 Hz), 7,15 (m, 1H), 6,73 (d, 1H, *J* 7,2 Hz), 5,53 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 369 (M+H)⁺.

Ejemplo 4901-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1H-benzoimidazol

El siguiente experimento se realizó dos veces en paralelo.

25 Se añadió en porciones ácido trifluoroacético (100 ml) a una solución enfriada (0 °C) del *Intermedio 58* (25,25 g, 46 mmol) en DCM (50 ml) y se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos. Cada mezcla de reacción se evaporó a un jarabe fino, se vertió en una mezcla de NaHCO₃/hielo/agua agitada y se agitó durante 1 h. El sólido se filtró, se lavó varias veces con agua y se secó por succión. El sólido se recristalizó en una mezcla 1:1 de 2-propanol y 1-butanol para dar el *compuesto del título* (34 g, 82 %) en forma de un sólido de color crema. δ_{H} (DMSO-d₆) 8,41 (d, *J* 2,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J*₁ 8,9 Hz, *J*₂ 2,6 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* 1,3 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,35 (t, *J*_{H-F} 76 Hz, 1H), (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,86 (d, *J* 8,9 Hz, 1H), 6,78 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,43 (m, 4H), 2,79 (m, 4H), 2,50 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 450 (M+H)⁺, TR 1,30 minutos.

Ejemplo 491 (MÉTODO Q)[4-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]acetato de etilo

40 El *Ejemplo 490* (450 mg, 1,00 mmol) y bromoacetato de etilo (167 mg, 1,00 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (15 ml) y se calentaron a 70 °C durante 5 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía (sílice, gradiente de 0 a 6 % de MeOH en DCM) para dar un aceite de color amarillo pálido. La purificación adicional se consiguió por HPLC preparativa para dar, después de criodesecado, el *compuesto del título* (143 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (d₆-DMSO) 8,44 (d, 1H, *J* 2,4 Hz), 7,86 (dd, 1H, *J* 8,7, 2,2 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, 8,1 Hz), 7,47 (d, 1H, *J* 8,1 Hz), 7,39 (m, 1H), 7,35 (t, 1H, *J*_{H-F} 73,8 Hz), 7,27 (d, 1H, *J* 8,1 Hz), 7,17 (m, 1H), 6,94 (d, 1H, *J* 8,9 Hz), 6,86 (d, 1H, *J* 7,6 Hz), 5,57 (s, 2H), 4,14 (c, 2H, *J* 7,1 Hz), 3,59 (m, 2H), 2,80-2,60 (m a, 8H), 2,54 (s, 3H), 1,24 (t, 3H, *J* 7,1 Hz). CLEM (EN⁺) 536 (M+H)⁺.

Ejemplo 492

50 Sal de HCl del ácido 2-[4-(5-{1-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2-il)-piperazin-1-il]acético

El *Ejemplo 491* (120 mg, 0,22 mmol) se disolvió en THF (3 ml) y agua (4 ml) y se añadió HCl conc. (2 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 18 h, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (pH 3) para dar, después de criodesecado, el *compuesto del título* (45 mg, 37%) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (d₆-DMSO) 8,42 (d, 1H, *J* 2,4 Hz), 7,82 (dd, 1H, *J* 8,8, 2,5 Hz), 7,64 (d, 1H, *J* 1,0 Hz), 7,59 (d, 1H, 8,4 Hz), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, *J*_{H-F} 73,8 Hz), 7,26 (d, 1H, *J* 8,3 Hz), 7,16 (m, 1H), 6,90 (d, 1H, *J* 9,0 Hz), 6,78 (d, 1H, *J* 7,3 Hz), 5,53 (s, 2H), 3,22 (s, 2H), 2,70-2,62 (m, 8H), 2,50 (s, 3H, oscurecido por señal de DMSO). CLEM (EN⁺) 508 (M+H)⁺.

Ejemplo 493 (MÉTODO R)4-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2-il)piperazin-2-ona

65 Una solución del *Intermedio 59* (50 mg, 0,12 mmol), trietilamina (33 μ l, 0,23 mmol) y piperazin-2-ona (35 mg, 0,35 mmol) en DMSO (0,2 ml) se calentó por irradiación con microondas, en un recipiente cerrado herméticamente, a 190 °C durante 10 minutos y después a 220 °C durante 10 minutos. La mezcla en bruto se purificó por HPLC

preparativa para dar el *compuesto del título* (7 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (pH 10) *m/z* 495, TR 1,96 minutos.

Ejemplo 494

5

4-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-1*H*-benzoimidazol-6-il}piridin-2-il)tiomorfolina

10

Una solución del *Intermedio 59* (300 mg, 0,7 mmol), trietilamina (197 μ l, 1,40 mmol) y tiomorfolina (211 μ l, 2,09 mmol) en DMSO (1,2 ml) se calentó a 190 °C por irradiación con microondas en un tubo cerrado herméticamente durante 10 minutos, seguido de calentamiento a 200 °C durante 15 minutos y calentamiento a 205 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (80 mg) en forma de un sólido ceroso de color blanco. δ_{H} (DMSO- d_6 , 300 MHz) 8,40 (d, 1H), 8,81 (dd, 1H), 7,59-7,71 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,33-7,38 (t, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,93 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,59 (m, 4H). CLEM (pH 10) 498 (M+H)⁺, TR 2,49 minutos.

15

Ejemplo 495

1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-6-[6-(1-oxidotiomorfolin-4-il)piridin-3-il]-1*H*-benzoimidazol

20

Una solución del *Ejemplo 494* (70 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (20 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con mCPBA (75 %, 32 mg, 0,14 mmol), añadido en porciones durante 1 minuto. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h, después se inactivó con metabisulfito sódico (solución acuosa al 5 %, 50 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (17 mg) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (DMSO- d_6 , 300 MHz) 8,45 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,59-7,72 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,03-7,15 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,17 (d, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,87 (t, 2H), 2,68 (t, 2H). CLEM (pH 10) *m/z* 513,7, TR 1,88 minutos.

25

Ejemplo 496

30

1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-[6-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)piridin-3-il]-2-(metoximetil)-1*H*-benzoimidazol

35

Una solución del *Ejemplo 494* (70 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (20 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con mCPBA (75 %, 32 mg, 0,14 mmol), añadido en porciones durante 1 minuto. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h, después se inactivó con metabisulfito sódico (solución acuosa al 5 %, 50 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (10 mg) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (DMSO- d_6 , 300 MHz) 8,45 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,59-7,73 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,24-7,38 (m, 3H), 7,09-7,15 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,09 (s, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,11 (s, 4H). CLEM (pH 10) *m/z* 529,6, TR 2,09 minutos.

40

Ejemplo 497

5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-1*H*-benzoimidazol-6-il}-*N*-(2-metoxietil)piridin-2-amina

45

Una solución del *Intermedio 59* (50 mg, 0,12 mmol), trietilamina (33 μ l, 0,23 mmol) y 2-metoxietilamina (30 μ l, 0,35 mmol) en DMSO (0,2 ml) se calentó por irradiación con microondas, en un recipiente cerrado herméticamente, a 170 °C durante 10 minutos y después a 190 °C durante 10 minutos. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (3 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (pH 10) 469,8 (M+H)⁺, TR 2,14 minutos.

50

Ejemplo 498

1-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-1*H*-benzoimidazol-6-il}piridin-2-il)-1,4-diazepan-5-ona

55

Una solución del *Intermedio 59* (50 mg, 0,12 mmol), trietilamina (49 μ l, 0,35 mmol) y 1,4-diazepan-5-ona (40 mg, 0,35 mmol) en DMSO (0,2 ml) se calentó a 205 °C por irradiación con microondas en un tubo cerrado herméticamente durante 25 minutos, después se dejó enfriar. La mezcla de reacción en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto del título* (8 mg) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (DMSO- d_6 , 300 MHz) 8,41 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,12-7,15 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,76-3,83 (m, 4H), 3,29 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,15-3,20 (m, 2H). CLEM (pH 10) *m/z* 494,8, TR 1,96 minutos.

60

Ejemplo 4991-(2,5-Dimetilbencil)-6-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol

- 5 Se añadió cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4N; 4 ml) a una solución agitada del *Intermedio 64* (300 mg, 0,5 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. La CLEM mostró la finalización de la reacción. Los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM, se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó (MgSO₄) y se concentró a sequedad por evaporación rotatoria. El material sólido resultante se trituró en éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó con succión, para dar el *compuesto del título* (205 mg, 82 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (DMSO-d₆) 8,39 (m, 2H), 7,72 (d, J 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J 1,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J 8,2 Hz, 2H), 7,52 (dd, J₁ 8,4 Hz, J₂ 1,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J 8,1 Hz, 2H), 7,22 (d, J 5,9 Hz, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,90 (dd, J₁ 7,4 Hz, J₂ 0,2 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,53 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,67 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,23 (m, 4H), 1,92 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 503 (M+H)⁺, TR 1,31 minutos.

Ejemplos 500 a 502

Estos compuestos pueden sintetizarse a partir del *Ejemplo 490* y el agente de alquilación adecuado de acuerdo con el *Método Q*. Los siguientes compuestos se prepararon (los agentes de alquilación para los *Ejemplos 501* y *502* fueron metanosulfonileno y acrilonitrilo, respectivamente).

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de CLEM	Masa iónica
500	3-[4-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2-il)-piperazin-1-il]propanoato de etilo	1,54	550 (M+H) ⁺
501	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-(6-{4-[2-(metilsulfonil)etil]piperazin-1-il}piridin-3-il)-1H-benzoimidazol	1,38	556
502	3-[4-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2-il)piperazin-1-il]-propanonitrilo	2,14	503

Ejemplo 503Ácido 3-[4-(5-{1-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2-il)-piperazin-1-il]propiónico

- 25 Hidrólisis del *Ejemplo 500* de acuerdo con el procedimiento descrito en el *Ejemplo 495*. TR de CLEM 1,40 minutos

Ejemplos 504 a 507

- 30 Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir del *Intermedio 59* y la amina adecuada de acuerdo con el *Método R*.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de CLEM	Masa iónica
504	(3R)-1-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2-il)pirrolidin-3-ol	1,39	481
505	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-6-[6-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]piridin-3-il]-1H-benzoimidazol	1,48	558
506	2-[N-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2-il)-N-(metil)amino]etanol	1,43	469
507	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(metoximetil)-6-[6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-1H-benzoimidazol	1,60	465

Ejemplo 5081-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il}-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil)etanona

- 35 Al *Intermedio 57* (458 mg, 1,11 mmol) se añadieron 1-(5-bromo-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']bipiridinil-1'-il)etanona (376 mg, 1,33 mmol), Pd(PPh₃)₄ (64 mg, 0,055 mmol), una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (7 ml) y 1,4-dioxano (35 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de N₂ a 105 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía de sílice en columna ultrarrápida, eluyendo con MeOH al 0-20 %/acetato de etilo, para producir el *compuesto del título* (348 mg, 64 %). δ_H (d₆-DMSO, 300 MHz) 8,78 (1H, d, J 2,2 Hz), 7,90 (1H, dd, J 8,2, 2,5 Hz), 7,77 (1H, d, J 1,3 Hz), 7,64 (1H, d, J 8,4 Hz), 7,49 (1H, dd, J 8,3, 1,6 Hz), 7,40-7,34 (3H, m, incl. 1H, t, J 73,8 Hz), 7,25 (1H, d, J 7,6 Hz), 7,15 (1H, dt,

J 7,5, 1,1 Hz), 6,76 (1H, dd, J 7,6, 1,2 Hz), 5,55 (2H, s), 4,53-4,43 (1H, m), 4,04-3,90 (1H, m), 3,27-3,11 (1H, m), 3,01-2,92 (1H, m), 2,73-2,58 (1H, m), 3H no observado (CH₃) bajo un pico de d₆-DMSO a 2,50 ppm, 2,03 (3H, s), 1,90-1,81 (2H, m), 1,80-1,46 (2H, m). CLEM (pH 3) 491,8, MH⁺, TR 1,47 minutos, 100 % UV. CLEM (pH 10) 491,8, MH⁺, TR 2,05 minutos, 100 % UV.

5

Ejemplo 5095-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il}-3-metilpiridin-2(1H)-ona

10 Al *Intermedio 57* (140 mg, 0,34 mmol) se añadieron 5-bromo-3-metilpiridin-2-ol (76 mg, 0,41 mmol), Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0,016 mmol), una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (2 ml) y 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 105 °C durante 4 h. Se añadieron más cantidad de Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0,016 mmol) y una solución de Na₂CO₃ (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 105 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (1 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se
15 concentraron al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía de sílice en columna ultrarrápida (MeOH al 0-10 %/DCM) y después por HPLC preparativa para producir, después de criodesecado, el *compuesto del título* (3 mg, 2 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (d₆-DMSO) 11,59-11,25 (1H, s a), 7,72 (1H, d, J 1,4 Hz), 7,63-7,49 (3H, m), 7,40-7,33 (3H, m), 7,26 (1H, d, J 7,6 Hz), 7,16-7,11 (1H, m), 6,68-6,65 (1H, m), 5,52 (2H, s), 2,45 (3H, s), 2,00 (3H, s). CLEM (pH 3) 396,8, MH⁺, TR 1,33 minutos, 100 % UV. CLEM (pH 10) 396,8, MH⁺, TR 1,66 minutos,
20 100 % UV.

Ejemplo 510 (MÉTODO S)4-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il}pirimidin-2-il)-piperazin-2-ona

25

A una solución del *Intermedio 65* (76 mg, 0,19 mmol) en etanol (2 ml) se añadieron piperazin-2-ona (19 mg, 0,19 mmol) y trietilamina (19 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (2 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (eluyendo con MeOH al 5-10 % en acetato de etilo) para dar el *compuesto del título* (30 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (d₆-DMSO, 300 MHz) 8,74 (2H, s), 8,13 (1H, s), 7,74 (1H, d, J 1,3 Hz), 7,62 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,47-7,43 (1H, m), 7,37-7,34 (2H, m), 7,25 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,18-7,11 (1H, m), 6,78-6,75 (1H, m), 5,53 (2H, s), 4,21 (2H, s), 3,95-3,92 (2H, m), 3,34-3,30 (2H, m), 3H no observado (CH₃) bajo pico de d₆-DMSO a 2,50 ppm. CLEM (pH 3) 465,8, MH⁺, TR 1,38 minutos, 100 % UV. CLEM (pH 10) 465,7, MH⁺, TR 1,69 minutos, 100 % UV.

30

35

Ejemplo 5111-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-6-{2-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]-pirimidin-5-il}-1H-benzoimidazol

40 A una solución del *Intermedio 65* (50 mg, 0,125 mmol) en etanol (2 ml) se añadieron 1-(metilsulfonyl)piperazina (22 mg, 0,125 mmol) y trietilamina (17 μl). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 18 h, antes de enfriarse a temperatura ambiente. Se añadió agua (2 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice), eluyendo con 100 % de acetato de etilo a 3 % de metanol en acetato de etilo, para dar el *compuesto del título* (22 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (d₆-DMSO, 300 MHz) 8,72 (2H, s), 7,72 (1H, d, J 1,3 Hz), 7,65-7,51 (2H, m), 7,46-7,35 (2H, m), 7,25 (1H, d, J 7,6 Hz), 7,18-7,11 (1H, m), 6,78-6,75 (1H, m), 5,53 (2H, s), 3,90 (4H, t, J 5,0 Hz), 3,19 (4H, t, J 5,0 Hz), 2,89 (3H, s), 3H no observado (CH₃) bajo pico de d₆-DMSO a 2,50 ppm. CLEM (pH 3) 529,8, MH⁺, TR 1,67 minutos, 100 % UV. CLEM (pH 10) 529,7, MH⁺, TR 2,15 minutos, 99,4% UV.

45

50

Ejemplos 512 a 518

Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir del *Intermedio 65* y la amina adecuada de acuerdo con el *Método S*.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de CLEM	Masa iónica
512	(3S)-1-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il}pirimidin-2-il)pirrolidin-3-ol	1,30	452
513	5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il}-N-(2-metoxietil)pirimidin-2-amina	1,82	440
514	1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-6-[2-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-il)pirimidin-5-il]-1H-benzoimidazol	1,85	464
515	1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-6-[2-(2-oxa-7-azaespiro[3,5]non-7-il)pirimidin-5-il]-1H-benzoimidazol	2,22	492

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de CLEM	Masa iónica
516	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-[2-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]oct-6-il)pirimidin-5-il]-1H-benzoimidazol	1,99	478
517	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-[2-(2-oxa-6-azaespiro[3,5]non-6-il)pirimidin-5-il]-1H-benzoimidazol	2,32	492
518	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-[2-(tiomorfolin-4-il)pirimidin-5-il]-1H-benzoimidazol	2,03	468

Ejemplos 519 a 522

- 5 Estos compuestos pueden sintetizarse a partir del *Intermedio 2* y el aldehído sustituido adecuado de acuerdo con el *Método C*. Los reactivos que contienen grupos hidroxilo pueden protegerse como derivados de *terc*-butildimetilsilaniloxy y efectuarse la desprotección en una etapa conveniente posterior por medios convencionales. Los siguientes compuestos se prepararon.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de CLEM	Masa iónica
519	[1-(2,5-Dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il][5-(hidroximetil)furan-2-il]metanol	2,22	363
520	[1-(2,5-Dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il](1-metil-1H-pirazol-4-il)metanol	2,15	347
521	[1-(2,5-Dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il](tiofen-3-il)metanol	2,70	349
522	[1-(2,5-Dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il](3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metanol	2,80	423

10 Ejemplo 523

1-[2-(Difluorometoxi)bencil-2-metil(2-metil-1H-imidazol-1-il)-1H-benzoimidazol]

- 15 A partir del *Intermedio 57* mediante el método del *Ejemplo 489* con 2-metilimidazol para dar el compuesto del título. CLEM 369 (M+H)⁺, TR 1,32 minutos.

Ejemplo 524

1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-(6-etenilpiridin-3-il)-2-(metoximetil)-1H-benzoimidazol]

- 20 A una solución del *Intermedio 59* (118 mg, 0,27 mmol) en isopropanol (6 ml) se añadieron vinil trifluorborato potásico (35 mg, 1,2 equiv.), trietilamina (40 µl, 1,1 equiv.) y PdCl₂(dppf) (5 %). La mezcla se desgasificó y se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Después, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos más. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo/agua y las capas se separaron. Después, la capa orgánica se lavó tres veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de sílice en gradiente, eluyendo con 0-60 % de acetato de etilo en DCM, seguido de cromatografía preparativa, para proporcionar el *compuesto del título* (20 mg, 17%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8,77 (d, J 1,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J 8,3 Hz, 1H), 7,83 (dd, J 8,1,2,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 1H), 7,19-7,35 (m, 1H), 7,11 (dt, J 7,7, 1,1 Hz, 1H), 6,76-6,89 (m, 2H), 6,64 (t, J 73,3 Hz, 1H), 6,23 (d, J 17,5 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 5,50 (dd, J 10,8, 1,2 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,40 (s, 3H). CLEM (EN⁺) (M+H)⁺ 348, TR 2,06 minutos (*Método 1*); (M+H)⁺ 423, TR 2,30 minutos (*Método 2*).

Ejemplos 525 a 528

- 35 Estos compuestos pueden sintetizarse mediante una secuencia de etapas correspondiente a la preparación de los *Intermedios 32, 33 y 34*, seguido del *Método J*, utilizando ácido 6-[4-(*terc*-butiloxicarbonil)piperazin-1-il]piridin-3-ilborónico, la amina adecuada y el ácido carboxílico adecuado. La retirada del grupo protector BOC puede efectuarse a una etapa conveniente posterior por tratamiento con ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico. Los siguientes compuestos se prepararon.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de CLEM	Masa iónica
525	{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1H-benzoimidazol-2-il}metanol	1,25	466

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de CLEM	Masa iónica
526	1-[(5-Cloro-2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-(metoximetil)-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1H-benzoimidazol	1,32	470
527	1-[(5-Cloro-2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-[(difluorometoxi)metil]-6-[6-(piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1H-benzoimidazol	1,40	506
528	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-2-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]-1H-benzoimidazol	1,48	548

Ejemplo 529

Diclorhidrato de 1-(biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-il)-2-[(piridin-4-ilmetoxi)metil]-1H-benzoimidazol

5 A partir del *Intermedio* 66 y bromhidrato de 4-(bromometil)piridina de acuerdo con el *Método D* para dar el *compuesto del título*. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,80 (d, 2H, *J* 6,1 Hz), 7,81 (d, 2H, *J* 5,6 Hz), 7,75 (d, 2H, *J* 8,2 Hz), 7,51 (m, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 6,78 (d, 1H, *J* 8,0 Hz), 6,42 (m, 1H), 5,15 (m, 2H), 4,91 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,60 (m, 1H). CLEM (EN⁺) 342 (M+H)⁺, TR 2,29 minutos (*Método 2*).

Ejemplo 530

[1-(Biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-il)-1H-benzoimidazol-2-il](piridin-4-il)metanol

15 A partir del *Intermedio* 67 y 4-piridincarboxaldehído de acuerdo con el *Método C* para dar el *compuesto del título*. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,58 (d, 2H, *J* 6,0 Hz), 7,64 (d, 1H, *J* 2,9 Hz), 7,45 (m, 4H), 7,16 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,26 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,21 (m, 1H). CLEM (EN⁺) 328 (M+H)⁺, TR 2,09 minutos (*Método 2*).

Ejemplo 531

1-(1-Ciclopentiletil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-metil-1H-benzoimidazol

20 Se sintetizó mediante una secuencia de etapas correspondiente a la preparación de los *Intermedios* 33 y 34, seguido del *Método J*, utilizando 1-ciclopentiletilamina y ácido acético, para dar el *compuesto del título*. CLEM *m/z* 336 (M+H)⁺, TR 2,47 minutos (*Método 6*).

Ejemplo 532

1-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-2-metil-6-[4-metil-2-(piperidin-4-il)-pirimidin-5-il]benzoimidazol

30 A una solución del *Intermedio* 71 (0,13 g, 0,24 mmol) en metanol (5 ml) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, tiempo después del cual la mezcla de reacción se basificó mediante la adición de una solución acuosa al 10 % de NaOH. Se retiró por evaporación metanol al vacío y la solución acuosa restante se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía (SiO₂; 2 %/18 %/80 %-4 %/36 %/60 % de NH₃/MeOH/ DCM) y el material sólido resultante se criodesecó en acetonitrilo/agua/metanol, para dar el *compuesto del título* (0,062 g, 56 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (DMSO- d_6 , 300 MHz) 8,49 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, *J* 8,2 Hz), 7,51 (d, 1H, *J* 1,1 Hz), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,31 (t, 1H, *J* 73,9 Hz), 7,13-7,27 (m, 3H), 6,83 (dd, 1H, *J* 7,5, 1,4 Hz), 5,51 (s, 2H), 2,98-3,08 (m, 2H), 2,80-2,92 (m, 1H), 2,55-2,66 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,78-1,89 (m, 2H), 1,64-1,76 (m, 2H). CLEM (EN⁺) 464 (M+H)⁺, TR 1,91 minutos (pH 10); y (EN⁺) 464 (M+H)⁺, TR 1,11 minutos (pH 3).

Ejemplo 533

1-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-2-metil-6-[4-metil-2-[1-(metilsulfonil)-piperidin-4-il]pirimidin-5-il]benzoimidazol

45 A una solución del *Ejemplo* 532 (0,048 g, 0,10 mmol) en DCM (2 ml) se añadieron trietilamina (22 μ l, 0,16 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (8,8 μ l, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se lavó con salmuera (2 ml). La capa orgánica se separó pasando a través de un separador de fases, después se concentró al vacío. El sólido resultante se criodesecó en acetonitrilo/agua. El sólido de color amarillo pálido resultante se purificó por cromatografía (SiO₂; elusión en gradiente de 0-18 % de MeOH/DCM), después se purificó adicionalmente por HPLC preparativa, para proporcionar el *compuesto del título* (0,022 g, 39 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (DMSO- d_6 , 300 MHz) 8,53 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, *J* 8,3 Hz), 7,52 (d, 1H, *J* 1,2 Hz), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,32 (t, 1H, *J* 73,8 Hz), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,16 (td, 1H, *J* 7,6, 1,1 Hz), 6,83 (dd, 1H, *J* 7,6, 1,3 Hz), 5,51 (s, 2H), 3,61-3,70 (m, 2H), 2,82-3,01 (m, 6H), 2,53 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,04-2,15 (m, 2H), 1,74-1,90 (m, 2H). CLEM (EN⁺) 542 (M+H)⁺, TR 2,07 minutos (pH 10); y (EN⁺) 542 (M+H)⁺, TR 1,71 minutos (pH

3).

