

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 917 634**

51 Int. Cl.:

C07D 235/26	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
A61K 31/4184	(2006.01)	A61K 31/517	(2006.01)		
A61K 31/437	(2006.01)	A61K 31/519	(2006.01)		
A61K 31/4375	(2006.01)	A61K 31/5377	(2006.01)		
A61K 31/4439	(2006.01)	A61K 31/5383	(2006.01)		
A61K 31/4709	(2006.01)	A61P 1/00	(2006.01)		
A61K 31/4725	(2006.01)	A61P 9/00	(2006.01)		
A61K 31/497	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)		
A61K 31/4985	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)		
A61K 31/501	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.04.2019** **PCT/JP2019/015392**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.10.2019** **WO19198692**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2019** **E 19785626 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2022** **EP 3774739**

54 Título: **Derivados de urea cíclica fusionados como antagonista de CRHR2**

30 Prioridad:

09.04.2018 US 201862654628 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.07.2022

73 Titular/es:

**RAQUALIA PHARMA INC. (100.0%)
1-21-19 Meieki Minami Nakamura-ku
Nagoya-shi, Aichi 450-0003, JP**

72 Inventor/es:

**OHMI, MASASHI;
MATSUSHITA, TAKESHI;
ANDO, KAZUO;
YAMAGUCHI, RYUICHI;
FUKUMOTO, YUTAKA;
MAGARA, RYOHEI;
YAMAGISHI, TATSUYA y
TAKEFUJI, MIKITO**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 917 634 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de urea cíclica fusionados como antagonista de CRHR2

5 {Campo técnico}

La presente invención se refiere a derivados de urea cíclica fusionada que tienen actividades antagónicas contra tanto el receptor 1 de la hormona liberadora de corticotropina (CRHR1) como el receptor 2 de la hormona liberadora de corticotropina (CRHR2) y que son útiles en el tratamiento o prevención de trastornos y enfermedades en los cuales
 10 CRHR1 y /o CRHR2 están implicados. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y el uso de estos compuestos y composiciones en la prevención o tratamiento de dichas enfermedades en las que está implicado CRHR1 y/o CRHR2.

{Antecedentes de la técnica}

15 Los receptores de la hormona liberadora de corticotropina (CRHR), también conocidos como receptores del factor liberador de corticotropina (CRFR), son una familia de receptores acoplados a proteínas G que se unen a la hormona liberadora de corticotropina (CRH) (NPL 1: Hauger RL, *et al.*, Pharmacol. Rev. 55 (1): 21-6, 2003). Hay dos receptores en la familia, designados tipo 1 y 2, codificado cada uno de ellos por un gen separado (CRHR1 y CRHR2, respectivamente). Los CRHR son mediadores importantes en la respuesta al estrés. (NPL 2: Grammatopoulos DK, *et al.*, Trends Endocrinol. Metab. 13 (10): 436-44, 2002). Las células en el lóbulo anterior de la glándula pituitaria conocidas como corticotropos expresan los receptores y secretan hormona adrenocorticotropa (ACTH) cuando son estimuladas. Esta unión de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) activa el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA), una de las dos partes de la respuesta de lucha o huida al estrés. (NPL 3: Aguilera G, *et al.*,
 20 Neuroendocrinology. 43 (1): 79-88, 1986). Los CRHR también están presentes en otras áreas del cerebro tales como la amígdala, el locus cerúleo y el hipocampo. Se ha demostrado que la activación crónica de CRHR por CRH inducida por el estrés de la vida temprana subyace a los déficits de memoria y problemas de aprendizaje y ansiedad en la edad adulta.

30 Recientemente, Takefuji *et al.*, informó que el receptor 2 de la hormona liberadora de corticotropina GPCR (CRHR2) se expresa altamente en el corazón y facilita la insuficiencia cardíaca (NPL 4: Takefuji *et al.*, J. Experimental Medicine, 214, 1877-1888, 2017). Los resultados indican que CRHR2 puede ser una diana terapéutica prometedora para la insuficiencia cardíaca crónica.

35 Los derivados de urea cíclica condensada de la presente invención son antagonistas dobles de CRHR1 y CRHR2 y tienen varias aplicaciones terapéuticas. Más particularmente, los derivados de urea cíclica condensada de la invención muestran excelentes actividades antagonistas de CRHR2.

{Lista de citas}

40

{Bibliografía no de patente}

{NPL 1} Hauger RL, *et al.*, Pharmacol. Rev. 55 (1): 21-6, 2003.
 {NPL2} Grammatopoulos DK, *et al.*, Trends Endocrinol. Metab. 13 (10): 436-44, 2002.
 45 {NPL 3} Aguilera G, *et al.*, Neuroendocrinology. 43 (1): 79-88, 1986.
 {NPL 4} Takefuji *et al.*, J. Experimental Medicine, 214, 1877-1888, 2017.

{Bibliografía de patentes}

50 {PL 1} WO2011/092293
 {PL 2} WO2011/095450

{Sumario de la invención}**55 {Problema técnico}**

Un objetivo de la invención es proporcionar nuevos antagonistas duales CRHR1 y CRHR2 que son buenos candidatos farmacológicos. Los compuestos preferidos deberían unirse potentemente a CRHR1 y CRHR2 mientras que muestran poca afinidad por otros CRHR. Poseen propiedades farmacocinéticas favorables tales como absorción, distribución, metabolismo y excreción. No son tóxicos y demuestran pocos efectos secundarios. Además, el fármaco candidato
 60 ideal existirá en una forma física que sea estable, no higroscópica y que se formule fácilmente.

{Solución al problema}

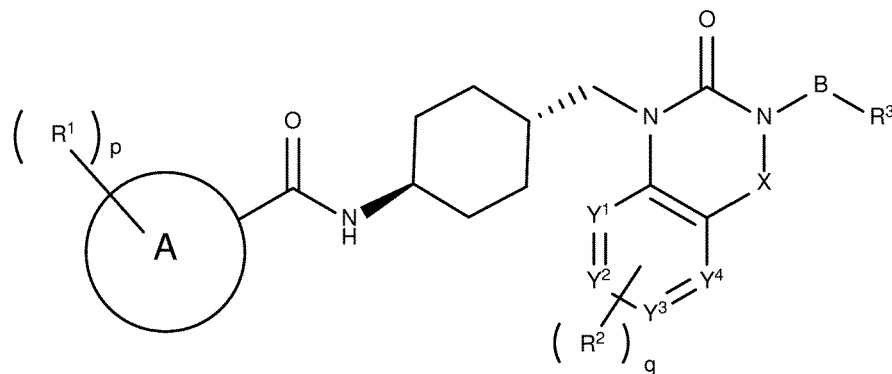
65 Con respecto a otros compuestos divulgados en la técnica, los compuestos de la presente invención pueden mostrar menos toxicidad, absorción y distribución favorables, solubilidad favorable, unión a proteínas plasmáticas favorable,

menos interacción fármaco-fármaco, estabilidad metabólica favorable, actividad inhibidora reducida en el canal de HERG y/o prolongación de QT reducida.

Esta invención proporciona:

[1] Un compuesto de la fórmula (I) a continuación:

{Quím. 1}



(I)

en donde:

A es arilo o heteroarilo; preferentemente A es fenilo o piridilo;

R¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) alquilo C₁₋₆, (4) cicloalquilo C₃₋₇, (5) -O-alquilo C₁₋₆, (6) alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, (7) -NHalquilo C₁₋₆, (8) -N(alquilo C₁₋₆)₂ y (9) -NHcicloalquilo C₃₋₇, en donde el alquilo C₁₋₆, el cicloalquilo C₃₋₇, el -O-alquilo C₁₋₆, el alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, el -NHalquilo C₁₋₆, el -N(alquilo C₁₋₆)₂ o el -NHcicloalquilo C₃₋₇ está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno e hidroxilo; o dos R¹ pueden formar un anillo cicloalquilo de 5 a 7 miembros; preferentemente R¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) halógeno y (3) alquilo C₁₋₆; en donde el alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos;

p es 1, 2 o 3; preferentemente p es 2 o 3; más preferentemente p es 2;

R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) hidroxilo, (4) alquilo C₁₋₆, (5) -O-alquilo C₁₋₆ y (6) -CN; preferentemente R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) halógeno, (4) alquilo C₁₋₆ y (6) -CN; más preferentemente R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) halógeno y (4) alquilo C₁₋₆;

q es 1, 2 o 3; preferentemente q es 1;

Y¹, Y², Y³ e Y⁴ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en CH, CR² y N, el número de átomos de nitrógeno es de dos como máximo al mismo tiempo; en donde el número de átomos de nitrógeno es preferentemente uno o cero;

X es un enlace químico o CH₂; preferentemente X es un enlace químico;

B es un enlace químico, -alquilen C₁₋₃-, -alquilen C₁₋₃-O- o -CH₂-(C=O)-; preferentemente B es un enlace químico;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) arilo, preferentemente fenilo, (2) heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, preferentemente heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, (3) heteroarilo bicíclico insaturado o parcialmente saturado, de 8 a 10 miembros, con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, (4) heterociclilo de 5 a 6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S y (5) arilo bicíclico insaturado o parcialmente saturado, de 8 a 10 miembros; en donde el arilo, preferentemente fenilo, el heteroarilo de 5 a 6 miembros, el heteroarilo bicíclico insaturado o parcialmente saturado, de 8 a 10 miembros, el heterociclilo de 5 a 6 miembros o el arilo bicíclico insaturado o parcialmente saturado, de 8 a 10

miembros está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ; preferentemente R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: (1) fenilo, (2) heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado entre pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina y (3) heteroarilo bicíclico insaturado o parcialmente saturado, de 8 a 10 miembros con 1-4 heteroátomos que se selecciona entre el grupo que consiste en indol, pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[2,3-c]piridina, indazol, pirazolo[3,4-b]piridina, pirazolo[4,3-b]piridina, benzoxazol y 2,3-dihidropirrolo[2,3-b]piridina, en donde el fenilo, el heteroarilo de 5 a 6 miembros o el heteroarilo bicíclico insaturado o parcialmente saturado, de 8 a 10 miembros está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ; más preferentemente R^3 es fenilo, pirazol, piridina, pirazina, piridazina o pirimidina;

R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) hidroxilo, (4) alquilo C_{1-6} , (5) -O-alquilo C_{1-6} , (6) alqueno C_{2-6} , (7) cicloalquilo C_{3-7} , (8) -O-cicloalquilo C_{3-7} , (9) cicloalquil C_{3-7} alcoxilo C_{1-6} , (10) $-(C=O)-R^5$, (11) $-(C=O)-NR^5R^6$, (12) $-NR^5(C=O)R^6$, (13) $-NR^5R^6$, (14) arilo, preferentemente fenilo, (15) heterociclilo que es anillo heterocíclico parcialmente insaturado o saturado, de 4 a 7 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, (16) -O-heterociclilo, (17) heterocicilalquilo C_{1-6} , (18) heterocicilalcoxilo C_{1-6} , (19) $-NR^5-S(O)_2R^6$, (20) $-S(O)_2-R^5$, (21) -CN, (22) nitro, (23) heteroarilo, (24) -O-heteroarilo, (25) -S-alquilo C_{1-6} , (26) -O- C_{1-6} , alquil- $-(C=O)-NR^5R^6$ y (27) $-(C=O)-NR^5$ Oalquilo C_{1-6} , en donde el alquilo C_{1-6} , el -O-alquilo C_{1-6} , el cicloalquilo C_{3-7} , el -O-cicloalquilo C_{3-7} o el -S-alquilo C_{1-6} está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, $-NR^5R^6$, -O-alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-7} , en donde el arilo, preferentemente fenilo, el heterociclilo, el -O-heterociclilo, el heterocicilalquilo C_{1-6} , el heterocicilalcoxilo C_{1-6} , el heteroarilo o el -O-heteroarilo, está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , hidroxilalquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} y $-(C=O)-R^5$; preferentemente R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) hidroxilo, (4) alquilo C_{1-6} , (5) -O-alquilo C_{1-6} , (7) cicloalquilo C_{3-7} , (8) -O-cicloalquilo C_{3-7} , (10) $-(C=O)-R^5$, (11) $-(C=O)-NR^5R^6$, (13) $-NR^5R^6$, (14) arilo y (23) heteroarilo, en donde el alquilo C_{1-6} , el -O-alquilo C_{1-6} , el cicloalquilo C_{3-7} o el -O-cicloalquilo C_{3-7} está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno e hidroxilo; en donde el arilo o el heteroarilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , hidroxilalquilo C_{1-6} y $-(C=O)-R^5$; más preferentemente R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) hidroxilo, (4) alquilo C_{1-6} , (5) -O-alquilo C_{1-6} y (11) $-(C=O)-NR^5R^6$; en donde el alquilo C_{1-6} o el alquilo -O- C_{1-6} está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno e hidroxilo;

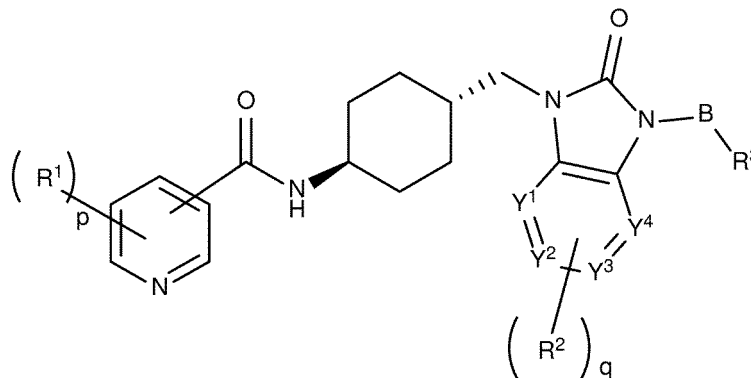
R^5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: (1) hidrógeno y (2) alquilo C_{1-6} ; R^6 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) alquilo C_{1-6} , (3) cicloalquilo C_{3-7} , (4) heterociclilo, (5) cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6} , (6) heterocicilalquilo C_{1-6} , (7) arilo, (8) arilalquilo C_{1-6} , (9) heteroarilo y (10) heteroarilalquilo C_{1-6} , en donde el alquilo C_{1-6} , el cicloalquilo C_{3-7} , el heterociclilo, el cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6} , el heterocicilalquilo C_{1-6} , el arilo, el arilalquilo C_{1-6} , el heteroarilo o el heteroarilalquilo C_{1-6} está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , hidroxilalquilo C_{1-6} , hidroxialcoxilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxilo C_{1-6} , $-NR^7R^8$ y $-(C=O)-NR^7R^8$; o R^5 puede formar un anillo de 4 a 7 miembros con R^6 que puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un carbonilo; o R^5 puede formar un anillo espiro de 7 a 11 miembros con R^6 que puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un carbonilo; en donde el anillo de 4 a 7 miembros o el anillo espiro de 7 a 11 miembros está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , hidroxilalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y haloalcoxilo C_{1-6} ; más preferentemente R^6 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) alquilo C_{1-6} y (3) cicloalquilo C_{3-7} , en donde el alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno e hidroxilo;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: (1) hidrógeno y (2) alquilo C_{1-6} ; o R^7 puede formar un anillo de 4 a 7 miembros con R^8 que puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o carbonilo; en donde el anillo de 4 a 7 miembros está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[2] El compuesto de la siguiente fórmula (II) de acuerdo con [1]:

{Quím. 2}



(II)

en donde:

R¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) alquilo C₁₋₆, (4) cicloalquilo C₃₋₇, (5) -O-alquilo C₁₋₆, (6) alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, (7) -NHalquilo C₁₋₆, (8) -N(alquilo C₁₋₆)₂ y (9) -NHcicloalquilo C₃₋₇ en donde el alquilo C₁₋₆, el cicloalquilo C₃₋₇, el -O-alquilo C₁₋₆, el alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, el -NHalquilo C₁₋₆, el -N(alquilo C₁₋₆)₂ o el -NHcicloalquilo C₃₋₇ está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno e hidroxilo; o dos R¹ pueden formar un anillo cicloalquilo de 5 a 7 miembros;

p es 1, 2 o 3;

R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (4) alquilo C₁₋₆ y (6) -CN;

q es 1, 2 o 3;

Y¹, Y², Y³ e Y⁴ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en CH, CR² y N, el número de átomos de nitrógeno es de dos como máximo al mismo tiempo;

B es un enlace químico, -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂-(C=O)-;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) arilo, preferentemente fenilo, (2) heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, (3) heteroarilo bicíclico insaturado o parcialmente saturado, de 8 a 10 miembros, con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, (4) heterociclilo de 5 a 6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S y (5) arilo bicíclico insaturado o parcialmente saturado de 8 a 10 miembros; en donde el arilo, preferentemente fenilo, el heteroarilo de 5 a 6 miembros, el heteroarilo bicíclico insaturado o parcialmente saturado, de 8 a 10 miembros, el heterociclilo de 5 a 6 miembros o el arilo bicíclico insaturado o parcialmente saturado de 8 a 10 miembros está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁴;

R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) hidroxilo, (4) alquilo C₁₋₆, (5) -O-alquilo C₁₋₆, (6) alqueno C₂₋₆, (7) cicloalquilo C₃₋₇, (8) -O-cicloalquilo C₃₋₇, (9) cicloalquil C₃₋₇alcoxilo C₁₋₆, (10) -(C=O)-R⁵, (11) -(C=O)-NR⁵R⁶, (12) -NR⁵(C=O)R⁶, (13) -NR⁵R⁶, (14) arilo, preferentemente fenilo, (15) heterociclilo que es anillo heterocíclico parcialmente insaturado o saturado, de 4 a 7 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, (16) -O-heterociclilo, (17) heterocicilalquilo C₁₋₆, (18) heterocicilalcoxilo C₁₋₆, (19) -NR⁶-S(O)₂R⁶, (20) -S(O)₂-R⁵, (21) -CN, (22) nitro, (23) heteroarilo, (24) -O-heteroarilo, (25) -S-alquilo C₁₋₆, (26) -O-C₁₋₆, alquil-(C=O)-NR⁵R⁶ y (27) -(C=O)-NR⁵Oalquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, el -O-alquilo C₁₋₆, el cicloalquilo C₃₋₇, el -O-cicloalquilo C₃₋₇ o el -S-alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, -NR⁵R⁶, -O-alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₇, en donde el arilo, preferentemente fenilo, el heterociclilo, el -O-heterociclilo, el heterocicilalquilo C₁₋₆, el heterocicilalcoxilo C₁₋₆, el heteroarilo o el -O-heteroarilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxilalquilo C₁₋₆ y -(C=O)-R⁶;

R⁵ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: (1) hidrógeno y (2) alquilo C₁₋₆;

R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) alquilo C₁₋₆, (3) cicloalquilo C₃₋₇, (4) heterociclilo, (5) cicloalquil C₃₋₇alquilo C₁₋₆, (6) heterocicilalquilo C₁₋₆, (7) arilo, (8) arilalquilo C₁₋₆, (9) heteroarilo y (10) heteroarilalquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, el cicloalquilo C₃₋₇, el heterociclilo, el cicloalquil C₃₋₇alquilo C₁₋₆, el heterocicilalquilo C₁₋₆, el arilo, el arilalquilo C₁₋₆, el heteroarilo o el heteroarilalquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxialcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆, -NR⁷R⁸ y -(C=O)-NR⁷R⁸; o R⁵ puede formar un anillo de 4 a 7 miembros con R⁶ que puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o carbonilo; en donde el anillo de 4 a 7 miembros está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxilo C₁₋₆;

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: (1) hidrógeno y (2) alquilo C₁₋₆; o R⁷ puede formar un anillo de 4 a 7 miembros con R⁸ que puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o carbonilo; en donde el anillo de 4 a 7 miembros está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

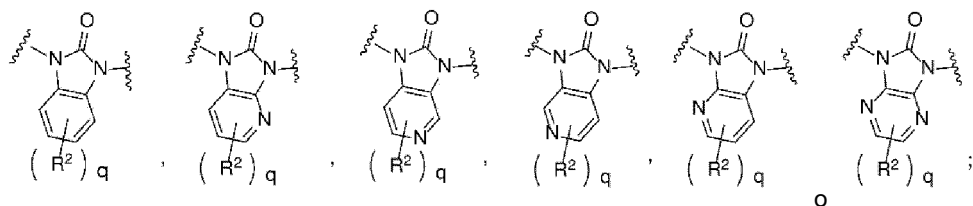
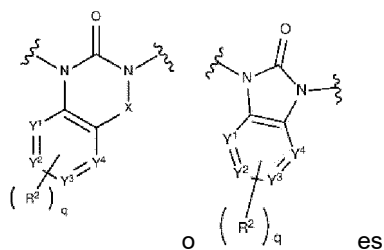
[3] El compuesto de acuerdo con [1] o [2]: en donde:

R¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno y (3) alquilo C₁₋₆; en donde el alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno e hidroxilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[4] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [3]: en donde:

{Quím. 3}



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[5] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4]: en donde:

B es un enlace químico o -CH₂-;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en: (1) fenilo, (2) heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado entre pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina y (3) heteroarilo bicíclico insaturado o parcialmente saturado, de 8 a 10 miembros con 1-4 heteroátomos que se selecciona entre el grupo que consiste en indol, pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[2,3-c]piridina, indazol, pirazolo[3,4-b]piridina, pirazolo[4,3-b]piridina, benzoxazol y 2,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridina, en donde el fenilo, el heteroarilo de 5 a 6 miembros o el heteroarilo bicíclico insaturado o parcialmente saturado de 8 a 10 miembros está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁴;

R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) hidroxilo, (4) alquilo C₁₋₆, (5) -O-alquilo C₁₋₆, (7) cicloalquilo C₃₋₇, (8) -O-cicloalquilo C₃₋₇, (10) -(C=O)-R⁵, (11) -(C=O)-NR⁵R⁶, (13) -NR⁵R⁶, (14) arilo y (23) heteroarilo, en donde el alquilo C₁₋₆, el -O-alquilo C₁₋₆, el cicloalquilo C₃₋₇ o el -O-cicloalquilo C₃₋₇ está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno e hidroxilo; en donde el arilo o el heteroarilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ y -(C=O)-R⁵; R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) alquilo C₁₋₆, (3) cicloalquilo C₃₋₇, (4) heterociclilo, (5) cicloalquil C₃₋₇alquilo C₁₋₆, (6) heterocicilalquilo C₁₋₆, (7) arilo, (8) arilalquilo C₁₋₆, (9) heteroarilo y (10) heteroarilalquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, el cicloalquilo C₃₋₇, el heterociclilo, el cicloalquil C₃₋₇alquilo C₁₋₆, el heterocicilalquilo C₁₋₆, el arilo, el arilalquilo C₁₋₆, el heteroarilo o el heteroarilalquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxialcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxilo C₁₋₆, -NR⁷R⁸ y -(C=O)-NR⁷R⁸; o R⁵ puede formar un anillo de 4 a 7 miembros con R⁶ que puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o carbonilo; en donde el anillo de 4 a 7 miembros está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxilo C₁₋₆; R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: (1) hidrógeno y (2) alquilo C₁₋₆; o R⁷ puede formar un anillo de 4 a 7 miembros con R⁸ que puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o carbonilo; en donde el anillo de 4 a 7 miembros está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[6] Un compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:

5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
N-((1r,4r)-4-((3-bencil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(metilcarbamoil)bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-oxo-2-feniletal)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(2-metoxifenil)-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(hidroximetil)bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(2,4-difluorofenil)-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(4-cianofenil)-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
N-((1r,4r)-4-((3-(3-acetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
N-((1r,4r)-4-((3-(4-acetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-hidroxietil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(hidroximetil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(hidroximetil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(hidroximetil)bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-

- metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(hidroximetil)bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-fenetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(p-tolil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 2-etil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2H-indazol-3-carboxamida;
 2-etil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2H-indazol-3-carboxamida;
 2-etil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2H-indazol-3-carboxamida;
 2-(2-hidroxietil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(p-tolil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2H-indazol-3-carboxamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(4-acetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-etil-2H-indazol-3-carboxamida;
 2-etil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-hidroxietil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2H-indazol-3-carboxamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,4-difluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-morfolinopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

- il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((4-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-bromopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(dimetilamino)piridazin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxietoxi)piridazin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-vinilpiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(2-bromopiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-etilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-morfolin-2-ilmetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-4-metilmorfolin-2-il)metoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-4-metilmorfolin-2-il)metoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-4-acetilmorfolin-2-il)metoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-((1-acetilazetid-3-il)oxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-((1-acetilazetid-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-vinilpiridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-etilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-fenilpiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-

- il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(hidroximetil)fenil)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(etilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-hidroxietil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((3-hidroxiopropil)(metil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-hidroxiopiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-hidroxiopiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(acetamidopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-4-((3-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(ciclopropilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1R,4r)-4-((3-(6-(((R)-4-metilmorfolin-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1S,4r)-4-((3-(6-(((S)-4-metilmorfolin-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(metilamino)piridazin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((ciclopropilmetil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1S,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1R,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((3,3-difluorociclobutil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1S,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1R,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-4-((3-(6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-4-((3-(6-(ciclopropoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(metilamino)pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(dimetilamino)pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1S,4r)-4-((3-(5-((S)-3-hidroxiopirrolidin-1-il)pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((4-fluoro-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((5-fluoro-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-

metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((7-fluoro-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(ciclobutilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(oxetan-3-ilcarbamoil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((5-ciano-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-hidroxipropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(p-tolil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(oxetan-3-iloxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(1H-indol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-aminopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-metoxiazetidín-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-fluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-difluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(oxetan-3-ilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-ciclopropilpicolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(benzo[d]oxazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida y

5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 [7] El compuesto de acuerdo con [6], que se selecciona entre el grupo que consiste en:

- N-((1r,4r)-4-((3-bencil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-oxo-2-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
10 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(2-metoxifenil)-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
15 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(2,4-difluorofenil)-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(4-cianofenil)-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
20 N-((1r,4r)-4-((3-(4-acetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(p-tolil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
25 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
30 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
35 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
40 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,4-difluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
45 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-morfolinopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
50 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((4-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
55 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida;
5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
60 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
N-((1r,4r)-4-((3-(6-bromopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
65 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(dimetilamino)piridazin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;

- 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-vinilpiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-etilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-vinilpiridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-fenilpiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(hidroximetil)fenil)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(etilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((3-hidroxipropil)(metil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(ciclopropilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((ciclopropilmetil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1R,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((3,3-difluorociclobutil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1S,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1R,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-4-((3-(6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-4-((3-(6-ciclopropoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(metilamino)pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(dimetilamino)pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((4-fluoro-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((5-fluoro-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((7-fluoro-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(ciclobutilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;

- 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(oxetan-3-ilcarbamoil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-hidroxipropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 trans-5-cloro-2-metil-N-4-((3-(6-(oxetan-3-iloxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 trans-5-cloro-2-metil-N-4-((3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 trans-5-cloro-N-4-((3-(6-(3-metoxiazetidina-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 trans-5-cloro-N-4-((3-(6-(3-fluoroazetidina-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 trans-5-cloro-N-4-((3-(6-(3,3-difluoroazetidina-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 trans-5-cloro-2-metil-N-4-((3-(6-(oxetan-3-ilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 trans-5-cloro-2-metil-N-4-((3-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 trans-5-cloro-N-4-((3-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 trans-5-cloro-2-metil-N-4-((3-(2-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 trans-5-(3-((4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-ciclopropilpicolinamida;
 trans-5-cloro-N-4-((3-(2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 trans-N-4-((3-(benzo[d]oxazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 trans-5-cloro-2-metil-N-4-((3-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 trans-N-4-((3-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-pirrol-3,2-b)piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1H-pirrol-3,2-b)piridin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-(dimetilamino)azetidina-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(azetidina-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinoxalina-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 2-etil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2H-indazol-3-carboxamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(croman-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1',2'-dimetil-2-oxo-1'H-[1,5'-bibenzodimidazol]-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1',3'-dimetil-2,2'-dioxo-2',3'-dihidro-1'H-[1,5'-bibenzodimidazol]-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-

il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metilbenzo[d]isoxazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)picolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(piridin-2-il)picolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(piridazin-3-il)picolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(isoxazol-3-ilmetil)picolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(piridin-3-il)picolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(pirimidin-5-il)picolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(oxazol-4-ilmetil)picolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-((4-metiltiazol-2-il)metil)picolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(piridin-4-il)picolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-etilpicolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1H-pirazol-3-il)picolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-dimetil-2H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinazolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(2-acetilisoindolin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1,3-dimetil-1H-indazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(ciclopropilmetil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(3-amino-1H-indazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(3-aminobenzo[d]isoxazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,4-dimetilpicolinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(benzo[d]tiazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-([2,3'-bipiridin]-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(oxazol-5-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-

- 2-metilnicotinamida;
N-((1r,4r)-4-((3-(4-bromo-2-cianofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((1'-metil-2-oxo-1'H-[1,5'-bibenzo[d]imidazol]-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3'-metil-2-oxo-3'H-[1,5'-bibenzo[d]imidazol]-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cloro-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2',3'-dimetil-2-oxo-3'H-[1,5'-bibenzo[d]imidazol]-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cloro-1H-indazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
N-((1r,4r)-4-((1-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrooxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
N-((1r,4r)-4-((3-(6'-amino-[2,3'-bipiridin]-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(4-(piridin-4-iloxi)fenil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
N-((1r,4r)-4-((3-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cianofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida;
N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cloro-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilbenzamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
5-bromo-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-(metoximetoxi)etil)-3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-hidroxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-nitrofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
2,5-dicloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

- 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cianopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-((3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cianobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cianobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 6-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida;
 6-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida;
 6-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-3-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-4-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-cianopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cianopiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,4-dimetoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-idroxi-etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-etil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-clorofenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cloropiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(benzo[d]oxazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-ciclopropil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)benzamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)benzamida;
 5-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)benzamida;
 2,5-dicloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)benzamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)benzamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;

il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-5-(dimetilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-
 2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(imidazo[1,5-a]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-
 1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-idroxietyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-etyl-2-oxo-2,3-dihidrooxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-
 cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-ciclobutilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 (trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 (trifluorometil)benzamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 (trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 (trifluorometil)benzamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 (trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-oxo-2-feniletal)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 (trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-oxo-2-feniletal)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 (trifluorometil)benzamida;
 2,5-dicloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-oxo-2-feniletal)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)benzamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 (trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 (trifluorometil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-
 benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cianofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 (trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 (trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cianopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 (trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-metoxietal)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-etyl-3-metil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(imidazo[1,5-a]piridin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(pirido[2,3-b]pirazin-7-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(metilamino)pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 (trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1S,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1R,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-idroxietyl)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 (trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((4-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 (trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etyl)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-
 2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-etyl-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-

- il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-4-formilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(5-bromo-2-cianofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-ciano-6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-3-(dimetilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-ciano-6-((2-metoxietil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-cianopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cianopiridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,4-dimetilpicolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(tiazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-ciclopropilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(4-aminopirido[3,2-d]pirimidin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(2-metoxietil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-ciclobutilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1'-metil-2-oxo-1'H-[1,5'-bibenzo[d]imidazol]-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(imidazo[1,5-a]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(dimetilamino)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-2-(metoximetil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-dimetilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cloropiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(metoximetil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,5-dimetilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-8-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-

- il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(isoquinolin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,4-dimetilpicolinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(oxetan-3-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(imidazo[1,5-a]piridin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(isoquinolin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-indazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(2,2-difluoroetil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-8-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(isoquinolin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-etiloxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metiloxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxietoxi)-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-1-(quinolin-6-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-1-(quinolin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-1-(quinolin-6-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-1-(quinolin-6-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-6-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,4-dimetilpicolinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-dimetilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-clorofenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cianopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cianopirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(isoquinolin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-

metilnicotinamida;

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1S,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-cianopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-indazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cianopiridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((1-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1R,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-hidroxi-etil)(metil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-morfolinopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(hidroximetil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-hidroxi-etil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((1'-metil-2-oxo-1'H-[1,5'-bibenzo[d]imidazol]-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

N-((1r,4r)-4-((3-(benzo[d]tiazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(p-tolil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(metilamino)pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

N-((1r,4r)-4-((3-(1,8-naftiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinazolin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(isoquinolin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(isoquinolin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(isoquinolin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

N-((1r,4r)-4-((3-(4-acetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;

5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;

5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-etoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida;

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,1-

dimetil-1H-indol-2-carboxamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N,1-trimetil-1H-indol-2-carboxamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-(((1r,4r)-4-((3'-metil-2-oxo-3'H-[1,5'-bibenzo[d]imidazol]-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida
 5-cloro-N-(((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinoxalin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-(((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1H-pirrol-2-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-(((1r,4r)-4-((3-(1,3-dimetil-1H-pirrol-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-fluoroetil)picolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2,2-difluoroetil)picolinamida;
 5-cloro-N-(((1r,4r)-4-((3-(6-((2-hidroxietil)tio)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-(((1r,4r)-4-((3-(5-morfolinopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-(((1r,4r)-4-((3-(2,4-diclorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-(((1r,4r)-4-((3-(imidazo[1,5-a]piridin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-(((1r,4r)-4-((3-(6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-(((1r,4r)-4-((3-(6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-(((1r,4r)-4-((3-(isoquinolin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-(((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-8-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-(((1r,4r)-4-((3-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-(((1r,4r)-4-((3-(2-metil-2H-indazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-(((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-(((1r,4r)-4-((3-(isoquinolin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-(((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1H-pirrol-2-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-(((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-pirrol-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-(((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-pirrol-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-(((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-pirrol-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-(((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-(((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-(((1S,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metoxipicolinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-(((1r,4r)-4-((3-(6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-(((1r,4r)-4-((3-(6-(2-morfolinoetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-(((1r,4r)-4-((3-(6-(2-amino-2-oxoetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-(((1r,4r)-4-((3-(4-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-(((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-(((1r,4r)-4-((3-(6-((2,2-difluoroetil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-

- il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-hidroxiopropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-hidroxiopropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-hidroxiopropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(1,5-naftiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinazolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-morfolinofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(isoxazol-3-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-bencil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(oxazol-5-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(oxazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloro-4-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloro-5-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1H-pirrol-2-il)piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-pirrol-2-il)piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1H-pirrol-2-il)piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-fenoxietil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,4-diclorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(isopropilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2,2-difluoroetil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-hidroxiopropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-hidroxiopropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;

- N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5 N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-pirrol-2-il)piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 10 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-morfolinopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 15 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(oxetan-3-iloxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-propionamidopiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((3,3-difluoropropil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 20 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(oxetan-3-ilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 25 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(oxazol-5-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 30 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 35 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(oxazol-5-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(oxazol-5-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(2-cloro-5-(trifluorometil)benzamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 40 N-metil-5-(3-(((1r,4r)-4-(2-metil-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida;
 N-metil-5-(3-(((1r,4r)-4-(5-metil-2-(trifluorometil)benzamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida;
 45 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(etilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1,3-dimetil-1H-pirrol-2-il)piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinoxalin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 50 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cloropiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(hidroximetil)-1-metil-1H-indol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 55 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cianofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(metilamino)-2-oxoetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 60 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxoazetidin-1-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(ciclopropanocarboxamido)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 65 N-((1S,4r)-4-((3-(6-(((S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;

N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(3-oxomorfolino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(p-tolil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-acetamidopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 10 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-propionamidopiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 15 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 20 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1-(piridin-3-il)piperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(isopropilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2,2-difluoropropil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 25 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(oxazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(4-(tiazol-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 30 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-morfolinopiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 35 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(oxazol-5-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-cloro-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 40 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpirazin-2-carboxamida;
 45 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 50 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(trifluorometoxi)benzamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 55 N-metil-5-(3-(((1r,4r)-4-(2-metil-5-(trifluorometil)benzamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometoxi)benzamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 60 5-(3-(((1r,4r)-4-(2-amino-5-cloronicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-bromo-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 65 N-((1r,4r)-4-((3-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-

metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-
 metilnicotinamida;
 5 N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-imidazol-1-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-
 metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-
 cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-pirazol-1-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-
 metilnicotinamida;
 10 5-(3-(((1r,4r)-4-(2,5-dicloronicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-
 metilpicolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(ciclopropilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 15 il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 20 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-
 il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-4-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-
 benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-
 25 N-(2-fluoroetil)picolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-
 N-(oxetan-3-il)picolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-
 N-etilpicolinamida;
 30 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-metoxiazetidina-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-
 35 benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 3-cloro-5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-
 benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-
 N,6-dimetilpicolinamida;
 40 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(2,2,2-
 trifluoroetil)-2H-indazol-3-carboxamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metil-6-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-
 benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-acetamido-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-
 45 cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metil-6-propionamidopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-
 benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metil-6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-
 benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 50 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-
 benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(2-hidroxietoxi)pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxietoxi)piridazin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 55 il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(ciclopropilamino)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-
 1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-morfolinofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 60 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-
 1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(oxazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-
 65 (difluorometil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-

- 2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-hidroxietyl)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-metoxietil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(metilamino)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(metilamino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((1-(3-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(4-(tiazol-5-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(fluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metilbenzo[d]isoxazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(7-oxo-2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-ciclopropilpicolinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1-(2-morfolinoetil)-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(3-aminobenzo[d]isoxazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-metoxietil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 6-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-hidroxietyl)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-cianopiridazin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(metilamino)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-hidroxietyl)(metil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-morfolinopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-dimetilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metil-2H-indazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-

(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1S,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1R,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1S,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-hidroxi-2-propoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilquinolin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cloro-4-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2,2-difluoropropil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-3-hidroxi-2-pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloro-4-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-metoxiacetamido)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cianofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxiacetamido)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1H-pirazol-1-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((5-fluoro-3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((5-fluoro-3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-4-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-7-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-clorofenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-cloro-5-fluorofenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(oxazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-

2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-acetamidopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-propionamidopiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-metilureido)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(dimetilamino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(dimetilamino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-ureidopiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(dimetilamino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(metilamino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(metilamino)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(metilamino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-metoxietil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(metilamino)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-imidazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((7-fluoro-3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-

- benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-hidroxiopropanamido)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-hidroxiopropanamido)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((7-fluoro-3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1,2-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-cloro-5-fluorofenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-morfolinopiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(oxazol-5-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(metilamino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-imidazol-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-

benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((5-fluoro-3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1,2-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(hidroximetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-hidroxipropil)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(6-((2-hidroxietil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(2-(2-hidroxietoxi)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-((2-hidroxietil)amino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(5-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 4-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 4-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 4-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-hidroxietil)-3-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-imidazol-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(hidroximetil)-1-metil-1H-indol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-2-oxo-3-(6-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

- 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metil-1H-pirrol-2-il)piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5 N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-imidazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-imidazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 10 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 15 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 20 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 25 N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-clorofenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 30 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-clorofenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 35 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 40 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 45 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloro-5-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 50 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-cloro-5-fluorofenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-cloro-5-fluorofenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 55 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 60 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((1-(3-fluorofenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 65 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-imidazol-5-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;

5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-hidroxietil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(5-(2-hidroxietoxi)pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida y
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(hidroximetil)-1H-indol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[8] Un uso de un compuesto descrito en un punto cualquiera de [1] a [7] o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección o trastorno en el cual están implicados CRHR1 y/o CRHR2;

[9] El uso como se describe en [8], en el que dicha afección o trastorno se selecciona entre el grupo que consiste en: trastornos gastrointestinales, trastornos de depresión mayor, trastornos esquizofrénicos, enfermedades neurodegenerativas, dolor, disfunción del apetito y la ingesta de alimentos, trastornos del sueño, trastornos cognitivos, tolerancia a y dependencia a diversas sustancias, inflamación, problemas de fertilidad, disfunciones sexuales y partos prematuros y trastornos urogenitales no inflamatorios, trastornos alérgicos, trastornos de la activación de los mastocitos, síndrome de Cushing, emesis, trastornos gastrointestinales, lesión neurotóxica, pérdida del cabello, enfermedad cardíaca y combinaciones de los mismos;

[10] El uso como se describe en [9], en donde la enfermedad cardíaca se selecciona entre el grupo que consiste en: insuficiencia cardíaca aguda y crónica, enfermedad cardiovascular, hipertensión, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria y aneurisma aórtico abdominal.

[11] Como se describe más adelante en el presente documento es un método para el tratamiento de un afección o trastorno en el que están implicados CRHR1 y/o CRHR2, en un animal, que incluye un ser humano, que comprende administrar al animal que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en uno cualquiera de los puntos [1] a [7];

[12] El método como se describe en [11], en el que dicha afección o trastorno se selecciona entre el grupo que consiste en: trastornos gastrointestinales, trastornos de depresión mayor, trastornos esquizofrénicos, enfermedades neurodegenerativas, dolor, disfunción del apetito y la ingesta de alimentos, trastornos del sueño, trastornos cognitivos, tolerancia a y dependencia a diversas sustancias, inflamación, problemas de fertilidad, disfunciones sexuales y partos prematuros y trastornos urogenitales no inflamatorios, trastornos alérgicos, trastornos de la activación de los mastocitos, síndrome de Cushing, emesis, trastornos gastrointestinales, lesión neurotóxica, pérdida del cabello, enfermedad cardíaca y combinaciones de los mismos;

[13] El método como se describe en [12], en donde la enfermedad cardíaca se selecciona entre el grupo que consiste en: insuficiencia cardíaca aguda y crónica, enfermedad cardiovascular, hipertensión, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria y aneurisma aórtico abdominal;

[14] La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en uno cualquiera de [1] a [7] y un vehículo farmacéuticamente aceptable;

[15] La composición farmacéutica como se describe en [14], que comprende además otro agente farmacológicamente activo;

[16] Un compuesto descrito en uno cualquiera de los puntos [1] a [7] o una sal farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de una afección o trastorno en el que están implicados CRHR1 y/o CRHR2;

[17] Un proceso para preparar una composición farmacéutica, en donde el proceso comprende mezclar un compuesto descrito en uno cualquiera de los puntos [1] a [7] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable;

5 [18] Como se describe en el presente documento, es un proceso de ensayo para identificar un compuesto que tiene actividad antagonista de CRHR1 y/o CRHR2, que comprende administrar de un compuesto descrito en uno cualquiera de los puntos [1] a [7] a ratones cargados con agonista de CRHR2 exógeno en el plazo de 1 semana e investigar las funciones cardiovasculares y

10 [19] Un proceso de ensayo para identificar un compuesto que tiene actividad antagonista de CRHR1 y/o CRHR2, que comprende administrar un compuesto descrito en uno cualquiera de los puntos [1] a [7] a ratones infundidos con urocortina 2 en el plazo de 2 días y medir la función cardíaca por ecocardiografía.

{Efectos ventajosos de la invención}

15 Los compuestos mostraron actividades contra CRHR1 y CRHR2. En particular, los derivados de urea cíclica condensados de la presente invención muestran actividades antagónicas excelentes contra el CRHR2 sobre los compuestos con estructura química cercana, dando lugar a mejores perfiles farmacológicos. Los derivados de urea cíclica condensados de la presente invención muestran buena selectividad contra otros receptores diferentes de
20 CRHR1 y CRHR2, dando lugar a mejoras en el perfil de efectos secundarios. Los derivados de urea cíclica condensados de la presente invención son, por tanto, útiles en el tratamiento de una amplia variedad de trastornos.

Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto más de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) y (II) o una sal del mismo, para el tratamiento o alivio del tratamiento de cualquier estado con nivel endógeno aumentado de CRH
25 o en el que el HPA (eje hipotalámico pituitario) está desregulado o de diferentes enfermedades inducidas o facilitadas por CRH.

Los compuestos de la invención son útiles en particular para el tratamiento o prevención de trastornos gastrointestinales que incluyen síndrome del intestino irritable con o sin diarrea, enfermedad inflamatoria del intestino,
30 ileo postoperatorio, enfermedad de reflujo y diarrea infecciosa.

Los compuestos de la invención también son útiles en particular para el tratamiento o prevención de trastornos de depresión mayor que incluyen la depresión bipolar, depresión unipolar, episodios depresivos mayores individuales o recurrentes con o sin características psicóticas, características catatónicas, características melancólicas, características atípicas o de inicio en el posparto, el tratamiento de ansiedad y el tratamiento de trastornos de pánico.
35 Otros trastornos del estado de ánimo incluidos dentro de la expresión trastornos depresivos mayores incluyen el síndrome de fatiga y el trastorno distímico con inicio temprano o tardío y con o sin características atípicas, depresión neurótica, trastornos de estrés postraumático, estrés posoperatorio y fobia social; demencia de tipo Alzheimer, con inicio temprano o tardío, con ánimo deprimido; demencia vascular con ánimo deprimido; trastornos del ánimo inducidos por alcohol, anfetaminas, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y otras sustancias; trastorno esquizoafectivo de tipo depresivo y trastorno de adaptación con ánimo deprimido. Los trastornos de depresión mayor también pueden ser el resultado de una afección médica general que incluye infarto de miocardio, diabetes, aborto espontáneo o aborto inducido, etc.