Ejemplo 5345 2-[5-(1-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilbenzoimidazol-6-il)-4-metil-pirimidin-2-il]acetamida

A una solución del *Intermedio 69* (0,1 g, 0,25 mmol) en EtOH (3 ml) se añadió etóxido sódico (0,025 g, 0,38 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos, seguido de la adición de clorhidrato de 3-amino-3-iminopropanamida (0,057 g, 0,53 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el residuo se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La solución resultante se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar, después de purificación por HPLC preparativa, el *compuesto del título* (20 mg). δ_H (400 MHz, CDCl₃) 7,70 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (t, J 7,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,14-7,00 (m, 3H), 6,67 (d, J 7,7 Hz, 1H), 6,63 (s, 2H), 6,46 (s, 2H), 5,78 (s a, 1H), 5,37 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). CLEM *m/z* 438, TR 1,83 minutos.

Ejemplo 53520 2-[5-(1-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilbenzoimidazol-6-il)-4-metil-pirimidin-2-il]propan-2-ol

A una solución del *Intermedio 69* (0,20 g, 0,50 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió K₂CO₃ (0,20 g, 1,51 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos, seguido de la adición de 2-hidroxi-2-metilpropanamida (0,108 g, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 h. Los volátiles se retiraron al vacío, después el residuo se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar, después de purificación por HPLC preparativa, el *compuesto del título* (48 mg). δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8,49 (s, 1H), 7,81 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,38-7,28 (m, 1H), 7,19 (ddd, J 8,0, 6,3, 1,5 Hz, 2H), 7,14-7,06 (m, 2H), 6,71-6,64 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,91 (s a, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,61 (s, 6H). CLEM *m/z* 439, TR 2,10 minutos.

Ejemplo 53630 1-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil-6-(2-etil-4-metilpirimidin-5-il)-2-metilbenzoimidazol

A una solución del *Intermedio 69* (0,2 g, 0,50 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió K₂CO₃ (0,21 g, 1,50 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos, seguido de la adición de clorhidrato de propionamida (0,12 g, 1,06 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el residuo se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La solución resultante se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar, después de purificación por HPLC preparativa, el *compuesto del título* (48 mg). δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8,43 (s, 1H), 7,80 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,39-7,29 (m, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 7,13-6,99 (m, 2H), 6,68 (d, J 7,7 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 2,97 (c, J 7,6 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,38 (t, J 7,6 Hz, 3H). CLEM *m/z* 409, TR 2,14 minutos.

Ejemplo 53745 1-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil-2-metil-6-[4-metil-2-(tetrahidropiran-4-il)-pirimidin-5-il]benzoimidazol

A una solución del *Intermedio 69* (0,2 g, 0,50 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió K₂CO₃ (0,21 g, 1,50 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos, seguido de la adición de clorhidrato de tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (0,174 g, 1,063 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el residuo se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La solución resultante se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar, después de purificación por HPLC preparativa, el *compuesto del título* (27 mg). δ_H (400 MHz, CDCl₃) 8,45 (s, 1H), 7,80 (d, J 8,3 Hz, 1H), 7,40-7,28 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 1H), 7,14-7,06 (m, 2H), 6,71-6,65 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,10 (ddd, J 11,7, 4,3, 2,0 Hz, 2H), 3,57 (td, J 11,6, 2,4 Hz, 2H), 3,11 (tt, J 11,4, 4,1 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,12-1,90 (m, 4H). CLEM *m/z* 465, TR 2,11 minutos.

Ejemplo 53860 6-(2-Ciclobutil-4-metilpirimidin-5-il)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]metil-2-metilbenzoimidazol

A una solución del *Intermedio 69* (0,2 g, 0,50 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió K₂CO₃ (0,207 g, 1,50 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos, seguido de la adición de clorhidrato de ciclobutanocarboxamida (0,14 g, 1,06 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el residuo se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La solución resultante se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar, después de purificación por HPLC preparativa, el *compuesto del título* (67 mg). δ_H (400 MHz, CD₃OD) 8,45 (s, 1H), 7,70 (d, J 8,3 Hz, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,24 (td, J 5,6, 2,9 Hz, 2H), 7,17 (t, J 7,6 Hz, 1H), 7,00-6,90 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 3,80 (m, J 8,7 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,58-

2,30 (m, 7H), 2,21-1,88 (m, 2H). CLEM m/z 435, TR 2,48 minutos.

Ejemplo 539

5 6-[2-(Ciclopropilmetil)-4-metilpirimidin-5-il]-1-[[2-(difluorometoxi)fenil]-metil]-2-metilbenzoimidazol

A una solución del *Intermedio 69* (0,2 g, 0,50 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió K_2CO_3 (0,21 g, 1,50 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos, seguido de la adición de clorhidrato de 2-(ciclopropil)acetamidina (0,14 g, 1,06 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el residuo se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La solución resultante se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar, después de purificación por HPLC preparativa, el *compuesto del título* (14 mg). δ_H (400 MHz, CD_3OD) 8,45 (s, 1H), 7,71 (d, J 8,3 Hz, 1H), 7,37 (c, J 7,4, 5,8 Hz, 2H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,17 (t, J 7,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J 7,7 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 2,80 (d, J 7,0 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,23 (ddt, J 10,4, 7,6, 4,5 Hz, 1H), 0,59-0,45 (m, 2H), 0,30 (m, J 4,6 Hz, 2H). CLEM m/z 435, TR 2,33 minutos.

Ejemplo 540

20 1-[5-(1-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-2-metilbenzoimidazol-6-il)-4-metil-pirimidin-2-il]etanol

A una solución del *Intermedio 69* (0,2 g, 0,50 mmol) en EtOH (3 ml) se añadió *terc*-butóxido potásico (0,11 g, 1,00 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos, seguido de la adición de clorhidrato de 2-hidroxiopropionamida (0,13 g, 1,06 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después el residuo se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La solución resultante se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar, después de purificación por HPLC preparativa, el *compuesto del título* (5 mg). δ_H (400 MHz, CD_3OD) 8,51 (d, J 1,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, J 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J 8,9 Hz, 2H), 7,30-7,19 (m, 2H), 7,17 (t, J 7,6 Hz, 1H), 6,99-6,90 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 2,64 (d, J 1,7 Hz, 3H), 2,42 (d, J 1,6 Hz, 3H), 1,54 (dd, J 6,6, 1,7 Hz, 3H). CLEM m/z 425, TR 1,90 minutos.

30 Ejemplos 541 y 542

(1R,5S)-3-[5-(1-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-5-fluoro-2-metil-benzoimidazol-6-il)pirimidin-2-il]biciclo[3,1,0]hexano-6-carboxilato sódico

35 Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (equivalente a 10,5 mg, 0,26 mmol) a una solución del *Intermedio 74* (0,14 g, 0,26 mmol) en THF-MeOH-agua (1:1:1; 6 ml) y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 h, después a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se filtró a través de celite para retirar la turbidez. La solución acuosa e incolora transparente resultante se criodesecó para dar un sólido liofilizado de color blanco (90 mg, 70 %) consistente en dos estereoisómeros que se separaron por HPLC preparativa.

45 El *Isómero A* (22 mg, 37 %) se obtuvo en forma de un sólido liofilizado de color blanco. δ_H (300 MHz, $DMSO-d_6$) 8,88 (d, J 1,7 Hz, 2H), 7,76 (d, J 6,9 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (t, J 72, 76 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,21 (m, 4H), 1,86 (s, 2H), 1,63 (t, J 2,8 Hz, 1H). CLEM (pH 10) MH+ 509, TR 1,44 minutos.

50 El *Isómero B* (17 mg, 28 %) se obtuvo en forma de un sólido liofilizado de color blanco δ_H (300 MHz, $DMSO-d_6$) 8,88 (d, J 1,5 Hz, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,32 (t, J 72, 76 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,80 (dd, J 7,7, 0,8 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,64 (t, J 2,8 Hz, 1H). CLEM (pH 10) MH+ 509, TR 1,84 minutos.

Ejemplo 543

55 Ácido 4-[5-(1-[[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]metil]-5-fluoro-2-metilbenzoimidazol-6-il)pirimidin-2-il]ciclohex-3-eno-1-carboxílico

60 Se añadió una solución 2 M de hidróxido sódico (0,350 ml, 0,70 mmol) a una solución del *Intermedio 76* (200 mg, 0,35 mmol) en THF-MeOH-agua (1:1:1; 6 ml) y se agitó durante 3 días a t.a. La mezcla de reacción se concentró, después se añadió agua helada y se neutralizó usando ácido acético. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó mediante succión. Una fracción se purificó por HPLC para dar el *compuesto del título* (12 mg, 6 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, $DMSO-d_6$) 8,94 (d, J 1,7 Hz, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,47 (dd, J 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,32 (t, J 72, 76 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 5,54 (s, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,45 (m, 4H), 2,10 (m, 1H), 1,70 (m, 1H). CLEM (pH 10) MH+ 543, TR 2,19 minutos.

65

Ejemplo 544

Ácido 4-[5-(1-([5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilbenzoimidazol-6-il)-pirimidin-2-il]ciclohex-3-eno-1-carboxílico

5 Se añadió una solución 2 M de hidróxido sódico (0,375 ml, 0,75 mmol) a una solución del *Intermedio 77* (200 mg, 0,36 mmol) en THF-MeOH-agua (1:1:1; 6 ml) y se agitó durante 3 días a t.a. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después se añadió agua helada y se neutralizó usando ácido acético. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua fría y se secó mediante succión, para dar el *compuesto del título* (0,2 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 12,2 (a, 1H, COOH), 9,09 (s, 2H), 7,96 (d, *J* 1,1 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,63 (dd, *J* 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* 7,2, 7,6 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,83 (d, *J* 2,5 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,49 (m, 4H), 2,11 (m, 1H), 1,72 (m, 1H). CLEM (pH 10) MH+ 526, TR 1,32 minutos.

Ejemplo 545

4-[5-(1-([2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-5-fluoro-2-metilbenzoimidazol-6-il)pirimidin-2-il]ciclohexanocarboxilato sódico

20 El *Intermedio 79* (0,1 g, 0,186 mmol) se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió metóxido sódico (2 equivalentes) en metanol. La solución transparente se agitó a 60 °C durante una noche, después se dejó en agitación a la misma temperatura durante 24 h más. Se añadió agua (1 ml) y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se criodeseccó. El sólido liofilizado de color blanco se disolvió en agua, después se cargó en una columna C_{18} y se eluyó con agua, 10 %, 20 % y finalmente 30 % de MeOH. Las fracciones puras se concentraron y se criodeseccaron para dar el *compuesto del título* (61 mg, 60 %) en forma de un sólido liofilizado de color blanco. La proporción de los dos isómeros fue 3:1. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8,88 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,32 (t, *J* 7,2, 7,6 Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 5,55 (s, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,94 (m, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,56 (m, 2H), 1,39 (m, 2H). CLEM (pH 10) MH+ 511, TR 1,72 minutos (isómero principal) y TR 2,01 minutos (isómero menor).

Ejemplo 546

4-[5-(1-([2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilbenzoimidazol-6-il)-pirimidin-2-il]ciclohexanocarboxilato sódico

35 El *Intermedio 81* (130 mg, 0,257 mmol) se disolvió en MeOH (2 ml) y se añadió metóxido sódico (2 equivalentes) y se agitó a 70 °C durante 44 h. La mezcla de reacción se concentró para retirar MeOH, se diluyó con agua y se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se criodeseccó. El sólido liofilizado se disolvió en agua y se aplicó a cromatografía en columna FI (40 % de MeOH). El material limpio aislado se concentró y se criodeseccó para dar el *compuesto del título* (98 mg, 74 %) en forma de un sólido liofilizado de color blanco. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8,99 (m, 2H), 7,88 (d, *J* 0,8 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,35 (t, *J* 7,2, 7,6 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,79 (d, *J* 7,1 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,98 (m, 4H), 1,82 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,40 (m, 2H). CLEM (pH 10) MH+ 493, TR 1,58 y 1,94 minutos.

Ejemplo 547

45 (1S,6R)-3-[5-(1-([2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilbenzoimidazol-6-il)pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-1-carboxilato sódico

50 Una mezcla del *Intermedio 82* (134 mg, 0,25 mmol) e hidróxido sódico (10 mg, 0,25 mmol) en THF-MeOH-agua (1:1:1; 6 ml) se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se criodeseccó para dar el *compuesto del título* (0,135 g, 98 %) en forma de un sólido liofilizado de color blanco. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8,35 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,10 (t, *J* 7,2, 7,6 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* 8,1 Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 5,27 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,12 (m, 1H), 0,67 (m, 1H), -0,04 (m, 1H). CLEM (pH 10) MH+ 506, TR 1,17 minutos.

Ejemplo 548

60 (1R,5R)-3-[5-[1-([2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilbenzoimidazol-6-il]pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato sódico

El *Intermedio 83* (0,24 g, 0,47 mmol) se disolvió en THF-MeOH-agua (1:1:1; 4 ml), se añadió hidróxido sódico (21 mg, 0,47 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La solución transparente se concentró, se diluyó con agua y se lavó con EtOAc. La capa acuosa se criodeseccó para dar el *compuesto del título* (0,23 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8,61 (s, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,35 (t, *J* 7,4 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* 8,1 Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,80 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,52 (dd, *J* 11,1,4,4 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,31 (m, 1H), 0,33 (m, 1H). CLEM (pH 10) MH+ 492, TR 1,53

minutos.

Ejemplo 549

5 Ácido (1R,5S,8r)-3-[5-({2-(difluorometoxi)fenil}metil)-5-fluoro-2-metil-benzoimidazol-6-il]pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxílico

El *Intermedio* 86 (365 mg, 0,66 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y agua (5 ml). Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (111 mg, 2,65 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 6 h. La mezcla se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml) y las fases se separaron. La capa acuosa se acidificó a pH 3-4 con HCl 2 M. Se formó un precipitado y se filtró, para proporcionar el *compuesto del título* (182 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (300 MHz, d_6 -DMSO) 12,20 (1H, s), 8,50 (2H, d, J 1,7 Hz), 7,61-7,56 (1H, m), 7,48 (1H, d, J 11,3 Hz), 7,41-7,34 (1H, m), 7,32 (1H, t, J 73,9 Hz), 7,27-7,22 (1H, m), 7,18-7,13 (1H, m), 6,81-8,78 (1H, s), 5,51 (2H, s), 4,45-4,40 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,03-2,99 (2H, m), 2,66 (1H, s), 2,59 (2H, s a), 1,71-1,66 (2H, m), 1,42-1,36 (2H, m). CLEM (pH 10): MH+ m/z 538, TR 1,98 minutos (100%). CLEM (pH 3): MH+ m/z 538, TR 2,14 minutos (100%).

Ejemplo 550

20 Ácido 1-[5-(1-{{2-cloro-6-(difluorometoxi)fenil}metil}-2-metilbenzoimidazol-6-il)-pirimidin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxílico

Al *Intermedio* 90 (258 mg, 0,642 mmol) se añadió [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (45,5 mg, 0,062 mmol) en un vial de microondas y la mezcla de reacción se desgasificó en tres ciclos de vacío y nitrógeno. A los materiales de reacción seco se añadieron una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,63 ml, 1,26 mmol) y el *Intermedio* 89 (269 mg, 0,68 mmol) disuelto en THF (4 ml). La mezcla de reacción se desgasificó en tres ciclos de vacío y nitrógeno y se calentó en irradiación de microondas a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se dejó reposar durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua (5 ml) y DCM (5 ml) y se filtró a través de un cartucho de separación de fases. La solución se concentró al vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice, usando 50 % de EtOAc/isohehexano a 100 % de EtOAc. Al aceite de color pardo resultante (187 mg, 0,328 mmol, 51 %) se añadieron THF (4 ml), agua (1 ml) y monohidrato de hidróxido de litio (66,5 mg, 1,585 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 días. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. Se añadió THF (4 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante una noche. Se añadió MeOH (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y después se acidificó a pH ~3 usando ácido clorhídrico acuoso 2 M. La mezcla se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se retiró y la capa orgánica se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se filtró a presión reducida. El disolvente se retiró al vacío para producir un aceite de color pardo. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto del título* (40,9 mg, 23 %) en forma de un sólido de color blanco, que se criodesecó en agua/ acetonitrilo durante una noche. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,49 (s, 2H), 7,60-7,01 (m, 7H), 5,58 (s, 2H), 4,26 (d a, J 13,4 Hz, 2H), 3,36-3,22 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,01 (d a, J 12,5 Hz, 2H), 1,39-1,24 (m, 2H), 1,16 (s, 3H). CLEM (pH 3): MH+ m/z 543, TR 1,80 minutos (94%). CLEM (pH 10): MH+ m/z 543, TR 1,99 minutos (97,8%).

Ejemplo 551

45 Ácido 1-[5-(1-{{2-(difluorometoxi)fenil}metil}-2-metilbenzoimidazol-6-il)pirimidin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxílico

Se preparó a partir del *Intermedio* 47 y el *Intermedio* 89 de acuerdo con el procedimiento descrito para el *Ejemplo* 550 para proporcionar el *compuesto del título* (57 mg) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,64 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,41 (dd, J 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,36 (t, J 82,3 Hz, 1H), 7,26 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,15 (t, J 7,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J 7,1 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,24 (dt, J 14,0, 4,3 Hz, 2H), 3,36-3,24 (m, 2H), 2,49 (s, bajo pico de DMSO, 3H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,42-1,29 (m, 2H), 1,16 (s, 3H). CLEM (pH 3): MH+ m/z 509, TR 1,64 minutos (100%). CLEM (pH 10): MH+ m/z 509, TR 1,27 minutos (100%).

Ejemplo 552

55 Ácido 4-metil-1-[5-(2-metil-1-{{2-metil-5-(trifluorometil)tiazol-4-il}metil}-benzoimidazol-6-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-carboxílico

Se preparó a partir del *Intermedio* 91 y el *Intermedio* 89 de acuerdo con el procedimiento descrito para el *Ejemplo* 550 para proporcionar el *compuesto del título* (30 mg) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 12,35 (s a, 1H), 8,58 (s, 2H), 7,56 (d, J 1,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J 8,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J 8,2, 1,7 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,25-4,14 (m, 2H), 3,30-3,19 (m, 2H bajo pico de agua), 2,51 (d, J 0,7 Hz, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,36-1,24 (m, 2H), 1,11 (s, 3H). CLEM (pH 3): MH+ m/z 532, TR 2,02 minutos (94%). CLEM (pH 10): MH+ m/z 532, TR 2,06 minutos (94%).

65

Ejemplo 553

Ácido (1S,5R)-3-[5-(1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]metil)-5-fluoro-2-metil-benzoimidazol-6-il]pirimidin-2-il]-3-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxílico

5 A una solución agitada del *Intermedio 92* (487 mg, 0,83 mmol) en THF (20 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (144 mg, 3,4318 mmol) en agua (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa 2 M de HCl, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (7 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío.

10 El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 0-100 % de MeOH en DCM), y el material resultante se criodeseccó en acetonitrilo/agua, para dar el *compuesto del título* (105 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_{H} (DMSO-d₆) 12,03-12,61 (m, 1H), 8,51 (d, 2H, J 1,7 Hz), 7,64 (d, 1H, J 7,0 Hz), 7,49 (d, 1H, J 11,2 Hz), 7,47 (dd, 1H, J 8,8, 2,8 Hz), 7,32 (t, 1H, J 7,4 Hz), 7,29 (d, 1H, J 8,8 Hz), 6,83 (d, 1H, J 2,6 Hz), 5,51 (s, 2H), 4,43 (dd, 2H, J 12,9, 3,2 Hz), 3,01 (d, 2H, J 12,1 Hz), 2,56-2,65 (m, 3H), 2,48-2,53 (m, 3H) (grupo CH₃ bajo pico

15 de DMSO), 1,65-1,74 (m, 2H), 1,33-1,43 (m, 2H). CLEM (EN⁺) 573 (M+H)⁺, TR 1,80 minutos.

Ejemplo 554

4-[5-(1-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilbenzoimidazol-6-il]-4-metil-piridin-2-il]tiomorfolina

20 El *Intermedio 93* (840 mg, 2,03 mmol), trietilamina (0,57 ml, 4,06 mmol) y tiomorfolina (0,62 ml, 6,09 mmol) se disolvieron en NMP (2,5 ml) y se calentaron en irradiación de microondas durante 3 h a 200 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se redujo al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage SNAP 50 g), eluyendo con 0-100 % de DCM/MeOH/NH₃ (9/1/0,1 v/v/v) en DCM. La purificación adicional por HPLC preparativa produjo el *compuesto del título* (205 mg, 21 %). δ_{H} (400 MHz, DMSO-d₆) 7,91 (s, 1H), 7,59 (d, J 8,2 Hz, 1H), 7,38 (t, J 7,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J 7,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,26 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,17 (t, J 7,6 Hz, 1H), 7,11 (dd, J 8,2, 1,1 Hz, 1H), 6,84 (d, J 7,3 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,92 (m, 4H), 2,60 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). CLEM (pH 3) MH⁺ *m/z* 481,8, TR 1,52 minutos. CLEM (pH 10) MH⁺ *m/z* 481,8, TR 2,33 minutos.

30

Ejemplo 555

1-Óxido de 4-[5-(1-[2-(difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilbenzoimidazol-6-il]-4-metil-piridin-2-il]-1,4-tiazinano

35 El *Ejemplo 554* (425 mg, 0,88 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (228 mg, 1,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos antes de inactivar con una solución al 5 % de metabisulfito sódico. La capa acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío.

40 La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage SNAP 50 g, Isolera), eluyendo con 0-50 % de DCM/MeOH/NH₃ (9/1/0,1 v/v/v) en DCM, y posterior concentración al vacío, produjo el *compuesto del título* (160 mg, 36 %). δ_{H} (400 MHz, DMSO-d₆) 7,95 (s, 1H), 7,59 (d, J 8,3 Hz, 1H), 7,38 (t, J 7,7 Hz, 1H), 7,32 (t, J 7,3 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,26 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,17 (t, J 7,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J 8,2 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,85 (d, J 7,5 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). CLEM (pH 3) MH⁺ *m/z* 497,6, TR 1,22 minutos. CLEM (pH10) MH⁺ *m/z* 497,8, TR 1,88 minutos.

45

Ejemplo 556

4-[5-(1-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilbenzoimidazol-6-il]-4-metil-piridin-2-il]piperazin-2-ona

50 El *Intermedio 93*, trietilamina (0,23 ml, 1,65 mmol) y piperazin-2-ona (246 mg, 2,46 mmol) se disolvieron en NMP (2,5 ml) y se calentaron a 200 °C en irradiación de microondas durante 5 h. Se añadió un equivalente adicional de piperazin-2-ona (82 mg, 0,82 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 200 °C durante 3 h más. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se redujo al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage SNAP 50 g), eluyendo con 50-90 % de DCM/MeOH/NH₃ (9/1/0,1 v/v/v) en DCM. La concentración al vacío produjo un aceite de color amarillo, al que se añadió agua y acetonitrilo. La filtración produjo el *compuesto del título* (285 mg, 73 %). δ_{H} (300 MHz, DMSO-d₆) 8,07 (s a, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,58 (d, J 8,3 Hz, 1H), 7,37 (t, J 7,8 Hz, 1H), 7,32 (t, J 7,3 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,16 (td, J 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, J 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,85 (dd, J 7,6, 1,3 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). CLEM (pH 3) MH⁺ *m/z* 478,8, TR 1,14 minutos. CLEM (pH 10) MH⁺ *m/z* 478,8, TR 1,67 minutos.

60

Ejemplo 5574-[5-(1-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilbenzoimidazol-5-il]-4-metil-piridin-2-il]morfolina

- 5 El *Intermedio* 93 (680 mg, 1,64 mmol), trietilamina (0,46 ml, 3,28 mmol) y morfolina (0,43 ml, 4,92 mmol) se disolvieron en NMP (2,5 ml) y se calentaron a 200 °C en irradiación de microondas durante 5 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se redujo al vacío. La purificación por HPLC preparativa produjo el *compuesto del título* (490 mg, 64 %). δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 7,92 (s, 1H), 7,58 (d, J 8,4 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,31 (t, J 74,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J 1,1 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,16 (td, J 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,09 (dd, J 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,84 (dd, J 7,6, 1,3 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,43 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). CLEM (pH 3) MH+ m/z 465,8, TR 1,38 minutos. CLEM (pH 10) MH+ m/z 465,8, TR 1,90 minutos.

Ejemplos 558 a 615

Los siguientes compuestos pueden sintetizarse a partir de 2-(difluorometoxi)bencilamina y 4-bromo-2-fluoronitrobenzoceno, siguiendo la secuencia sintética descrita en las etapas 1 y 2 del *Intermedio* 47, seguido de ciclación con el ácido carboxílico adecuado de acuerdo con el *Método J* y (excepto donde el sustituyente 6 es bromo), reacción posterior con el ácido o éster borónico adecuado de acuerdo con el *Método L*.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
558	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[(metilsulfonil)metil]-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,18	460
559	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[(metilsulfonil)metil]-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,11	444
560	6-Bromo-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-[(1-oxidopiridin-4-il)metil]-1H-benzoimidazol	1,38	461
561	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[(2-oxo-piperidin-1-il)metil]-1H-benzoimidazol-6-il}-piridin-2(1H)-ona	1,24	479
562	5-{2-(Ciclohexilmetil)-1-[2-(difluorometoxi)-bencil]-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,55	465
563	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,32	466
564	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,34	450
565	5-(2-[(2-Cloropiridin-4-il)oxi]metil)-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-1H-benzoimidazol-6-il)-piridin-2(1H)-ona	1,35	509 y 511
566	-	-	-
567	5-(1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[(2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-4-il)metil]-1H-benzoimidazol-6-il)-piridin-2(1H)-ona	1,31	542
568	5-(1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil]-1H-benzoimidazol-6-il)-piridin-2(1H)-ona	1,38	544
569	5-(1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[(4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenoxi]metil]-1H-benzoimidazol-6-il)piridin-2(1H)-ona	1,33	557
570	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[(trifluoro-metoxi)metil]-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,39	466
571	1-[3-({6-Bromo-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-1H-benzoimidazol-2-il}metoxi)fenil]pirrolidin-2-ona	1,59	542 y 544
572	1-[3-({1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-benzoimidazol-2-il}metoxi)fenil]pirrolidin-2-ona	1,7	623
573	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[4-(metilsulfonil)bencil]-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2-carboxamida	1,89	563
574	1-[3-({1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-benzoimidazol-2-il}-metoxi)fenil]pirrolidin-2-ona	2,52	571
575	N-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[4-(metilsulfonil)bencil]-1H-benzoimidazol-6-il}pirimidin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida	2,16	628

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
576	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,35	550
577	1-[3-({1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il}metoxi)-fenil]pirrolidin-2-ona	1,5	618
578	1-[3-({1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il}metoxi)-fenil]pirrolidin-2-ona	1,41	544
579	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2-(piridin-4-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,31	446
580	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(piridin-4-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}piridin-2-carboxamida	1,28	489
581	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(piridin-4-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,38	520
582	5-(1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-{{3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenoxi} metil}-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il)piridin-2-carboxamida	1,4	584
583	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[4-(metilsulfonyl)bencil]-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,43	597
584	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2-[4-(metilsulfonyl)bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,36	523
585	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[4-(metilsulfonyl)bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}-1-metil-piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,3	550
586	5-(1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-{{3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)fenoxi} metil}-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il)-1-(difluorometil)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,5	607
587	5-(1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-{{3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenoxi} metil}-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il)-1-metoxipiridin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,39	587
588	5-(1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-{{3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenoxi} metil}-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il)-1-metilpiridin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,37	571
589	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[4-(metilsulfonyl)bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}- <i>N</i> -metilpiridin-2-carboxamida	1,39	577
590	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[4-(metilsulfonyl)bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}-1-(difluorometil)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,43	586
591	1-[3-({1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il}metoxi)fenil]pirrolidin-2-ona	1,66	609
592	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[4-(metilsulfonyl)bencil]-6-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,59	588
593	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[4-(metilsulfonyl)bencil]-6-[3-(metilsulfonyl)fenil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,45	597
594	4-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[4-(metilsulfonyl)bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}-bencenosulfonamida	1,37	598
595	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[4-(metilsulfonyl)bencil]-6-[6-(metilsulfonyl)piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,39	598
596	2-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[4-(metilsulfonyl)bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}pirimidin-2-il)propan-2-ol	1,41	579
597	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-[4-(metilsulfonyl)bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,36	581
598	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-[2-metil-4-(metilsulfonyl)fenil]-2-[4-(metilsulfonyl)bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,46	611
599	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[4-(metilsulfonyl)bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}pirimidin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,17	537
600	<i>N</i> -(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[4-(metilsulfonyl)bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}pirimidin-2-il)- <i>N</i> -metilacetamida	1,4	592
601	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[4-(metilsulfonyl)bencil]-6-[2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,36	599

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
602	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[3-metil-4-(metilsulfonyl)bencil]-6-[4-(metilsulfonyl)-fenil]-1H-benzimidazol	1,41	611
603	N-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-6-il}pirimidin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida	1,35	551
604	2-[3-Bromo-4-(metilsulfonyl)bencil]-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-6-[4-(metilsulfonyl)-fenil]-1H-benzimidazol	1,44	675 y 677
605	1,1-Dióxido de 5-({1-[2-(difluorometoxi)bencil]-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-benzimidazol-2-il}metil)-1-benzotiofen-3(2H)-ona	1,29	623
606	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[4-(metilsulfonyl)bencil]-1H-benzimidazol-6-il}-1-metoxi-piridin-2(1H)-ona	1,29	566
607	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[4-(metilsulfonyl)bencil]-6-[2-(metilsulfonyl)piridin-4-il]-1H-benzimidazol	1,39	598
608	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[4-(metilsulfonyl)bencil]-1H-benzimidazol-6-il}-3-metilpiridin-2-carboxamida	1,33	577
609	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[2-metil-4-(metilsulfonyl)bencil]-6-[4-(metilsulfonyl)-fenil]-1H-benzimidazol	1,4	611
610	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[4-(metil-sulfonyl)bencil]-1H-benzimidazol-6-il}-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida	1,32	591
611	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-[3-metil-4-(metilsulfonyl)fenil]-2-[4-(metilsulfonyl)-bencil]-1H-benzimidazol	1,47	611
612	N-[5-(1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenoxi] metil]-1H-benzimidazol-6-il)pirimidin-2-il]-N-metilmetanosulfonamida	1,46	649
613	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[3-(metilsulfonyl)bencil]-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-benzimidazol	1,39	597
614	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-[2-metil-3-(metilsulfonyl)fenil]-2-[4-(metilsulfonyl)-bencil]-1H-benzimidazol	1,43	611
615	3-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[4-(metilsulfonyl)bencil]-1H-benzimidazol-6-il}-5,6-dihidro-7H-pirrol[3,4-b]piridin-7-ona	1,26	575

Ejemplos 616 a 625

- 5 Los siguientes compuestos pueden sintetizarse a partir de 5-cloro-2-(difluorometoxi)-bencilamina y 4-bromo-2-fluoronitrobenzenceno siguiendo la secuencia sintética descrita en las etapas 1 y 2 del *Intermedio 47*, seguido de ciclación con el ácido carboxílico adecuado de acuerdo con el *Método J* y reacción posterior con el ácido borónico adecuado de acuerdo con el *Método L*.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
616	1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)bencil]-2-[4-(metilsulfonyl)bencil]-6-[4-(metilsulfonyl)-fenil]-1H-benzimidazol	1,41	631 y 633
617	1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[4-(metilsulfonyl)-bencil]-1H-benzimidazol	1,35	557 y 559
618	1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)bencil]-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzimidazol	1,37	554 y 556
619	1-[3-({1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)bencil]-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-benzimidazol-2-il}-metoxi)fenil]pirrolidin-2-ona	1,48	652 y 654
620	5-{1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)bencil]-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,19	492 y 494
621	1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzimidazol	1,31	480 y 482
622	5-(1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)bencil]-2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenoxi]metil]-1H-benzimidazol-6-il)piridin-2(1H)-ona	1,32	591 y 593

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
623	5-[1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)bencil]-2-[4-(metilsulfonyl)bencil]-1H-benzoimidazol-6-il]-piridin-2(1H)-ona	1,24	570 y 572
624	1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol	1,35	402 y 404
625	1-[3-({1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)bencil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il}-metoxi)fenil]pirrolidin-2-ona	1,43	578 y 580

Ejemplos 626 a 645

5 Los siguientes compuestos pueden sintetizarse a partir de (S)-1-(4-fluorofenil)etilamina y 4-bromo-2-fluoronitrobenzoceno o 4-ciano-2-fluoronitrobenzoceno siguiendo la secuencia sintética descrita en las etapas 1 y 2 del *Intermedio 47*, seguido de ciclación con el ácido carboxílico adecuado de acuerdo con el *Método J* y (excepto donde el sustituyente 6 es bromo o ciano), reacción con el ácido o éster borónico adecuado de acuerdo con el *Método L*.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
626	3-[3-({6-Bromo-1-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-1H-benzoimidazol-2-il}metoxi)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona	1,6	510 y 512
627	3-[3-({1-[(1S)-1-(4-Fluorofenil)etil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-benzoimidazol-2-il}-metoxi)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona	1,57	539
628	6-Bromo-1-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-[4-(metilsulfonyl)bencil]-1H-benzoimidazol	1,58	487 y 489
629	1-[3-({6-Bromo-1-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-1H-benzoimidazol-2-il}metoxi)fenil]pirrolidin-2-ona	1,66	508 y 510
630	N-(5-{1-[(1S)-1-(4-Fluorofenil)etil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il}pirimidin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida	2,06	440
631	5-(1-[(1S)-1-(4-Fluorofenil)etil]-2-{{3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenoxi} metil}-1H-benzoimidazol-6-il)piridin-2(1H)-ona	1,87	523
632	5-{1-[(1S)-1-(4-Fluorofenil)etil]-2-[4-(metilsulfonyl)bencil]-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,64	502
633	5-{1-[(1S)-1-(4-Fluorofenil)etil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il} piridin-2(1H)-ona	1,56	348
634	N-[5-(1-[(1S)-1-(4-Fluorofenil)etil]-2-{{3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenoxi}metil}1H-benzoimidazol-6-il)pirimidin-2-il]-N-metilmetanosulfonamida	2,37	615
635	1-[(1S)-1-(4-Fluorofenil)etil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)bencil]-1H-benzoimidazol	2,27	500
636	3-[4-({1-[(1S)-1-(4-Fluorofenil)etil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-benzoimidazol-2-il}-metil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona	2,41	523
637	1-[(1S)-1-(4-Fluorofenil)etil]-2-[4-(metilsulfonyl)bencil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,42	434
638	1-[(1S)-1-(4-Fluorofenil)etil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)bencil]-1H-benzoimidazol	1,52	516
639	1-[(1S)-1-(4-Fluorofenil)etil]-2-(piridin-4-il-metil)-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,35	357
640	1-[(1S)-1-(4-Fluorofenil)etil]-2-{{3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenoxi} metil}-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,51	455
641	1-[3-({1-[(1S)-1-(4-Fluorofenil)etil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-benzoimidazol-2-il}-metoxi)fenil]pirrolidin-2-ona	1,62	537
642	1-[(1S)-1-(4-Fluorofenil)etil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(piridin-4-il-metil)-1H-benzoimidazol	1,49	439
643	1-[(1S)-1-(4-Fluorofenil)etil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[4-(metilsulfonyl)bencil]-1H-benzoimidazol	1,36	489

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
644	1-[(1S)-1-(4-Fluorofenil)etil]-2-[4-(metilsulfonyl)encil]-6-[4-(metilsulfonyl)encil]-1H-benzoimidazol	1,38	563
645	5-(1-[(1S)-1-(4-Fluorofenil)etil]-2-[[3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenoxi]metil]-1H-benzoimidazol-6-il)piridin-2(1H)-ona	1,28	525

Ejemplos 646 a 648

- 5 Los siguientes compuestos pueden sintetizarse a partir de 6-cloro-(2-difluorometoxi)-encilamina y 4-bromo-2-fluoronitrobenzoceno siguiendo la secuencia sintética descrita en las etapas 1 y 2 del *Intermedio 47*, seguido de ciclación con el ácido carboxílico adecuado de acuerdo con el *Método J* y de reacción con el ácido o éster borónico adecuado de acuerdo con el *Método L*.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
646	1-[3-({1-[2-Cloro-6-(difluorometoxi)encil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-metoxi)encil]pirrolidin-2-ona	1,46	578 y 580
647	5-{1-[2-Cloro-6-(difluorometoxi)encil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2(1H)-ona	1,25	415 y 417
648	5-(1-[2-Cloro-6-(difluorometoxi)encil]-2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenoxi]metil]-1H-benzoimidazol-6-il)piridin-2(1H)-ona	1,3	591 y 593

10 Ejemplos 649 a 741

- 15 Los siguientes compuestos pueden sintetizarse mediante una secuencia de etapas correspondiente a la preparación del *Intermedio 34* seguido del *Método J*, utilizando el ácido borónico adecuado (excepto donde el sustituyente 6 es bromo), la amina adecuada y el ácido carboxílico adecuado. Los *Ejemplos 649, 687, 689, 690, 693, 695, 698-700, 702, 707 y 712-714* parten de 2-fluoronitrobenzoceno.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
649	1-Metil-3-({2-[(piridin-4-ilmetoxi)metil]-1H-benzoimidazol-1-il} metil)-1H-indazol	1,97	384
650-669	-	-	-
670	[6-Bromo-1-(1-feniletíl)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanol	2,15	331 y 333
671	1-(1-Feniletíl)-6-(1H-pirazol-4-il)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol	1,78	380
672	6-(2-Fluoropiridin-3-il)-1-(1-feniletíl)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol	2,34	409
673	6-(1H-Indol-6-il)-1-(1-feniletíl)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol	2,62	429
674	1-(1-Feniletíl)-2-(piridin-4-ilmetil)-6-(tiofen-3-il)-1H-benzoimidazol	2,73	396
675	6-(6-Fluoropiridin-3-il)-1-(1-feniletíl)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol	2,43	409
676	8-[1-(1-Feniletíl)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il]quinolina	2,19	441
677	2-Metil-5-[1-(1-feniletíl)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il]-2H-indazol	2,09	444
678	6-(4-Metiltiofen-3-il)-1-(1-feniletíl)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol	2,56	410
679	6-Bromo-1-(1-feniletíl)-2-[2-(pirazin-2-il)-etil]-1H-benzoimidazol	2,52	408
680	2-Metil-6-[1-(1-feniletíl)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il]-2H-indazol	2,15	444
681	6-[3-(Morfolin-4-ilmetil)encil]-1-(1-feniletíl)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol	2,45	489
682	6-Bromo-2-[2-(1H-imidazol-1-il)etil]-1-(1-feniletíl)-1H-benzoimidazol	2,31	395 y 397

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H)*
683	6-(2,3-Dihidrotieno[3,4-b][1,4]dioxin-5-il)-1-(2,5-dimetilbencil)-2-(piridin-4-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,61	468
684	1-[[6-Bromo-1-(1-feniletíl)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metil]pirimidin-2 (1 <i>H</i> -ona	2,08	409 y 411
685	6-Bromo-1-(2,5-diclorobencil)-2-(piridin-4-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,39	447 y 449
686	Ácido 4-[[6-bromo-1-(1-feniletíl)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]benzoico	1,9	451 y 453
687	2-[1-(2,5-Diclorobencil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]-2-feniletanol	2,58	397, 399 y 401
688	6-Bromo-1-[(1 <i>R</i>)-1-feniletíl]-2-(piridin-4-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,28	392 y 394
689	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[[1-metilpirrolidin-3-il]oxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,3	390, 392 y 394
690	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[[pirrolidin-3-iloxi]-metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,1	376, 378 y 400
691	1-(2,5-Diclorobencil)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,05	354, 356 y 358
692	1-(2,5-Diclorobencil)-6-(piridin-4-il)-2-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,68	422, 424 y 426
693	4-[[1-(2,5-Diclorobencil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]-metoxi]metil]- <i>N,N</i> -dimetilpiridin-2-amina	2,6	441, 443 y 445
694	1-(2,5-Diclorobencil)-6-(piridin-4-il)-2-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,57	529, 531 y 533
695	1-[(1 <i>R</i>)-1-Feniletíl]-2-[[piridin-4-ilmetoxi]-metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,14	343
696	<i>N</i> -(Cianometil)-4-[[1-(2,5-diclorobencil)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]-benzamida	1,61	542, 544 y 546
697	6-Bromo-2-[[6-metoxipiridin-3-il]oxi]metil]-1-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,53	445 y 447
698	[1-(5-Fluoro-2-metoxibencil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metanol	1,88	287
699	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[[6-metoxipiridin-3-il]-oxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,66	414, 416 y 418
700	4-[[1-(2,5-Diclorobencil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]-metoxi]benzamida	1,48	426, 428 y 430
701	5-[[6-Bromo-1-(2,5-diclorobencil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]piridin-2-carboxamida	1,58	506, 508 y 510
702	5-[[1-(2,5-Diclorobencil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]-metoxi]piridin-2-carboxamida	1,47	427, 429 y 431
703	1-[(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-6-(1-oxidopiridin-4-il)-2-[[piridin-3-iloxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,11	430
704	4-[[2-Metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-6-(1-oxidopiridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]-benzamida	1,07	472
705	4-[[1-(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-6-(pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]-benzamida	1,19	457
706	1-[(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-[[piridin-3-iloxi]metil]-6-(pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,23	415
707	(1-[[1-Metil-3-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -tieno[2,3-c]-pirazol-5-il]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)-metanol	1,4	367
708	1-(2,6-Dimetilbencil)-6-(piridin-4-il)-2-[[piridin-3-iloxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,24	421
709	3-[[1-(2,6-Dimetilbencil)-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi]piridin-2-carboxamida	1,3	464
710	{1-[(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metanol	1,15	337
711	1-[(5-Metilisoxazol-3-il)metil]-6-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2-(piridin-4-	1,18	385

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
	ilmetil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol		
712	{1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il}metanol	1,44	338 y 340
713	4-[[1-(2,5-Diclorobencil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]-metoxi]piridin-2-carboxamida	1,48	427, 429 y 431
714	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[(pirimidin-5-iloxi)-metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,43	385, 387 y 389
715	1-[(1 <i>H</i>)-1-(4-Clorofenil)etil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,59	377 y 379
716	2-[(Ciclopropilmetoxi)metil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1-[(1 <i>H</i>)-1-feniletíl]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,7	414
717	6-(6-Metoxipiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)-bencil]-1-[(1 <i>R</i>)-1-feniletíl]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,55	498
718	6-(6-Metoxipiridin-3-il)-1-[(1 <i>H</i>)-1-feniletíl]-2-(pirazin-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,5	422
719	2-[(3,5-Dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1-[(1 <i>H</i>)-1-feniletíl]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,48	438
720	2-(Etoximetil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1-[(1 <i>H</i>)-1-feniletíl]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,62	388
721	6-(6-Metoxipiridin-3-il)-2-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1-[(1 <i>H</i>)-1-feniletíl]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,62	441
722	6-(6-Metoxipiridin-3-il)-2-[(2-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)metil]-1-[(1 <i>H</i>)-1-feniletíl]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,45	424
723	6-(6-Metoxipiridin-3-il)-1-[(1 <i>H</i>)-1-feniletíl]-2-(piridin-4-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,5	421
724	6-(6-Metoxipiridin-3-il)-2-[[3-(metilsulfonyl)-fenoxi]metil]-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletíl]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,61	514
725	1-[3-((6-(6-Metoxipiridin-3-il)-1-[(1 <i>R</i>)-1-fenil-etil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)metoxi)fenil]-pirrolidin-2-ona	1,64	519
726	6-((6-(6-Metoxipiridin-3-il)-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletíl]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)metoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona	1,55	505
727	6-(6-Metoxipiridin-3-il)-2-[4-(metilsulfonyl)-bencil]-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletíl]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,51	498
728	6-((6-(6-Metoxipiridin-3-il)-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletíl]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)metoxi)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-1-ona	1,5	491
729	6-(6-Metoxipiridin-3-il)-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletíl]-2-[4-(1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,57	488
730	6-(6-Metoxipiridin-3-il)-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletíl]-2-(pirazin-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,5	422
731	1-[3-((6-(6-Metoxipiridin-3-il)-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletíl]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)metoxi)fenil]-pirrolidin-2-ona	1,64	519
732	6-(6-Metoxipiridin-3-il)-2-[3-(metilsulfonyl)-bencil]-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletíl]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,56	498
733	2-[(Difluorometoxi)metil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletíl]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,62	410
734	4-((6-(6-Metoxipiridin-3-il)-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletíl]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)metil)-1,3-tiazol-2-amina	1,48	442
735	3-Fluoro-5-((6-(6-metoxipiridin-3-il)-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletíl]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)metoxi)-piridin-2-carboxamida	1,46	498
736	6-(6-Metoxipiridin-3-il)-2-[(2-metil-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)metil]-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletíl]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,46	424
737	6-(6-Metoxipiridin-3-il)-2-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletíl]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,61	441
738	6-(6-Metoxipiridin-3-il)-2-[[5-metilisoxazol-3-il]oxi]metil]-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletíl]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	2,51	441

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
739	5-({6-(6-Metoxipiridin-3-il)-1-[(1S)-1-feniletil]-1H-benzoimidazol-2-il}metoxi)piridin-2(1H)-ona	1,42	453
740	2-[(Ciclopropilmetoxi)metil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1-[(1S)-1-feniletil]-1H-benzoimidazol	1,73	414
741	2-(Etoximetil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1-[(1S)-1-feniletil]-1H-benzoimidazol	1,68	388

Ejemplos 742 a 768

5 Los *Ejemplos 742, 748-750 y 757-768* pueden sintetizarse a partir del *Intermedio 17* mediante ciclación con el ácido carboxílico adecuado de acuerdo con el *Método J* y reacción posterior con el ácido o éster borónico adecuado de acuerdo con el *Método L*.