45 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento o prevención de trastornos esquizofrénicos que incluyen esquizofrenia paranoide, esquizofrenia desorganizada, esquizofrenia catatónica, esquizofrenia indiferenciada, esquizofrenia residual.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia senil de tipo Alzheimer y demencia multiinfarto.

Los compuestos de la invención son útiles como analgésicos. En particular, son útiles en el tratamiento de dolor traumático tal como dolor posoperatorio; dolor por avulsión traumática tal como del plexo braquial; dolor crónico tal
55 como dolor artrítico tal como ocurre en la osteoartritis, la artritis reumatoide o la psoriática; dolor neuropático tal como neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, neuralgia segmentaria o intercostal, fibromialgia, causalgia, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía relacionada con SIDA, neuralgia occipital, neuralgia del geniculado, neuralgia glossofaríngea, distrofia simpática refleja, dolor del miembro fantasma; diferentes formas de cefaleas tales como migraña, cefaleas tensionales agudas o crónicas, dolor temporomandibular, dolor del seno maxilar, cefaleas en racimo; odontalgia; dolor por cáncer; dolor de origen visceral; dolor gastrointestinal; dolor por atrapamiento de nervios; dolor por lesiones deportivas; dismenorrea; dolor menstrual; meningitis; aracnoiditis; dolor musculoesquelético; dolor lumbar, por ejemplo, estenosis espinal; disco prolapsado; ciática; angina; espondilitis anquilosante; gota; quemaduras; dolor cicatricial; picor y dolor talámico tal como dolor talámico postictus.

65 Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento de la disfunción del apetito y la ingesta de

alimentos y en circunstancias tales como anorexia, anorexia nerviosa, bulimia, obesidad y síndrome metabólico.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos del sueño que incluyen disomnia, insomnio, apnea del sueño, narcolepsia y trastornos del ritmo circadiano.

5 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento o prevención de los trastornos cognitivos. Los trastornos cognitivos incluyen demencia, trastornos amnésicos y trastornos cognitivos no especificados de otro modo.

10 Además, los compuestos de la invención también son útiles como potenciadores de la memoria y/o la cognición en seres humanos sanos sin ningún déficit cognitivo y/o de memoria.

15 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de la tolerancia a y la dependencia de diferentes sustancias. Por ejemplo, son útiles en el tratamiento de la dependencia a nicotina, alcohol, cafeína, fenciclidina (compuestos tipo fenciclidina) o en el tratamiento de tolerancia y dependencia de opiáceos (por ejemplo, cánnabis, heroína, morfina) o benzodiazepinas; en el tratamiento de la adicción a cocaína, hipnóticos sedantes, anfetamina o fármacos relacionados con la anfetamina (por ejemplo, dextroanfetamina, metilanfetamina) o una combinación de los mismos.

20 Los compuestos de la invención también son útiles como agentes antiinflamatorios. En particular, son útiles en el tratamiento de la inflamación en asma, gripe, bronquitis crónica y artritis reumatoide; en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, íleo gástrico postoperatorio (POI), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) y lesión inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos; enfermedades inflamatorias de la piel tales como herpes y eccema; enfermedades inflamatorias de la vejiga tales como cistitis e incontinencia imperiosa; e inflamación ocular y dental.

25 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de los problemas de fertilidad, disfunciones sexuales y parto prematuro y en trastornos urogenitales no inflamatorios tales como vejiga hiperactiva e incontinencia urinaria relacionada.

30 Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos alérgicos, en particular trastornos alérgicos de la piel tales como urticaria y trastornos alérgicos de las vías aéreas tales como rinitis.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de la activación de mastocitos tales como mastocitosis.

35 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento del síndrome de Cushing inducido por fármacos tales como esteroides o cáncer tal como adenoma de la pituitaria.

40 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de la emesis, es decir, náusea, arcadas y vómitos. La emesis incluye emesis aguda, emesis retardada y emesis anticipatoria. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de emesis inducida de cualquier modo. Por ejemplo, la emesis puede estar inducida por fármacos tales como agentes quimioterapéuticos contra el cáncer, tales como agentes alquilantes, por ejemplo, ciclofosfamida, carmustina, lomustina y clorambucilo; antibióticos citotóxicos, por ejemplo, dactinomicina, doxorubicina, mitomicina-C y bleomicina; antimetabolitos, por ejemplo citarabina, metotrexato y 5-fluorouracilo; alcaloides de la vinca, por ejemplo, etopósido, vinblastina y vincristina; y otros tales como cisplatino, dacarbazina, procarbazina e hidroxiurea; y combinaciones de los mismos; enfermedad por radiación; radioterapia, por ejemplo, irradiación del tórax o el abdomen, tal como en el tratamiento de cáncer; venenos; toxinas tales como toxinas causadas por trastornos metabólicos o por infección, por ejemplo, gastritis o liberación durante infección gastrointestinal bacteriana o vírica; embarazo; trastornos vestibulares, tales como cinetosis, vértigo, mareos y enfermedad de Meniere; enfermedad posoperatoria; obstrucción gastrointestinal; movilidad gastrointestinal reducida; dolor visceral, por ejemplo, infarto de miocardio o peritonitis; migraña; aumento de presión intracraneal; disminución de la presión intracraneal (por ejemplo, mal de altura); analgésicos opioides, tales como morfina; y enfermedad de reflujo gastroesofágico, indigestión ácida, exceso de comida o bebida, acidez estomacal, estómago agrio, regurgitación, ardor de estómago, tal como ardor de estómago episódico, ardor de estómago nocturno y ardor de estómago y dispepsia inducidos por los alimentos.

55 Los compuestos de la invención son en particular para su uso en el tratamiento de trastornos gastrointestinales tales como síndrome de intestino irritable; trastornos cutáneos tales como psoriasis, prurito y quemaduras solares; enfermedades vasoespásticas tales como angina, cefalea vascular y síndrome de Reynaud; isquemia cerebral tal como vasoespasma cerebral después de hemorragia subaracnoidea; enfermedades fibrosantes y del colágeno tales como esclerodermia y fascioliasis eosinófila; trastornos relacionados con aumento o supresión inmunitaria tales como lupus eritematoso sistémico y enfermedades reumáticas tales como fibrositis; y tos.

60 Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de lesión neurotóxica después de ictus cerebral, ictus tromboembólico, ictus hemorrágico, isquemia cerebral, vasoespasma cerebral, hipoglucemia, hipoxia, anoxia, asfixia perinatal y paro cardíaco.

Los compuestos de la invención son útiles para el crecimiento del cabello.

Los compuestos de la invención son útiles para enfermedades cardíacas que incluyen insuficiencia aguda y crónica, enfermedad cardiovascular, hipertensión, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria y aneurisma aórtico abdominal.

La utilidad de los agentes de la invención en las enfermedades indicadas anteriormente se puede confirmar en una serie de ensayos estándar. Los ejemplos de dichos ensayos pueden incluir, pero no se limitan a, los siguientes:

(1) La actividad ansiolítica de los agentes de la invención se puede confirmar en el laberinto en cruz elevado para ratón [véase, por ejemplo, Rodgers R. J., *Behavioural Pharmacology* 8:477-496 (1997) donde se analiza la relevancia del laberinto en cruz elevado analizado en la pág. 486; para el método, véase Rodgers R. J. *et al.* *Ethology and Psychopharmacology* (Eds SJ Cooper y CA Hendrie), págs. 9-44 (1994), J. Wiley, Chichester]. (2) La actividad analgésica de los agentes de la invención se puede confirmar en modelos de hiperalgesia visceral en ratas después de distensión colorrectal [véase, por ejemplo, Schwetz I, *Am J Physiology* 286: G683-G691 (2004); para el método, véase Ness T. J., *Brain Research* 450:153-169 (1988)]. (3) La actividad antidiarreica de los agentes de la invención se puede confirmar en modelos de defecación en ratas durante estrés o exposición a CRF [véase, por ejemplo, Maillot C., *Gastroenterology* 119: 1569-1579 (2002)]. (4) La actividad de crecimiento del cabello de los agentes de la invención se puede confirmar en el método descrito en el documento WO 2007/149938. (5) La actividad contra las enfermedades cardíacas de los agentes de la invención se puede confirmar en el método descrito en esta memoria descriptiva y en la bibliografía, por ejemplo *Drug Discovery Today* volumen 20, número 7, 906-914 (2015). (6) Otras actividades de los agentes de la invención se pueden confirmar en el método descrito en bibliografías conocidas por el experto en la técnica que incluye la técnica bien conocida y la técnica usada habitualmente.

Novartis divulga técnicas cercanas desde el punto de vista estructural en los documentos WO2011/092293 y WO2011/095450. Los compuestos de la presente invención muestran actividades mucho mejores que las de las técnicas cercanas.

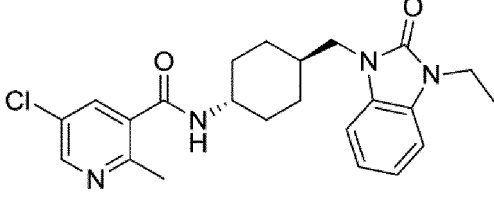
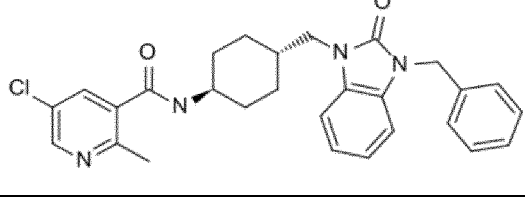
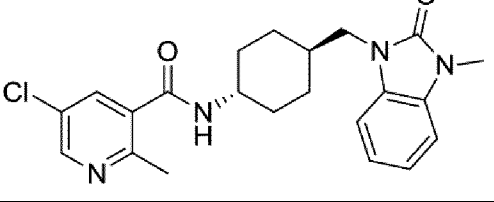
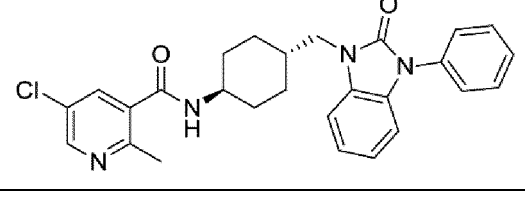
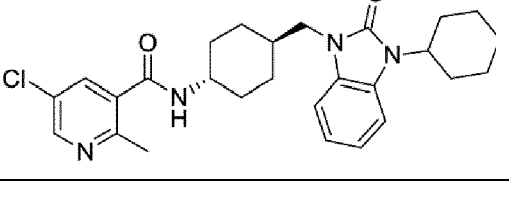
Concretamente, la presente invención está caracterizada por el sustituyente -B-R³ en el anillo de urea cíclica condensado de la fórmula (I) o (II) anterior. Los compuestos más cercanos desde el punto de vista estructural se sintetizan y se describen como compuestos de referencia en la presente solicitud. La diferencia entre la presente invención y la técnica más cercana desde el punto de vista estructural se pone de manifiesto de la siguiente manera.

Las actividades antagonistas de CRHR2 de las estructuras químicas representativas de la presente invención y las técnicas cercanas desde el punto de vista estructural se resumen en las tablas 1-1 y 1-2 a continuación.

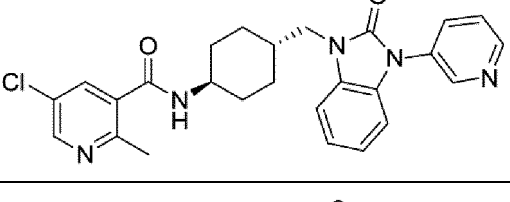
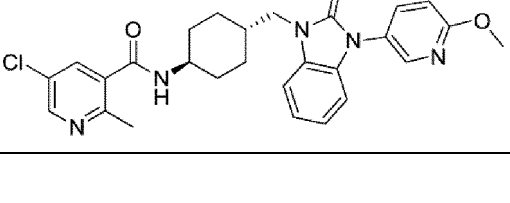
El compuesto de referencia del ejemplo 2.46 en la técnica cercana desde el punto de vista estructural, documento WO2011/092293, muestra la actividad inhibidora contra CRHR2 con 3 microM, mientras que el compuesto del ejemplo 2 en la presente invención, donde el grupo fenilo se introduce en el grupo etilo terminal del ejemplo 2.46, tiene actividad inhibidora contra CRHR2 con 0,18 microM. El compuesto de referencia del ejemplo 2.50 en la técnica cercana desde el punto de vista estructural, documento WO2011/092293, muestra la actividad inhibidora contra CRHR2 con 13 microM, mientras que el compuesto del ejemplo 1 en la presente invención, donde el grupo fenilo se introduce en el grupo metilo terminal del ejemplo 2.50, tiene actividad inhibidora contra CRHR2 con 0,39 microM. El compuesto de referencia (A) con un grupo ciclohexilo está dentro de la reivindicación de la técnica cercana desde el punto de vista estructural, documento WO2011/092293, muestra la actividad inhibidora contra CRHR2 con 3,1 microM, mientras que el compuesto del ejemplo 156 en la presente invención, donde el grupo ciclohexilo del compuesto de referencia (A) se reemplaza con el grupo piridilo, tiene actividad inhibidora contra CRHR2 con 0,28 microM. Además, el compuesto del ejemplo 30 con un grupo metoxi en el grupo piridilo en la presente invención tiene actividad inhibidora contra CRHR2 con 0,06 microM. Además, el compuesto del ejemplo 128 con un grupo pirazolopiridilo en la presente invención tiene actividad inhibidora contra CRHR2 con 0,28 microM, el cual muestra mejor actividad en comparación con el compuesto de referencia (A) de la técnica cercana desde el punto de vista estructural, documento WO2011/092293. Entonces el compuesto del ejemplo 148 con el grupo pirropiridilo introducido con metilo de la presente invención tiene actividad inhibidora contra CRHR2 con 0,06 microM.

Por lo tanto, el compuesto de la presente invención, que tiene un sustituyente -B-R³ en el anillo de imidazolinona bicíclico en la fórmula (I) o (II) anterior muestra una actividad excelente contra CRHR2 en comparación con el compuesto correspondiente de las técnicas cercanas desde el punto de vista estructural.

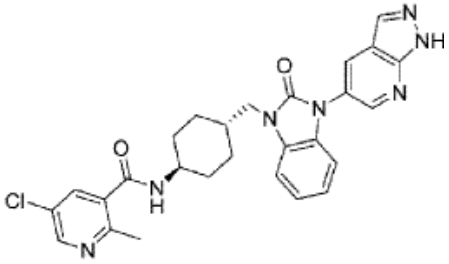
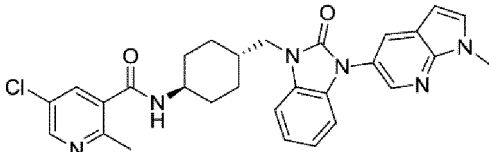
{Tabla 1-1}

Bibliografía/Presente invención	Estructura química	CRHR2 (CI ₅₀)
Documento WO2011/092293	 Ejemplo 2.46	3,0 microM
Presente invención	 Ejemplo 2	0,18 microM
Documento WO2011/092293	 Ejemplo 2.50	13 microM
Presente invención	 Ejemplo 1	0,39 microM
Documento WO2011/092293	 Compuesto de referencia (A)	3,1 microM

{Tabla 1-2}

Presente invención	 Ejemplo 156	0,28 microM
Presente invención	 Ejemplo 30	0,06 microM

(continuación)

Presente invención	 Ejemplo 128	0,28 microM
Presente invención	 Ejemplo 148	0,06 microM

Los ejemplos de afecciones o trastornos mediados por CRHR1 y/o CRHR2 incluyen, las enfermedades relacionadas con CRHR1 y/o CRHR2. Los compuestos de la presente invención muestran la actividad agonista contra CRHR1 y CRHR2. Los compuestos de la presente invención pueden mostrar menos toxicidad, buena absorción y distribución, buena solubilidad, menos afinidad de unión a proteína distinta a CRHR1 y/o CRHR2, menos interacción fármaco-fármaco, buena estabilidad metabólica, actividad inhibidora reducida en el canal de HERG y/o prolongación de QT reducida.

{Descripción de las realizaciones}

Como apreciarán los expertos en la técnica, "halógeno", como se usa en el presente documento, pretende incluir flúor, cloro, bromo y yodo. De manera similar, 1-6, como en C₁₋₆ se define para identificar el número que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Según la definición, por ejemplo, C₁₋₆, como en alquilo C₁₋₆ se define para identificar el grupo alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos. De manera similar, alqueno C₂₋₆ se define para identificar el grupo alqueno que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos. Un grupo que se denomina como que está independientemente sustituido con sustituyentes puede estar independientemente sustituido con múltiples miembros de dichos sustituyentes.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, significa un radical de hidrocarburo monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo (que incluye todas las formas isoméricas), pentilo (que incluye todas las formas isoméricas) y similares.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un -O-alquilo tal como metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi (incluyendo todas las formas tautoméricas) y similares.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo mono o bicíclico tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo, grupos adamantilo y similares. En la presente memoria descriptiva, el cicloalquilo que se prefiere es mono cicloalquilo C₃₋₇, se prefiere más el cicloalquilo mono cicloalquilo C₃₋₆, el cicloalquilo más preferido es mono cicloalquilo C₃₋₅.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo mono o bicíclico, insaturado o parcialmente saturado, de 5-15 miembros que consiste en átomos de carbono. Los ejemplos de dicho arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, indanilo, indenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1,2-dihidronaftilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo, (1S,4S)-bicyclo[2.2.2]oct-2-enilo y (1R,4S)-bicyclo[2.2.1]hept-2-enilo y similares. En la presente memoria descriptiva, el arilo preferible es arilo insaturado de 6-10 miembros, el arilo más preferible es arilo insaturado de 6-8 miembros.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo mono o bicíclico, insaturado o parcialmente saturado, de 5-15 miembros, preferentemente anillo mono o bicíclico de 5-10 miembros, que puede contener 1-4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S.

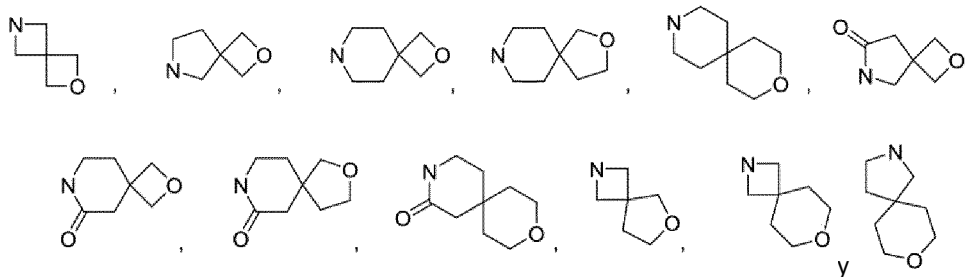
Los ejemplos de dicho heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, tiofenilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, pirazilo, tetrazolilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, piranilo, triazinilo, 3,6-dihidro-2H-pirano, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, indolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, pirrolopiridilo, 2,3-dihidro-pirolo[2,3-b]piridilo, 2,3-dihidro-1H-pirolo[2,3-c]piridilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopiridilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinilo, furopiridilo, benzoisoxazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridazinilo, imidazopirimidinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalilo,

quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, piridopirimidinilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridilo y N-óxidos de los mismos y S-óxidos de los mismos y similares. En la presente memoria descriptiva, el heteroarilo preferible es mono heteroarilo de 5-6 miembros, el heteroarilo más preferible es mono heteroarilo de 5-6 miembros que contiene N.

El término "heterociclilo", como se usa en el presente documento, incluye restos heterocíclicos insaturados y saturados, en los que los restos heterocíclicos insaturados (es decir "heteroarilo") incluyen benzofuranilo, benzofurazanilo, benzoimidazonilo, benzoimidazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazonilo, benzoxazolilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cinolinilo, 2,3-dioxoindolilo, furanilo, furazanilo, furopiridilo, furopirrolilo, imidazolilo, imidazopirazinilo, imidazopiridinilo, imidazopirimidinilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolazinilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolilo, isoquinolilo, isoxazolopiridilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxazolinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxetanilo, 2-oxoindolilo, oxoisoindolilo, ftalazilo, pirazolilo, pirazolopiridilo, pirazolopirimidinilo, pirazinilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, piridopirimidinilo, pirrolopiridilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrazolopiridilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiofenilo, tienopirazinilo, tienopirazolilo, tienopiridilo, tienopirrolilo, triazolopirimidinilo, triazolilo, 4-oxo-1,4-dihidroquinolilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridilo, 4-oxo-1,4-dihidropirimidilo, 2-oxo-1,2-dihidroquinolilo, 4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidilo, 4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 1,1-dióxido de tetrahidro-2H-tiopirano y N-óxidos de los mismos y en donde los restos heterocíclicos saturados incluyen azetidino, 1,4-dioxano, hexahidroazepino, piperazino, piperidino, piridin-2-onilo, pirrolidino, morfolino, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolino, triazolopirimidilo, tetrahidrotieno, pirrolidinono, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,5,6,7-tetrahidro-1H-ciclopentapiridilo, 4,5,6,7-tetrahidro-indazolilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridilo, 1,4-oxazepano y N-óxidos de los mismos y S-óxidos de los mismos. En la presente memoria descriptiva, el heterociclilo preferible es monoheterociclilo saturado de 3-6 miembros, que puede contener 1-4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, el heterociclilo más preferible es mono heterociclilo saturado de 5-6 miembros.

La expresión "anillo espiro de 7 a 11 miembros", como se usa en el presente documento, se refiere a una estructura retorcida de dos anillos (un sistema de anillo), en la que 2 anillos se unen entre sí mediante un átomo de carbono común, cuyos ejemplos se muestran a continuación.

{Quím. 4}



La expresión "grupo protector", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo protector de hidroxilo o amino que se selecciona entre los grupos protectores habituales de hidroxilo o amino descritos en *Protective Groups in Organic Synthesis*, editado por T. W. Greene *et al.* (John Wiley & Sons, 2007).

Los términos "tratar" o "tratamiento", como se usan en el presente documento, incluyen impedir, restringir, ralentizar, detener o revertir el avance o gravedad de un síntoma o trastorno existente. Como se usa en el presente documento, la expresión "que previene" o "prevenir" incluye impedir, restringir o inhibir la incidencia o aparición de un síntoma o trastorno.

Como se usa en el presente documento, el artículo "un" o "una" se refiere tanto a la forma singular como a la plural del objeto al que se refiere a menos que se indique otra cosa.