10 Los *Ejemplos 743-747 y 751-756* pueden sintetizarse a partir del *Intermedio 6* o el *Intermedio 9*, según sea apropiado, mediante ciclación con el ácido carboxílico adecuado de acuerdo con el *Método J*.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
742	1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol	2,17	408
743	1-(2,5-Dimetilbencil)-2-[(piridin-2-ilsulfanil)-metil]-1H-benzoimidazol	2,61	360
744	3-(4-[[1-(2,5-Dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il]metil]piperazin-1-il)fenol	2,53	427
745	2-[[{(2,3-Difluorobencil)oxi]metil]-1-(2,5-dimetilbencil)-1H-benzoimidazol	2,88	393
746	2-[2-(4-Clorofenoxi)etil]-1-(1-feniletil)-1H-benzoimidazol	2,89	377
747	2-[[{1-(2,5-Dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il]-metil}sulfanil]-1,3-benzoxazol	2,88	400
748	8-[1-(2,5-Dimetilbencil)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il]quinolina	2,87	455
749	1-{3-[1-(2,5-Dimetilbencil)-2-(piridin-4-il-metil)-1H-benzoimidazol-6-il]fenil}etanona	2,74	446
750	1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(trifluorometil)-1H-benzoimidazol	2,59	385
751	2-[5-[[{1-(2,5-Dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il]metil}sulfanil]-1H-tetrazol-1-il]-N,N-dimetiletanamina	2,59	422
752	1-(2,5-Dimetilbencil)-2-[(piridin-4-ilsulfanil)-metil]-1H-benzoimidazol	2,52	360
753	2-[[{(2,5-Dimetilbencil)oxi]metil]-1-(1-feniletil)-1H-benzoimidazol	3,2	371
754	7-[[1-(1-Feniletil)-1H-benzoimidazol-2-il]-metoxi]quinolina	2,64	380
755	2-Metil-5-[[1-(1-feniletil)-1H-benzoimidazol-2-il]metoxi]-1,3-benzotiazol	2,83	400
756	1-(2,5-Dimetilbencil)-2-[(piridin-3-iloxi)metil]-1H-benzoimidazol	2,45	344
757	1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(2-fluoropiridin-3-il)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol	2,21	423
758	5-[1-(2,5-Dimetilbencil)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il] piridin-2-amina	1,95	420
759	5-[1-(2,5-Dimetilbencil)-2-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-il] pirimidina-2,4(1H,3H)-diona	1,54	438
760	1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[[{(2-metilpiridin-3-il)oxi]metil]-1H-benzoimidazol	2,23	438
761	1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[[4-(piridin-2-il)piperazin-1-il]metil]-1H-benzoimidazol	2,67	492
762	3-[[{1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]metoxi]benzonitrilo	2,58	448

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
763	N-Bencil-1-[1-(2,5-dimetilbencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-N-metilmetanamina	2,96	450
764	2-[[1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina	2,99	462
765	1-[1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-N-metil-N-(piridin-2-ilmetil)metanamina	2,45	451
766	1-[1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-N-(furan-2-ilmetil)-N-metilmetanamina	2,71	440
767	1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[[1-oxipiridin-3-il]oxi]metil]-1H-benzoimidazol	1,67	440
768	1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[[1-(tiofen-2-ilmetil)sulfanil]metil]-1H-benzoimidazol	2,66	459

Ejemplos 769 a 773

5 Los siguientes compuestos pueden sintetizarse a partir del *Intermedio 18* y el ácido o éster borónico adecuado de acuerdo con el *Método L*.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
769	[1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(1H-indol-6-il)-1H-benzoimidazol-2-il] metanol	2,48	382
770	[6-(2-Clorofenil)-1-(2,5-dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il] metanol	2,8	376 y 378
771	[1-(2,5-Dimetilbencil)-6-(tiofen-3-il)-1H-benzoimidazol-2-il] metanol	2,58	349
772	4-[1-(2,5-Dimetilbencil)-2-(hidroximetil)-1H-benzoimidazol-6-il] benzamida	1,75	386
773	1-{3-[1-(2,5-Dimetilbencil)-2-(hidroximetil)-1H-benzoimidazol-6-il]fenil}etanona	2,42	385

Ejemplos 774 y 775

10 El *Ejemplo 774* puede sintetizarse a partir del *Intermedio 47* por tratamiento con el ácido borónico adecuado de acuerdo con el *Método L*.

15 El *Ejemplo 775* puede sintetizarse por una secuencia de etapas correspondiente a la preparación del *Intermedio 47* partiendo de 3-bromo-2-fluoronitrobenzoceno y reacción posterior con el ácido o éster borónico adecuado de acuerdo con el *Método L*.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
774	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-[3-(metilsulfonil)fenil]-1H-benzoimidazol	1,43	443
775	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-7-(6-metoxipiridin-2-il)-2-metil-1H-benzoimidazol	1,48	396

Ejemplo 776

20 El siguiente compuesto puede sintetizarse mediante una secuencia de etapas correspondiente a la preparación del *Intermedio 47* partiendo de 5-bromo-2-fluoronitrobenzoceno y reacción posterior con el ácido o éster borónico adecuado de acuerdo con el *Método L*.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
776	4-(2-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-5-il} pirimidin-5-il)piperazin-2-ona	1,31	465

Ejemplos 777 a 780

- 5 Los siguientes compuestos pueden sintetizarse a partir del *Intermedio 49* y el ácido o éster borónico adecuado de acuerdo con el *Método L*.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
777	1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)encil]-2-metil-6-[4-(metilsulfonyl) fenil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,44	476 y 478
778	4-{1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)encil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}bencenosulfonamida	1,37	477 y 479
779	Ácido 1-(5-{1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)encil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}pirimidin-2-il)piperidin-4-carboxílico	1,18	527 y 529
780	Ácido 1-(5-{1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)encil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-carboxílico	1,19	541 y 543

Ejemplos 781 a 784

- 10 Los siguientes compuestos pueden sintetizarse a partir del *Intermedio 75* y el ácido o éster borónico adecuado de acuerdo con el *Método L*.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
781	1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)encil]-5-fluoro-2-metil-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,46	494 y 496
782	4-{1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)encil]-5-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}bencenosulfonamida	1,39	495 y 497
783	Ácido 1-(5-{1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)encil]-5-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}pirimidin-2-il)piperidin-4-carboxílico	1,2	545 y 547
784	Ácido 1-(5-{1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)encil]-5-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}pirimidin-2-il)-4-metilpiperidin-4-carboxílico	1,23	559 y 561

Ejemplos 785 a 789

- 15 Los siguientes compuestos pueden sintetizarse a partir del *Intermedio 50* y el ácido o éster borónico adecuado de acuerdo con el *Método L*.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	QC CLEM	Masa iónica (M+H) ⁺
		TR (min)	
785	1-[2-(Difluorometoxi)encil]-5-fluoro-2-metil-6-[2-(morfolin-4-il) pirimidin-5-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,5	470
786	1-[2-(Difluorometoxi)encil]-5-fluoro-2-metil-6-{2-[4-(metilsulfonyl) piperazin-1-il]pirimidin-5-il}-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,47	547
787	Ácido 1-(5-{1-[2-(difluorometoxi)encil]-5-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}pirimidin-2-il)piperidin-4-carboxílico	1,18	512
788	4-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-5-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}bencenosulfonamida	1,37	462
789	4-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-5-fluoro-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}pirimidin-2-il)-piperazin-2-ona	1,31	483

Ejemplos 790 a 800

5 Los *Ejemplos 790, 791 y 793-800* pueden sintetizarse a partir del *Intermedio 47* y el ácido o éster borónico adecuado de acuerdo con el *Método L*.

El *Ejemplo 792* puede prepararse por un procedimiento análogo.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
790	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il} piridin-2-carbaldehído	1,44	394
791	<i>N</i> -(4-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il} fenil)prop-2-enamida	1,49	434
792	{4-[1-(2,5-Dimetilbencil)-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il} fenil}carbamato de <i>terc</i> -butilo	1,75	442
793	(4-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}fenil)carbamato de <i>terc</i> -butilo	1,63	480
794	(4-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il} fenil)(fenil)metanona	1,67	469
795	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il} piridin-2-carboxamida	1,3	409
796	4-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il} bencenosulfonamida	1,35	444
797	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}- <i>N</i> -metilpiridin-2-carboxamida	1,37	423
798	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,45	384
799	Ácido 1-(5-{1-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il} pirimidin-2-il)piperidin-4-carboxílico	1,19	494
800	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-[4-(metilsulfonyl) fenil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,39	443

10 Ejemplos 801 a 840

Los siguientes compuestos pueden sintetizarse a partir del *Intermedio 65* y la amina adecuada de acuerdo con el *Método S*.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
801	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}- <i>N</i> -(2-metoxietil)pirimidin-2-amina	1,38	440
802	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-[2-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,49	452
803	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-[2-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il) pirimidin-5-il]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,41	500
804	[1-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il} pirimidin-2-il)piperidin-3-il]-metanol	1,45	480
805	3-[(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il} pirimidin-2-il)amino]propan-1-ol	1,28	440
806	{1-[(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il} pirimidin-2-il)amino]-ciclopentil}metanol	1,47	480
807	1-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il} pirimidin-2-il)piperidin-3-ol	1,38	466
808	2-[(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il} pirimidin-2-il)amino]etanol	1,26	426
809	<i>N</i> '-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}	1,35	453

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
	pirimidin-2-il)- <i>N,N</i> -dimetiletano-1,2-diamina		
810	5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}- <i>N</i> -[2-(morfolin-4-il)etil]-pirimidin-2-amina	1,34	495
811	<i>N</i> -(5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}-pirimidin-2-il)-β-alaninato de metilo	1,4	468
812	(3 <i>S</i>)-1-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}-pirimidin-2-il)- <i>N,N</i> -dimetilpirrolidin-3-amina	1,35	479
813	2-[4-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}-pirimidin-2-il)piperazin-1-il]etanol	1,32	495
814	(3 <i>R</i>)-1-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}-pirimidin-2-il)- <i>N,N</i> -dimetilpirrolidin-3-amina	1,41	478
815	1-[(5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}-pirimidin-2-il)amino]-3-metoxi-2-metilpropan-2-ol	1,38	484
816	5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}- <i>N</i> -(pirimidin-5-ilmetil)-pirimidin-2-amina	1,33	474
817	(2 <i>S</i>)-2-[(5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}-pirimidin-2-il)-amino]propan-1-ol	1,33	440
818	1-[(5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}-pirimidin-2-il)amino]-2-metil-propan-2-ol	1,34	454
819	1-[2-(Difluorometoxi)encil]-6-[2-(4-metoxipiperidin-1-il)pirimidin-5-il]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,54	480
820	1-[2-(Difluorometoxi)encil]-6-[2-[(2 <i>S</i>)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]pirimidin-5-il]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,55	480
821	2-Ciclopropil-1-[(5-{1-[2-(difluorometoxi)encil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}pirimidin-2-il)amino]propan-2-ol	1,41	480
822	5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}- <i>N</i> -[2-(1,3-tiazol-2-il)etil]-pirimidin-2-amina	1,4	493
823	1-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}-pirimidin-2-il)piperidin-4-carboxamida	1,32	493
824	(2 <i>S</i>)-2-[(5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}-pirimidin-2-il)-amino]-4-(metilsulfanil)butan-1-ol	1,38	500
825	1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-6-[2-(2-metilmorfolin-4-il)pirimidin-5-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,52	466
826	[1-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}-pirimidin-2-il)azetidín-3-il]-metanol	1,25	452
827	5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}- <i>N</i> -etilpirimidin-2-amina	1,41	410
828	5-{1-[2-(Difluoromehoxi)encil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}- <i>N</i> -(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirimidin-2-amina	1,37	480
829	5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}- <i>N</i> -(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-pirimidin-2-amina	1,3	478
830	4-[(5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}-pirimidin-2-il)amino]-metilpirrolidin-2-ona	1,24	479
831	5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}- <i>N</i> -(1,3-tiazol-2-ilmetil)-pirimidin-2-amina	1,38	479
832	<i>N</i> -(5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}-pirimidin-2-il)- <i>N</i> -metilalanina	1,13	467
833	[(2 <i>S</i>)-1-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}-pirimidin-2-il)-pirrolidin-2-il]metanol	1,4	466
834	<i>N</i> -(5-{1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}-pirimidin-2-il)- <i>N</i> -metilglicina	1,12	454
835	1-[2-(Difluorometoxi)encil]-2-metil-6-[2-(7-oxa-2-azaespiro[3,5]non-2-il)pirimidin-5-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,39	492

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
836	<i>N</i> ¹ -(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il} pirimidin-2-il)- <i>N</i> ² , <i>N</i> ² ,2-trimetilpropano-1,2-diamina	1,43	481
837	6-[2-(1,1-Difluoro-5-azaespiro[2,4]hept-5-il)-pirimidin-5-il]-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,58	498
838	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il}- <i>N</i> -[(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-metil]pirimidin-2-amina	1,33	476
839	<i>cis</i> -3-[[5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il} pirimidin-2-il)-amino]metil]ciclobutanol	1,3	466
840	2-[(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il} pirimidin-2-il)[2-(dimetilamino)etil] amino} etanol	1,29	497

Ejemplos 841 a 859

5 Se disolvieron 4-[5-(4-acetamido-3-aminofenil)piridin-2-il]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,486 mmol) y el aldehído adecuado en diclorometano, después se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (155 mg, 0,729 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante varias horas.

10 Cuando fue necesario, se añadió borohidruro sódico (45 mg, 1,189 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. Después, la reacción se interrumpió con agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. El material resultante se disolvió en ácido acético (2 ml) y se calentó a 80 °C durante 6 h, después se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice. Después, el material resultante se disolvió en diclorometano y se trató con HCl 1 M en éter dietílico (2 ml). Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar el *compuesto del título* en forma de la sal clorhidrato.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
841	2-Metil-1-[1-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)etil]-6-[6-(piperazin-1-il) piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,17	419
842	1-[(2,5-Dimetil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-metil-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,51	419
843	1-[2-(Difluorometoxi)-6-fluorobencil]-2-metil-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,83	468
844	1-[(5-Etoxi-2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-metil-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,56	449
845	1-[2-(Difluorometoxi)-3-metoxibencil]-2-metil-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,32	480
846	1-[(1 <i>R</i>)-1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-etil]-2-metil-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,36	497 y 499
847	1-[2-(Difluorometoxi)-5-metilbencil]-2-metil-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,35	464
848	1-[[6-(Difluorometoxi)-1,3-benzodioxol-5-il]-metil]-2-metil-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,29	494
849	1-[(1 <i>S</i>)-1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-etil]-2-metil-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,36	497 y 499
850	1-[2-(Difluorometoxi)-5-metoxibencil]-2-metil-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,34	480
851	1-[3-Bromo-2-(difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,38	528 y 530
852	1-[2-(Difluorometoxi)-4-metoxibencil]-2-metil-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,31	480
853	1-[3,5-Dicloro-2-(difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,43	518.520 y 522
854	1-[2-Cloro-6-(trifluorometoxi)bencil]-2-metil-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,44	501 y 503
855	1-[2-(Difluorometoxi)-5-fluorobencil]-2-metil-6-[6-(piperazin-1-	1,39	468

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
	il)piridin-3-il]-1H-benzoimidazol		
856	1-[2-(Difluorometoxi)-3-fluorobencil]-2-metil-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1H-benzoimidazol	1,4	468
857	1-[2-(Difluorometoxi)-3,5-difluorobencil]-2-metil-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1H-benzoimidazol	1,41	486
858	1-[2-Cloro-5-(difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1H-benzoimidazol	1,38	483 y 485
859	1-[2,5-Bis(difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-1H-benzoimidazol	1,36	516

Ejemplos 860 a 867

- 5 Los siguientes compuestos pueden sintetizarse a partir del *Intermedio 69* y la amidina adecuada de acuerdo con el protocolo experimental descrito para el *Ejemplo 534*.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
860	6-(2-Ciclopentil-4-metilpirimidin-5-il)-1-[2-(difluorometoxi) bencil]-2-metil-1H-benzoimidazol	1,63	449
861	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-[4-metil-2-(tetrahidrofurano-2-il)pirimidin-5-il]-1H-benzoimidazol	1,4	451
862	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-[4-metil-2-(propan-2-il)pirimidin-5-il]-1H-benzoimidazol	1,53	423
863	6-(2-Ciclopropil-4-metilpirimidin-5-il)-1-[2-(difluorometoxi) bencil]-2-metil-1H-benzoimidazol	1,49	421
864	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-[2-(metoximetil)-4-metilpirimidin-5-il]-2-metil-1H-benzoimidazol	1,32	425
865	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-[4-metil-2-(2-metilpropil)pirimidin-5-il]-1H-benzoimidazol	1,55	437
866	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-[2-(2-metoxietil)-4-metilpirimidin-5-il]-2-metil-1H-benzoimidazol	1,37	439
867	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-6-[4-metil-2-(morfolin-4-ilmetil)pirimidin-5-il]-1H-benzoimidazol	1,31	480

Ejemplos 868 a 882

- 10 Los siguientes compuestos pueden sintetizarse a partir del *Intermedio 40* y el ácido carboxílico adecuado de acuerdo con el *Método J*.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
868	1-({6-Ciano-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-1H-benzoimidazol-2-il}metil)piperidin-4-carboxamida	1,32	440
869	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[(2,6-dimetoxifenoxi)metil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,60	466
870	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(pirazin-2-il-metil)-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,36	392
871	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[(propan-2-iloxi)-metil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,55	372
872	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[(1S)-1-metoxietil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,47	358
873	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[(6-(5-etoxi-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)oxi]metil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,4	518
874	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)oxi]metil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,29	423

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
875	2-[(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)metil]-1-[2-(trifluorometoxi) bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,46	430
876	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[4-oxociclohexil]oxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,46	426
877	<i>N</i> -(2-{6-Ciano-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]etil)furan-3-carboxamida	1,42	437
878	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[(trifluorometoxi)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,57	398
879	1-[4-({6-Ciano-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metil)-1,3-tiazol-2-il]-3-ciclopropilurea	1,42	495
880	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[2-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,51	480
881	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,39	314
882	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(piridin-4-il-metil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,32	391

Ejemplos 883 a 896

En una atmósfera de nitrógeno, el *Intermedio 115* (0,102 mmol) se disolvió en tolueno desgasificado seco (4 ml). Se añadieron BINAP (0,020 mmol), carbonato de cesio (0,204 mmol), la amida, urea o sulfonamida adecuada (0,122 mmol) y acetato de paladio (0,015 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, se suspendió en agua (2 ml) y se extrajo con DCM (2 x 4 ml). Las capas orgánicas se evaporaron a sequedad, se disolvieron en DMSO (1 ml) y se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas, para proporcionar el *compuesto del título*.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
883	<i>N</i> -[5-({5-Fluoro-1-[(1 <i>S</i>)-1-(4-fluorofenil)etil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]-metil)piridin-2-il]acetamida	1,51	514
884	1-[5-({5-Fluoro-1-[(1 <i>S</i>)-1-(4-fluorofenil)etil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]-metil)piridin-2-il]imidazolidin-2-ona	1,51	540
885	4-[5-({5-Fluoro-1-[(1 <i>S</i>)-1-(4-fluorofenil)etil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]-metil)piridin-2-il]morfolin-3-ona	1,55	556
886	<i>N</i> -[5-({5-Fluoro-1-[(1 <i>S</i>)-1-(4-fluorofenil)etil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]-metil)piridin-2-il]- <i>N</i> -metilmetanosulfonamida	1,60	564
887	3-[5-({5-Fluoro-1-[(1 <i>S</i>)-1-(4-fluorofenil)etil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]-metil)piridin-2-il]-1,3-oxazolidin-2-ona	1,58	542
888	1-[5-({5-Fluoro-1-[(1 <i>S</i>)-1-(4-fluorofenil)etil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]-metil)piridin-2-il]pirrolidin-2-ona	1,6	528
889	<i>N</i> -[5-({5-Fluoro-1-[(1 <i>S</i>)-1-(4-fluorofenil)etil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]-metil)piridin-2-il]- <i>N</i> -metilacetamida	1,51	528
890	2-[[6-(1,1-Dioxidoisotiazolidin-2-il)piridin-3-il]-metil]-5-fluoro-1-[(1 <i>S</i>)-1-(4-fluorofenil)etil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,57	576
891	1-[5-({5-Fluoro-1-[(1 <i>S</i>)-1-(4-fluorofenil)etil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]-metil)piridin-2-il]azetidín-2-ona	1,56	526
892	6-[5-({5-Fluoro-1-[(1 <i>S</i>)-1-(4-fluorofenil)etil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]-metil)piridin-2-il]-2-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-7-ona	1,54	582
893	1-[5-({5-Fluoro-1-[(1 <i>S</i>)-1-(4-fluorofenil)etil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]-metil)piridin-2-il]-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona	1,5	570
894	1-[5-({5-Fluoro-1-[(1 <i>S</i>)-1-(4-fluorofenil)etil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]-metil)piridin-2-il]-5-metilpirrolidin-2-ona	1,64	554

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
895	6-[5-((5-Fluoro-1-((1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-metil)piridin-2-il]-6-azabicyclo[3,2,0]heptan-7-ona	1,66	566
896	1-[5-((5-Fluoro-1-((1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-metil)piridin-2-il]-4-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona	1,49	570

Ejemplos 897 a 904 (MÉTODO T)

A una solución agitada de ácido 5-bromopiridin-2-carboxílico (0,2 g, 1,0 mmol) en DCM (5 ml) se añadieron HATU (0,56 g, 1,4 mmol) y DIPEA (0,3 g, 2,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0 °C, seguido de la adición de la amina adecuada (1,1 mmol). La masa de reacción se agitó a 25-28 °C durante 18 h, tiempo después del cual la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua (dos porciones de 30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material resultante se utilizó sin purificación adicional en una reacción de acoplamiento catalizada por paladio con el *Intermedio 57* de acuerdo con el *Método L*.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
897	(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2-il)(tiomorfolin-4-il)metanona	1,43	495
898	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il}-N,N-dimetilpiridin-2-carboxamida	1,33	437
899	(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2-il)(morfolin-4-il)-metanona	1,31	479
900	(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	1,29	492
901	(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2-il)(piperazin-1-il)-metanona	1,23	478
902	(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2-il)(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metanona	1,33	527
903	5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il}-N-(2-hidroxietil)piridin-2-carboxamida	1,3	453
904	(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2-il)[3-(hidroximetil)-azetidín-1-il]metanona	1,29	479

Ejemplos 905 a 920

Una suspensión de la amida, urea o sulfonamida adecuada (0,150 mmol), el *Intermedio 65* o *110* (0,125 mmol), BINAP (0,025 mmol) y carbonato de cesio (0,2 mmol) en tolueno (5 ml) se desgasificó con argón mientras se agitaba durante 15 minutos. Se añadió acetato de paladio (II) (0,020 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 2 ml). La capa orgánica se evaporó al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas para proporcionar el *compuesto del título*.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
905	1-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2-il)-4-metilpiperazin-2-ona	1,36	478
906	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-[6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)piridin-3-il]-2-metil-1H-benzoimidazol	1,42	485
907	1-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2-il)pirrolidin-2-ona	1,46	449
908	N-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il}piridin-2-il)-N-metilmetanosulfonamida	1,46	473
909	1-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il}pirimidin-2-il)piperidin-2-ona	1,35	464

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
910	1-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il} piridin-2-il)imidazolidin-2-ona	1,35	450
911	1-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il} pirimidin-2-il)-5-metilpirrolidin-2-ona	1,39	464
912	<i>N</i> -(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il} pirimidin-2-il)- <i>N</i> -metilacetamida	1,39	438
913	<i>N</i> -(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il} piridin-2-il)acetamida	1,35	423
914	<i>N</i> -(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il} pirimidin-2-il)- <i>N</i> -metilmetanosulfonamida	1,38	474
915	<i>N</i> -(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il} pirimidin-2-il)acetamida	1,26	424
916	6-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il} piridin-2-il)-2-oxa-6-azaespiro-[3,4]octan-7-ona	1,36	491
917	4-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il} piridin-2-il)morfolin-3-ona	1,39	465
918	1-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il} pirimidin-2-il)pirrolidin-2-ona	1,34	450
919	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-[2-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il) pirimidin-5-il]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol	1,35	486
920	4-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-il} pirimidin-2-il)morfolin-3-ona	1,3	466

Ejemplos 921 a 934

Una suspensión de la amida o sulfonamida adecuada (0,250 mmol), el *Intermedio 109* (0,227 mmol), BINAP (0,045 mmol) y carbonato de cesio (0,340 mmol) en tolueno (5 ml) se desgaseó con argón mientras se agitaba durante 15 minutos. Se añadió acetato de paladio (II) (0,034 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 2 ml). Las capas acuosas se combinaron y se extrajeron con EtOAc (2 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 ml) y se evaporaron al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas para proporcionar el *compuesto del título*.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
921	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[2-[(3 <i>S</i>)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-4-il]oxi]-metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,37	506
922	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[2-(2-metil-5-oxopirrolidin-1-il)piridin-4-il]oxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,52	504
923	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[2-(4-metil-2-oxopirrolidin-1-il)piridin-4-il]oxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,54	504
924	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[2-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)piridin-4-il]oxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,38	519
925	<i>N</i> -[4-[(6-Ciano-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)metoxi]piridin-2-il]acetamida	1,39	464
926	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[2-(2-oxo-piperidin-1-il)piridin-4-il]oxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,41	504
927	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[2-[2-(hidroxi-metil)-5-oxopirrolidin-1-il]piridin-4-il]oxi]-metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,39	520
928	<i>N</i> -[4-[(6-Ciano-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)metoxi]piridin-2-il]- <i>N</i> -metil-metanosulfonamida	1,48	514
929	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[2-(7-oxo-2-oxa-6-azaespiro[3,4]oct-6-il)piridin-4-il]oxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,42	532
930	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-[[2-(2-oxoazetidín-1-il)piridin-4-il]oxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,44	476

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
931	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-([2-(7-oxo-6-azabicyclo[3,2,0] hept-6-il)piridin-4-il]oxi)-metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,55	516
932	2-([2-(3-Amino-2-oxopirrolidin-1-il)piridin-4-il]-oxi)metil]-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,35	505
933	1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-([2-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)piridin-4-il]oxi)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,43	526
934	<i>N</i> -[4-({6-Ciano-1-[2-(difluorometoxi)bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il]metoxi)piridin-2-il]- <i>N</i> -metilacetamida	1,37	478

Ejemplos 935 a 963

Los siguientes compuestos pueden sintetizarse a partir del *Intermedio 46* y el ácido carboxílico adecuado de acuerdo con el *Método J*.

5

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
935	2-[(2,6-Dimetoxifenoxi)metil]-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,63	414
936	1-[(1 <i>S</i>)-1-Feniletil]-2-[4-(trifluorometoxi)-fenoxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,74	438
937	1-({6-Ciano-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il}metil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfonamida	1,3	407
938	2-[4-(2-Oxopirrolidin-1-il)fenoxi]metil]-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,49	437
939	2-[3-(Metilsulfonil)bencil]-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,45	416
940	2-[(Ciclopropilmetoxi)metil]-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,59	332
941	2-[4-(Metilsulfonil)bencil]-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,43	416
942	1-[(1 <i>S</i>)-1-Feniletil]-2-[4-(1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)-bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,46	406
943	1-[4-({6-Ciano-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il}metil)fenil]urea	1,35	396
944	1-[(1 <i>S</i>)-1-Feniletil]-2-([1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]-pirimidin-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,3	380
945	1-[(1 <i>S</i>)-1-Feniletil]-2-(piperidin-1-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,71	345
946	2-(Ciclopentilmetil)-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,67	330
947	<i>N</i> -[5-({6-Ciano-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il}metoxi)piridin-2-il]acetamida	1,4	412
948	2-[(2-Metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-5-il)metil]-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,36	392
949	2-[[6-Ciano-5-metilpiridin-3-il]oxi]metil]-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,54	394
950	1-[(1 <i>S</i>)-1-Feniletil]-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il-metil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,46	346
951	2-[(2-Amino-4,6-dimetilpirimidin-5-il)metil]-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,35	383
952	2-[2-(5-Oxo-3-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-il)etil]-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,18	403
953	2-[4-(Difluorometoxi)bencil]-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,63	404
954	1-(4-{{6-Ciano-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il}butil)urea	1,29	362

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
955	<i>N</i> -{(6-Ciano-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)metil}-5-hidroxipiridin-3-carboxamida	1,19	398
956	1-[(1 <i>S</i>)-1-Feniletil]-2-(pirazin-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,37	340
957	2-[[2-Oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]-metil]-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,43	423
958	<i>N</i> -(2-{6-Ciano-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)etil)piridin-4-carboxamida	1,34	396
959	1-[(1 <i>S</i>)-1-Feniletil]-2-[[4-(pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,55	424
960	2-(1-Metoxipropil)-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,56	320
961	1-[(1 <i>S</i>)-1-Feniletil]-2-(tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-3-il-metil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,49	346
962	<i>N</i> -(2-{6-Ciano-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)etil)furan-3-carboxamida	1,4	385
963	2-[(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)metil]-1-[(1 <i>S</i>)-1-feniletil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,36	360

Ejemplos 964 a 973

- 5 Los siguientes compuestos pueden sintetizarse mediante una secuencia de etapas correspondiente a la preparación del *Intermedio 46*, partiendo de 4-ciano-2-fluoronitrobenzoceno y (5-cloro-2-metiltiazol-4-il)metanamina, seguido de ciclación con el ácido carboxílico adecuado de acuerdo con el *Método J*.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
964	1-[(5-Cloro-2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-[(tetrahydrofurano-3-ilmetoxi)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,43	402 y 404
965	1-[(5-Cloro-2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-[4-(metilsulfonil) bencil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,4	456 y 458
966	1-[(5-Cloro-2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-[(3,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,36	396 y 398
967	1-[(5-Cloro-2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-[[2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-4-il]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,46	462 y 464
968	1-[(5-Cloro-2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-[[3-(metilsulfonil) fenoxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,46	472 y 474
969	1-[(5-Cloro-2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenoxi]metil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,51	477 y 479
970	1-[(5-Cloro-2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-[[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-il]-metil]-1 <i>H</i> -enzimidazol-6-carbonitrilo	1,34	469 y 471
971	1-[(5-Cloro-2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-[[3-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -soindol-5-il)oxi]metil} 1 <i>H</i> -enzimidazol-6-carbonitrilo	1,37	449 y 451
972	1-[(5-Cloro-2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-[(ciclopropilmetoxi)mehil]-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,57	372 y 374
973	1-[(5-Cloro-2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2-(piridin-4-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,32	379 y 381

Ejemplos 974 a 986

- 10 Los siguientes compuestos pueden sintetizarse a partir del *Intermedio 44* y el ácido carboxílico adecuado de acuerdo con el *Método J*.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
---------	----------------------	---------------------	--------------------------------

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
974	2-[[3-(Metilsulfonil)fenoxi]metil]-1-[(1R)-1-feniletil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,48	432
975	2-[(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1-[(1R)-1-feniletil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,46	359
976	2-(Etoximetil)-1-[(1R)-1-feniletil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,51	306
977	2-[(Ciclopropilmetoxi)metil]-1-[(1R)-1-feniletil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,56	332
978	2-[[4-(2-Oxopirrolidin-1-il)fenoxi]metil]-1-[(1R)-1-feniletil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,5	437
979	2-[[5-(Metilisoxazol-3-il)oxi]metil]-1-[(1R)-1-feniletil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,51	359
980	2-[(2-Metil-1H-imidazol-1-il)metil]-1-[(1R)-1-feniletil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,32	342
981	1-[(1R)-1-Feniletil]-2-(pirazin-2-ilmetil)-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,36	340
982	2-[[2-Oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)oxi]metil]-1-[(1R)-1-feniletil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,45	423
983	2-[3-(Metilsulfonil)bencil]-1-[(1R)-1-feniletil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,44	416
984	2-[4-(Metilsulfonil)bencil]-1-[(1R)-1-feniletil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,43	416
985	2-(2-Metoxietil)-1-[(1R)-1-feniletil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,42	306
986	1-[(1R)-1-Feniletil]-2-[4-(1H-tetrazol-1-il)-bencil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,46	406

Ejemplos 987 a 995

5 Los siguientes compuestos pueden sintetizarse a partir del *Intermedio 42* y el ácido carboxílico adecuado de acuerdo con el *Método J*.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
987	2-(Ciclohexilmetil)-1-(2,5-diclorobencil)-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,81	398.400 y 402
988	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[[4-(1H-tetrazol-1-il)-fenoxi]metil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,52	476, 478 y 480
989	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[[4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenoxi]metil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,54	491.493 y 495
990	-	-	-
991	1-(2,5-Diclorobencil)-2-(1-hidroxietil)-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,42	346, 348 y 350
992	1-(2,5-Diclorobencil)-2-(difluorometil)-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,59	352, 354 y 356
993	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[(1S)-1-metoxietil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,57	360, 362 y 364
994	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[(piperidin-4-iloxi)-metil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,33	415, 417 y 419
995	1-(2,5-Diclorobencil)-2-[(piperidin-3-iloxi)-metil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo	1,4	415, 417 y 419

Ejemplos 996 a 1002

10 Los siguientes compuestos pueden sintetizarse a partir del *Intermedio 48* y el ácido o éster borónico adecuado de acuerdo con el *Método L*.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
996	1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-6-(piridin-4-il)-1H-benzoimidazol	2,04	368, 370 y 372
997	1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-6-(piridin-3-il)-1H-benzoimidazol	2,14	368, 370 y 372
998	1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol	2,04	371, 373 y 375
999	1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-6-(1-oxidopiridin-3-il)-1H-benzoimidazol	1,78	384, 386 y 388
1000	4-[1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il]piridin-2 (1H)-ona	1,29	384, 386 y 388
1001	1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-6-(pirazin-2-il)-1H-benzoimidazol	1,42	369, 371 y 373
1002	1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-benzoimidazol	1,42	371, 373 y 375

Ejemplos 1003 a 1006

5 Los siguientes compuestos pueden sintetizarse a partir del *Intermedio 2* y el aldehído adecuado de acuerdo con el *Método C*.

Ejemplo	Nombre del Compuesto	TR de QC CLEM (min)	Masa iónica (M+H) ⁺
1003	[1-(2,5-Dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il]-(fenil)metanol	2,57	343
1004	[1-(2,5-Dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il](4-metilfenil) metanol	1,67	357
1005	[1-(2,5-Dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il]-(tiofen-2-il) metanol	2,5	349
1006	[1-(2,5-Dimetilbencil)-1H-benzoimidazol-2-il]-(piridazin-4-il) metanol	1,87	345

EJEMPLO 1007

10 (1S,5R,8r)-3-[5-(1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilbenzoimidazol-6-il]pirimidin-2-il]-3-azabiclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de metilo

15 Se preparó a partir del *Intermedio 49* y el *Intermedio 85* de acuerdo con el *Método L*, dando el *compuesto del título* (510 mg) en forma de un polvo pálido. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,66 (s, 2H), 7,72 (m, H), 7,62 (d, H), 7,46 (m, H), 7,48 (t, 1H, J 74 Hz), 7,30 (d, 1H, J 8,8 Hz), 6,79 (d, H, J 3,0 Hz), 5,51 (s, 2H), 4,43 (dd, 2H, J 12,9, 3,4 Hz), 3,63 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,02 (d, H, J 12,1 Hz), 2,78 (s, 1H), 2,61 (s, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,40 (m, 2H). QC CLEM *m/z* 569, TR 1,67 minutos.

Ejemplo 1008

20 (1S,5R,8r)-3-[5-(1-[5-Cloro-2-(difluorometoxi)fenil]metil)-2-metil-benzoimidazol-6-il]pirimidin-2-il]-3-azabiclo[3,2,1]octano-8-carboxilato sódico

25 Una solución del *Ejemplo 1007* (485 mg, 0,85 mmol) en THF (5 ml) y metanol (5 ml) se trató con una solución acuosa de NaOH (10 % p/v, 3 ml) y se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío (a 3 ml) y se acidificó mediante la adición de AcOH (a pH aproximadamente 4,5), después el precipitado sólido de color gris resultante se recogió por filtración. El sólido en bruto se suspendió en agua (50 ml) y se trató con una solución acuosa de NaOH (10 % p/v, 370 μ l, 0,85 mmol) y MeCN (20 ml), después se criodesecó, para dar el *compuesto del título* (429 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. QC CLEM *m/z* 554, TR 1,21 minutos.

Ejemplo 1009

30 Clorhidrato del ácido 4-amino-1-[5-(1-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilbenzoimidazol-6-il]pirimidin-2-il]piperidin-4-carboxílico

35 Se preparó a partir del *Intermedio 49* y el *Intermedio 94* de acuerdo con el *Método L*, seguido de tratamiento con HCl 6 M en 1,4-dioxano, para dar el *compuesto del título* (315 mg) en forma de un sólido de color beige. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,78 (m, 5H), 8,12 (s, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,60 (t, 1H, J 74 Hz), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,31 (d 1H), 5,75 (s, 2H),

4,11 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,92 (m, 2H). QC CLEM m/z 543, TR 1,18 minutos.

Ejemplo 1010

5 Ácido 1-[5-(1-{1R}-1-[2-(difluorometoxi)fenil]etil)-2-metilbenzoimidazol-6-il]-pirimidin-2-il]piperidin-4-carboxílico

El *compuesto del título* puede sintetizarse a partir del *Ejemplo 1058* y ácido 1-(5-boronopirimidin-2-il)piperidin-4-carboxílico de acuerdo con el *Método L*. QC CLEM m/z 509, TR 1,17 minutos.

10 Ejemplo 1011

N-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-il)-1-(2,5-dimetilbencil)-2-(hidroximetil)-1H-benzoimidazol-6-carboxamida

15 A una solución agitada del *Intermedio 99* (100 mg, 0,32 mmol) en DCM:DMF (1:1; 6 ml) se añadió HATU (135 mg, 0,35 mmol) a 0 °C, seguido de la adición de indan-2-amina (42 mg, 0,32 mmol) y DIPEA (49 μ l, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 25-31 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (tres porciones de 10 ml). La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el *compuesto del título*. QC CLEM m/z 426, TR 2,34 minutos.

20 Ejemplo 1012

1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-N-(piridin-4-il)-1H-benzoimidazol-6-carboxamida

25 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 100* y 4-aminopiridina por un método análogo al descrito para el *Ejemplo 1011*. QC CLEM m/z 412, TR 1,34 minutos.

Ejemplo 1013

1-(2,5-Diclorobencil)-6-metoxi-2-metil-1H-benzoimidazol

30 El *compuesto del título* puede sintetizarse a partir de 2-fluoro-4-metoxinitrobenzoceno y 2,5-diclorobencilamina de acuerdo con el procedimiento descrito para el *Intermedio 47*. δ_H (DMSO- d_6) 7,60 (d, J 8,4 Hz, 1H), 7,47-7,01 (m, 3H), 7,01 (d, J 2 Hz, 1H), 6,40 (d, J 2,4 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,40 (s, 3H). QC CLEM m/z 321 [M+H]⁺, TR 1,53 minutos.

35

Ejemplo 1014

2-Metilpropano-1-sulfonato de 1-(2,5-diclorobencil)-2-metil-1H-benzoimidazol-6-ilo

40 A una solución del *Intermedio 101* (0,1 g, 0,26 mmol) en DCM (4 ml) se añadió trietilamina (0,077 g, 0,76 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos, después se añadió cloruro de 2-metilpropanosulfonilo (97 mg, 0,63 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h, tiempo después del cual la mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó (Na₂SO₄), y se concentró. El material en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol en DCM (8 % v/v), para dar el *compuesto del título*. QC CLEM m/z 427, TR 1,61 minutos.

45

Ejemplo 1015

50 Etanosulfonato de 1-(2,5-diclorobencil)-2-metil-1H-benzoimidazol-6-ilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 101* y cloruro de etanosulfonilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el *Ejemplo 1014*. QC CLEM m/z 399, TR 1,49 minutos.

55 Ejemplo 1016

3,3,3-Trifluoropropano-1-sulfonato de 1-(2,5-diclorobencil)-2-metil-1H-benzoimidazol-6-ilo

60 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 101* y cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonilo de acuerdo con el procedimiento descrito para el *Ejemplo 1014*. QC CLEM m/z 467, TR 1,59 minutos.

Ejemplo 1017

Propano-1-sulfonato de 1-(2,5-diclorobencil)-2-metil-1H-benzoimidazol-6-ilo

65

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 101* y cloruro de propano-1-sulfonilo de acuerdo con el

procedimiento descrito para el *Ejemplo 1014*. QC CLEM *m/z* 413, TR 1,56 minutos.

Ejemplo 1018

5 6-(Azetidín-3-iloxi)-1-(2,5-diclorobencil)-2-metil-1*H*-benzoimidazol

Una solución del *Intermedio 102* en diclorometano se trató con ácido trifluoroacético (5:1 v:v), agitando a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. Los volátiles se retiraron al vacío. La base libre se aisló disolviendo el residuo en diclorometano y tratando con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Los extractos orgánicos se lavaron adicionalmente con salmuera, se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, para dar el *compuesto del título*. QC CLEM *m/z* 362, TR 1,31 minutos.

Ejemplo 1019

15 3-(((1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-1*H*-benzoimidazol-6-il)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El *compuesto del título* se obtuvo a partir del *Intermedio 101* y 3-(bromometil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo por un método análogo al usado para preparar el *Intermedio 102*. QC CLEM *m/z* 490, TR 1,66 minutos.

20 Ejemplo 1020

1-[3-(((1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-1*H*-benzoimidazol-6-il)oxi)metil)pirrolidin-1-il]etanona

Se preparó a partir del *Ejemplo 1019* por tratamiento con ácido trifluoroacético como se describe para el *Ejemplo 1018*, seguido de tratamiento con 1,5 equivalentes de trietilamina y anhídrido acético en diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó. La mezcla de reacción se inactivó con agua, las capas orgánicas se separaron, se secaron con sulfato sódico anhidro y se filtraron, después los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar el *compuesto del título*. QC CLEM *m/z* 432, TR 1,39 minutos.

30 Ejemplo 1021

1-[3-(((1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-1*H*-benzoimidazol-5-il)oxi)metil)pirrolidin-1-il]etanona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 103* usando el método descrito para la preparación del *Ejemplo 1020*. QC CLEM *m/z* 432, TR 1,45 minutos.

Ejemplo 1022

1-(2,5-Diclorobencil)-5-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]-2-metil-1*H*-benzoimidazol

El *compuesto del título* puede prepararse a partir del *Intermedio 103* y 3-bromo-6-metoxipiridina mediante un acoplamiento catalizado por de acuerdo con el *Método P*. QC CLEM *m/z* 414, TR 1,59 minutos.

Ejemplo 1023

45 5-[[1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-1*H*-benzoimidazol-5-il]oxi]piridin-2(1*H*)-ona

El *compuesto del título* puede prepararse a partir del *Ejemplo 1022* de acuerdo con el *Método M*. QC CLEM *m/z* 400, TR 1,35 minutos.

50

Ejemplo 1024

5-[[1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-1*H*-benzoimidazol-5-il]oxi]-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona

Se preparó por tratamiento del *Ejemplo 1023* con hidruro sódico en DMF e inactivando con yoduro de metilo. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron, después los volátiles se retiraron al vacío. El residuo en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa. QC CLEM *m/z* 414, TR 1,41 minutos.

60

Ejemplo 1025

[6-(6-Metoxipiridin-3-il)-1-[(1*S*)-1-feniletil]benzoimidazol-2-il][4-(metilsulfonil)fenil]metanol

65 El *Ejemplo 717* (0,5 g, 1,01 mmol), *N*-bromosuccinimida (18 mg, 1,01 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (10 mg, 0,06 mmol) se calentaron en tetracloruro de carbono a reflujo (2,5 ml) mientras se abría al aire. Después de 4 h,

los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna, para proporcionar el *compuesto del título* (30 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,17 (d, 1H, J 2,5 Hz), 7,97 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,69 (dd, 1H, J 8,5, 2,4 Hz), 7,35 (m, 4H), 7,20 (d, 1H, J 2,0 Hz), 7,12 (s, 1H), 7,04 (dd, 1H, J 12,3, 1,2 Hz), 6,98 (m, 1H), 6,79 (d, 1H, J 8,6 Hz), 6,41 (d, 1H, J 16,3 Hz), 6,18 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,19 (d, 3H, J 14,7 Hz). CLEM (pH 3) (M+H)⁺ 514,7, TR 2,13 minutos. CLEM (pH 10) (M+H)⁺ 514,70, TR 1,50 minutos.

Ejemplo 1026

10 (1-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)benzoimidazol-2-il)-[4-(metilsulfanil)fenil]metanol

El *Intermedio 116* (0,5 g, 1,2 mmol) se disolvió en tetrahidrafurano (10 ml) y se enfrió a 0 °C, tras lo cual se añadió bromuro de 4-tioanisolmagnesio (2,9 ml, 1,46 mmol, 0,50 mol/l). Después de 2 h, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron, para dar el *compuesto del título*, una muestra del cual se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 8,40 (m, 1H), 7,93 (dd, 1H, J 8,6, 2,6 Hz), 7,74 (d, 1H, J 8,4 Hz), 7,53 (m, 2H), 7,34 (m), 7,24 (m, 4H), 7,11 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,86 (dd, 1H, J 8,6, 0,4 Hz), 6,55 (d, 1H, J 5,2 Hz), 6,30 (dd, 1H, J 7,8, 1,1 Hz), 6,05 (d, 1H, J 5,1 Hz), 5,60 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). CLEM (pH 3) (M+H)⁺ 517, TR 2,69 minutos. CLEM (pH 10) (M+H)⁺ 517, TR 2,83 minutos.

Ejemplo 1027

(1-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-6-(6-metoxipiridin-3-il)benzoimidazol-2-il)-[4-(metilsulfonil)fenil]metanol

25 El *Ejemplo 1026* (200 mg, 0,375 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) a 0 °C y se añadió 3-cloroperoxi-benzoico (136 mg, 0,79 mmol). Después de 2 h a 0 °C, la mezcla de reacción se lavó con soluciones de tiosulfato sódico acuoso y carbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó sobre sílice. La purificación por cromatografía en columna dio el *compuesto del título* (100 mg, 47 %). δ_H (300 MHz, CDCl₃) 8,15 (d, 1H, J 2,4 Hz), 7,76 (d, 1H, J 8,4 Hz), 7,65 (m, 2H), 7,56 (m, 3H), 7,39 (dd, 1H, J 8,4, 1,5 Hz), 7,13 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,71 (m, 2H), 6,59 (t, 1H, J 73,2 Hz), 6,29 (s, 1H), 6,04 (d, 1H, J 7,4 Hz), 5,55 (m, 1H), 5,21 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,93 (s, 3H). CLEM (pH 3) (M+H)⁺ 566, TR 2,21 minutos. CLEM (pH 10) (M+H)⁺ 566, TR 2,25 minutos.

Ejemplo 1028

35 1-(4-[[6-(6-metoxipiridin-3-il)-1-(1-feniletíl)benzoimidazol-2-il]metil]tiazol-2-il)imidazolidin-2-ona

40 El *compuesto del título* puede sintetizarse a partir de ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico, (S)-1-feniletilamina y ácido 2-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)tiazol-4-il]acético mediante una secuencia de etapas correspondiente a la preparación del *Intermedio 34*, seguido del *Método J*. QC CLEM m/z 511 (M+H)⁺, TR 1,52 minutos.

Ejemplo 1029

5-(2-[[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)tiazol-4-il]metil]-1-(1-feniletíl)benzoimidazol-6-il)-1H-piridin-2-ona

45 El *Ejemplo 1028* (20 mg, 0,04 mmol) se trató con clorhidrato de piridina (18 mg, 0,16 mmol) de acuerdo con el *Método M* para dar el *compuesto del título* (10 mg, 51 %). δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 11,72 (m, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 7,30 (m, 6H), 7,07 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,38 (d, 1H, J 9,4 Hz), 6,14 (m, 1H), 4,37 (d, 2H, J 0,4 Hz), 3,89 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 1,86 (d, 3H, J 7,0 Hz). CLEM (pH 3) (M+H)⁺ 497,7, TR 1,32 minutos. CLEM (pH 10) (M+H)⁺ 497,6, TR 1,54 minutos.

Ejemplo 1030

1-[[2-(Difluorometoxi)fenil]metil]-2-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]sulfonilmetil]benzoimidazol-6-carbonitrilo

55 El *Ejemplo 210* (50 mg, 0,10 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se enfrió usando un baño de hielo. Se añadió mCPBA (18 mg, 0,10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con una solución acuosa de carbonato sódico, antes de secar sobre sulfato sódico y de evaporar al vacío. El residuo se disolvió en DCM (5 ml), se añadió un equivalente adicional de mCPBA (18 mg, 0,10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con una solución acuosa de carbonato sódico antes de secar sobre sulfato sódico y de evaporar al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 1-15 % de MeOH en DCM) para dar el *compuesto del título* (10 mg, 19 %) en forma de un polvo de color blanco. CLEM (EN⁺) 537 (M+H)⁺, TR 2,10 minutos.