Como se describe en el presente documento son sales, solvatos, hidratos, complejos, polimorfos, profármacos, derivados radiomarcados, estereoisómeros e isómeros ópticos de los compuestos de fórmula (I) o (II).

Los compuestos de fórmula (I) o (II) pueden formar sales de adición de ácidos de los mismos. Se apreciará que para el uso en medicina las sales de los compuestos de fórmula (I) o (II) deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen las descritas en *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19, tales como las sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico y ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido succínico, maleico, fórmico, acético, trifluoroacético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico. Ciertos compuestos de fórmula (I) o (II) pueden formar sales

de adición de ácidos con uno o más equivalentes del ácido. La presente invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles. Además, determinados compuestos que contienen una función ácida, tales como un carboxi, pueden aislarse en forma de su sal inorgánica en la que el contraión puede seleccionarse entre sodio, potasio, litio, calcio, magnesio y similares, así como a partir de bases orgánicas, tales como colina, arginina, benzatrina, dietilamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, 2-amino-2-metilpropan-1-ol, benetamina, *terc*-butilamina, epolamina, etilendiamina, hidrabamina, morfolina, piperazina, procaína, trietanolamina, dietanolamina, monoetanolamina, triisopropanolamina y trometamina.

En el presente documento se describen también los denominados "profármacos" de los compuestos de fórmula (I) o (II). Por lo tanto, ciertos derivados de los compuestos de fórmula (I) o (II) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, convertirse en los compuestos de fórmula (I) o (II) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan "profármacos". Puede encontrarse más información sobre el uso de profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

El término "animal", como se usa en el presente documento, incluye un sujeto mamífero o un sujeto no mamífero. Los ejemplos de sujetos mamíferos adecuados pueden incluir, sin limitación, seres humanos, roedores, animales de compañía, ganado y primates. Los roedores adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, ratones, ratas, hámsteres, jerbos y cobayas. Los animales de compañía adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, gatos, perros, conejos y hurones. El ganado adecuado puede incluir, pero no se limita a, caballos, cabras, ovejas, cerdos, ganado vacuno, llamas y alpacas. Los primates adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, chimpancés, lémures, macacos, titíes, monos araña, monos ardilla y monos vervet. Los ejemplos de sujetos no mamíferos adecuados pueden incluir, sin limitación, aves, reptiles, anfibios y peces. Los ejemplos no limitantes de aves incluyen gallinas, pavos, patos y gansos. El sujeto mamífero preferido es un ser humano.

La expresión "agonista de CRHR2", como se usa en el presente documento, incluye urocortina 2, urocortina 1, urocortina 3, sauvagina, CRF y familia de péptidos CRF que contiene análogos de CRF.

Los profármacos de acuerdo con la invención pueden, por ejemplo, producirse reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (I) o (II) con determinados restos conocidos por los expertos en la técnica como "prorrestos" como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs de H Bundgaard (Elsevier, 1985). Algunos ejemplos de profármacos como se describen en el presente documento incluyen:

- (i) donde el compuesto de fórmula (I) o (II) contiene una funcionalidad alcohol (-OH), compuestos en donde el grupo hidroxilo se reemplaza con un resto convertible *in vivo* en el grupo hidroxilo. Dicho resto convertible *in vivo* en el grupo hidroxilo se refiere a un resto transformable *in vivo* en un grupo hidroxilo mediante, por ejemplo, hidrólisis y/o mediante una enzima, por ejemplo, una esterasa. Los ejemplos de dicho resto incluyen, pero no se limitan a, grupos éster y éter que se pueden hidrolizar con facilidad *in vivo*. Se prefieren los restos que reemplazan el hidrógeno del grupo hidroxilo con aciloxialquilo, 1-(alcocixarboniloxi)alquilo, ftalidilo y aciloxialquiloiloxycarbonilo tal como pivaloiloximetiloxycarbonilo y
- (ii) donde el compuesto de fórmula (I) o (II) contiene un grupo amino, un derivado de urea cíclica condensado preparado haciendo reaccionar con un haluro de ácido adecuado o un anhídrido de ácido adecuado se proporciona a modo de ejemplo como un profármaco. Un derivado de urea cíclica condensado particularmente preferido como profármaco es -NHCO(CH₂)₂OCH₃, -NHCOCH(NH₂)CH₃ o similar.

Otros ejemplos de grupos de sustitución de acuerdo con los ejemplos anteriores y los ejemplos de otras clases de profármacos se pueden encontrar en las referencias anteriormente mencionadas.

Están dentro del alcance de la presente invención las sales y solvatos que tienen disolventes asociados o contraiones no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, para su uso como productos intermedios en la preparación de otros compuestos de fórmula (I) o (II) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) o (II) pueden tener polimorfos en forma cristalina, que están dentro del alcance de la presente invención.

Además, los compuestos de fórmula (I) o (II) se pueden administrar en forma de profármacos. Como se usa en el presente documento, un "profármaco" de un compuesto de fórmula (I) o (II) es un derivado funcional del compuesto que, después de su administración a un paciente, finalmente libera el compuesto de fórmula (I) o (II) *in vivo*. La administración de un compuesto de fórmula (I) o (II) en forma de profármaco puede permitir al experto en la técnica realizar uno o más de los siguientes: (a) modificar el inicio de la acción del compuesto *in vivo*; (b) modificar la duración de la acción del compuesto *in vivo*; (c) modificar el transporte o distribución del compuesto *in vivo*; (d) modificar la solubilidad del compuesto *in vivo* y (e) superar un efecto secundario u otra dificultad encontrada con el compuesto. Los derivados funcionales habituales utilizados para preparar profármacos incluyen modificaciones del compuesto que se escinden química o enzimáticamente *in vivo*. Dichas modificaciones, que incluyen la preparación de fosfatos, amidas, ésteres, tioésteres, carbonatos y carbamatos, son bien conocidas por los expertos en la técnica.

En algunos de los compuestos de fórmula (I) o (II), puede haber uno o más átomos de carbono quirales. En dichos casos, los compuestos de fórmula (I) o (II) existen en forma de estereoisómeros. La invención se extiende a todos los isómeros ópticos tales como formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I) o (II) que incluyen enantiómeros, diaestereoisómeros y mezclas de los mismos, tales como racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas pueden separarse o resolverse unas de las otras por métodos convencionales o cualquier isómero dado puede obtenerse por síntesis estereoselectivas o asimétricas convencionales.

Determinados compuestos en el presente documento pueden existir en diversas formas tautoméricas y debe entenderse que la invención abarca todas estas formas tautoméricas.

La invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los descritos en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo y cloro, tal como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I y ^{125}I . Los compuestos de la invención que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{14}C están incorporados, son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Tritiado, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos de ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones) y los isótopos de ^{123}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computarizada de emisión de un solo fotón), todos útiles en la formación de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas generadas por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Generalmente, pueden prepararse compuestos de la invención marcados isotópicamente realizando los procedimientos divulgados en los esquemas y/o en los ejemplos a continuación, sustituyendo después un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Con respecto a otros compuestos divulgados en la técnica, determinados compuestos muestran propiedades inesperadas, por ejemplo, con respecto a la duración de la acción y/o el metabolismo, tal como estabilidad metabólica favorable, biodisponibilidad o absorción oral favorable y/o interacciones fármaco-fármaco reducidas.

Un médico experto será capaz de determinar las situaciones apropiadas en las que los sujetos son susceptibles a o se encuentran en riesgo de, por ejemplo, ictus así como el sufrimiento a causa del ictus para su administración mediante métodos de la presente invención.

CRHR1 y/o CRHR2 se han implicado en una amplia gama de funciones biológicas. Esto ha sugerido un posible papel de estos receptores en diversos procesos patológicos en seres humanos u otras especies. Los compuestos de la presente invención tienen utilidad para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de diversos trastornos asociados a CRHR1 y/o CRHR2, que incluyen una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: trastornos gastrointestinales, trastornos de depresión mayor, trastornos esquizofrénicos, enfermedades neurodegenerativas, dolor, disfunción del apetito y la ingesta de alimentos, trastornos del sueño, trastornos cognitivos, tolerancia a y dependencia a diversas sustancias, inflamación, problemas de fertilidad, disfunciones sexuales y partos prematuros y trastornos urogenitales no inflamatorios, trastornos alérgicos, trastornos de la activación de los mastocitos, síndrome de Cushing, emesis, trastornos gastrointestinales, lesión neurotóxica, pérdida del cabello, insuficiencia cardíaca y similares.

La dosificación del principio activo en las composiciones de esta invención puede variar, sin embargo, es necesario que la cantidad del principio activo sea tal que se obtenga una forma de dosificación adecuada. El ingrediente activo se puede administrar a los pacientes (animales y seres humanos) que necesitan dicho tratamiento en dosis que proporcionarán una eficacia farmacéutica óptima.

La dosis seleccionada depende del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración y de la duración del tratamiento. Las dosis variarán de un paciente a otro dependiendo de la naturaleza y de la gravedad de la enfermedad, del peso del paciente, de dietas especiales que esté siguiendo el paciente, de la medicación simultánea y de otros factores que reconocerán los expertos en la técnica.

Para su administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención habitualmente está en el intervalo de 0,1 mg a 1000 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de desde 1 mg a 1000 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir solamente de 0,1 mg a 100 mg. La dosis diaria total se puede administrar en una sola dosis o en dosis divididas y puede, según el criterio del médico, desviarse respecto del intervalo habitual proporcionado en el presente documento.

Estas dosis se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente dosis para sujetos cuyo peso se desvíe de este intervalo, tales como niños y ancianos.

En una realización, el intervalo de dosificación será de aproximadamente 0,5 mg a 500 mg por paciente al día; en otra realización, de aproximadamente 0,5 mg a 200 mg por paciente al día; en otra realización, de aproximadamente 1 mg a 100 mg por paciente al día y en otra realización de aproximadamente 5 mg a 50 mg por paciente al día; en otra realización más de aproximadamente 1 mg a 30 mg por paciente al día. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden proporcionarse en una formulación de dosificación sólida, de tal manera que comprenda de aproximadamente 0,5 mg a 500 mg de principio activo o que comprenda de aproximadamente 1 mg a 250 mg de principio activo. La composición farmacéutica puede proporcionarse en una formulación de dosificación sólida que comprenda aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg o 250 mg de principio activo. Para administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del principio activo, tal como 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900, y 1000 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosis para el paciente que se vaya a tratar. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día, tal como una o dos veces al día.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o más fármacos diferentes en el tratamiento, prevención, control, alivio o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la presente invención u otros fármacos pueden tener utilidad, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos por sí solo. Dicho otro fármaco o fármacos se pueden administrar, por una vía y en una cantidad usada habitualmente para ello, de manera simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa de manera simultánea con uno o más fármacos diferentes, se prevé una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria que contiene dichos otros fármacos y el compuesto de la presente invención. Sin embargo, la terapia combinada también puede incluir terapias en las que el compuesto de la presente invención y uno o más de otros fármacos se administran con pautas superpuestas diferentes. También se contempla que, cuando se usa en combinación con uno o más de otros principios activos, los compuestos de la presente invención y los otros principios activos pueden usarse en dosis más bajas que cuando cada uno de ellos se usa de manera individual.

Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos distintos, además de un compuesto de la presente invención. Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención no solamente con otro compuesto activo, sino también con dos o más compuestos activos diferentes.

De manera análoga, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con otros fármacos que se usan en la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades o afecciones para las cuales los compuestos de la presente invención son útiles. Dichos otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad usada habitualmente para ello, de manera simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa de manera simultánea con uno o más fármacos diferentes, se prevé una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos además del compuesto de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen también uno o más principios activos diferentes, además de un compuesto de la presente invención.

La relación en peso del compuesto de la presente invención con respecto al segundo principio activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada principio. En general, se usará una dosis eficaz de cada uno de ellos. Por lo tanto, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de la presente invención con otro agente, la relación en peso del compuesto de la presente invención con el otro agente estará en general en el intervalo de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, que incluye de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros principios activos estarán generalmente dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo. En dichas combinaciones el compuesto de la presente invención y los otros principios activos se pueden administrar por separado o de manera conjunta. Además, la administración de un elemento puede ser anterior, de manera concurrente o posterior a la administración de otro u otros agentes.

Un antagonista de CRHR1 y CRHR2 se puede combinar de manera útil con otro compuesto farmacológicamente activo o con dos o más compuestos farmacológicamente activos diferentes, en particular en el tratamiento de enfermedades o trastornos inflamatorios, del dolor y urológicos. Por ejemplo, un antagonista de CRHR1 y CRHR2, en particular un compuesto de fórmula (I) y (II) o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se ha definido anteriormente, puede administrarse de manera simultánea, secuencial o separada junto con uno o más agentes seleccionados entre:

- un analgésico opiáceo, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levofanol, levalorfan, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmeveno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), por ejemplo, aspirina, diclofenaco, diflunisal, etodolaco,

- fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprocina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindaco, tolmetina o zomepirac;
- un sedante barbitúrico, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, tiamilal o tiopental;
 - una benzodiazepina que tenga acción sedante, por ejemplo, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
 - un antagonista de H1 que tenga acción sedante, por ejemplo, difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;
 - un sedante, tal como glutetimida, meprobamato, metacualona, o dicloralfenazona;
 - un relajante musculoesquelético, por ejemplo, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadrina;
 - un antagonista del receptor NMDA, por ejemplo dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) o su metabolito dextroorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinona, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidincarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex (marca registrada), una formulación combinada de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel, incluyendo un antagonista de NR2B, por ejemplo, ifenprodilo, traxoprodilo o (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxietil}-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona;
 - un alfa-adrenérgico, por ejemplo, doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmedetomidina, modafinilo o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metan-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;
 - un antidepresivo tricíclico, por ejemplo, desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
 - un anticonvulsivo, por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
 - un antagonista de taquikina (NK), en particular un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo (alfaR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridin-6,13-diona (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
 - un antagonista muscarínico, por ejemplo, oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de trospio, darifenacina, solifenacina, temiverina o ipratropio;
 - un inhibidor selectivo de COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib o lumiracoxib;
 - un analgésico de alquitrán de hulla, por ejemplo paracetamol;
 - un neuroléptico, tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonepiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindora, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion (marca registrada) o sarizotán;
 - un agonista (por ejemplo, resiniferatoxina) o antagonista (por ejemplo, capsazepina) del receptor vainilloide;
 - un agonista o antagonista de un subtipo de canal catiónico de potencial del receptor transitorio (V1, V2, V3, V4, M8, M2, A1);
 - un beta-adrenérgico, tal como propanolol;
 - un anestésico local, tal como mexiletina;
 - un corticosteroide, tal como dexametasona;
 - un agonista o antagonista del receptor de 5-HT, en particular un agonista de 5-HT1 B/1D tal como eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;
 - un antagonista del receptor 5-HT2A, tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletíl)]-4-piperidinmetanol (MDL-100907);
 - un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como ispronclina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
 - Tramadol (marca registrada);
 - un inhibidor de PDEV, tal como 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 ortadalafilo), 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-sulfonil)fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardeafil), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-sulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 4-[[3-cloro-4-metoxibencil]amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidin-5-carboxamida o 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida;
 - un ligando de alfa-2-delta, tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (3-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético, ácido (3S,5R)-3-(aminometil)-5-metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorofenoxi)prolina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-6-il]acético, 3-(1-(aminometil)ciclohexil)metil]-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-il)metil]cicloheptil]metilamina, ácido (3S,4S)-(1-(aminometil)-3,4-dimetilciclopentil)acético, ácido (3S,5R)-3-(aminometil)-5-metiloctanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilnonanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-

dimetilheptanoico o ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetiloctanoico;

- un cannabinoide;
 - un antagonista del receptor de glutamato metabotrópico de subtipo 1 (mGluR1);
 - un inhibidor de la recaptación de serotonina, tal como sertralina, metabolito de la sertralina desmetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito desmetilado de fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, el metabolito del citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina o trazodona;
 - un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina), tal como maprotilina, lofepramina, mirtazapina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, el metabolito de bupropión hidroxibupropión, nomifensina o viloxazina (Vivalán (marca registrada)), especialmente, un inhibidor de la recaptación de noradrenalina, tal como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina;
 - un inhibidor dual de la recaptación de serotonina-noradrenalina, tal como venlafaxina, el metabolito de venlafaxina, O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, el metabolito de la clomipramina, desmetilclomipramina, duloxetina, milnaciprán o imipramina;
 - un inhibidor inducible de óxido nítrico sintasa (iNOS) tal como S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-5-cloro-3-piridincarbonitrilo; 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolbutanol, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-6-(trifluorometil)-3-piridinacarbonitrilo, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tiofeno-2-carboxamida o guanidinoetildisulfuro;
 - un inhibidor de acetilcolinesterasa, tal como donepezil;
 - un antagonista de prostaglandina E2 de subtipo 4 (EP4) tal como N-[[{2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil}amino)-carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
 - un antagonista de leucotrieno B4; tal como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)-ciclopentanocarboxílico (CP-105696), ácido 5-[2-(2-carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]-valérico (ONO-4057) o DPC-11870,
 - un inhibidor de a 5-lipoxigenasa, tal como zileutón, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il])fenoximetil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138) o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil)-1,4-benzoquinona (CV-6504);
 - un bloqueante de los canales de sodio, tal como lidocaína;
 - un bloqueante de los canales de calcio, tal como ziconotida, zonisamida o mibefradilo;
 - un antagonista de 5-HT3, tal como ondansetrón;
 - un fármaco quimioterapéutico, tal como oxaliplatino, 5-fluorouracilo, leucovorina o paclitaxel;
 - un antagonista del péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP);
 - un antagonista de bradiquinina (BK1 y BK2);
 - un bloqueador de los canales dependientes de sodio activados por voltaje ($Na_{v1.7}$, $Na_{v1.8}$);
 - un bloqueador de canales de calcio dependientes de voltaje (de tipo N, tipo T);
 - un antagonista de P2X (receptor de ATP de tipo canal de iones);
 - un antagonista de canales de iones sensibles a ácidos (ASIC1a, ASIC3);
 - inhibidores de una enzima convertidora de angiotensina (ACE), tales como antagonista de AT2;
 - bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB);
 - inhibidores directos de renina (DRI);
 - antagonistas del receptor de los mineralocorticoides (MRA);
 - inhibidor del canal funny (canal I_f), tal como ivabradina;
 - un antagonista del receptor CCR2B de quimiocinas;
 - un inhibidor de catepsina (B, S, K);
 - un agonista o antagonista del receptor sigma 1;
 - moduladores del sarcómero cardíaco, tales como omecamtiv mecarbil (OM) o MYK-491, Mavacamten,
 - estimuladores de la guanilato ciclasa soluble (sGC), tales como vericiguat,
 - agonistas del receptor de la apelina,
 - un fármaco para la insuficiencia cardíaca, tal como Entresto (marca registrada) que es una combinación de sacubitrilo y valsartán,
- o las sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos de los mismos.

Dichas combinaciones ofrecen ventajas significativas, incluyendo actividad sinérgica, en terapia.

Una composición farmacéutica de la invención, que puede prepararse mediante mezclado, de manera adecuada a temperatura ambiente y a presión atmosférica, se adapta usualmente para administración oral, parenteral o rectal y, como tal, puede encontrarse en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas para chupar, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables o infusibles o supositorios. En general se prefieren las composiciones administradas por vía oral. Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden encontrarse en forma de dosis unitaria y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes para comprimidos (por

ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón) y agentes humectantes y aceptables (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.

5 Las preparaciones líquidas orales pueden ser en forma de, por ejemplo, una suspensión acuosa u oleosa, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires o pueden estar en forma de un producto seco para su reconstitución con agua u otro
vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales
como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles
10 hidrogenadas), agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábica), vehículos no acuosos (que puede incluir
aceites comestibles, por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales
fraccionados), conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico) y, si se desea,
saporíferos o colorantes convencionales, sales tamponadoras y agentes edulcorantes, según corresponda. Las
preparaciones para administración oral pueden formularse de manera adecuada para proporcionar la liberación
controlada del compuesto activo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Para administración parenteral, se preparan formas de dosificación unitaria fluidas utilizando un compuesto de fórmula
(I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo estéril. Las formulaciones para inyección
pueden presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en ampollas o multidosis, utilizando un compuesto de
fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo estéril, opcionalmente con un
20 conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones
en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión,
estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para constitución
con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso. El compuesto, dependiendo
del vehículo y de la concentración usada, puede suspenderse o disolverse en el vehículo. Al preparar soluciones, el
25 compuesto puede disolverse para inyección y esterilizarse por filtración antes de rellenarlo en un vial o ampolla
adecuado y sellarla. De manera ventajosa, adyuvantes tales como un anestésico local, los conservantes y los agentes
tamponadores se disuelven en el vehículo. Para potenciar la estabilidad, la composición puede congelarse después
de rellenarla en un vial y eliminarse el agua al vacío. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente del
mismo modo, salvo por que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverlo y la esterilización no puede
30 efectuarse por filtración. El compuesto puede esterilizarse por exposición a óxido de etileno antes de suspenderse en
un vehículo estéril. De manera ventajosa, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición para
facilitar una distribución uniforme del compuesto.

35 Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y, en general, también contienen uno o más agentes
emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes
colorantes. Las gotas pueden formularse con una base acuosa o no acuosa que también contiene uno o más agentes
dispersantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes o agentes de suspensión. También pueden contener un
conservante.

40 Los compuestos de fórmula (I) o (II) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden
formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, que contienen, por ejemplo, bases
para supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

45 Los compuestos de fórmula (I) o (II) o las sales farmacéuticamente aceptables también se pueden formular como
preparaciones en depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implante (por
ejemplo, subcutáneo o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos
de fórmula (I) o (II) o las sales farmacéuticamente aceptables se pueden formular con materiales poliméricos o
hidrófobos adecuados (por ejemplo en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico
o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, una sal moderadamente soluble.

50 Para administración intranasal, los compuestos de fórmula (I) o (II) o las sales farmacéuticamente aceptables de los
mismos se pueden formular en forma de soluciones para administración a través de un dispositivo de dosis unitaria o
medida adecuado o, como alternativa, en forma de una mezcla en polvo con un vehículo adecuado para su
administración usando un dispositivo de administración adecuado. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) o (II) o
55 las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden formular para administración oral, bucal, parenteral,
tópica (que incluye oftálmica y nasal), de depósito o rectal o en una forma adecuada para la administración por
inhalación o insuflación (ya sea a través de la boca o la nariz). Los compuestos de fórmula (I) o (II) y las sales
farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden formular para administración tópica en forma de ungüentos,
cremas, geles, lociones, masa, cinta, óvulos, aerosoles o gotas (por ejemplo, gotas oculares, óticas o nasales). Los
60 ungüentos y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes
espesantes y/o gelificantes adecuados. Los ungüentos para su administración al ojo pueden fabricarse de un modo
estéril, usando componentes esterilizados.

Síntesis general

65 A lo largo de la presente solicitud, se usan las siguientes abreviaturas con los siguientes significados:

- BINAP tri-*o*-tolilfosfina, trifenilarsina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
 Boc *tert*-butoxicarbonilo
 JohnPhos 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenilo
 5 CDI 1,1'-carbonildiimidazol
 CyJohnPhos 2-(diclorohexilfosfino)bifenilo
 DABCO 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
 DavePhos 2-(diciclohexilfosfino)-2'-(dimetilamino)bifenilo
 dba dibencilidenacetona
 10 DBN 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
 DBU 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
 DCM Diclorometano
 DIEA N,N-Diisopropiletilamina
 DME 1,2-Dimetoxietano
 15 DMEDA N,N'-dimetiletilendiamina
 DMF N,N-dimetilformamida
 DMA N,N-dimetilacetamida
 DMAP N,N-dimetil-4-aminopiridina
 DMSO Sulfóxido de dimetilo
 20 EDC Clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
 ESI Ionización por electronebulización
 EtOAc Acetato de etilo
 EtOH Etanol
 Ej Ejemplo
 25 HOBT 1-Hidroxibenzotriazol
 HATU Hexafluorofosfato de O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
 HBTU Hexafluorofosfato de O-(Bbenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
 HPLC Cromatografía líquida de alta resolución
 IPE éter diisopropílico
 30 Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆ Hexafluorofosfato de [4,4' -bis(1,1-dimetiletil)-2,2'-bipiridin-N¹,N^{1'}]]bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridinil-N]]fenil-C]iridio (III)
 LC Cromatografía líquida
 LG Grupo saliente
 tr Tiempo de retención
 35 MeCN Acetonitrilo
 MeOH Metanol
 MHz Megahercio
 Ms Metanosulfonilo
 MS Espectrometría de masas
 40 MS 4A Tamices moleculares de 4 angstrom
 NMP N-metilpirrolidona
 RMN Resonancia magnética nuclear
 Pd(dppf)Cl₂ [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
 Pd(PPh₃)₄ Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) ta Temperatura ambiente
 45 SFC Cromatografía de fluidos supercríticos
 SPhos 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
 tBuXPhos 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
 T3P (marca comercial) Anhídrido de ácido propilfosfónico (Trímero cíclico)
 TEA Trietilamina
 50 TFA Ácido trifluoroacético
 THF Tetrahidrofurano
 THP Tetrahidropirano
 TLC Cromatografía de capa fina
 TMEDA N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina
 55 TosMIC Isocianuro de p-toluenosulfonilmetilo
 UV Ultravioleta
 XPhos 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
 Xantphos 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
 60 El término de "base" no es del mismo modo ninguna restricción particular sobre la naturaleza de las bases usadas y cualquier base usada habitualmente en reacciones de este tipo puede usarse igualmente aquí. Los ejemplos de dichas bases incluyen: hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, fosfato potásico e hidróxido de bario; hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico y *tert*-butóxido de potasio; carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato de potasio y carbonato de cesio; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, tales como hidrogenocarbonato de litio,

hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; aminas, tales como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 2,6-di(*terc*-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, N,N-dimetil-4-aminopiridina (DMAP), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), lutidina y colidina; amidas de metal alcalino, tales como amida de litio, amida sódica, amida potásica, diisopropilamida de litio, diisopropilamida potásica, diisopropilamida sódica, bis(trimetilsilil)amida de litio y bis(trimetilsilil)amida potásica. De estos, trietilamina, diisopropiletilamina, DMAP, DBU, DBN, DABCO, piridina, lutidina, colidina, carbonato sódico, hidrogenocarbonato sódico, hidróxido de sodio, carbonato potásico, bicarbonato potásico, hidróxido de potasio, fosfato potásico, hidróxido de bario y carbonato de cesio.

Las reacciones se efectúan normal y preferentemente en presencia de un disolvente inerte. No hay ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: hidrocarburos halogenados, tales como DCM, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, THF y 1,4-dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y nitrobenzono; amidas, tales como, DMF, DMA y triamida hexametilfosfórica; aminas, tales como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, N,N-dimetilanilina y N,N-dietilanilina; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol y butanol; nitrilos, tales como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO) y sulfolano; cetonas, tales como acetona y dietil cetona. De estos disolventes, que incluyen DMF, DMA, DMSO, THF, dietiléter, éter diisopropílico, dimetoxietano, acetonitrilo, DCM, dicloroetano y cloroformo.

La invención se ilustra en los siguientes ejemplos no limitantes en los que, a menos que se indique lo contrario: todos los reactivos están disponibles en el mercado, todas las operaciones se realizan a la temperatura de la habitación o temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de aproximadamente 18-25 °C; las reacciones de microondas se llevan a cabo usando un Biotage Initiator o un Biotage Initiator*; la evaporación del disolvente se lleva a cabo usando un evaporador rotatorio a presión reducida con una temperatura de baño de hasta aproximadamente 60 °C; las reacciones se controlaron por cromatografía de capa fina (TLC) y los tiempos de reacción se dan únicamente a modo de ilustración; la estructura y pureza de todos los compuestos aislados se aseguran mediante al menos una de las siguientes técnicas: TLC (placas de TLC prerrecubiertas con gel de sílice 60 F₂₅₄ de Merck o placas de HPTLC prerrecubiertas con NH₂ F₂₅₄ de Merck), espectrometría de masas o RMN. Los rendimientos se dan únicamente con fines ilustrativos. La cromatografía en columna ultrarrápida se realiza usando SNAP KP-Sil de Biotage, SNAP Isolute NH₂ de Biotage, gel de sílice 60 de Merck (230-400 mesh ASTM), Silysia Chromatorex de Fuji (marca registrada) NH-DM1020 y NH-DM2035, Wakogel C300-HG de Wako, columna Hi-FLASH de Yamazen o DispoPack-SIL de YMC. La purificación para la HPLC (LC-MS preparativa) se realiza usando un cartucho de intercambio de cationes fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) o un cartucho de intercambio de aniones fuerte (ISOLUTE (marca registrada) PE-AX, 1 g/6 ml, Biotage). La purificación de los compuestos usando HPLC (LC-MS preparativa) o SFC (SFC-MS preparativa) se realiza con los siguientes aparatos y condiciones.

HPLC:

Aparato: Sistema de autopurificación Waters MS-trigger (marca registrada)

Columna: Waters XBridge C8, 19 mm x 50 mm, partícula de 5 micrómetros o Waters XBridge C18, 19 mm x 50 mm, partícula de 5 micrómetros

Fase móvil 1: (A) solución acuosa de amoníaco al 0,05 % (v/v), (B) MeOH o MeCN

Fase móvil 2: (A) solución acuosa de ácido fórmico al 0,05 % (v/v), (B) MeOH o MeCN

Fase móvil 3: (A) solución acuosa de formiato de amonio 10 mM, (B) MeCN/agua = 90/10 (v/v)

Caudal: 20 ml/min

Gradiente: A/B (95/5) a A/B (5/95) en 5 o 7 o 10 min

SFC:

Aparato: Sistema Waters Prep15 SFC con detector ACQUITY QDa

Columna: Waters Torus 2-PIC, 10 mm x 150 mm, partícula de 5 micrómetros; Waters Torus DEA, 10 mm x 150 mm, partícula de 5 micrómetros; Waters Torus DIOL, 10 mm x 150 mm, partícula de 5 micrómetros; Waters Torus 1-AA, 10 mm x 150 mm, partícula de 5 micrómetros Fase móvil: (A) Dióxido de carbono (CO₂), (B) MeOH o amoníaco 10 mM en MeOH Caudal: 15 ml/min

Gradiente: A/B (95/5) a A/B (60/40) en 7 o 10 min

Temperatura: 40 °C Presión: 1200 kPa (120 bar (1740 psi))

Los datos espectrales de masas (ESI) se obtuvieron por el sistema Alliance HPLC de Waters con un espectrómetro de masas ZQ y detector de UV. Los datos de RMN se determinaron a 400 MHz (JEOL JNM-ECZ400S) usando cloroformo deuterado (99,8 % D) o dimetilsulfóxido (99,9 % D) como disolvente a menos que se indique otra cosa, en relación a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en partes por millón (ppm); las abreviaturas convencionales usadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, m = multiplete, a = ancho, etc. Los símbolos químicos tienen sus significados habituales; M (mol o moles por litro), l (litro o litros), ml (mililitro o mililitros), g (gramo o gramos), mg (miligramo o miligramos), mol (moles), mmol (milimoles).

Cada compuesto preparado se nombra generalmente mediante ChemBioDraw (Ultra, versión 12.0, CambridgeSoft).

Condiciones para determinar el tiempo de retención de la HPLC:

Método de QC:

Aparato: Waters Acquity Ultra Performance LC con detector PDA y espectrómetro de masas ZQ

Columna: YMC Triart C18, 2,1 x 100 mm, partícula de 1,9 micrómetros

Temperatura de la columna: 60 °C

Detección PDA: barrido de 200-400 nm

Detección MS: modo positivo/negativo de ESI

Fase móvil:

A: solución acuosa 10 mM de acetato amónico

B: acetonitrilo

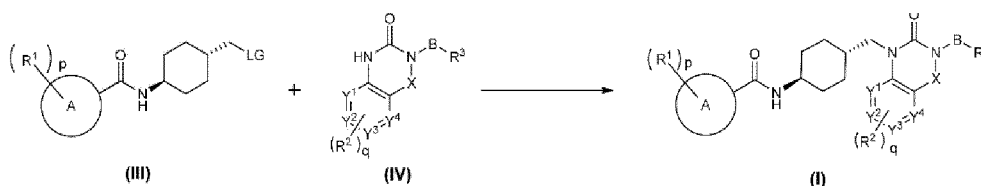
Tiempo (min)	A (%)	B (%)
0	90	10
0,05	90	10
1,9	5	95
2,5	5	95
2,51	90	10
Tiempo de ejecución		3 min
Caudal		0,75 ml/min

Todos los compuestos de la fórmula (I) y (II) se pueden preparar por los procedimientos descritos en los métodos generales que se presentan a continuación o por los métodos específicos descritos en la parte de síntesis de ejemplos y la parte de síntesis de productos intermedios o por modificaciones rutinarias de los mismos. La presente invención también incluye uno cualquiera o más de estos procesos para preparar el compuesto de fórmula (I) y (II), además de cualquiera de los productos intermedios novedosos usados en los mismos.

En los siguientes métodos generales, los descriptores (R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A, B, X, p, q, Y^1 , Y^2 , Y^3 e Y^4) son como se han definido anteriormente para el compuesto de fórmula (I) y (II) a menos que se indique otra cosa. Todos los materiales de partida en las síntesis generales siguientes pueden estar disponibles en el mercado u obtenerse por los métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, por lo demás indicados en la parte de síntesis de productos intermedios.

<Esquema 1>

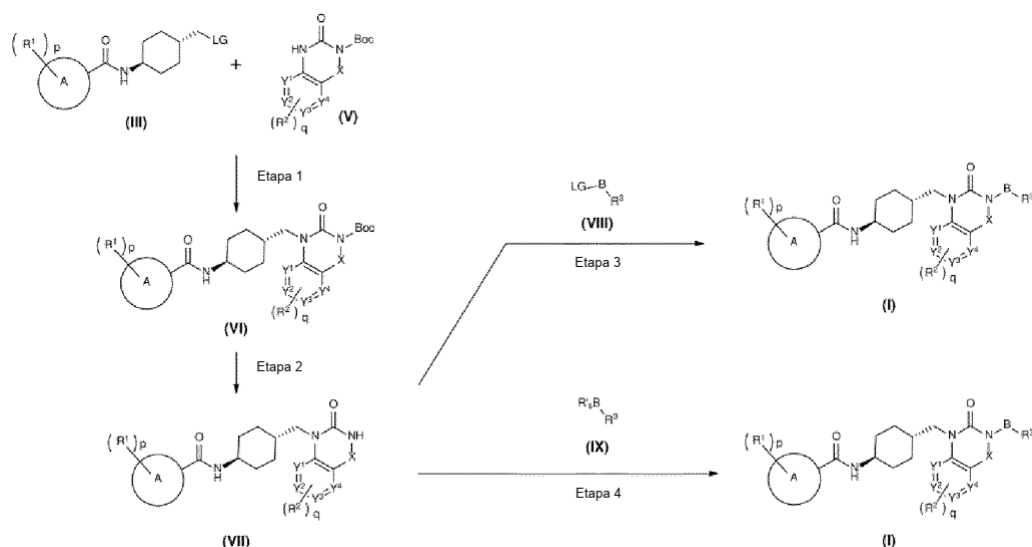
{Quím. 5}



En el esquema 1, se puede preparar un compuesto de fórmula (I) mediante la reacción de sustitución de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) en presencia de una base adecuada en un disolvente inerte. LG es un grupo saliente adecuado tal como O-trifluorometanosulfonato, O-tosilato, O-mesilato, yoduro, bromuro, cloruro, fluoruro. Los ejemplos de base adecuada incluyen tales como hidruro sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, *tert*-butoxido de potasio, trietilamina, piridina y N,N-diisopropiletilamina. Los ejemplos de disolvente orgánico adecuado incluyen tales como THF, 1,4-dioxano, DMF, DMSO, MeCN, DMA, NMP, tolueno. La reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente -20 a 200 °C, más preferentemente de aproximadamente 0 a 100 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 30 minutos a 48 horas, más preferentemente de aproximadamente 1 hora a 24 horas.

<Esquema 2>

{Quím. 6}



En todos los compuestos del esquema 2, X es un enlace.

- 5 En la etapa 1 del esquema 2, un compuesto de fórmula (VI) se puede preparar un compuesto de fórmula (III) y un compuesto de fórmula (V) en las condiciones de reacción sustitución mediante el protocolo general similar del esquema 1.

- 10 En la etapa 2 del esquema 2, desprotección del grupo Boc mediante tratamiento ácido habitual (por ejemplo, cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano, TFA-DCM) para proporcionar un compuesto de fórmula (VII).

En la etapa 3 del esquema 2, se puede preparar un compuesto de fórmula (I) a partir un compuesto de fórmula (VII) y un compuesto de fórmula (VIII) por el protocolo general similar al del esquema 1.

- 15 En la etapa 3 del esquema 2, cuando B es un enlace químico, se puede preparar un compuesto de fórmula (I) mediante reacción de acoplamiento cruzado de un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII) en condiciones de acoplamiento en disolventes orgánicos adecuados en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado y en presencia o ausencia de una base. Los ejemplos de catalizadores de metal de transición adecuados incluyen: tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), cobre (0), acetato de cobre (I), bromuro de cobre (I), cloruro de cobre (I), yoduro de cobre (I), óxido de cobre (I), trifluorometanosulfonato de cobre (II), acetato de cobre (II), bromuro de cobre (II), cloruro de cobre (II), yoduro de cobre (II), óxido de cobre (II), trifluorometanosulfonato de cobre (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bis(acetonitrilo)dichloropaladio (II), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio (II). Los catalizadores preferidos son tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bis(acetonitrilo)dichloropaladio (0), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), dicloruro de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio (II). Los ejemplos de disolventes orgánicos adecuados incluyen: THF; 1,4-dioxano; DMF; MeCN; DMSO; DMA; alcoholes, tales como metanol o etanol; hidrocarburos halogenados, tales como DCM, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono y éter dietílico. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen: fosfato tripotásico, bicarbonato de sodio, carbonato sódico, carbonato de cesio y carbonato potásico. Esta reacción se puede realizar en presencia de un agente aditivo adecuado. Los ejemplos de dichos agentes aditivos incluyen: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos), trifenilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina, 1, 1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, tri-2-furilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, trifenilarsina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), 2-(diclorohexilfosfino)bifenilo (CyJohnPhos), 2-(diciclohexilfosfino)-2'-(dimetilamino)bifenilo (DavePhos), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (SPhos), 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (tBuXPhos), 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenilo (JohnPhos), N,N'-dimetiletilendiamina (DMEDA), N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (TMEDA), 2,2'-bipiridina, 1,10-fenantrolina. La reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 50 a 200 °C, más preferentemente de aproximadamente 80 a 150 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 5 minutos a 48 horas, más preferentemente de aproximadamente 30 minutos a 24 horas. En un caso alternativo, la reacción puede realizarse con un sistema de microondas. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 100 a 200 °C, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 120 a 160 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 10 minutos a 3 horas, preferentemente de aproximadamente 15 minutos a 1 hora.

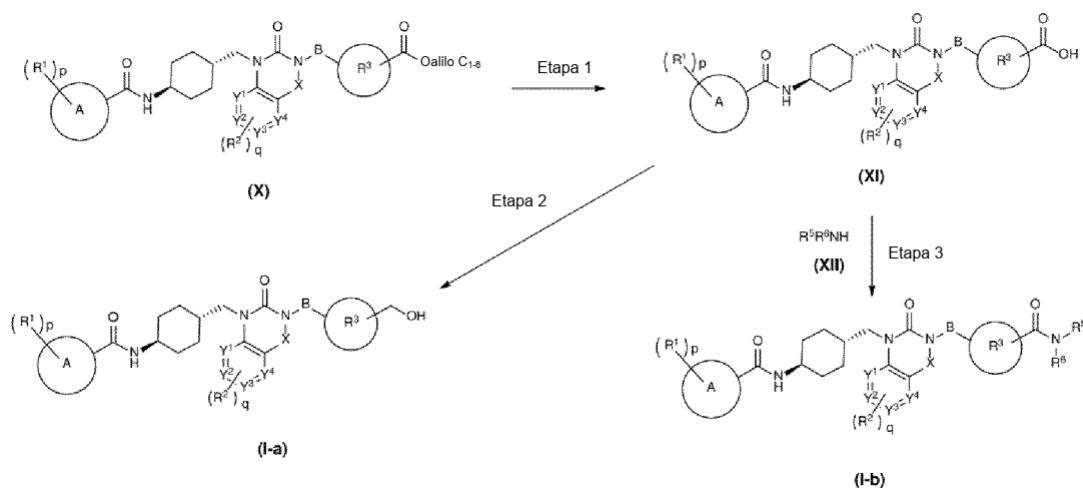
- 45 En la etapa 4 del esquema 2, cuando B es un enlace químico, se puede preparar un compuesto de fórmula (I) a partir

de un compuesto de fórmula (VII) y un ácido borónico o borato adecuado de fórmula (IX) y una sal de cobre adecuada y en presencia o ausencia de una base y en presencia o ausencia de un reactivo de deshidratación en un disolvente inerte. En una representación de BR'_s , R' significa OH, O-alquilo inferior o flúor y s es 2 o 3, B es un átomo de boro. Como representaciones concretas del sustituyente, se describen $B(OH)_2$, $B(O\text{-alquilo inferior})_2$, $B(\text{alquilo inferior})_2$, trifluoroborato potásico (BF_3)(BF_3K), salvo cuando $B(O\text{-alquilo inferior})_2$ puede formar el anillo cíclico entre los grupos alquilo inferior. Los ejemplos de sal de cobre adecuada incluyen, cobre (O), acetato de cobre (I), bromuro de cobre (I), cloruro de cobre (I), yoduro de cobre (I), óxido de cobre (I), trifluorometanosulfonato de cobre (II), acetato de cobre (II), bromuro de cobre (II), cloruro de cobre (II), yoduro de cobre (II), óxido de cobre (II), trifluorometanosulfonato de cobre (II). Los ejemplos de una base adecuada tales como trietil amina, piridina y N,N-diisopropiletilamina. Los ejemplos de disolvente orgánico adecuado incluyen tales como DCM, dicloroetano, MeOH, EtOH, THF, 1,4-dioxano, DMF, MeCN, DMA, tolueno. Los ejemplos de un agente de deshidratación adecuado incluyen tales como MS 4A, sulfato de magnesio, sulfato sódico. La reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente -20 a 150 °C, más preferentemente de aproximadamente 0 a 100 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 30 minutos a 7 días, más preferentemente de aproximadamente 1 hora a 24 horas.

Si un compuesto de fórmula (VIII) o (IX) tiene un grupo protector, se necesita una etapa de desprotección para proporcionar un compuesto de fórmula (I). La etapa de desprotección se puede realizar por los métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica (los grupos protectores habituales se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición" editado por T. W. Greene *et al.* (John Wiley & Sons, 2007).

<Esquema 3>

{Quím. 7}



En el esquema 3, se puede preparar un compuesto de fórmula (X) mediante el protocolo general similar al del esquema 1.

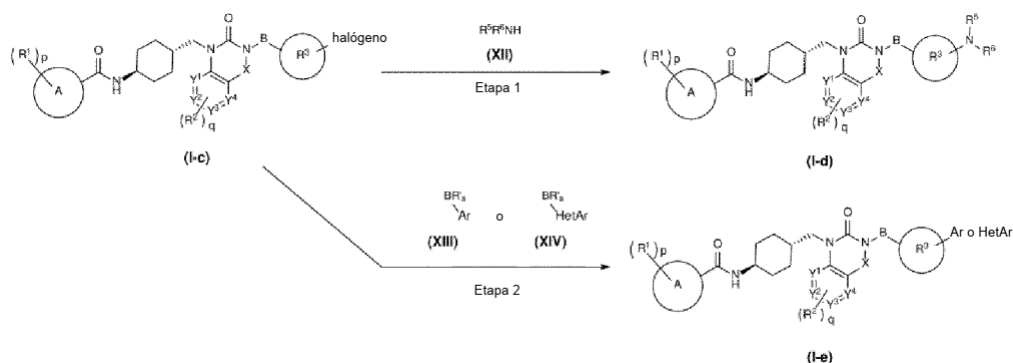
En la etapa 1 del esquema 3, se puede preparar un compuesto de fórmula (XI) mediante la hidrólisis de un compuesto de fórmula (X). La hidrólisis puede realizarse mediante los procedimientos convencionales. En un procedimiento habitual, la hidrólisis se realiza en condiciones básicas, por ejemplo en presencia de hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo: alcoholes tales como agua, metanol, etanol, propanol, butanol, 2-metoxietanol y etilenglicol; éteres, tales como THF, DME y 1,4-dioxano; amidas tales como DMF y triamida hexametilfosfórica y sulfóxidos, tales como DMSO. Los disolventes preferidos son agua, metanol, etanol, propanol, THF, DME, 1,4-dioxano, DMF y DMSO. Esta reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20 a 100 °C durante de aproximadamente 5 minutos a 24 horas.