Ejemplo 1031

4-Metil-1-[5-(2-metil-1-[2-metil-5-(trifluorometil)tiazol-4-il]metil)-benzoimidazol-6-il]pirimidin-2-il]piperidin-4-carboxilato de etilo

5 Al *Intermedio 91* (250 mg, 0,64 mmol) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (47,1 mg, 0,063 mmol) en un vial de microondas y la mezcla de reacción se desgasificó en tres ciclos de vacío y nitrógeno. A los materiales de reacción secos se añadieron carbonato potásico (0,63 ml, solución 2 M, 1,26 mmol) y el *Intermedio 89* (269 mg, 0,68 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (4 ml). La mezcla de reacción se desgasificó en tres ciclos de vacío y nitrógeno y se calentó en irradiación de microondas a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dejó reposar durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua (5 ml) y diclorometano (5 ml) y se filtró a través de un cartucho de separación de fases, después la capa orgánica se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice. La elusión en gradiente con 50 % de acetato de etilo/isohehexano a 100 % de acetato de etilo proporcionó el *compuesto del título* (154 mg, 43 %). CLEM (pH 3): MH⁺ *m/z* 560, TR 2,51 minutos (100%). CLEM (pH 10): MH⁺ *m/z* 560, TR 2,84 minutos (98%).

Ejemplo 1032

20 [5-(1-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilbenzoimidazol-6-il]pirimidin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo

El *compuesto del título* se sintetizó a partir del *Intermedio 47* y el *Intermedio 89* mediante el método descrito para el *Ejemplo 1031*. CLEM (pH 3): MH⁺ *m/z* 537, TR 2,39 minutos (100%). CLEM (pH 10): MH⁺ *m/z* no se observó masa iónica, TR 2,77 minutos (98%).

Ejemplo 1033

30 1-[5-(1-[2-cloro-6-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilbenzoimidazol-6-il]pirimidin-2-il]-4-metilpiperidin-4-carboxilato de etilo

El *compuesto del título* se sintetizó a partir del *Intermedio 89* y el *Intermedio 90* mediante el método descrito para el *Ejemplo 1031*. CLEM (pH 3): MH⁺ *m/z* 571, TR 2,34 minutos (93%). CLEM (pH 10): MH⁺ *m/z* 571, TR 2,57 minutos (93%).

Ejemplo 1034

2-Metil-4-[2-(2-metil-6-[2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]pirimidin-5-il]-benzoimidazol-1-il]metil]-5-(trifluorometil)tiazol

40 Al *Intermedio 117* (105 mg, 0,37 mmol) se añadieron [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (11,6 mg, 0,016 mmol) y el *Intermedio 91* (118,0 mg, 0,30 mmol). Los sólidos se cerraron herméticamente en un vial de microondas y se desgasificó en tres ciclos de vacío y nitrógeno. A esto se le añadió 1,2-dimetoxietano (3 ml) y la mezcla se desgasificó en tres ciclos de vacío y nitrógeno. A esto se le añadió una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,3 ml, 0,6 mmol), y la mezcla de reacción se desgasificó en tres ciclos de vacío y nitrógeno antes de calentar durante 3 h a 100 °C. La mezcla de reacción se repartió entre agua (5 ml) y diclorometano (5 ml), la capa orgánica se filtró a través de un cartucho de separación de fases y el disolvente se retiró al vacío. El material de reacción en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto del título* (10 mg). δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,72 (s, 2H), 8,46 (s, 4,06H, formiato), 7,67 (d, *J* 1,2 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* 8,3, 1,6 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,59 (s, *J* 0,4 Hz, 0,17H), 3,89-3,95 (m, 4H), 3,19-3,24 (m, 4H), 2,91 (m, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). CLEM (pH 3): MH⁺ *m/z* 553, TR 2,14 minutos (100%). CLEM (pH 10): MH⁺ *m/z* 553, TR 1,90 minutos (100%).

Ejemplo 1035

55 1-[2-Cloro-6-(difluorometoxi)fenil]metil]-2-metil-6-[2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]pirimidin-5-il]benzoimidazol

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 117* y el *Intermedio 90* mediante el método descrito para el *Ejemplo 1034*. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,58 (s, 2H), 8,39 (s, formiato, 0,55H), 7,57 (d, *J* 8,3 Hz, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,30 (t, *J* 72,3 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* 6,5, 2,4 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,88-3,94 (m, 4H), 3,19-3,24 (m, 4H), 2,91 (s, 3H), 2,59 (s, 3H). CLEM (pH 3): MH⁺ *m/z* 564, TR 1,90 minutos (100%). CLEM (pH 10): MH⁺ *m/z* 564, TR 2,11 minutos (100%).

Ejemplo 1036

65 1-[2-Cloro-5-(difluorometoxi)fenil]metil]-2-metil-6-[2-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]pirimidin-5-il]benzoimidazol

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 117* y el *Intermedio 49* mediante el método descrito para el

Ejemplo 1034. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,75 (s, 2H), 8,53 (s, formiato, 0,09H), 7,78 (s, 1H), 7,62-7,68 (m, 2H), 7,49 (dd, J 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,19 (dd, J 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,10 (t, J 73,5 Hz, 1H), 6,29 (d, J 2,6 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,88-3,94 (m, 4H), 3,17-3,24 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,48 (s, 3H). CLEM (pH 3): MH^+ m/z 564, TR 2,01 minutos (100%). CLEM (pH 10): TR 2,24 minutos (100%).

5

Ejemplo 1037

4-(1-{6-[5-Cloro-6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-2-metilbenzoimidazol-1-il}etil)-2-metiltiazol

10 Se hizo reaccionar 4-bromo-2-fluoronitrobenzoceno con ácido [5-cloro-6-(piperazin-1-il)-piridin-3-il]borónico de acuerdo con el *Método L*. El material resultante se disolvió en DMF y se trató con 1-(2-metiltiazol-4-il)etanamina (1,2 equivalentes) y carbonato potásico (1,5 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C hasta que la CLEM confirmó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano.

15 Las capas orgánicas se secaron con sulfato sódico y se filtraron, y los volátiles se retiraron al vacío. El material resultante se disolvió en etanol y se trató con cinc (5 equivalentes) y cloruro de amonio (10 equivalentes). La mezcla se agitó a temperatura ambiente o 60 °C hasta que la CLEM confirmó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se filtró a través de celite. La fase orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se disolvió en ácido acético glacial y se calentó a 100 °C hasta que la CLEM confirmó que la reacción estaba completa. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa dirigida a masas, para dar el *compuesto del título* (19 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,47 (d, J 2,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J 2,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J 0,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J 1,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J 8,3, 1,6 Hz, 1H), 5,98 (c, J 6,8 Hz, 1H), 3,18-3,25 (m, 4H), 2,83-2,90 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,96 (d, J 7,2 Hz, 3H). CLEM (pH 10): MH^+ m/z 454, TR 1,80 minutos (100%). CLEM (pH 3): MH^+ m/z 454, TR 1,07 minutos (100%).

25

Ejemplo 1038

6-Cloro-5-{2-(metoximetil)-6-(6-metoxipiridin-3-il)benzoimidazol-1-il}metil}-imidazo[2,1-*b*]tiazol

30 Puede sintetizarse a partir del *Intermedio 32* y (6-cloroimidazo[2,1-*b*]tiazol-5-il)metanamina de acuerdo con el método descrito para el *Intermedio 33*, seguido de reacción con ácido 2-metoxiacético de acuerdo con el *Método J*, para dar el *compuesto del título*. CLEM (pH 3): MH^+ m/z 440,6, TR 1,94 minutos (100%). CLEM (pH 10): MH^+ m/z 440,6, TR 2,00 minutos (100%).

Ejemplo 1039

1-(1-Bencilpirrolidin-3-il)-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-metilbenzoimidazol

40 El *compuesto del título* se sintetizó por el procedimiento descrito para el *Ejemplo 1037* utilizando ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico y 1-bencilpirrolidin-3-amina. CLEM (pH 3): MH^+ m/z 400, TR 1,25 minutos (100%). CLEM (pH 10): MH^+ m/z 400, TR 2,58 minutos (100%).

Ejemplo 1040

45 {6-Bromo-1-[(2,5-dimetilfenil)metil]benzoimidazol-2-il}(piridin-4-il)metanol

Se añadió gota a gota diisopropilamina de litio (10 ml, 7,77 mmol) a una solución agitada del *Intermedio 118* (2,00 g, 6,37 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h antes de la adición gota a gota de 4-piridina carboxaldehído (1,3 ml, 1,46 g, 13,61 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos antes de inactivar con salmuera (20 ml) y de calentar a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (4 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron, y el disolvente se retiró al vacío. El aceite de color pardo oscuro resultante se trituró con isohexano/acetato de etilo para producir un sólido, que se filtró a presión reducida y se lavó con isohexano, para proporcionar el *compuesto del título* (1,61 g, 60 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM (pH 3): MH^+ m/z 424, TR 1,82 minutos (93%). CLEM (pH 10): MH^+ m/z 424, TR 2,32 minutos (92%).

55

Ejemplos 1041 y 1042

60 (*R*)- y (*S*)-{1-[(2,5-Dimetilfenil)metil]-6-(1-metilpirazol-4-il)benzoimidazol-2-il}(piridin-4-il)metanol

Al *Ejemplo 1040* (1,71 g, 3,73 mmol) en 1,2-dimetoxietano (100 ml) se añadió agua (10 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó en tres ciclos de vacío y nitrógeno. Se añadió éster de 1-metilpirazol-4-ilboronato (1,26 g, 6,06 mmol) y la mezcla se desgasificó. Se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (480 mg, 0,42 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (4,1 ml, 8,2 mmol) y la mezcla se desgasificó. La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h antes de enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua

65

(100 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó de nuevo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (20 % de acetato de etilo/isohehexano a 100 % de acetato de etilo, 100 % de diclorometano a 20 % de etanol/diclorometano), para proporcionar una mezcla racémica. Una porción se purificó por HPLC preparativa quiral para proporcionar los enantiómeros separados del *compuesto del título* en forma de sólidos de color blanquecino.

Enantiómero A: CLEM (pH 3): MH⁺ *m/z* 424, TR 1,40 minutos (94%). CLEM (pH 10): MH⁺ *m/z* 424, TR 1,84 minutos (100%).

Enantiómero B: CLEM (pH 3): MH⁺ *m/z* 424, TR 1,39 minutos (100%). CLEM (pH 10): MH⁺ *m/z* 424, TR 1,84 minutos (94%).

Ejemplo 1043

1-[(2,5-Dimetilfenil)metil]-2-[(hidroxi)(piridin-4-il)metil]benzoimidazol-6-carbonitrilo

El *compuesto del título* puede prepararse a partir del *Intermedio 95* por el procedimiento descrito para el *Ejemplo 1040*. δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 8,41 (d, 2H, *J* 6,1 Hz), 7,85-7,91 (m, 1H), 7,61 (d, 1H, *J* 9,9 Hz) 7,30 (d, 2H, *J* 5,8 Hz), 6,98 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,62 (c, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,91 (s, 3H). QC CLEM *m/z* 370, TR 1,39 minutos.

Ejemplo 1044

1-[(1*R*)-1-Feniletíl]-2-(piridin-4-ilmetoximetil)benzoimidazol

Al *Intermedio 119* (100 mg, 0,40 mmol) y bromuro de 4-(bromometil)piridina hidrógeno (96 mg, 0,38 mmol) disuelto en DMF (1,5 ml) se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 46 mg, 1,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y la mezcla se repartió entre una solución acuosa de bicarbonato sódico (20 ml) y diclorometano (20 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron a presión reducida, después el disolvente se retiró al vacío. El aceite de color pardo oscuro resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice NH (100 % de isohehexano a 100 % de acetato de etilo) para proporcionar el *compuesto del título* (52 mg, 51 %) en forma de una goma de color pajizo. CLEM (pH 3): MH⁺ *m/z* 344, TR 1,17 minutos (100%). CLEM (pH 10): MH⁺ *m/z* 344, TR 2,08 minutos (100%).

Ejemplo 1045

1-[(1*S*)-1-Feniletíl]-2-(piridin-4-ilmetoximetil)benzoimidazol

Se preparó por un procedimiento análogo al descrito para el *Ejemplo 1044* partiendo de (S)-1-feniletilamina. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el *compuesto del título* (159 mg, 28 %) en forma de una goma incolora. CLEM (pH 3): MH⁺ *m/z* 344, TR 1,22 minutos (100%). CLEM (pH10): MH⁺ *m/z* 344, TR 2,08 minutos (100%).

Ejemplo 1046

6-Bromo-1-[1-(2-fluorofenil)etil]-2-metilbenzoimidazol

El *compuesto del título* se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el *Ejemplo 1037*, omitiendo la etapa de acoplamiento de Suzuki y partiendo de 1-(2-fluorofenil)etilamina. La etapa de ciclación de ácido acético requirió calentamiento posterior a 100 °C en tolueno con pTSA (1,0 equivalente). Tras la retirada del disolvente, la sal tosilato se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (d₆-DMSO) 7,94 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, *J* 8,6 Hz), 7,62 (d, 1H, *J* 8,6 Hz), 7,53-7,47 (m, 3H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,11 (d, 2H, *J* 7,8 Hz), 6,39 (c, 1H, *J* 7,1 Hz), 2,83 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,02 (d, 3H, *J* 7,1 Hz). CLEM (pH10), MH⁺ (333/335), TR 2,31 minutos.

Ejemplo 1047

4-([6-[6-(Dimetilamino)piridin-3-il]-1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]benzoimidazol-2-il]metoxi)benzamida

Se preparó en dos etapas a partir del *Intermedio 120* por el *Método B* usando 3-(clorometil)-5-metilisoxazol, seguido de acoplamiento de Suzuki con ácido 2-(dimetilamino)piridin-5-il-borónico de acuerdo con el *Método L*, y purificación posterior por HPLC dirigida a masas, para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido de color rosa pálido. CLEM (pH 10), MH⁺ *m/z* 483, TR 2,14 minutos.

Ejemplo 1048

(Ciclobutil)(4-{1-[2-(difluorometoxi)bencil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il}-piperidin-1-il)metanona

- 5 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 122* y ácido ciclobutanocarboxílico de acuerdo con el *Método G*. QC CLEM *m/z* 545, TR 1,52 minutos.

Ejemplo 1049

10 1-(4-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il}piperidin-1-il)-2-metilpropan-1-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 122* y ácido 2-metilpropanoico de acuerdo con el *Método G*. QC CLEM *m/z* 442, TR 1,45 minutos.

Ejemplo 1050

1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-6-[1-(etilsulfonyl)piperidin-4-il]-2-metil-1H-benzoimidazol

- 20 El *compuesto del título* se preparó usando un método análogo al usado para preparar el *Ejemplo 533*, usando el *Intermedio 122* y cloruro de etanosulfonylo. QC CLEM *m/z* 464, TR 1,46 minutos.

Ejemplo 1051

25 Ácido (2S,3S,4S,5R,6S)-6-{[5-(1-[2-(difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilbenzoimidazol-6-il]piridin-2-il]oxi}-3,4,5-trihidroxitetrahidropiran-2-carboxílico

- A una solución agitada del *Intermedio 123* (43 mg, 0,062 mmol) en acetona (2 ml) se añadieron una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (0,5 ml) y agua (0,75 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, tiempo después del cual la mezcla de reacción se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa y se criodeseccó en acetonitrilo/agua, para dar el *compuesto del título* (23 mg, 68 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (CD₃OD) 8,24 (d, 1H, *J* 2,3 Hz), 7,86 (dd, 1H, *J* 8,6, 2,5 Hz), 7,57 (d, 1H, *J* 8,4 Hz), 7,47 (d, 1H, *J* 1,2 Hz), 7,40 (dd, 1H, *J* 8,4, 1,6 Hz), 7,24-7,31 (m, 1H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,07 (td, 1H, *J* 7,5, 1,0 Hz), 6,88 (d, 1H, *J* 8,7 Hz), 6,86 (t, 1H, *J* 73,6 Hz), 6,84 (dd, 1H, *J* 7,9, 1,4 Hz), 5,66-5,71 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,79-3,85 (m, 1H), 3,42-3,50 (m, 3H), 2,52 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 558 (M+H)⁺, TR 0,82 minutos.

Ejemplo 1052

4-(5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il}-4-metilpirimidin-2-il)piperazin-2-ona

- 40 A una solución agitada del *Intermedio 69* (200 mg, 0,50 mmol) y el *Intermedio 124* (179 mg, 1,25 mmol) en etanol se añadió etóxido sódico (68 mg, 1,25 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 48 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se repartió entre DCM (25 ml) y agua (25 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con 10 % de MeOH/DCM (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fase y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 2,5-5 % de MeOH en DCM) y se criodeseccó en acetonitrilo/agua, para dar el *compuesto del título* (67 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (DMSO-d₆) 8,13 (s, 1H), 8,03-8,06 (m, 1H), 7,54 (d, 1H, *J* 8,3 Hz), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,26 (t, 1H, *J* 73,9 Hz), 7,18 (dd, 1H, *J* 8,0, 0,6 Hz), 7,04-7,13 (m, 2H), 6,79 (dd, 1H, *J* 7,7, 1,3 Hz), 5,43 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,86 (t, 2H, *J* 5,2 Hz), 3,18-3,24 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). CLEM (EN⁺) 479 (M+H)⁺, TR 1,82 minutos.

Ejemplo 1053

1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-(dimetilamino)-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo

- 55 El *Intermedio 40* (200 mg, 0,69 mmol) se disolvió en DCM (7 ml), después se añadieron secuencialmente base de Hünig (0,13 ml, 0,76 mmol) y cloruro de (diclorometileno)dimetilamonio (112 mg, 0,69 mmol). Después la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de N₂ durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (10 ml) y una solución acuosa al 10 % de NaHCO₃ (10 ml). La capa orgánica se separó y se secó con Na₂SO₄, después el disolvente se retiró a presión reducida. El aceite resultante se purificó usando cromatografía de gel de sílice para proporcionar el *compuesto del título* (61 mg, 26 %). CLEM (pH 10) 344 (M+H)⁺, TR 2,34 minutos.

Ejemplo 1054

1-(2,5-Diclorobencil)-2-[(4-oxociclohexil)metil]-1H-benzoimidazol-6-carbonitrilo

- 65 El *Intermedio 42* (1 g, 3,4 mmol) se combinó con ácido 2-(4-oxociclohexil)acético (1,06 g, 6,8 mmol) de acuerdo con

el *Método J* para producir el *compuesto del título* (142 mg, 10 %). CLEM (pH 10) 412 (M+H)⁺, TR 2,23 minutos.

Ejemplo 1055

5 1-{3-[(6-Bromo-1-{1-[2-(difluorometoxi)fenil]etil}-1H-benzoimidazol-2-il)-metoxi]fenil}pirrolidin-2-ona (Isómero B)

Se hizo reaccionar ácido 2-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenoxi]acético (0,36 g, 1,54 mmol) con el *Intermedio 131* de acuerdo con el *Método J* para proporcionar el *compuesto del título* (0,19 g, 24 %) en forma de un sólido pálido. CLEM (pH 10) 557 (M+H)⁺, TR 2,66 minutos.

10

Ejemplo 1056

1-{3-[(1-{1-[2-(Difluorometoxi)fenil]etil}-6-(6-oxopiridin-3-il)benzoimidazol-2-il)metoxi]fenil}pirrolidin-2-ona (Isómero B)

15 El *Ejemplo 1055* se acopló con ácido 2-metoxipiridin-5-ilborónico (0,14 g, 0,91 mmol) de acuerdo con el *Método L*. Después, el material resultante se desmetiló de acuerdo con el *Método M* para proporcionar el *compuesto del título* (37 mg, 16 %). CLEM (pH 10) 572 (M+H)⁺, TR 1,93 minutos.

20

Ejemplo 1057

1-{3-[(6-Bromo-1-{1-[2-(difluorometoxi)fenil]etil}-1H-benzoimidazol-2-il)-metoxi]fenil}pirrolidin-2-ona (Isómero A)

Se hizo reaccionar ácido 2-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenoxi]acético (0,36 g, 1,54 mmol) con el *Intermedio 132* de acuerdo con el *Método J* para proporcionar el *compuesto del título* (0,45 g, 58 %) en forma de un sólido pálido. CLEM (pH 10) 557 (M+H)⁺, TR 2,67 minutos.

25

Ejemplo 1058

6-Bromo-1-((1R o 1S)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]etil)-2-metilbenzoimidazol (Isómero B)

30

Se preparó a partir del *Intermedio 130* y 4-bromo-2-fluoronitrobenzoceno de acuerdo con el *Método K* para proporcionar el *compuesto del título* (101 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 7,88 (1H, dd, *J* 7,7, 1,4 Hz), 7,50-7,45 (1H, m), 7,45-7,37 (2H, m), 7,28 (1H, d, *J* 1,8 Hz), 7,19 (1H, dd, *J* 8,5, 1,8 Hz), 7,15 (1H, d a, *J* 8,0 Hz), 7,12 (1H, t, *J* 73,8 Hz), 5,98 (1H, c, *J* 7,2 Hz), 2,58 (3H, s), 1,88 (3H, d, *J* 7,2 Hz). CLEM (pH 3): MH⁺ *m/z* 212, TR 1,79 minutos (100%). CLEM (pH 10): MH⁺ *m/z* 214, TR 2,33 minutos (100%).

35

Ejemplo 1059

4-[5-(5-Cloro-1-{2-(difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilbenzoimidazol-6-il-pirimidin-2-il)piperazin-2-ona

40

El *compuesto del título* puede prepararse a partir del *Intermedio 134* y piperazin-2-ona de acuerdo con el *Método S*. CLEM (pH=10): *m/z* 499,2 ³⁵Cl (M+H)⁺, 502,2 ³⁷Cl (M+H)⁺, TR 1,30 minutos.

Ejemplo 1060

45

2-[5-(1-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-5-fluoro-2-metilbenzoimidazol-6-il)-pirimidin-2-il]propan-2-ol

Una mezcla del *Intermedio 50* (0,5 g, 1,543 mmol), 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (0,57 g, 2,16 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (32 mg, 0,039 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (3 ml) en 1,4-dioxano (12 ml) se desgasificó y se agitó a 110 °C. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/salmuera, y la capa orgánica se secó (MgSO₄). El disolvente se evaporó y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:hexanos, 3:2 a 2:1). El material resultante se cristalizó en éter dietílico/hexanos, se filtró, se lavó con éter dietílico/hexanos y se secó, para dar el *compuesto del título* (0,32 g, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 8,97 (d, *J* 1,6 Hz, 2H), 7,81 (d, *J* 6,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* 11,4 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,33 (t, *J* 72, 76 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 5,56 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,54 (s, 6H). CLEM (pH 10) MH⁺ 443, TR 2,09 minutos.

55

Ejemplo 1061

60 4-[5-(1-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-5-fluoro-2-metilbenzoimidazol-6-il)-piridin-2-il]-1-metilpiperidin-4-ol

Se añadió TBAF en THF (1 M, 0,82 ml) a una solución del *Intermedio 138* (60 %, 128 mg, 0,14 mmol) en THF (1 ml) y se agitó a 20 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc (5 ml) y se lavó con agua (3 x 2 ml) y salmuera (2 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa (*Método D*) para proporcionar el *compuesto del título* (16 mg, 25 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,62 (s, 1H), 7,88 (dt, *J* 8,2,

65

1,9 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* 10,9 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* 8,2 Hz, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,17 (dd, *J* 15,2, 7,2 Hz, 2H), 7,10 (t, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,81-6,48 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,23 (s, 1H), 2,82 (d, *J* 11,0 Hz, 2H), 2,61-2,51 (m, 5H), 2,39 (s, 3H), 2,14 (td, *J* 13,0, 4,4 Hz, 2H), 1,68 (d, *J* 11,6 Hz, 2H). Método de CLEM D: MH⁺ *m/z* 497,1, TR 1,41 minutos (100%).

5 Ejemplo 1062

4-[5-(1-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-5-fluoro-2-metilbenzoimidazol-6-il]-pirimidin-2-il]-1-metilpiperidin-4-ol

El *Intermedio 141* (232 mg, 0,59 mmol) y el *Intermedio 50* (150 mg, 0,39 mmol) se agitaron en 1,4-dioxano (3 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,61 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, después se añadió Pd(dppf)Cl₂ complejo con DCM (0,02 g, 0,02 mmol). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió TBAF en THF (1 M, 2,34 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 19 h. La mezcla se diluyó con agua (1 ml) y se extrajo en EtOAc (3 x 10 ml), después se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó en un Biotage isolera 4 usando una columna SNAP HP de 10 g, eluyendo con 0-10 % de amoniaco metanólico 7 N en DCM. El material resultante se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (método D) para proporcionar el *compuesto del título* (28,7 mg, 14,8 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (250 MHz, CDCl₃) 8,85 (d, *J* 1,6 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* 10,8 Hz, 1H), 7,41-7,29 (m, 1H), 7,23-7,06 (m, 3H), 6,65 (t, *J* 73,2 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* 5,5 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,51 (s, 1H), 2,83 (d, *J* 10,3 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,60-2,42 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 1,67 (d, *J* 11,6 Hz, 2H). Método de CLEM D: MH⁺ *m/z* 498,1, TR 1,38 minutos (100%).

Ejemplo 1063

3-[5-(1-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-5-fluoro-2-metilbenzoimidazol-6-il]-pirimidin-2-il]oxetan-3-ol

El *Intermedio 142* (146 mg, 0,63 mmol) y el *Intermedio 143* (385 mg, 0,76 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano anhidro (8 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,96 ml). La mezcla se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió complejo de Pd(dppf)Cl₂ con DCM (23 mg, 0,032 mmol). La mezcla se calentó a 105 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió acetato de etilo (10 ml) y la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, lavando con EtOAc (30 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico y se filtró, después el disolvente se retiró al vacío. El aceite de color pardo en bruto resultante se purificó usando HPLC preparativa (método C) para proporcionar el *compuesto del título* (39 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 9,05 (d, *J* 1,5 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* 6,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* 11,3 Hz, 1H), 7,38 (td, *J* 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* 73,8 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* 8,1 Hz, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 6,81 (d, *J* 6,7 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 5,02 (d, *J* 6,6 Hz, 2H), 4,71 (d, *J* 6,5 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H). Método de CLEM D: MH⁺ *m/z* 457,1, TR 1,99 minutos (100%).

Ejemplo 1064

1-[5-(1-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-5-fluoro-2-metilbenzoimidazol-6-il]-pirimidin-2-il]ciclobutanol

El *Intermedio 142* (150 mg, 0,655 mmol) y el *Intermedio 144* (598 mg, 1,18 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano anhidro (8 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (1,0 ml). La mezcla se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió complejo de Pd(dppf)Cl₂ con DCM (24 mg, 0,033 mmol). La mezcla se calentó a 105 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió acetato de etilo (10 ml) y la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, lavando con EtOAc (30 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico y se filtró, después el disolvente se retiró al vacío. El aceite de color pardo oscuro en bruto resultante se purificó usando un Biotage Isolera 4, eluyendo con 5 % a 10 % de MeOH en DCM. El material resultante se purificó usando HPLC preparativa (método D) para proporcionar el *compuesto del título* (27,8 mg, 9 %) en forma de un sólido cristalino de color blanco. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,89 (s, 2H), 7,59 (d, *J* 10,8 Hz, 1H), 7,41-7,32 (m, 1H), 7,22 (d, *J* 8,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* 6,3 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,67 (t, *J* 73,2 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,03 (s, 1H), 2,76-2,66 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,55 (c, *J* 9,9 Hz, 2H), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,07 (ddt, *J* 15,7, 10,4, 4,8 Hz, 1H). Método de CLEM D: MH⁺ *m/z* 456,1, TR 2,54 minutos (100%).

Ejemplo 1065

2-[5-(1-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-5-fluoro-2-metilbenzoimidazol-6-il]-piridin-2-il]propan-2-ol

A una solución en agitación del *Intermedio 148* (161 mg, 0,31 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió TBAF en THF (1 M, 1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El aceite incoloro resultante (138 mg) se purificó por HPLC preparativa (método C) para proporcionar el *compuesto del título* (45 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,61 (s, 1H), 7,88 (dt, *J* 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* 10,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* 8,2 Hz, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,11 (t, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,68-6,65 (m, 1H), 6,65 (t, *J* 73,2 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,62 (s,

3H), 1,58 (s, 6H). Método de CLEM D: MH⁺ *m/z* 442, TR 1,98 minutos (98%).

Ejemplo 1066

5 3-[5-(1-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-5-fluoro-2-metilbenzoimidazol-6-il)pirimidin-2-il]-3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

10 El *Intermedio 151* (570 mg, 1,27 mmol) y el *Intermedio 50* (94 %, 420 mg, 1,03 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (20 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (1,7 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió complejo de Pd(dppf)Cl₂ con DCM (45 mg, 0,055 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 17 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se filtró a través de sulfato sódico y se concentró al vacío. El aceite oscuro resultante (810 mg) se cargó sobre un cartucho de sílice KP de 25 g y se eluyó en un Biotage Isolera 4, en un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (269 mg, 44,4 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,91 (s, 2H), 7,59 (d, *J* 10,7 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* 7,8 Hz, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 7,13 (t, *J* 7,5 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 15 6,65 (t, *J* 73,2 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,25 (s, 1H), 4,41 (d, *J* 8,4 Hz, 2H), 4,25 (d, *J* 8,9 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). Método de CLEM D: MH⁺ *m/z* 556, TR 2,92 minutos (94%).

Ejemplo 1067

20 Sal de ácido fórmico de 3-[5-(1-{[2-(difluorometoxi)fenil]metil}-5-fluoro-2-metilbenzoimidazol-6-il)-pirimidin-2-il]azetidín-3-ol

25 Una solución del *Ejemplo 1066* (240 mg, 0,43 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (2 ml). La goma pegajosa resultante se puso en un baño de ultrasonidos durante 15 minutos, después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión fina resultante se concentró al vacío y el residuo se trituró en 1:1 de acetato de etilo en heptanos. El sólido resultante se retiró por filtración y se secó en un horno de vacío. El sólido de color blanquecino en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa (método A) para proporcionar el *compuesto del título* (30 mg, 13 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (500 MHz, CD₃OD) 9,06 (d, *J* 1,5 Hz, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,61 (d, *J* 6,5 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* 11,0 Hz, 1H), 7,38 (td, *J* 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* 7,8 Hz, 1H), 7,17 (td, *J* 7,6, 0,9 Hz, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,97 (t, *J* 73,6 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,63 30 (d, *J* 11,8 Hz, 2H), 4,32 (d, *J* 11,7 Hz, 2H), 2,62 (s, 3H). Método de CLEM D: MH⁺ *m/z* 456, TR 1,26 minutos (95%).

Ejemplo 1068

35 4-[5-(1-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-5-fluoro-2-metilbenzoimidazol-6-il)-pirimidin-2-il]tetrahidropiran-4-ol

40 El *Intermedio 154* (57 mg, 0,15 mmol) y el *Intermedio 50* (52 mg, 0,14 mmol) se disolvieron en una mezcla de una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,23 ml) y 1,4-dioxano (1 ml). La solución se desgasificó durante 10 minutos en una corriente de nitrógeno, después se añadió PdCl₂(dppf) complejo con DCM (12 mg, 15 μmol). La mezcla de reacción se calentó en irradiación de microondas a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con TBAF (1 M, 0,9 ml) durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se inyectó en un Biotage isolera 4 (Snap HP-sil 10 g), eluyendo con 40-100 % de EtOAc en heptanos. El residuo se purificó por HPLC preparativa (método A) para proporcionar el *compuesto del título* (18,6 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,87 (d, *J* 1,2 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* 10,7 Hz, 1H), 7,38-7,31 45 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* 10,6, 7,3 Hz, 2H), 7,12 (t, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,68 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,02-3,92 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,44 (td, *J* 12,8, 6,1 Hz, 2H), 1,57 (d, *J* 11,9 Hz, 2H). Método de CLEM D: MH⁺ *m/z* 485, TR 2,22 minutos (95%).

Ejemplo 1069

50 2-[5-(1-{[2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenil]metil}-5-fluoro-2-metilbenzoimidazol-6-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol

55 El *Intermedio 156* (95%, 200 mg, 0,47 mmol), 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (137 mg, 0,52 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,71 ml) se disolvieron en 1,4-dioxano (10 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió complejo de Pd(dppf)Cl₂ con DCM (19 mg, 0,02 mmol). La mezcla se desgasificó adicionalmente con nitrógeno durante 5 minutos antes de calentarse a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (10 ml), después se filtró y se evaporó a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se repartió y se secó sobre sulfato de magnesio, después se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El material en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa (método C) y el material resultante se 60 recrystalizó en acetato de etilo/heptanos, para proporcionar el *compuesto del título* (107 mg, 49 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H 500 MHz, DMSO-d₆) 8,98 (s, 2H), 7,89 (d, *J* 6,8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* 11,2 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* 9,3 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,10 (t, *J* 72,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* 5,9, 2,9 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 5,13 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,54 (s, 6H). Método de CLEM D: MH⁺ *m/z* 461, TR 2,51 minutos (100%).

65

Ejemplo 1070

2-[5-(1-((1R o 1S)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]etil)-5-fluoro-2-metilbenzoimidazol-6-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (Isómero B)

5 Una solución de 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (88 mg, 0,33 mmol) y el *Intermedio 158* (124 mg, 0,38 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,45 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ complejo con DCM (12 mg, 0,015 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de sulfato sódico. El filtrado se concentró al vacío para dar un aceite oscuro que se cargó sobre un cartucho de sílice HP de 10 g y se eluyó usando Biotage Isolera 4 (del 0 % al 85 % de acetato de etilo en heptanos). El sólido incoloro en bruto resultante (66 mg) se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (método D) para proporcionar el *compuesto del título* (43 mg, 32 %) en forma de un sólido incoloro. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,73 (d, J 1,4 Hz, 2H), 7,73-7,67 (m, 1H), 7,54 (d, J 10,7 Hz, 1H), 7,47 (td, J 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,11 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J 6,5 Hz, 1H), 6,32 (dd, J 74,5, 72,3 Hz, 1H), 5,99 (c, J 7,2 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,01 (d, J 7,2 Hz, 3H), 1,67 (s, 6H). Método de CLEM D: MH⁺ m/z 457, TR 2,26 minutos (94%).

Ejemplo 1071

20 2-[5-(1-((1R o 1S)-1-[2-(Difluorometoxi)fenil]etil)-5-fluoro-2-metilbenzoimidazol-6-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (Isómero A)

25 Una solución de 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-il]propan-2-ol (143 mg, 0,54 mmol) y el *Intermedio 160* (180 mg, 0,45 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (0,7 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ complejo con DCM (20 mg, 0,024 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de sulfato sódico. El filtrado se concentró al vacío para dar un aceite oscuro (361 mg), que se cargó sobre un cartucho de sílice HP de 10 g y se eluyó usando Biotage Isolera 4 (del 0 % al 85 % de acetato de etilo en heptanos). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron al vacío. El sólido incoloro en bruto resultante (110 mg) se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (método D) para proporcionar el *compuesto del título* (71 mg, 34,5 %) en forma de un sólido incoloro. δ_H (500 MHz, CDCl₃) 8,70 (d, J 1,4 Hz, 2H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,50 (d, J 10,8 Hz, 1H), 7,45 (td, J 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,09 (d, J 8,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J 6,5 Hz, 1H), 6,29 (dd, J 74,6, 72,3 Hz, 1H), 5,96 (c, J 7,2 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,98 (d, J 7,2 Hz, 3H), 1,64 (s, 6H). Método de CLEM D: MH⁺ m/z 457, TR 2,25 minutos (100%).

Ejemplo 1072

3-[5-(1-[2-(Difluorometoxi)-5-fluorofenil]metil)-5-fluoro-2-metilbenzoimidazol-6-il]pirimidin-2-il]oxetan-3-ol

40 El *Intermedio 156* (200 mg, 0,5 mmol), el *Intermedio 161* (50%, 382 mg, 0,55 mmol) y una solución 2 M de carbonato sódico (0,74 ml) se disolvieron en 1,4-dioxano (10 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió complejo de Pd(dppf)Cl₂ con DCM (20 mg, 0,02 mmol). La mezcla se desgasificó adicionalmente con nitrógeno durante 5 minutos antes de calentarse a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (10 ml), después se filtró y se evaporó a presión reducida. El material en bruto se disolvió en acetato de etilo (10 ml), después se añadió TBAF (1,24 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida. El material en bruto resultante (100 mg) se purificó por HPLC preparativa (método C) para proporcionar el *compuesto del título* (46 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, DMSO-d₆) 9,04 (d, J 1,4 Hz, 2H), 7,89 (d, J 6,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J 11,3 Hz, 1H), 7,31 (t, J 9,3 Hz, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,08 (t, J 74 Hz, 1H), 6,84 (dd, J 6,0, 3,0 Hz, 1H), 6,38 (s a, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,00 (d, J 6,6 Hz, 2H), 4,70 (d, J 6,6 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H). Método A de CLEM: MH⁺ m/z 475, TR 3,21 minutos (99%).

Ejemplo 1073

5-(1-[2-(Difluorometoxi)fenil]metil)-2-metilbenzoimidazol-6-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-ona

55 Se preparó por el método descrito anteriormente como el *Ejemplo 472: Preparación alternativa*. El *compuesto del título* (56 mg, 18 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,02 (d, 1H, J 2,3 Hz), 7,89 (dd, 1H, J 2,7, 9,6 Hz), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,40-7,25 (m, 3H), 7,36 (t, 1H, J_{H-F} 73,9 Hz), 7,17-7,12 (m, 1H), 6,69 (dd, 1H, J 1,4, 7,7 Hz), 6,58 (d, 1H, J 9,6 Hz), 5,52 (s, 2H), 4,90 (c, 2H, J_{H-F} 9,2 Hz), 2,48 (s, 3H). CLEM (pH 10): MH⁺ (464), TR 2,05 minutos, 98% pureza según UV.

Ejemplo 10741- $\{$ [2-(Difluorometoxi)fenil]metil $\}$ -2-metil-6-[4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}benzoimidazol

5 El *Ejemplo 490* y tosilato de 2,2-difluoroetilo (125 mg, 0,53 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (2 ml) y se calentó en irradiación de microondas a 210 °C (presión de 18 bar) durante 30 minutos. La mezcla se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de 0 a 5 % de metanol en diclorometano), después HPLC preparativa, para dar el *compuesto del título* (63 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco después de criodesecar. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8,42 (d, 1H, J 2,3 Hz), 7,82 (dd, 1H, J 2,5, 8,9 Hz), 7,64 (d, 1H, J 1,3 Hz), 7,59 (d, 1H, J 8,3 Hz), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,35 (t, 1H, $J_{\text{H-F}}$ 73,8 Hz), 7,26 (d, 1H, J 8,3 Hz), 7,18-7,14 (m, 2H), 6,91 (d, 1H, J 8,9 Hz), 6,78 (dd, 1H, J 1,3, 8,3 Hz), 6,19 (tt, 1H, J 4,3, 55,7 Hz), 3,55-3,51 (m, 4H), 2,79 (dt, 2H, J 4,3, 15,7 Hz), 2,65-2,60 (m, 4H), 2,48 (s, 3H). CLEM (pH 10): MH^+ (514,8), TR 2,42 minutos, 96% pureza según UV.

Ejemplo 10751-[1- $\{$ [2-(Difluorometoxi)fenil]metil $\}$ -6-(6-metoxipiridin-3-il)benzoimidazol-2-il]-2,2,2-trifluoroetanol

15 El *Intermedio 162* (1,00 g, 2,44 mmol) se disolvió en THF seco (30 ml) y se añadió trifluorometil trimetilsilano (416 mg, 2,93 mmol), seguido de fluoruro de cesio (445 mg, 2,93 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. Un cuarto del material resultante se disolvió en metanol (20 ml) y se añadió una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (20 ml). Después de agitar durante 1 h, la mezcla se extrajo en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente del 0 al 6 % de metanol en diclorometano) para dar el *compuesto del título* (300 mg, 26 %) en forma de un sólido de color púrpura pálido. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8,43 (d, 1H, J 2,2 Hz), 7,97 (dd, 1H, J 8,6, 2,6 Hz), 7,82 (d, 1H, J 8,4 Hz), 7,60 (m, 2H), 7,34 (m, 4H), 7,10 (m, 1H), 6,89 (d, 1H, J 8,6 Hz), 6,62 (m, 1H), 5,73 (s, 2H), 5,64 (m, 1H), 3,87 (s, 3H). CLEM (pH 10): MH^+ (480,6), TR 2,47 minutos, 98% pureza según UV.

Ejemplo 10761-[1- $\{$ [2-(Difluorometoxi)fenil]metil $\}$ -6-(6-metoxipiridin-3-il)benzoimidazol-2-il]-2-metilpropan-1-ol

30 El *Intermedio 162* (112 mg, 0,27 mmol) se disolvió en THF seco, se enfrió a -15 °C con un baño de hielo/ CaCl_2 y se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2 M en éter dietílico, 160 μl , 0,32 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa dio el *compuesto del título* (14 mg, 11 %) en forma de un sólido de color blanco. δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 8,43 (dd, 1H, J 2,5, 0,5 Hz), 7,97 (dd, 1H, J 8,6, 2,6 Hz), 7,73 (d, 1H, J 8,4 Hz), 7,63 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H, J 8,4, 1,7 Hz), 7,32 (m, 4H), 7,10 (m, 1H), 6,88 (dd, 1H, J 8,6, 0,5 Hz), 6,55 (dd, 1H, J 7,8, 1,1 Hz), 5,71 (m, 3H), 4,38 (dd, 1H, J 8,6, 6,0 Hz), 3,87 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,01 (d, 3H, J 6,6 Hz), 0,70 (d, 3H, J 6,7 Hz). CLEM (pH 10): MH^+ (454,7), TR 2,48 minutos, 95% pureza según UV.

Ejemplo 10771- $\{$ [2-(Difluorometoxi)fenil]metil $\}$ -6-[(6-metoxipiridin-2-il)metil]-2-metil benzoimidazol

45 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 165* y el ácido borónico adecuado de acuerdo con el *Método L*. QC CLEM m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR 1,56 minutos.

Ejemplo 10781- $\{$ [2-(Difluorometoxi)fenil]metil $\}$ -2-metil-6-[(2-metilpiridin-4-il)metil]-benzoimidazol

50 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 165* y el ácido borónico adecuado usando un método análogo al *Método L*. QC CLEM m/z 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR 1,41 minutos.

Ejemplo 10791-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-5-[(2-metilpiridin-4-il)metil]-1H-benzoimidazol

60 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 166* y el ácido borónico adecuado usando un método análogo al *Método L*. QC CLEM m/z 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$, TR 1,55 minutos.

Ejemplo 1080

1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-5-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-2-metil-1H-benzoimidazol

- 5 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 166* y el ácido borónico adecuado usando un método análogo al *Método L*. QC CLEM *m/z* 410 [M+H]⁺, TR 1,51 minutos.

Ejemplo 1081

10 1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-5-[[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]metil]-1H-benzoimidazol

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 166* y el ácido borónico adecuado usando un método análogo al *Método L*. QC CLEM *m/z* 465 [M+H]⁺, TR 1,53 minutos.

15 **Ejemplo 1082**

6-Bromo-1-(2,5-diclorobencil)-5-fluoro-2-(metoximetil)-1H-benzoimidazol

- 20 El *compuesto del título* se preparó usando un método análogo al *Método K*, partiendo de 1-bromo-2,5-difluoro-4-nitrobenceno y 2,5-diclorobencilamina, y efectuando la formación de benzoimidazol con ácido metoxiacético. CLEM (pH 10): *m/z* 419,5, TR 2,85 minutos.

Ejemplo 1083

25 5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-5-fluoro-2-(metoximetil)-1H-benzoimidazol-6-il}-piridin-2(1H)-ona

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 173* y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona de acuerdo con el *Método L*. CLEM (pH 10): *m/z* 430,6, TR 1,70 minutos.

30 **Ejemplo 1084**

5-[1-(2,5-Diclorobencil)-5-fluoro-2-(metoximetil)-1H-benzoimidazol-6-il]piridin-2(1H)-ona

- 35 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Ejemplo 1082* y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona de acuerdo con el *Método L*. CLEM (pH 10): *m/z* 432,6 [M+H]⁺, TR 1,88 minutos.

Ejemplo 1085

40 4-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il}piperidin-1-carboxilato de metilo

El *compuesto del título* se preparó usando un método análogo al usado para preparar el *Ejemplo 533* a partir del *Intermedio 122* y cloroformiato de metilo. QC CLEM *m/z* 430 [M+H]⁺, TR 1,46 minutos.

Ejemplo 1086

45

1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-6-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-benzoimidazol

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 165* y 1,2,3-triazol usando un método análogo al *Método B*. QC CLEM *m/z* 372 [M+H]⁺, TR 1,35 minutos.

50

Ejemplo 1087

N-[[1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-1H-benzoimidazol-6-il]metil]-N,2-dimetil-propanamida

- 55 El *compuesto del título* puede prepararse a partir del *Intermedio 165* por tratamiento con metilamina seguido de concentración al vacío y posterior acilación con ácido 2-metilpropanoico usando un método análogo al *Método G*. QC CLEM *m/z* 404 [M+H]⁺, TR 1,47 minutos.

Ejemplo 1088

60

1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-5-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzoimidazol

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 166* y 2-metilimidazol usando un método análogo al *Método B*. QC CLEM *m/z* 385 [M+H]⁺, TR 1,41 minutos.

65

Ejemplo 1089

1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-5-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1H-benzoimidazol

- 5 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 166* y 1,2,3-triazol usando un método análogo al *Método B*. QC CLEM *m/z* 372 [M+H]⁺, TR 1,39 minutos.

Ejemplo 1090

- 10 *N*-{[1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-1H-benzoimidazol-5-il]metil}-*N*-metil ciclopropanocarboxamida

El *compuesto del título* puede prepararse a partir del *Intermedio 166* por tratamiento con metilamina, seguido de concentración al vacío y posterior acilación con ácido ciclopropanocarboxílico usando un método análogo al *Método G*. QC CLEM *m/z* 402 [M+H]⁺, TR 1,48 minutos.

15

Ejemplo 1091

Metanosulfonato de 1-(2,5-diclorobencil)-2-metil-1H-benzoimidazol-6-ilo

- 20 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 101* y cloruro de metanosulfonilo de acuerdo con la preparación del *Ejemplo 1014*. QC CLEM *m/z* 385 [M+H]⁺, TR 1,46 minutos.

Ejemplo 1092

- 25 4-Metilbencenosulfonato de 1-(2,5-diclorobencil)-2-metil-1H-benzoimidazol-6-ilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 101* y cloruro de toluenosulfonilo de acuerdo con la preparación del *Ejemplo 1014*. QC *m/z* 461 [M+H]⁺, TR de CLEM 1,66 minutos.

- 30 **Ejemplo 1093**

Trifluorometanosulfonato de 2-metil-1-(1-feniletil)-1H-benzoimidazol-6-ilo

- 35 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 174* y cloruro de trifluorometanosulfonilo de acuerdo con la preparación del *Ejemplo 1014*. QC CLEM *m/z* 385 [M+H]⁺, TR 1,62 minutos.

Ejemplo 1094

- 40 1-(2,5-Diclorobencil)-*N,N*,2-trimetil-1H-benzoimidazol-6-carboxamida

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 100* y dimetilamina por un método análogo al descrito para el *Ejemplo 1011*. QC CLEM *m/z* 362 [M+H]⁺, TR 1,35 minutos.