En la etapa 2 del esquema 3, se puede preparar un compuesto de fórmula (I-a) mediante la reducción de un compuesto de fórmula (XI). En un procedimiento habitual, la reducción se realiza usando un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio, borano, borohidruro de litio, borohidruro sódico en un disolvente inerte. Los disolventes adecuados incluyen, éteres, tales como THF, DME y 1,4-dioxanol. Esta reacción se puede realizar a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -80 a 100 °C durante de aproximadamente 5 minutos a 24 horas. En un caso alternativo, antes de la reducción de un compuesto de fórmula (XI) usando borohidruro sódico en alcoholes (tales como agua, MeOH, EtOH), se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI) con un reactivo (tal como CDI, cloroformiato de isobutilo) para activar el resto ácido carboxílico en presencia o ausencia de base (tal como TEA, piridina, DIEA) en un disolvente inerte (por ejemplo, THF, 1,4-dioxano).

En la etapa 3 del esquema 3, se puede preparar un compuesto de fórmula (I-b) a partir de un compuesto de fórmula (XI) mediante la condensación con un compuesto de fórmula (XII) usando un reactivo de condensación adecuado tal como HBTU, HATU, T3P (marca registrada), EDC y EDC-HOBT, preferentemente en presencia de una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, DMAP, DABCO y DBU en un disolvente adecuado tal como THF, DME, 1,4-dioxano, DMF, DMA y DCM. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 5 a 60 °C durante de aproximadamente 1 hora a 48 horas.

<Esquema 4>

{Quím. 8}



En el esquema 4, se puede preparar un compuesto de fórmula (I-c) por el protocolo general similar al del esquema 1.

En la etapa 1 del esquema 4, se puede preparar un compuesto de fórmula (I-d) a partir de un compuesto de fórmula (I-c) y un nucleófilo (XII) mediante reacción de sustitución en presencia de una base adecuada en un disolvente inerte. Los ejemplos de una base adecuada incluyen tales como hidruro sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, *tert*-butoxido de potasio, trietilamina, piridina, DBU y N,N-diisopropiletilamina. Los ejemplos de disolvente orgánico adecuado incluyen tales como THF, 1,4-dioxano, DMF, DMSO, MeCN, DMA, 2-propanol, NMP, tolueno. La reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente -20 a 200 °C, más preferentemente de aproximadamente 0 a 100 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 30 minutos a 48 horas, más preferentemente de aproximadamente 1 hora a 24 horas. En un caso alternativo, la reacción puede realizarse con un sistema de microondas. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 100 a 300 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 10 minutos a 3 horas, preferentemente de aproximadamente 15 minutos a 1 hora.

Asimismo, cuando R⁴ es O-sustituyente (tal como -O-alquilo C₁₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₇ y -O-heterociclilo), se puede preparar un compuesto de fórmula (II) de manera similar a la de la etapa 1 del esquema 4 usando un alcohol adecuado en lugar del nucleófilo (XII).

En la etapa 2 del esquema 4, se puede preparar un compuesto de fórmula (I-e) mediante reacción de acoplamiento cruzado de un compuesto de fórmula (I-c) con un ácido borónico o borato adecuado de fórmula (XIII) y (XIV) en disolventes orgánicos adecuados y en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado y en presencia o ausencia de una base y en presencia o ausencia de agua. En una representación de BR^s, R^s significa OH, O-alquilo inferior o flúor y s es 2 o 3, B es un átomo de boro. Como representaciones concretas del sustituyente, se describen B(OH)₂, B(O-alquilo inferior)₂, B(alquilo inferior)₂, trifluoroborato potásico (BF₃)(BF₃K), salvo cuando B(O-alquilo inferior)₂ puede formar el anillo cíclico entre los grupos alquilo inferior. Los ejemplos de catalizadores de metal de transición adecuados incluyen: tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), cobre (0), acetato de cobre (I), bromuro de cobre (I), cloruro de cobre (I), yoduro de cobre (I), óxido de cobre (I), trifluorometanosulfonato de cobre (II), acetato de cobre (II), bromuro de cobre (II), cloruro de cobre (II), yoduro de cobre (II), óxido de cobre (II), trifluorometanosulfonato de cobre (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bis(acetonitrilo)dichloropaladio (II), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) y bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio (II). Los catalizadores preferidos son tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bis(acetonitrilo)dichloropaladio (0), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), dicloruro de [1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) y bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio (II). Los ejemplos de disolventes orgánicos adecuados incluyen: THF; 1,4-dioxano; DMF; MeCN; alcoholes, tales como metanol o etanol; hidrocarburos halogenados, tales como DCM, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono y éter dietílico. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen: fosfato tripotásico, bicarbonato de sodio, carbonato sódico y carbonato potásico. Esta reacción se puede realizar en presencia de un agente aditivo adecuado. Los ejemplos de dichos agentes aditivos incluyen: 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno, trietilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, tri-2-furilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, 2-

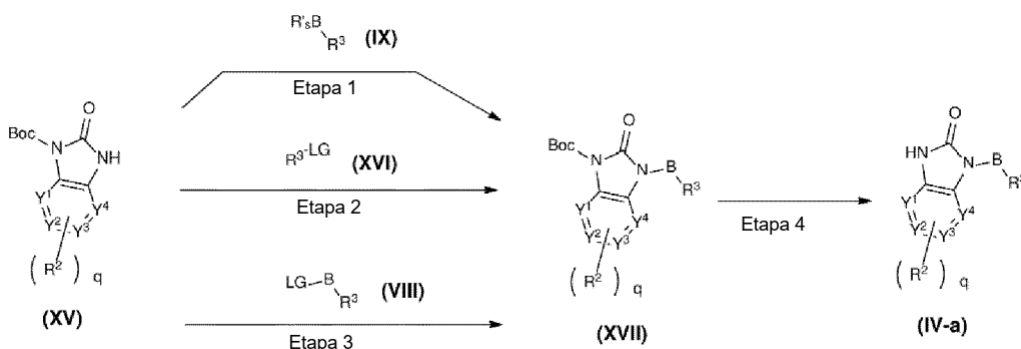
(diclorohexilfosfina)bifenilo, trifenilsarsina. La reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 50 a 200 °C, más preferentemente de aproximadamente 80 a 150 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 5 minutos a 48 horas, más preferentemente de aproximadamente 30 minutos a 24 horas. En un caso alternativo, la reacción puede realizarse con un sistema de microondas. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 100 a 200 °C, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 120 a 160 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 10 minutos a 3 horas, preferentemente de aproximadamente 15 minutos a 1 hora.

Asimismo, cuando R⁴ es un sustituyente insaturado (tal como alqueno, cicloalqueno, anillo heterocíclico parcialmente saturado), se puede preparar un compuesto de fórmula (I) de manera similar a la de la etapa 2 del esquema 4. Además, el sustituyente insaturado se puede transformar en sustituyente saturado (tal como alquilo, cicloalquilo, anillo heterocíclico saturado) mediante una hidrogenación general. Se puede llevar a cabo una hidrogenación general en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado en atmósfera de hidrógeno en disolventes orgánicos adecuados. Los ejemplos de catalizadores de metal de transición adecuados incluyen: óxido de platino (IV), paladio sobre carbono, paladio-fibra, hidróxido de paladio, rutenio sobre carbono. Los ejemplos de disolvente orgánico adecuado incluyen tales como THF, 1,4-dioxano, EtOAc, MeOH, EtOH, DMF, DMSO, MeCN, DMA, tolueno. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de aproximadamente 0 a 100 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 30 minutos a 48 horas, más preferentemente de aproximadamente 1 hora a 24 horas.

Si un compuesto de fórmula (XII), (XIII) o (XIV) tiene un grupo protector, se necesita una etapa de desprotección para proporcionar un compuesto de fórmula (I-d) y (I-e). La etapa de desprotección se puede realizar por los métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica (los grupos protectores habituales se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición" editado por T. W. Greene *et al.* (John Wiley & Sons, 2007).

<Esquema 5>

{Quím. 9}



En la etapa 1 del esquema 5, se puede preparar un compuesto de fórmula (XVII) a partir de un compuesto de fórmula (XV) y un ácido borónico o borato adecuado de fórmula (IX) mediante un protocolo general similar al de la etapa 4 del esquema 2.

En la etapa 2 del esquema 5, cuando B es un enlace químico, se puede preparar un compuesto de fórmula (XVII) mediante reacción de acoplamiento cruzado de un compuesto de fórmula (XV) con un compuesto de fórmula (XVI) en condiciones de acoplamiento en disolventes orgánicos adecuados en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado y en presencia o ausencia de una base. Los ejemplos de catalizadores de metal de transición adecuados incluyen: tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), cobre (0), acetato de cobre (I), bromuro de cobre (I), cloruro de cobre (I), yoduro de cobre (I), óxido de cobre (I), trifluorometanosulfonato de cobre (II), acetato de cobre (II), bromuro de cobre (II), cloruro de cobre (II), yoduro de cobre (II), óxido de cobre (II), trifluorometanosulfonato de cobre (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bis(acetonitrilo)dicloropaldio (II), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) y bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaldio (II). Los catalizadores preferidos son tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), bis(acetonitrilo)dicloropaldio (0), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), dicloruro de [1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) y bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaldio (II). Los ejemplos de disolventes orgánicos adecuados incluyen: THF; 1,4-dioxano; DMF; DMSO; DMA; MeCN; alcoholes, tales como metanol o etanol; hidrocarburos halogenados, tales como DCM, 1,2-dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono y éter dietílico. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen: fosfato tripotásico, bicarbonato de sodio, carbonato sódico, carbonato de cesio y carbonato potásico.

Esta reacción se puede realizar en presencia de un agente aditivo adecuado. Los ejemplos de dichos agentes aditivos

incluyen: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos), trifenilfosfina, tri-*terc*-butil fosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, tri-2-furilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, trifenilarsina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), 2-(diclorohexilfosfino)bifenilo (CyJohnPhos), 2-(díciclohexilfosfino)-2'-(dimetilamino)bifenilo (DavePhos), 2-díciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos), 2-díciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (SPhos), 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (tBuXPhos), 2-(di-*terc*-butilfosfino)bifenilo (JohnPhos), N,N'-dimetiletilendiamina (DMEDA), N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (TMEDA), 2,2'-bipiridina, 1,10-fenantrolina.

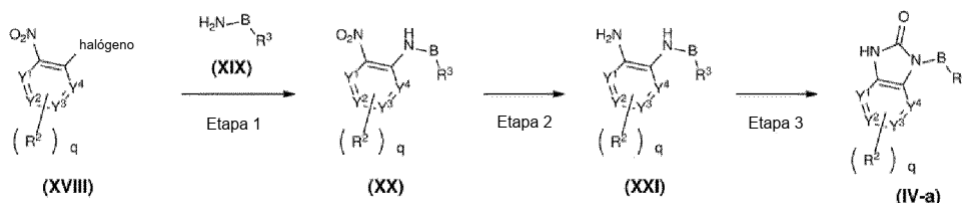
La reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 50 a 200 °C, más preferentemente de aproximadamente 80 a 150 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 5 minutos a 48 horas, más preferentemente de aproximadamente 30 minutos a 24 horas. En un caso alternativo, la reacción puede realizarse con un sistema de microondas. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 100 a 200 °C, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 120 a 160 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 10 minutos a 3 horas, preferentemente de aproximadamente 15 minutos a 1 hora.

En la etapa 3 del esquema 5, se puede preparar un compuesto de fórmula (XVII) a partir de un compuesto de fórmula (XV) y un compuesto de fórmula (VIII) por el protocolo general similar del esquema 1.

En la etapa 4 del esquema 5, desprotección del grupo Boc en un compuesto de fórmula (XVII) mediante tratamiento ácido habitual (por ejemplo, cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano, TFA-DCM) para proporcionar un compuesto de fórmula (IV).

<Esquema 6>

{Quím. 10}



En la etapa 1 del esquema 6, se puede preparar un compuesto de fórmula (XX) a partir de un compuesto de fórmula (XVIII) y un compuesto de fórmula (XIX) por el protocolo general similar del esquema 1. Como alternativa, se puede preparar un compuesto de fórmula (XX) a partir de un compuesto de fórmula (XVIII) y un compuesto de fórmula (XIX) por el protocolo general similar de reacción de acoplamiento cruzado descrito en la etapa 2 del esquema 5.

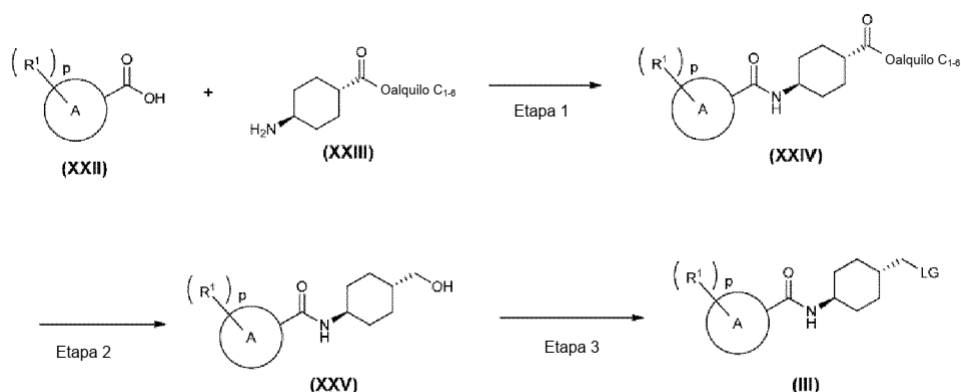
En la etapa 2 del esquema 6, se puede preparar un compuesto de fórmula (XXI) a partir de un compuesto de fórmula (XX) mediante hidrogenación general similar a la descrita en la etapa 2 del esquema 4.

Como alternativa, se puede preparar un compuesto de fórmula (XXI) a partir de un compuesto de fórmula (XX) y un agente de reducción adecuado (por ejemplo, hierro, SnCl₂, cinc, osmio sobre carbono) y en presencia o ausencia de ácido (por ejemplo, ácido acético, ácido clorhídrico, cloruro de amonio) en disolventes orgánicos adecuados (por ejemplo, MeOH, EtOH, agua).

En la etapa 3 del esquema 6, se puede preparar un compuesto de fórmula (IV-a) a partir de un compuesto de fórmula (XXI) hecho reaccionar con CDI, fosgeno, difosgeno, trifosgeno o carbonato de N,N'-disuccinimidilo, en disolventes adecuados en presencia o ausencia de una base. Los ejemplos de una base adecuada tales como trietil amina, piridina, DMAP y N,N-diisopropiletilamina. Los ejemplos de disolvente orgánico adecuado incluyen tales como THF, 1,4-dioxano, DMF, DMSO, MeCN, DMA, tolueno, DCM. La reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente -20 a 100 °C, más preferentemente de aproximadamente 0 a 50 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 5 minutos a 48 horas, más preferentemente de aproximadamente 1 hora a 24 horas.

<Esquema 7>

{Quím. 11}



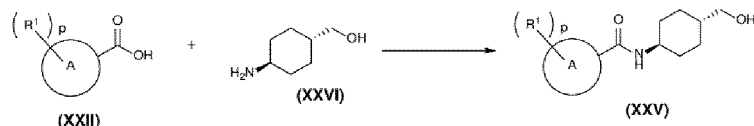
En la etapa 1 del esquema 7, se puede preparar un compuesto de fórmula (XXIV) a partir de un compuesto de fórmula (XXII) y un compuesto de fórmula (XXIII) por el protocolo general similar al de la etapa 3 del esquema 3.

En la etapa 2 del esquema 7, se puede preparar un compuesto de fórmula (XXV) a partir de un compuesto de fórmula (XXIV) por el protocolo general similar al de la etapa 2 del esquema 3.

En la etapa 3 del esquema 7, cuando el LG es O-mesilato, se puede preparar un compuesto de fórmula (III) por mesilación de un compuesto de fórmula (XXV) con MS₂O o MsCl en disolventes orgánicos adecuados en presencia de una base. Los ejemplos de una base adecuada incluyen tales como hidruro sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, *tert*-butoxido de potasio, trietilamina, piridina y N,N-diisopropiletilamina. Los ejemplos de disolvente orgánico adecuado incluyen tales como DCM, THF, 1,4-dioxano, DMF, DMSO, MeCN, DMA, tolueno. La reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente -20 a 100 °C, más preferentemente de aproximadamente 0 a 50 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 5 minutos a 48 horas, más preferentemente de aproximadamente 1 hora a 24 horas.

<Esquema 8>

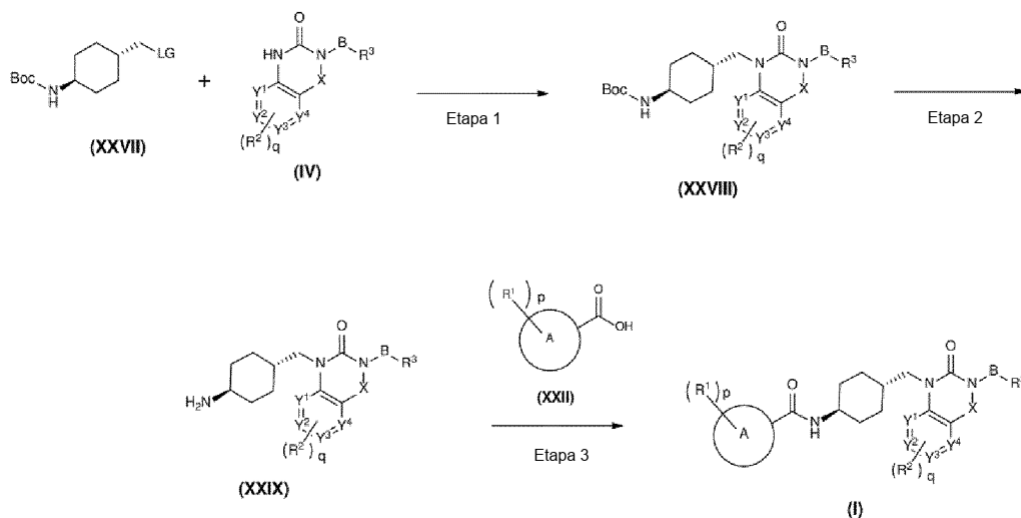
{Quím. 12}



En el esquema 8, se puede preparar un compuesto de fórmula (XXV) a partir de un compuesto de fórmula (XXII) y un compuesto de fórmula (XXVI) por el protocolo general similar al de la etapa 3 del esquema 3.

<Esquema 9>

{Quím. 13}



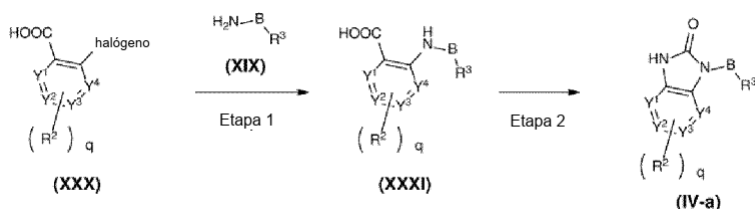
En la etapa 1 del esquema 9, se puede preparar un compuesto de fórmula (XXVIII) a partir de un compuesto de fórmula (XXVII) y un compuesto de fórmula (IV) por el protocolo general similar del esquema 1.

En la etapa 2 del esquema 9, desprotección del grupo Boc mediante tratamiento ácido habitual (por ejemplo, cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano, TFA-DCM) para proporcionar un compuesto de fórmula (XXIX).

En la etapa 3 del esquema 9, se puede preparar un compuesto de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (XXII) y un compuesto de fórmula (XXIX) por el protocolo general similar al de la etapa 3 del esquema 3.

<Esquema 10>

{Quím. 14}

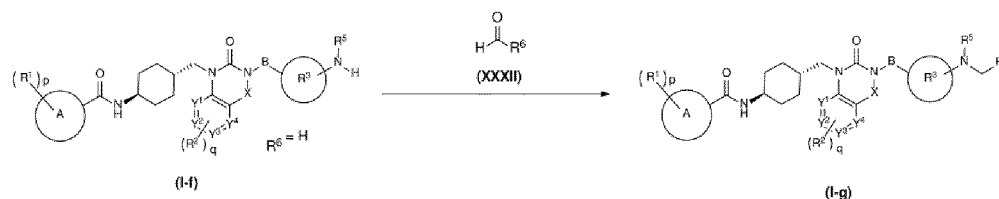


En la etapa 1 del esquema 10, se puede preparar un compuesto de fórmula (XXXI) a partir de un compuesto de fórmula (XXX) y un compuesto de fórmula (XIX) por el protocolo general similar del esquema 1. Como alternativa, se puede preparar un compuesto de fórmula (XXXI) a partir de un compuesto de fórmula (XXX) y un compuesto de fórmula (XIX) por el protocolo general similar de reacción de acoplamiento cruzado descrito en la etapa 2 del esquema 5. Como alternativa, se puede preparar un compuesto de fórmula (XXXI) a partir de un compuesto de fórmula (XXX) y un compuesto de fórmula (XIX) en presencia o ausencia de un ácido adecuado en un disolvente inerte. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido acético, TFA. Los ejemplos de disolventes orgánicos adecuados incluyen tales como agua, THF, 1,4-dioxano, DMF, DMSO, MeCN, DMA, tolueno. La reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente -20 a 200 °C, más preferentemente de aproximadamente 20 a 100 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 5 minutos a 48 horas, más preferentemente de aproximadamente 1 hora a 24 horas.

En la etapa 2 del esquema 10, se puede preparar un compuesto de fórmula (IV-a) a partir de un compuesto de fórmula (XXXI) en condiciones de reordenamiento de Curtius. El reordenamiento de Curtius se puede realizar mediante los procedimientos convencionales. En un procedimiento habitual, el reordenamiento de Curtius se puede realizar usando un reactivo adecuado tal como difenilfosforil azida en presencia o ausencia de una base adecuada (tal como TEA, DIEA y piridina) en un disolvente inerte (tal como tolueno, THF y 1,4-dioxano). La reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente -20 a 200 °C, más preferentemente de aproximadamente 20 a 100 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 5 minutos a 48 horas, más preferentemente de aproximadamente 1 hora a 24 horas.

<Esquema 11>

{Quím. 15}



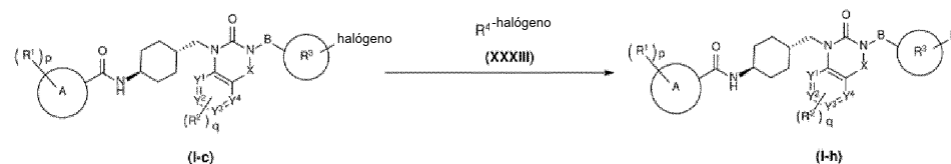
5

En el esquema 11, se puede preparar un compuesto de fórmula (I-g) a partir de un compuesto de fórmula (I-f) y un compuesto de fórmula (XXXII) en condiciones de aminación reductora. La aminación reductora se puede realizar mediante los procedimientos convencionales. En un procedimiento habitual, la aminación reductora se puede realizar usando un reactivo reductor adecuado tal como borohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico y cianoborohidruro sódico en presencia o ausencia de un ácido adecuado (tal como ácido acético) en un disolvente inerte (tal como DCM, 1,2-dicloroetano). La reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente -20 a 200 °C, más preferentemente de aproximadamente 0 a 30 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 5 minutos a 48 horas, más preferentemente de aproximadamente 1 hora a 24 horas.

10

<Esquema 12>

{Quím. 16}



20

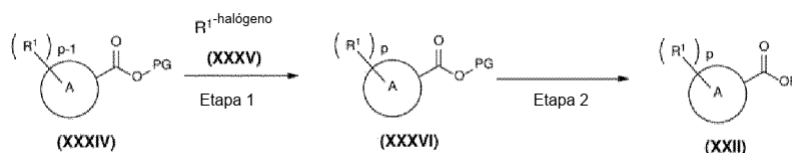
En el esquema 12, se puede preparar un compuesto de fórmula (I-h) a partir de un compuesto de fórmula (I-c) y un compuesto de fórmula (XXXIII) en condiciones de reacción fotoquímica. La reacción fotoquímica se puede realizar mediante los procedimientos convencionales. En un procedimiento habitual, catalizador de iridio (tal como Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)PF₆), catalizador de níquel (tal como NiCl₂-glim, Ni(BF₄)₂, acetato de níquel (II) y acetilacetato de níquel (II)), ligando (tal como 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridina), aditivo (tal como tris(trimetilsilil)silano) y base (tal como 2,6-lutidina, LiOH y Na₂CO₃) en un disolvente inerte (tal como DME, MeCN, 1,4-dioxano y DMA) irradiado con una lámpara Blue LED. La reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente -20 a 100 °C, más preferentemente de aproximadamente 10 a 50 °C. Los tiempos de reacción son, en general, de aproximadamente 5 minutos a 72 horas, más preferentemente de aproximadamente 1 hora a 24 horas.

25

30

<Esquema 13>

{Quím. 17}



35

En la etapa 1 del esquema 13, se puede preparar un compuesto de fórmula (XXXVI) a partir de un compuesto de fórmula (XXXIV) y un compuesto de fórmula (XXXV) por el protocolo general similar del esquema 12.

40

En la etapa 2 del esquema 13, se puede preparar un compuesto de fórmula (XXII) a partir de un compuesto de fórmula (XXXVI) por el protocolo general similar al de la etapa 1 del esquema 3.

Parte de síntesis de productos intermedios

45

Cada estructura química de la parte de síntesis de productos intermedios se describe como una base libre.

Mesilato 1: metanosulfonato de ((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metilo

<Etapa 1>: 4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexanocarboxilato de (1r,4r)-metilo

Una mezcla de ácido 5-cloro-2-metil nicotínico (5,23 g, 30,5 mmol), clorhidrato de 4-aminociclohexanocarboxilato de (1r,4r)-metilo (5,90 g, 30,5 mmol), HOBt (9,34 g, 61,0 mmol), EDC (11,7 g, 61,0 mmol) y TEA (17 ml, 122 mmol) en DCM (200 ml) se agita a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla se le añade bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla resultante se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-70 % de EtOAc en n-hexano para dar 8,55 g (90 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,50 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,7 Hz), 5,57 (1H, d, J = 8,2 Hz), 4,00-3,91 (1H, m), 3,69 (3H, s), 2,62 (3H, s), 2,29 (1H, tt, J = 12,3, 3,6 Hz), 2,21-2,18 (2H, m), 2,11-2,07 (2H, m), 1,68-1,56 (5H, m), 1,28-1,22 (2H, m). MS (ESI) m/z: 311,2 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

A una solución de 4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexanocarboxilato de (1r,4r)-metilo (8,55 g, 27,5 mmol, etapa 1 del mesilato 1) en THF (180 ml) se le añade hidruro de litio y aluminio (1,57 g, 41,3 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a 0 °C. Después de 1 h, la reacción se inactiva con agua (150 ml) y sal de Rochelle (75 g). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla resultante se extrae con EtOAc, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío para dar 7,49 g (96 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,50 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,3 Hz), 5,58 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,03-3,85 (1H, m), 3,54-3,46 (2H, m), 2,62 (3H, s), 2,22-2,11 (2H, m), 1,96-1,86 (2H, m), 1,60-1,44 (1H, m), 1,35 (1H, s a), 1,31-1,08 (4H, m). MS (ESI) m/z: 283,2 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: metanosulfonato de ((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metilo

A una mezcla de 5-cloro-N-((1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida (10,2 g, 35,9 mmol, etapa 2 del mesilato 1) y TEA (15 ml) en DCM (120 ml)/THF (60 ml) se le añade anhídrido metanosulfónico (14,1 g, 81 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 h. A la mezcla resultante se le añade anhídrido metanosulfónico (3,13 g, 18,0 mmol) y se agita a temperatura ambiente. Después de 1 h, a la mezcla se le añade anhídrido metanosulfónico (3,13 g, 18,0 mmol) y se agita a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, la reacción se inactiva con bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) y se extrae con DCM (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío. El sólido residual se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-100 % de EtOAc en DCM para dar 10,5 g (81 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,50 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,3 Hz), 5,61 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,07 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,01-3,85 (1H, m), 3,02 (3H, s), 2,62 (3H, s), 2,24-2,15 (2H, m), 1,98-1,89 (2H, m), 1,85-1,71 (1H, m), 1,32-1,18 (4H, m). MS (ESI) m/z: 361,1 (M+H)⁺.

Mesilato 2: metanosulfonato de ((1r,4r)-4-(2-etil-2H-indazol-3-carboxamido)ciclohexil)metilo

<Etapa 1>: 2-etil-2H-indazol-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de ácido 1H-indazol-3-carboxílico (500 mg, 3,08 mmol), yodoetano (1,44 g, 9,25 mmol) en DMSO (5 ml) se agita a 80 °C durante 5 h. La mezcla se diluye con agua. La mezcla se extrae con EtOAc:n-hexano (1:1). La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-25 % de EtOAc en n-hexano para dar 265 mg (39 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,04 (1H, dt, J = 8,7, 1,4 Hz), 7,79 (1H, dt, J = 8,7, 1,4 Hz), 7,32-7,25 (1H, m), 7,38-7,33 (1H, m), 4,96 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,50 (2H, c, J = 7,3 Hz), 1,58 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,51 (3H, t, J = 7,3 Hz). MS (ESI) m/z: 219,4 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: ácido 2-etil-2H-indazol-3-carboxílico

Una mezcla de 2-etil-2H-indazol-3-carboxilato de etilo (265 mg, 1,21 mmol, etapa 1 del mesilato 2) y solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (2 ml) en THF (1 ml) y MeOH (1 ml) se agita a 50 °C durante 2 h. La mezcla se acidifica con ácido clorhídrico 2 M. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se filtra. El filtrado se concentra para dar 224 mg (97 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) m/z: 189,3 (M-H)⁻.

<Etapa 3>: 4-(2-etil-2H-indazol-3-carboxamido)ciclohexanocarboxilato de (1r,4r)-metilo

A una mezcla de ácido 2-etil-2H-indazol-3-carboxílico (224 mg, 1,18 mmol, etapa 2 del mesilato 2), clorhidrato de 4-aminociclohexanocarboxilato de (1r,4r)-metilo (228 mg, 1,18 mmol) y TEA (0,66 ml, 4,71 mmol) en DCM (2 ml) se le añade T3P 1,7 M (marca registrada) en EtOAc (1,39 ml, 2,36 mmol) a ta. La mezcla se agita a ta durante 1 h. La mezcla se inactiva con bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-70 % de EtOAc en n-hexano para dar 210 mg (54 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 7,79 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,38-7,32 (1H, m), 7,28-7,22 (1H, m), 6,00 (1H, d a, J = 7,8 Hz), 4,87 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,12-3,98 (1H, m), 3,70 (3H, s), 2,38-2,24 (3H, m), 2,18-2,09 (2H, m), 1,73-1,53 (2H, m), 1,59 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,42-1,30 (2H, m). MS (ESI) m/z: 330,3 (M+H) $^+$.

<Etapa 4>: 2-etil-N-((1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-2H-indazol-3-carboxamida

A una mezcla de 4-(2-etil-2H-indazol-3-carboxamido)ciclohexanocarboxilato de (1r,4r)-metilo (210 mg, 0,64 mmol, etapa 3 del mesilato 2) en THF (4 ml) se le añade hidruro de litio y aluminio (36 mg, 0,96 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita a 0 °C durante 1 h. La mezcla se acidifica con ácido clorhídrico 2 M y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se filtra. El filtrado se concentra para dar 192 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 7,79 (1H, dd, J = 8,7, 0,9 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 8,7, 0,9 Hz), 7,37-7,31 (1H, m), 6,02 (1H, d a, J = 7,8 Hz), 4,87 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,09-3,97 (1H, m), 3,52 (2H, d, J = 5,9 Hz), 2,29-2,22 (2H, m), 1,99-1,91 (2H, m), 1,59 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,60-1,51 (1H, m), 1,41-1,30 (3H, m), 1,27-1,13 (2H, m). MS (ESI) m/z: 302,3 (M+H) $^+$.

<Etapa 5>: metanosulfonato de ((1r,4r)-4-(2-etil-2H-indazol-3-carboxamido)ciclohexil)metilo

A una mezcla de 2-etil-N-((1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-2H-indazol-3-carboxamida (192 mg, 0,64 mmol, etapa 4 del mesilato 2) y TEA (0,18 ml, 1,27 mmol) en DCM (3 ml) se le añade anhídrido metanosulfónico (166 mg, 0,96 mmol) a ta. La mezcla se agita a ta durante 1 h. La mezcla se inactiva con bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se filtra. El filtrado se concentra para dar 253 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja claro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 7,79 (1H, dd, J = 8,7, 0,9 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,38-7,30 (1H, m), 7,29-7,21 (1H, m), 6,02 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,87 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,09 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,05-3,96 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,28 (2H, d a, J = 12,3 Hz), 1,98 (2H, d a, J = 12,3 Hz), 1,91-1,63 (1H, m), 1,59 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,45-1,18 (4H, m). MS (ESI) m/z: 380,2 (M+H) $^+$.

Mesilato 3:

Metanosulfonato de ((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metilo

<Etapa 1>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida

Una mezcla de ácido 5-cloro-2-(trifluorometil)nicotínico (2,28 g, 6,84 mmol), clorhidrato de ((1r,4r)-4-aminociclohexil)metanol (1,47 g, 8,89 mmol), HBTU (3,89 g, 10,3 mmol) y TEA (3,81 ml, 27,4 mmol) en DMF (35 ml) se agita a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla se le añade agua. La mezcla resultante se extrae con EtOAc (x2). La fase orgánica se lava con HCl 0,5 M, agua, después bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30-75 % de EtOAc en n-hexano para dar 1,62 g (70 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 8,87 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,57 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 2,3 Hz), 4,40 (1H, t, J = 5,5 Hz), 3,69-3,57 (1H, m), 3,22 (1H, t, J = 5,5 Hz), 1,91 (2H, d a, J = 11,9 Hz), 1,77 (2H, d a, J = 11,9 Hz), 1,38-1,26 (1H, m), 1,29-1,14 (2H, m), 1,03-0,99 (2H, m).

MS (ESI) m/z: 337,4 (M+H) $^+$.

<Etapa 2>: Metanosulfonato de ((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metilo

A una mezcla de 5-cloro-N-((1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida (1,62 g, 4,81 mmol, etapa 1 del mesilato 3) y TEA (2,34 ml, 16,9 mmol) en DCM (10 ml)/THF (20 ml) se le añade anhídrido metanosulfónico (1,26 g, 7,22 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se inactiva con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrae con DCM (x2). La fase orgánica combinada se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. El sólido residual se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con

10-80 % de EtOAc en n-hexano para dar 1,89 g (95 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,69 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,89 (1H, d, J = 2,3 Hz), 5,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,07 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,00-3,89 (1H, m), 3,02 (3H, s), 2,23-2,14 (2H, m), 1,99-1,88 (2H, m), 1,85-1,68 (1H, m), 1,33-1,15 (4H, m).

MS (ESI) m/z: 415,4 (M+H)⁺.

Mesilato 4:

Metanosulfonato de ((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metilo

<Etapa 1>: 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexil)nicotinamida

Una mezcla de ácido 5-cloro-2-(difluorometil)nicotínico cid (500 mg, 2,41 mmol), clorhidrato de ((1r,4r)-4-aminociclohexil)metanol (599 mg, 3,61 mmol), HBTU (1,37 g, 3,61 mmol) y TEA (1,68 ml, 12,0 mmol) en DCM (10 ml) se agita a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla se le añade bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla resultante se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-70 % de EtOAc en n-hexano para dar 768 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 8,83 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,15 (1H, t, J = 54,0 Hz), 4,40 (1H, t, J = 5,5 Hz), 3,70-3,60 (1H, m), 3,22 (2H, t, J = 5,5 Hz), 1,99-1,88 (2H, m), 1,82-1,72 (2H, m), 1,40-1,13 (3H, m), 1,17-0,90 (2H, m).

MS (ESI) m/z: 319,3 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: Metanosulfonato de ((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metilo

A una mezcla de 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexil)nicotinamida (768 mg, 2,41 mmol, etapa 1 del mesilato 4) y TEA (1,00 ml, 7,23 mmol) en DCM (4 ml)/THF (4 ml) se le añade anhídrido metanosulfónico (630 mg, 3,61 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se inactiva con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El sólido residual se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-60 % de EtOAc en n-hexano para dar 777 mg (81 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 8,84 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,67 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,15 (1H, t, J = 54,0 Hz), 4,04 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,75-3,62 (1H, m), 3,17 (3H, s), 1,95 (2H, d, J = 11,4 Hz), 1,80 (2H, d, J = 11,4 Hz), 1,72-1,61 (1H, m), 1,36-1,22 (2H, m), 1,18-1,14 (2H, m).

MS (ESI) m/z: 397,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 1: 1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 2-oxo-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,43 mmol), 4-(yodometil)tetrahydro-2H-pirano (193 mg, 0,85 mmol) y carbonato de cesio (278 mg, 0,85 mmol) en DMSO (1 ml) se agita a 80 °C durante 5 h. La mezcla se diluye con agua, se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-80 % de EtOAc en n-hexano para dar 113 mg (80 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo claro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 7,83 (1H, dd, J = 7,8, 0,9 Hz), 7,20 (1H, td, J = 7,8, 0,9 Hz), 7,12 (1H, td, J = 7,8, 0,9 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 7,8, 0,9 Hz), 3,97 (2H, dd, J = 11,4, 2,7 Hz), 3,73 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,33 (2H, td, J = 11,9, 2,3 Hz), 2,22-2,08 (1H, m), 1,68 (9H, s), 1,65-1,55 (2H, m), 1,52-1,39 (2H, m). MS (ESI) m/z: 332,9 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

Una solución de 2-oxo-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (113 mg, 0,34 mmol, etapa 1 del producto intermedio 1) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (1 ml) se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentra para dar 79 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

MS (ESI) m/z: 233,0 (M+H)⁺.

Producto intermedio 2: ácido 3-((3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoico

<Etapa 1>: 3-(3-(metoxicarbonil)bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se prepara con un 91 % de rendimiento (372 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 1 usando 3-(bromometil)benzoato de metilo en lugar de 4-(yodometil)tetrahidro-2*H*-piran.

MS (ESI) m/z: 383,1 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 3-((2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (368 mg, un sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 1 usando 3-(3-(metoxicarbonil)bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (372 mg, 0,97 mmol, etapa 1 del producto intermedio 2).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) delta 10,98 (1*H*, s a), 7,88 (1*H*, s), 7,83 (1*H*, d, J = 7,8 Hz), 7,58 (1*H*, d, J = 7,8 Hz), 7,47 (1*H*, t, J = 7,8 Hz), 7,03-6,88 (4*H*, m), 5,06 (2*H*, s), 3,80 (3*H*, s). MS (ESI) m/z: 283,2 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 3-((3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo

Una mezcla de metanosulfonato de ((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metilo (100 mg, 0,28 mmol, mesilato 1), 3-((2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo (78 mg, 0,28 mmol, etapa 2 del producto intermedio 2) y carbonato de cesio (181 mg, 0,55 mmol) en DMSO (0,5 ml) se agita a 80 °C durante 2 h. La mezcla se diluye con agua. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) para dar 86 mg (57 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo.

MS (ESI) m/z: 547,2 (M+H)⁺.

<Etapa 4>: ácido 3-((3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoico

Una mezcla de 3-((3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo (86 mg, 0,16 mmol, etapa 3 del producto intermedio 2) y solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (0,5 ml) en THF (1 ml) y MeOH (1 ml) se agita a 50 °C durante 2 h. La mezcla se neutraliza con ácido clorhídrico 2 M. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se filtra. El filtrado se concentra para dar 88 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo.

MS (ESI) m/z: 533,1 (M+H)⁺.

Producto intermedio 3: ácido 2-((3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoico

<Etapa 1>: 3-(2-(metoxicarbonil)bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (408 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 1 usando 2-(clorometil)benzoato de metilo en lugar de 4-(yodometil)tetrahidro-2*H*-pirano.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,05 (1*H*, dd, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,88 (1*H*, dd, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,39 (1*H*, td, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,32 (1*H*, td, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,17-7,08 (2*H*, m), 7,05 (1*H*, d, J = 7,8 Hz), 6,80 (1*H*, dd, J = 7,8, 1,8 Hz), 5,54 (2*H*, s), 3,97 (3*H*, s), 7,70 (9*H*, s). MS (ESI) m/z: 383,3 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 2-((2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (301 mg, un sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 1 usando 3-(2-(metoxicarbonil)bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (408 mg, 1,07 mmol, etapa 1 del producto intermedio 3).

MS (ESI) m/z: 283,2 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 2-((3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo

Una mezcla de metanosulfonato de ((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metilo (150 mg, 0,42 mmol, mesilato 1), 2-((2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo (117 mg, 0,42 mmol, etapa 2 del producto intermedio 3) y carbonato de cesio (271 mg, 0,83 mmol) en DMSO (0,5 ml) se agita a 80 °C durante 2 h. La mezcla se diluye con agua. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-100 % de EtOAc en *n*-hexano para dar 111 mg (49 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,48 (1*H*, d, *J* = 2,3 Hz), 8,05 (1*H*, dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz), 7,61 (1*H*, d, *J* = 2,3 Hz), 7,38 (1*H*, td, *J* = 7,8, 1,8 Hz), 7,32 (1*H*, td, *J* = 7,8, 1,4 Hz), 7,11 (1*H*, td, *J* = 7,8, 1,4 Hz), 7,05-6,96 (3*H*, m), 6,83 (1*H*, d, *J* = 7,8 Hz), 5,62 (1*H*, d, *J* = 8,2 Hz), 5,55 (2*H*, s), 3,97 (3*H*, s), 4,00-3,90 (1*H*, m), 3,82 (2*H*, d, *J* = 6,9 Hz), 2,61 (3*H*, s), 2,20-2,10 (2*H*, m), 2,01-1,83 (3*H*, m), 1,40-1,14 (4*H*, m). MS (ESI) *m/z*: 547,2 (*M*+*H*)⁺.

<Etapa 4>: ácido 2-((3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoico

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (108 mg, un sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 4 del producto intermedio 2 usando 2-((3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo (111 mg, 0,20 mmol, etapa 3 del producto intermedio 3).

MS (ESI) *m/z*: 533,2 (*M*+*H*)⁺.

Producto intermedio 4: 1-(4-fluorofenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-ona

<Etapa 1>: 3-(4-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0,64 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (134 mg, 0,96 mmol), MS 4 A (150 mg), acetato de cobre (II) (233 mg, 1,28 mmol) y piridina (0,16 ml, 1,92 mmol) en DCM (3 ml) se agita a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se filtra usando un lecho de Celite. El filtrado se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-25 % de EtOAc en *n*-hexano para dar 77 mg (37 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo claro.

MS (ESI) *m/z*: 329,1 (*M*+*H*)⁺.

<Etapa 2>: 1-(4-fluorofenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-ona

El compuesto del título se prepara con un 99 % de rendimiento (53 mg, un sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 1 usando 3-(4-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (77 mg, 0,24 mmol, etapa 1 del producto intermedio 4).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) delta 11,16 (1*H*, s), 7,58 (2*H*, dd, *J* = 9,2, 5,0 Hz), 7,40 (2*H*, t, *J* = 9,2 Hz), 7,09-7,06 (2*H*, m), 7,05-6,98 (1*H*, m), 6,98-6,94 (1*H*, m). MS (ESI) *m/z*: 229,2 (*M*+*H*)⁺.

Producto intermedio 5: 1-(3-fluorofenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-ona

<Etapa 1>: 3-(3-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se prepara con un 75 % de rendimiento (105 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 4 usando ácido metil(3-fluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico.

MS (ESI) *m/z*: 329,2 (*M*+*H*)⁺.

<Etapa 2>: 1-(3-fluorofenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-ona

El compuesto del título se prepara con un 97 % de rendimiento (71 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 1 usando 3-(3-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (105 mg, 0,43 mmol, etapa 1 del producto intermedio 5).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) delta 11,23 (1*H*, s), 7,65-7,57 (1*H*, m), 7,48-7,40 (2*H*, m), 7,29 (1*H*, td, *J* = 7,8, 1,8 Hz), 7,11-7,00 (4*H*, m). MS (ESI) *m/z*: 229,2 (*M*+*H*)⁺.

Producto intermedio 6: 1-(3-acetilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 3-(3-acetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 5 El compuesto del título se prepara con un 76 % de rendimiento (115 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 4 usando ácido metil(3-acetilfenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico.

MS (ESI) m/z: 353,2 (M+H)⁺.