Ejemplo 1095

45

1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-5-(oxetan-3-iloxi)-1H-benzoimidazol

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 103* usando un método análogo al usado para preparar el *Intermedio 102*. QC CLEM *m/z* 363 [M+H]⁺, TR 1,47 minutos.

50

Ejemplo 1096

2-{[1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-1H-benzoimidazol-5-il]oxi}-*N,N*-dimetil-etanamina

- 55 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 103* usando un método análogo al usado para preparar el *Intermedio 102*. QC CLEM *m/z* 378 [M+H]⁺, TR 1,45 minutos.

Ejemplo 1097

- 60 Metanosulfonato de 1-(2,5-diclorobencil)-2-metil-1H-benzoimidazol-5-ilo

El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 103* y cloruro de metanosulfonilo de acuerdo con la preparación del *Ejemplo 1014*. QC CLEM *m/z* 385 [M+H]⁺, TR 1,48 minutos.

65

Ejemplo 10985-(Azetidín-3-iloxi)-1-(2,5-diclorobencil)-2-metil-1H-benzimidazol

- 5 El *compuesto del título* se preparó a partir del *Intermedio 103* por un método análogo al usado para preparar el *Intermedio 102* y el *Ejemplo 1018*. QC CLEM m/z 362 [M+H]⁺, TR 1,37 minutos.

Ejemplo 109910 1-(3-([1-(2,5-Diclorobencil)-2-metil-1H-benzimidazol-5-il]oxi)azetidín-1-il)etanona

El *compuesto del título* puede prepararse a partir del *Ejemplo 1098* usando el método del *Ejemplo 1020*. QC CLEM m/z 404 [M+H]⁺, TR 1,41 minutos.

15 **Ejemplo 1100**5-{1-[2-(Difluorometoxi)bencil]-2-metil-1H-benzimidazol-6-il}piridin-2-amina

- 20 El *compuesto del título* puede prepararse a partir del *Intermedio 47* y el ácido borónico adecuado usando un método análogo al *Método L*. CLEM (pH 10): m/z 381 [M+H]⁺, TR 1,79 minutos.

Ejemplo 110125 N-[5-(1-{[2-(Difluorometoxi)fenil]metil}-2-metilbenzimidazol-6-il)piridin-2-il]-N-(prop-2-enoil)prop-2-enamida

- El *compuesto del título* puede prepararse a partir del *Ejemplo 1100* por desprotonación de la anilina con 2 equivalentes de hidruro sódico y tratamiento con 2 equivalentes de cloruro de acrilóilo en tetrahidrofurano. CLEM (pH 10): m/z 489 [M+H]⁺, TR 2,25 minutos.

30 **Ejemplo 1102**{1-[(2,5-Dimetilfenil)metil]-6-[4-(piperazin-1-il)fenil]benzimidazol-2-il}-(fenil)metanol

- 35 Una mezcla del *Intermedio 175* (200 mg, 0,47 mmol), pinacol éster del ácido 4-[4-(*terc*-butoxicarbonil)-piperazinil]fenilborónico (364 mg, 0,95 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (30 mg, 0,026 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (2 ml) se desgasificó y se lavó abundantemente con N₂ tres veces. La mezcla de reacción se calentó con agitación a 90 °C hasta que el análisis por TLC o CLEM indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó al vacío. El residuo en bruto se suspendió en EtOAc (30 ml) y se lavó con agua. Las fases acuosas se extrajeron con más EtOAc (4 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía (SiO₂; 2-50 % de EtOAc en DCM). El sólido de color amarillo resultante (160 mg) se disolvió en DCM (5 ml) y se añadió una solución 4 N de HCl en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa para proporcionar el *compuesto del título* (70 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanquecino. δ_H (CD₃OD, 400 MHz) 7,75 (d, *J* 8,46 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* 6,94 Hz, 1H), 7,39-7,50 (m, 4H), 7,15-7,25 (m, 4H), 7,03 (d, *J* 6,96 Hz, 3H), 6,86 (d, *J* 7,6 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,50 (dd, *J* 17,0 Hz, 2H), 3,32-3,43 (m, 8H), 2,27 (s, 3H), 1,94 (s, 3H). CLEM (EN⁺) (M+H)⁺ 502, TR 2,43 minutos.

Ejemplo 110350 {1-[(2,5-Dimetilfenil)metil]benzimidazol-2-il}{3-fluoropiridin-4-il}metanol

- El *compuesto del título* (162 mg, 19 %) se sintetizó a partir del *Intermedio 2* y 3-fluoropiridin-4-carbaldehído de acuerdo con el *Método C*. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,46 (d, *J* 4,8 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* 1,2 Hz, 1H), 7,76 (t, *J* 5,6 Hz, 1H), 7,62-7,68 (m, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,20-7,29 (m, 2H), 7,10-7,12 (m, 1H), 6,95 (d, *J* 7,5 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,64 (d, *J* 18,2 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). CLEM (pH 10): (EN⁺) (M+H)⁺ 362, TR 1,98 minutos.

Ejemplo 110460 {1-[(2,5-Dimetilfenil)metil]-6-[4-(piperazin-1-il)fenil]benzimidazol-2-il}-(piridin-4-il)metanol

El *compuesto del título* se sintetizó a partir del *Intermedio 30* de acuerdo con el método descrito para el *Ejemplo 1102*. QC CLEM: m/z 504 (M+H)⁺, TR 1,99 minutos.

65

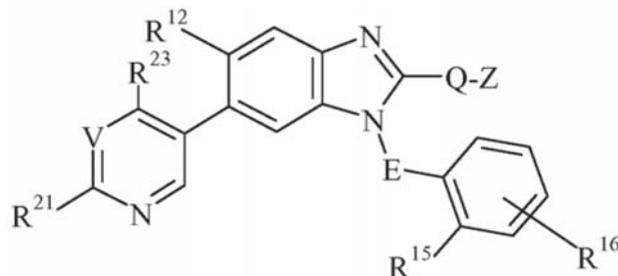
Ejemplo 1105

{1-[(2,5-Dimetilfenil)metil]-5-(trifluorometil)benzoimidazol-2-il}-(piridin-4-il)-metanol

- 5 El *compuesto del título* se sintetizó a partir del *Intermedio 176* y piridin-4-carbaldehído de acuerdo con el *Método C*.
QC CLEM: m/z 412 (M+H)⁺, TR 2,38 minutos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (IIB) o un *N*-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un derivado de glucuronida del mismo o un cocrystal del mismo:



(IIB)

en la que

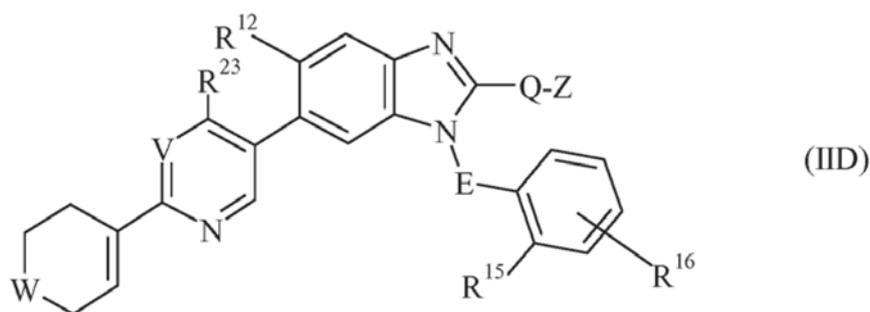
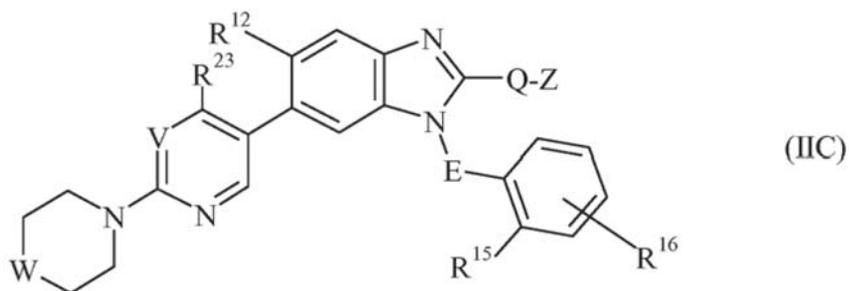
- 10 E representa -N(R⁴)-, -CH₂-, -CH(CH₃)- o -CH(CH₂CH₃)-;
 Q representa -CH₂-, -CH₂O-, -CH₂S- o -CH₂OCH₂-;
 Z representa hidrógeno, flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxociclohexilo, fenilo, bromofenilo, cianofenilo, nitrofenilo, metoxifenilo, metoxifenilo, difluorometoxifenilo, trifluorometoxifenilo, metilendioxfenilo, metilsulfonifenilo, dimetilaminofenilo, acetilaminofenilo, metilsulfonilaminofenilo, carboxifenilo, aminocarbonilfenilo, metilaminocarbonilfenilo, dimetilaminocarbonilfenilo, aminocarbonilaminofenilo, tetrahidrofurano, oxopirrolidinilo, dimetilaminopirrolidinilo, *terc*-butoxicarbonilpirrolidinilo, indolinilo, tetrahidropirano, piperidinilo, etilpiperidinilo, *terc*-butoxicarbonilpiperidinilo, aminocarbonilpiperidinilo, 2-oxo-3,4-dihidroquinolinilo, morfolinilo, azocanilo, oxotiazolinilo, furilo, hidroximetilfurilo, tienilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, 4,5,6,7-tetrahidroindazolilo, benzoxazolilo, metilisoxazolilo, dimetilisoxazolilo, metiltiazolilo, aminotiazolilo, benzotiazolilo, metilbenzotiazolilo, aminobenzotiazolilo, imidazolilo, metilimidazolilo, metilbenzimidazolilo, dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, dimetilaminoetiltetrazolilo, piridinilo, fluoropiridinilo, cloropiridinilo, cianopiridinilo, metilpiridinilo, (ciano)-(metil)piridinilo, trifluorometilpiridinilo, oxopiridinilo, metoxipiridinilo, dimetilaminometilpiridinilo, acetilaminopiridinilo, carboxipiridinilo, metoxicarbonilpiridinilo, aminocarbonilpiridinilo, (aminocarbonil)(fluoro)piridinilo, metilaminocarbonilpiridinilo, dimetilaminocarbonilpiridinilo, hidrazinocarbonilpiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, (metil)(oxo)ftalazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxopirrolidinilfenilo, dioxopirrolidinilfenilo, (hidroxi)(oxo)pirrolidinilfenilo, (amino)(oxo)pirrolidinilfenilo, (oxo)oxazolidinilfenilo, oxoimidazolidinilfenilo, imidazolinilfenilo, metiltiazolilfenilo, formiltiazolilfenilo, imidazolilfenilo, tetrazolilfenilo, fenilpirrolidinilo, hidroxifenilpiperazinilo, (metil)(fenil)-pirazolilo, oxoimidazolidiniltiazolilo, hidroxifeniltiazolilo, morfoliniltetrazolilo, oxopirrolidinilpiridinilo, (oxo)oxazolidinilpiridinilo, oxoimidazolidinilpiridinilo, piridiniltiazolilo, piridiniltetrazolilo, morfolinilcarbonilfenilo, difluorometilo, aminocarbonilaminometilo, difluorofenilo, clorofenilo, metilfenilo, dimetilfenilo, dimetoxifenilo, (metilitio)fenilo, metilsulfonilfenilo, (bromo)(metilsulfonil)fenilo, (metil)(metilsulfonil)fenilo, cianometilaminocarbonilfenilo, trioxodihidrobentotienilo, pirrolidinilo, metilpirrolidinilo, oxodihidroisoindolinilo, oxopiperidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, aminosulfonilpirazolilo, ciclopropilureidotiazolilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinilo, hidroxipiridinilo, dimetilaminopiridinilo, *N*-acetil-*N*-metilaminopiridinilo, *N*-metil-*N*-(metilsulfonil)aminopiridinilo, piridazinilo, oxopirimidinilo, (amino)(dimetil)pirimidinilo, (oxo)(tioxo)-triazinilo, piridinilpiperazinilo, pirimidinilpiperazinilo, oxopirrolidiniltiazolilo, oxoazetidilpiridinilo, (metil)(oxo)pirrolidinilpiridinilo, (hidroxi)(oxo)pirrolidinilpiridinilo, (hidroximetil)(oxo)pirrolidinilpiridinilo, (amino)(oxo)pirrolidinilpiridinilo, dioxoisotiazolidinilpiridinilo, oxopiperidinilpiridinilo, (metil)(oxo)piperazinilpiridinilo, oxomorfolinilpiridinilo, oxo-6-azabicyclo[3,2,0]heptanilpiridinilo, oxo-2-oxa-6-azaespiro[3,4]octanilpiridinilo o etoxitriazolilpiridinilo;
- 50 V representa C-R²² o N;
 R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 R¹² representa hidrógeno, flúor, cloro, trifluorometilo o metilo;
 R¹⁵ y R¹⁶ representan independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxi, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), arilamino, alquilcarbonilamino C₂₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, heterocicloalquilcarbonilo C₃₋₆, carboxi, alcoxicarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆);
 R²¹ representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxi, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, alcoxi C₁₋₆alquilo (C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino (C₁₋₆), hidroxialquilamino (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), [alcoxi (C₁₋₆)](hidroxi)alquilamino (C₁₋₆), *N*-[alquil (C₁₋₆)]-*N*-[hidroxi-alquil (C₁₋₆)]amino, [alquiltio (C₁₋

6)](hidroxi)alquilamino (C₁₋₆), dialquilamino (C₁₋₆)alquilamino (C₁₋₆), N-[dialquilamino (C₁₋₆)alquil (C₁₋₆)]-N-[hidroxialquil (C₁₋₆)]amino, hidroxi-alquil (C₁₋₆)cicloalquilamino (C₃₋₇), (hidroxi)[cicloalquil (C₃₋₇)-alquil (C₁₋₆)]amino, heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), oxoheterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroarilamino (C₁₋₆), heteroaril-alquilamino (C₁₋₆), alquilheteroaril (C₁₋₆)-alquilamino (C₁₋₆), alquilcarbonilamino C₂₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilcarbonil (C₂₋₆)]amino, bis[alquenilcarbonil (C₃₋₆)]amino, N-[carboxialquil (C₁₋₆)]-N-[alquil (C₁₋₆)]amino, alcóxicarbonilamino C₂₋₆, alcóxicarbonil C₂₋₆-alquilamino (C₁₋₆), alquilsulfonilamino C₁₋₆, N-[alquil (C₁₋₆)]-N-[alquilsulfonil (C₁₋₆)]amino, formilo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxi, alcóxicarbonilo C₂₋₆, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, hidroxialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), dialquilaminocarbonilo (C₁₋₆), aminocarbonilalquilo (C₁₋₆), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆ o dialquilaminosulfonilo (C₁₋₆); o R²¹ representa cicloalquilo (C₃₋₇), cicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), cicloalqueno (C₄₋₇), bicicloalquilo (C₄₋₉), heterocicloalquilo (C₃₋₇), heterocicloalquil (C₃₋₇)-alquilo (C₁₋₆), heterocicloalqueno (C₃₋₇), heterobicicloalquilo (C₄₋₉) o espiroheterocicloalquilo (C₄₋₉), cualquiera de tales grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre cianoalquilo (C₁₋₆), trifluoroetilo, hidroxi, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), oxo, alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxialquilo (C₁₋₆), alcóxicarbonilo C₂₋₆, alcóxicarbonil C₂₋₆-alquilo (C₁₋₆), halógeno, alquilo C₁₋₆, difluoroetilo, hidroxialquilo (C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo (C₁₋₆), amino, dialquilamino (C₁₋₆), carboxi y aminocarbonilo; R²² representa hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆; y R²³ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

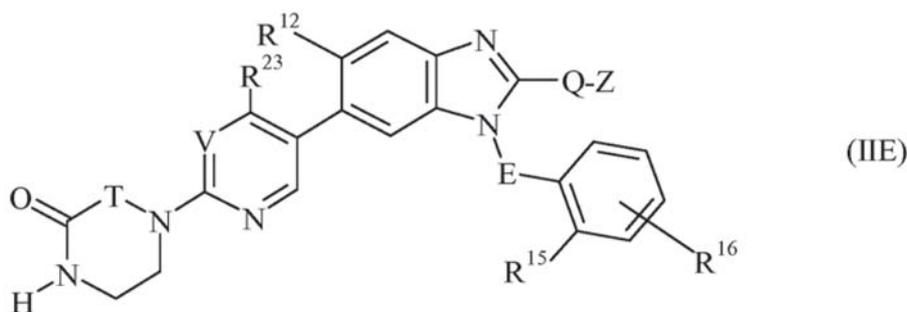
20 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R²¹ representa hidroxialquilo (C₁₋₆).

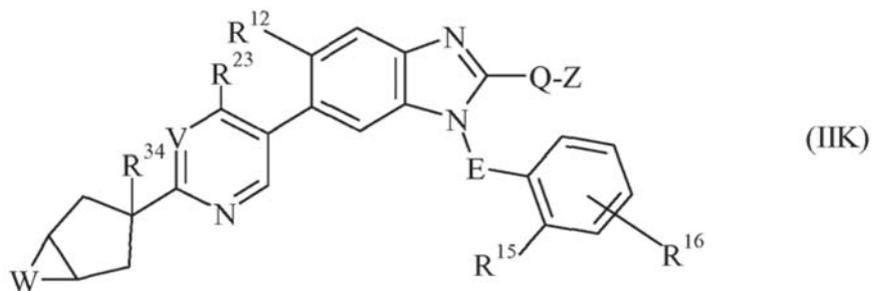
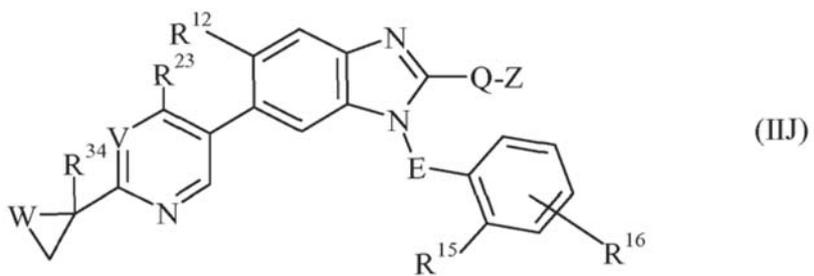
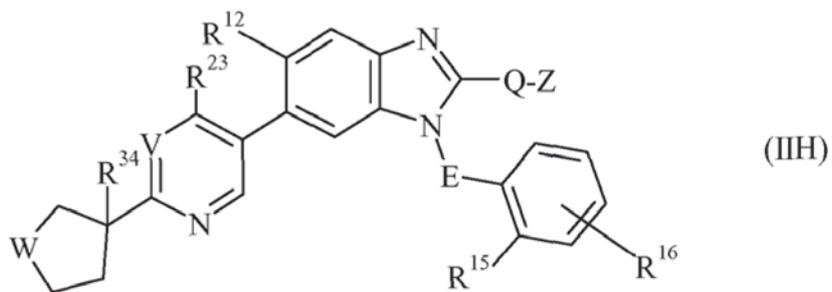
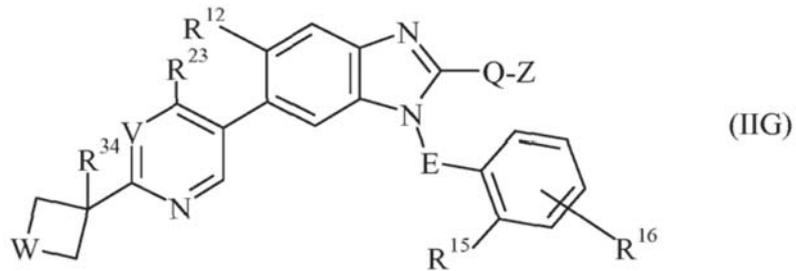
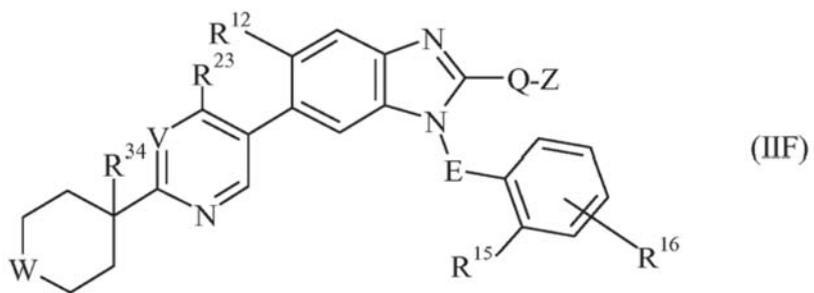
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R²¹ representa 2-hidroxiprop-2-ilo.

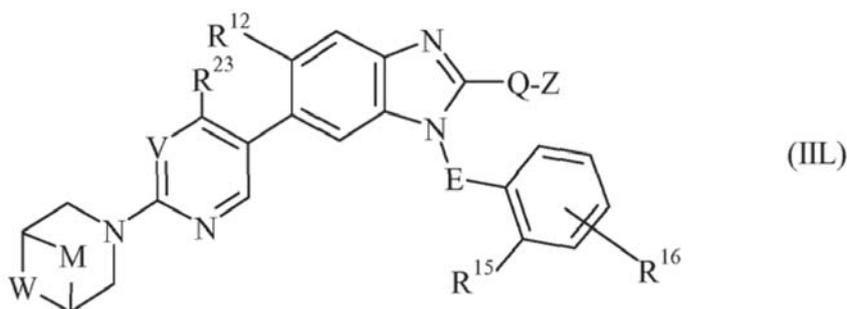
25 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula (IIC), (IID), (IIE), (IIF), (IIG), (IIH), (IIJ), (IIK) o (IIL) o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un derivado de glucuronida del mismo, o un cocristal del mismo:



30







en la que

- 5 T representa -CH₂- o -CH₂CH₂-;
 W representa O, S, S(O), S(O)₂, N(R³¹) o C(R³²)(R³³);
 -M- representa -CH₂- o -CH₂CH₂-;
 R³¹ representa hidrógeno, hidroxialquilo (C₁₋₆), cianoalquilo (C₁₋₆), difluoroetilo, trifluoroetilo, alquilsulfonilo C₁₋₆,
 alquilsulfonil (C₁₋₆)-alquilo (C₁₋₆), alquilcarbonilo C₂₋₆, carboxialquilo (C₁₋₆), alcoxicarbonilo C₂₋₆ o alcoxicarbonil C₂₋
 10 ₆-alquilo (C₁₋₆);
 R³² representa alcoxi C₁₋₆, carboxi, alcoxicarbonilo C₂₋₆ o aminocarbonilo;
 R³³ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o amino;
 R³⁴ representa hidrógeno, halógeno, hidroxil, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino o dialquilamino (C₁₋₆); y
 E, Q, Z, V, R¹², R¹⁵, R¹⁶ y R²³ son como se han definido en la reivindicación 1.
- 15 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R³⁴ representa hidrógeno o hidroxil.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que E representa -CH₂- o
 -CH(CH₃)-.
- 20 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R¹² representa
 hidrógeno o flúor.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R¹⁵ representa
 25 hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₆, difluorometoxi o trifluorometoxi.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R¹⁵ representa difluorometoxi.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R¹⁶ representa
 30 hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, difluorometoxi o amino.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R¹⁶ representa hidrógeno.
12. Un compuesto de fórmula (IIB) como se ha definido en la reivindicación 1 o un N-óxido del mismo o una sal o
 35 solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado de glucurónido del mismo o un co-cristal del mismo,
 para su uso en el tratamiento y/o prevención de un trastorno inflamatorio o autoinmunitario, un trastorno neurológico
 o neurodegenerativo, un trastorno del dolor y nociceptivo, un trastorno cardiovascular, un trastorno metabólico, un
 trastorno ocular o un trastorno oncológico.
- 40 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IIB) como se ha definido en la
 reivindicación 1 o un N-óxido del mismo o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado
 de glucurónido del mismo o un co-cristal del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, que además comprende un ingrediente
 farmacéuticamente activo adicional.