10

<Etapa 2>: 1-(3-acetilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

- 15 El compuesto del título se prepara con un 97 % de rendimiento (80 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 1 usando 3-(3-acetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (115 mg, 0,33 mmol, etapa 1 del producto intermedio 6).

MS (ESI) m/z: 253,2 (M+H)⁺.

20

Producto intermedio 7: 1-(4-acetilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 3-(4-acetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 25 El compuesto del título se prepara con un 68 % de rendimiento (102 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 4 usando ácido (4-acetilfenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico.

MS (ESI) m/z: 353,2 (M+H)⁺.

30

<Etapa 2>: 1-(4-acetilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 86 % de rendimiento (63 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 1 usando 3-(4-acetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (102 mg, 0,29 mmol, etapa 1 del producto intermedio 7).

- 35 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 11,28 (1H, s), 8,13 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,16-7,00 (4H, m), 2,63 (3H, s). MS (ESI) m/z: 253,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 8: ácido 3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzoico

40

<Etapa 1>: 3-(3-(etoxicarbonil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 45 El compuesto del título se prepara con un 60 % de rendimiento (98 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 4 usando ácido (3-(etoxicarbonil)fenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico.

MS (ESI) m/z: 383,1 (M+H)⁺.

50

<Etapa 2>: 3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se prepara con un 91 % de rendimiento (66 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 1 usando 3-(3-(etoxicarbonil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (98 mg, 0,26 mmol, etapa 1 del producto intermedio 8). MS (ESI) m/z: 283,2 (M+H)⁺.

55

<Etapa 3>: 3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzoato de etilo

- 60 El compuesto del título se prepara con un 69 % de rendimiento (88 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 2 usando 3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzoato de etilo (66 mg, 0,23 mmol, etapa 2 del producto intermedio 8) en lugar de 3-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo.

MS (ESI) m/z: 547,2 (M+H)⁺.

65

<Etapa 4>: ácido 3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-

1-il)benzoico

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (88 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 4 del producto intermedio 2 usando 3-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzoato de etilo (88 mg, 0,16 mmol, etapa 3 del producto intermedio 8).

MS (ESI) m/z: 519,1 (M+H)⁺.

Producto intermedio 9: ácido 4-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzoico

<Etapa 1>: 3-(4-(metoxicarbonil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se prepara con un 32 % de rendimiento (51 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 4 usando ácido (4-(metoxicarbonil)fenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico.

MS (ESI) m/z: 369,1 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (39 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 1 usando 3-(4-(metoxicarbonil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (51 mg, 0,14 mmol, etapa 1 del producto intermedio 9).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 11,29 (1H, s), 8,14 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,14-7,09 (2H, m), 7,08-7,01 (1H, m), 3,90 (3H, s). MS (ESI) m/z: 269,2 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 4-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se prepara con un 49 % de rendimiento (38 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 2 usando 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzoato de metilo (39 mg, 0,15 mmol, etapa 2 del producto intermedio 9) en lugar de 3-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo.

MS (ESI) m/z: 533,2 (M+H)⁺.

<Etapa 4>: ácido 4-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzoico

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (37 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 4 del producto intermedio 2 usando 4-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzoato de metilo (38 mg, 0,16 mmol, etapa 3 del producto intermedio 9).

MS (ESI) m/z: 519,1 (M+H)⁺.

Producto intermedio 10: ácido 4-((3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoico

<Etapa 1>: 3-(4-(metoxicarbonil)bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se prepara con un 90 % de rendimiento (368 mg, un sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 1 usando 4-(bromometil)benzoato de metilo en lugar de 4-(yodometil)tetrahidro-2H-pirano.

MS (ESI) m/z: 383,3 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 3-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (308 mg, un sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 1 usando 3-(4-(metoxicarbonil)bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (368 mg, 0,96 mmol, etapa 1 del producto intermedio 10).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,02 (1H, s), 7,92 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,43 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,03-6,90 (4H, m), 5,09 (2H, s), 3,83 (3H, s). MS (ESI) m/z : 283,2 ($M+H$) $^+$.

<Etapa 3>: 4-(((3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo

El compuesto del título se prepara con un 77 % de rendimiento (88 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 2 usando 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)benzoato de metilo (59 mg, 0,21 mmol, etapa 2 del producto intermedio 10) en lugar de 3-((2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo.

MS (ESI) m/z : 547,2 ($M+H$) $^+$.

<Etapa 4>: ácido 4-(((3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoico

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (88 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 4 del producto intermedio 2 usando 4-(((3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo (88 mg, 0,16 mmol, etapa 3 del producto intermedio 10).

MS (ESI) m/z : 533,2 ($M+H$) $^+$.

Producto intermedio 11: 1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-ona

<Etapa 1>: 2-oxo-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se prepara con un 25 % de rendimiento (40 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 4 usando ácido (6-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico.

MS (ESI) m/z : 380,1 ($M+H$) $^+$.

<Etapa 2>: 1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-ona

El compuesto del título se prepara con un 92 % de rendimiento (27 mg, un sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 1 usando 2-oxo-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (40 mg, 0,11 mmol, etapa 1 del producto intermedio 11).

MS (ESI) m/z : 280,1 ($M+H$) $^+$.

Producto intermedio 12: 1-(6-metoxipiridin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-ona

<Etapa 1>: 3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se prepara con un 31 % de rendimiento (45 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 4 usando 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico.

MS (ESI) m/z : 342,1 ($M+H$) $^+$.

<Etapa 2>: 1-(6-metoxipiridin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-ona

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (36 mg, un sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 1 usando 2-oxo-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (45 mg, 0,13 mmol, etapa 1 del producto intermedio 12).

MS (ESI) m/z : 242,3 ($M+H$) $^+$.

Producto intermedio 13: 1-(6-metilpiridin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-ona

<Etapa 1>: 6-metil-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina

A una mezcla de 1-fluoro-2-nitrobenceno (250 mg, 1,77 mmol) y 6-metilpiridin-3-amina (192 mg, 1,77 mmol) en THF (3 ml) se le añade hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 142 mg, 3,54 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla se diluye con cloruro de amonio acuoso saturado.

La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 170 mg (42 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color pardo.

5 MS (ESI) m/z: 230,3 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: N¹-(6-metilpiridin-3-il)bencen-1,2-diamina

10 Una mezcla de 6-metil-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina (170 mg, 0,74 mmol, etapa 1 del producto intermedio 13) y paladio-fibroína (20 mg, adquirido en WAKO) en THF (2 ml) y MeOH (2 ml) se agita a temperatura ambiente durante 1 día en atmósfera de hidrógeno. El paladio-fibroína y el disolvente se eliminan para dar 148 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de una goma de color pardo.

15 MS (ESI) m/z: 200,3 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

20 Una mezcla de N¹-(6-metilpiridin-3-il)bencen-1,2-diamina (148 mg, 0,74 mmol, etapa 2 del producto intermedio 13) y CDI (164 mg, 1,17 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluye con bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 135 mg (81 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

25 MS (ESI) m/z: 226,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 14: 1-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 2,6-dimetil-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina

30 El compuesto del título se prepara con un 12 % de rendimiento (52 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 13 usando 2,6-dimetilpiridin-3-amina en lugar de 6-metilpiridin-3-amina.

35 MS (ESI) m/z: 244,3 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: N¹-(2,6-dimetilpiridin-3-il)bencen-1,2-diamina

40 El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (45 mg, una goma de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 13 usando 2,6-dimetil-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina (52 mg, 0,21 mmol, etapa 1 del producto intermedio 14) en lugar de 6-metil-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina.

MS (ESI) m/z: 214,3 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 1-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

45 El compuesto del título se prepara con un 81 % de rendimiento (41 mg, un sólido de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 13 usando N¹-(2,6-dimetilpiridin-3-il)bencen-1,2-diamina (45 mg, 0,21 mmol, etapa 2 del producto intermedio 14) en lugar de N¹-(6-metilpiridin-3-il)bencen-1,2-diamina.

50 MS (ESI) m/z: 240,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 15: 1-(6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

55 El compuesto del título se prepara con un 82 % de rendimiento (345 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 4 usando ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico.

60 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,42 (1H, dd, J = 2,7, 1,4 Hz), 8,03-7,91 (2H, m), 7,26-7,17 (2H, m), 7,14 (1H, dd, J = 8,7, 3,2 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 7,9, 3,2 Hz), 1,69 (9H, s). MS (ESI) m/z: 330,2 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 1-(6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

65 A una mezcla de 3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (35 mg, 0,11 mmol, etapa 1 del producto intermedio 15) y 2,2-difluoroetanol (44 mg, 0,53 mmol) en DMF (1 ml) se le añade *tert*-

butóxido de potasio (36 mg, 0,32 mmol) a ta. La mezcla se agita a ta durante 3 h. La mezcla se diluye con agua. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) para dar 29 mg (94 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,82 (1H, s a), 8,35 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,18-7,05 (3H, m), 7,02-6,95 (2H, m), 6,19 (1H, tt, J = 55,3, 4,1 Hz), 4,61 (2H, td, J = 13,7, 4,1 Hz). MS (ESI) m/z: 292,2 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 16: 1-(6-etoxipiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

A una mezcla de 3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (35 mg, 0,11 mmol, etapa 1 del producto intermedio 15) en DMF (1 ml) se le añade etanolato sódico al 20 % en EtOH (108 mg, 0,32 mmol) a ta. La mezcla se agita a ta durante 3 h. La mezcla se diluye con agua. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) para dar 17 mg (63 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,83 (1H, s a), 8,33 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,15-7,05 (3H, m), 6,97 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,43 (2H, c, J = 6,9 Hz), 1,44 (3H, t, J = 6,9 Hz). MS (ESI) m/z: 256,2 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 17: 1-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 3-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se prepara con un 34 % de rendimiento (50 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 4 usando ácido (2-metoxipirimidin-5-il)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico.

MS (ESI) m/z: 343,3 (M+H) $^+$.

<Etapa 2>: 1-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (45 mg, un sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 1 usando 2-oxo-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 0,15 mmol, etapa 1 del producto intermedio 17).

MS (ESI) m/z: 243,3 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 18: 1-(3,4-dimetoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 3-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se prepara con un 18 % de rendimiento (28 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 4 usando ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico.

MS (ESI) m/z: 371,3 (M+H) $^+$.

<Etapa 2>: 1-(3,4-dimetoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 98 % de rendimiento (20 mg, un sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 1 usando 3-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (28 mg, 0,076 mmol, etapa 1 del producto intermedio 18).

MS (ESI) m/z: 271,4 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 19: 1-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 3-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se prepara con un 30 % de rendimiento (43 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 4 usando ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico.

MS (ESI) m/z: 342,3 (M+H) $^+$.

<Etapa 2>: 1-(2-metoxipiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (31 mg, un sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 1 usando 3-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (43 mg, 0,13 mmol, etapa 1 del producto intermedio 19).

MS (ESI) m/z: 242,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 20: 1-(2,4-difluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 2,4-difluoro-N-(2-nitrofenil)anilina

A una mezcla de 1-fluoro-2-nitrobenceno (200 mg, 1,42 mmol) y 2,4-difluoroanilina (183 mg, 1,42 mmol) en THF (3 ml) se le añade *tert*-butoxido de potasio (318 mg, 2,83 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluye con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-25 % de EtOAc en n-hexano para dar 240 mg (68 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

<Etapa 2>: N¹-(2,4-difluorofenil)bencen-1,2-diamina

Una mezcla de 2,4-difluoro-N-(2-nitrofenil)anilina (225 mg, 0,92 mmol, etapa 1 del producto intermedio 20) y paladiofibroína (20 mg, adquirido en WAKO) en THF (2 ml) y MeOH (2 ml) se agita a temperatura ambiente durante 1 día en atmósfera de hidrógeno. El paladio-fibroína y el disolvente se eliminan para dar 211 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

MS (ESI) m/z: 221,3 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 1-(2,4-difluorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

Una mezcla de N¹-(2,4-difluorofenil)bencen-1,2-diamina (211 mg, 0,92 mmol, etapa 2 del producto intermedio 20) y CDI (233 mg, 1,44 mmol) en THF (3 ml) se agita a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla se diluye con bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 154 mg (65 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,20 (1H, s a), 7,58-7,48 (1H, m), 7,16-7,11 (2H, m), 7,12-7,03 (3H, m), 6,80 (1H, d, J = 6,9 Hz). MS (ESI) m/z: 247,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 21: 1-(4-fluoro-2-metilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 4-fluoro-2-metil-N-(2-nitrofenil)anilina

El compuesto del título se prepara con un 65 % de rendimiento (225 mg, un aceite de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 20 usando 4-fluoro-2-metilanilina (177 mg, 1,42 mmol) en lugar de 2,4-difluoroanilina.

MS (ESI) m/z: 247,3 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: N¹-(4-fluoro-2-metilfenil)bencen-1,2-diamina

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (198 mg, un aceite de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 20 usando 4-fluoro-2-metil-N-(2-nitrofenil)anilina (225 mg, 1,07 mmol, etapa 1 del producto intermedio 21) en lugar de 2,4-difluoro-N-(2-nitrofenil)anilina. MS (ESI) m/z: 217,4 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 1-(4-fluoro-2-metilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 19 % de rendimiento (42 mg, una goma de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 20 usando N¹-(4-fluoro-2-metilfenil)bencen-1,2-diamina (198 mg, 0,92 mmol, etapa 2 del producto intermedio 21) en lugar de N¹-(2,4-difluorofenil)bencen-1,2-diamina.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,19 (1H, s a), 7,32 (1H, dd, J = 8,2, 5,0 Hz), 7,18-7,00 (5H, m), 6,67 (1H, d, J = 7,3 Hz), 2,20 (3H, s). MS (ESI) m/z: 243,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 22: 1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 4-fluoro-3-metoxi-N-(2-nitrofenil)anilina

El compuesto del título se prepara con un 58 % de rendimiento (215 mg, un sólido de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 20 usando 4-fluoro-3-metoxianilina (200 mg, 1,42 mmol) en lugar de 2,4-difluoroanilina.

MS (ESI) m/z: 263,1 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: N¹-(4-fluoro-3-metoxifenil)bencen-1,2-diamina

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (190 mg, un sólido de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 20 usando 4-fluoro-3-metoxi-N-(2-nitrofenil)anilina (215 mg, 0,82 mmol, etapa 1 del producto intermedio 22) en lugar de 2,4-difluoro-N-(2-nitrofenil)anilina. MS (ESI) m/z: 233,3 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 77 % de rendimiento (162 mg, un sólido de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 20 usando N¹-(4-fluoro-3-metoxifenil)bencen-1,2-diamina (190 mg, 0,82 mmol, etapa 2 del producto intermedio 22) en lugar de N¹-(2,4-difluorofenil)bencen-1,2-diamina.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 10,00 (1H, s a), 7,30-7,20 (2H, m), 7,20-7,04 (4H, m), 7,01 (1H, d, J = 7,8 Hz), 3,93 (3H, s). MS (ESI) m/z: 259,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 23: 1-(2-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 2-metil-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina

El compuesto del título se prepara con un 52 % de rendimiento (170 mg, un aceite de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 20 usando 2-metilpiridin-3-amina en lugar de 2,4-difluoroanilina. MS (ESI) m/z: 230,3 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: N¹-(2-metilpiridin-3-il)bencen-1,2-diamina

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (148 mg, un aceite de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 20 usando 2-metil-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina (170 mg, 0,74 mmol, etapa 1 del producto intermedio 23) en lugar de 2,4-difluoro-N-(2-nitrofenil)anilina. MS (ESI) m/z: 200,3 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 1-(2-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 88 % de rendimiento (148 mg, una goma de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 20 usando N¹-(2-metilpiridin-3-il)bencen-1,2-diamina (148 mg, 0,47 mmol, etapa 2 del producto intermedio 23) en lugar de N¹-(2,4-difluorofenil)bencen-1,2-diamina.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,01 (1H, s a), 8,67 (1H, dd, J = 5,0, 1,8 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,2, 5,0 Hz), 7,18-7,10 (2H, m), 7,08-7,01 (1H, m), 6,67 (1H, d, J = 7,8 Hz), 2,47 (3H, s). MS (ESI) m/z: 226,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 24: 1-(6-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

A una mezcla de 3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (30 mg, 0,091 mmol, etapa 1 del producto intermedio 15) y 2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etanol (67 mg, 0,46 mmol) en DMF (1 ml) se le añade *tert*-butóxido de potasio (31 mg, 0,27 mmol) a ta. La mezcla se agita a ta durante 3 h. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 24 mg (74 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

MS (ESI) m/z: 356,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 25: 1-(3-metilpiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 3-metil-N-(2-nitrofenil)piridin-4-amina

El compuesto del título se prepara con un 56 % de rendimiento (182 mg, un sólido de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 20 usando 3-metilpiridin-4-amina (153 mg, 1,42 mmol) en lugar de 2,4-difluoroanilina.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 9,27 (1H, s a), 8,45 (1H, s), 8,39 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 8,25 (1H, dd, $J = 8,7, 1,4$ Hz), 7,58-7,44 (2H, m), 7,28 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 7,00 (1H, td, $J = 7,3, 1,4$ Hz), 2,34 (3H, s). MS (ESI) m/z : 230,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 <Etapa 2>: N^1 -(3-metilpiridin-4-il)bencen-1,2-diamina

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (158 mg, un sólido de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 20 usando 3-metil-N-(2-nitrofenil)piridin-4-amina (182 mg, 0,79 mmol, etapa 1 del producto intermedio 25) en lugar de 2,4-difluoro-N-(2-nitrofenil)anilina. MS (ESI) m/z : 200,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 <Etapa 3>: 1-(3-metilpiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 79 % de rendimiento (141 mg, un sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 20 usando N^1 -(3-metilpiridin-4-il)bencen-1,2-diamina (158 mg, 0,79 mmol, etapa 2 del producto intermedio 25) en lugar de N^1 -(2,4-difluorofenil)bencen-1,2-diamina.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 9,21 (1H, s a), 8,73 (1H, s a), 8,65 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 7,20-7,10 (2H, m), 7,07 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 6,75 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 2,29 (3H, s). MS (ESI) m/z : 226,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20 Producto intermedio 26: 1-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

Una mezcla de 3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 0,15 mmol, etapa 1 del producto intermedio 15), clorhidrato de dimetilamina (62 mg, 0,76 mmol) y DIEA (0,13 ml, 0,76 mmol) en NMP (0,6 ml) se irradia con microondas a 200 °C durante 20 min. La mezcla se diluye con agua. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) para dar 16 mg (41 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo.

MS (ESI) m/z : 255,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30 Producto intermedio 27: 1-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 44 % de rendimiento (20 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la del producto intermedio 26 usando 2-metoxi-N-metiletanamina en lugar de clorhidrato de dimetilamina.

MS (ESI) m/z : 299,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40 Producto intermedio 28: 1-(6-morfolinopiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 58 % de rendimiento (26 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la del producto intermedio 26 usando morfina en lugar de clorhidrato de dimetilamina.

MS (ESI) m/z : 297,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

45 Producto intermedio 29: 1-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 23 % de rendimiento (11 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la del producto intermedio 26 usando 1-metilpiperazina en lugar de clorhidrato de dimetilamina. MS (ESI) m/z : 310,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 30: 1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 2-metil-N-(2-nitrofenil)piridin-4-amina

55 El compuesto del título se prepara con un 30 % de rendimiento (72 mg, un sólido de color naranja) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 20 usando 2-metilpiridin-4-amina en lugar de 2,4-difluoroanilina.

60 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 9,26 (1H, s a), 8,40 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 8,22 (1H, dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz), 7,62-7,49 (2H, m), 7,05-6,95 (3H, m), 2,54 (3H, s). MS (ESI) m/z : 230,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<Etapa 2>: N^1 -(2-metilpiridin-4-il)bencen-1,2-diamina

65 El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (63 mg, una goma de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 20 usando 2-metil-N-(2-nitrofenil)piridin-4-amina (72 mg, 0,31 mmol, etapa 1 del producto intermedio 30) en lugar de 2,4-difluoro-N-(2-nitrofenil)anilina.

MS (ESI) m/z: 200,4 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 1-(2-metilpiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

5 El compuesto del título se prepara con un 21 % de rendimiento (45 mg, un sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 20 usando N¹-(2-metilpiridin-4-il)bencen-1,2-diamina (63 mg, 0,31 mmol, etapa 2 del producto intermedio 30) en lugar de N¹-(2,4-difluorofenil)bencen-1,2-diamina.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 11,32 (1H, s a), 8,59 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,53 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 5,5, 2,3 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 7,8, 0,9 Hz), 7,15-7,02 (3H, m), 2,56 (3H, s). MS (ESI) m/z: 226,5 (M+H)⁺.

Producto intermedio 31: 7-metil-1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

15 <Etapa 1>: 6-metil-N-(2-metil-6-nitrofenil)piridin-3-amina

El compuesto del título se prepara con un 58 % de rendimiento (136 mg, una goma de color naranja) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 20 usando 6-metilpiridin-3-amina (105 mg, 0,97 mmol) y 2-fluoro-1-metil-3-nitrobenceno (150 mg, 0,97 mmol) en lugar de 2,4-difluoroanilina y 1-fluoro-2-nitrobenceno.

20 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,23 (1H, s a), 8,07 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,99 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,10 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 7,3, 5,5 Hz), 2,50 (3H, s), 2,07 (3H, s). MS (ESI) m/z: 244,5 (M+H)⁺.

25 <Etapa 2>: 6-metil-N¹-(6-metilpiridin-3-il)bencen-1,2-diamina

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (119 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 20 usando 6-metil-N-(2-metil-6-nitrofenil)piridin-3-amina (136 mg, 0,56 mmol, etapa 1 del producto intermedio 31) en lugar de 2,4-difluoro-N-(2-nitrofenil)anilina.

30 MS (ESI) m/z: 214,6 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 7-metil-1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

35 Una mezcla de 6-metil-N¹-(6-metilpiridin-3-il)bencen-1,2-diamina (119 mg, 0,56 mmol, etapa 2 del producto intermedio 31) y CDI (271 mg, 1,67 mmol) en THF (3 ml) se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluye con bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) para dar 195 mg del compuesto del título en forma de un aceite en bruto de color amarillo claro.

40 MS (ESI) m/z: 240,5 (M+H)⁺.

Producto intermedio 32: 1-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

45 <Etapa 1>: 6-metoxi-N-(2-metil-6-nitrofenil)piridin-3-amina

El compuesto del título se prepara con un 21 % de rendimiento (53 mg, una goma de color naranja) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 20 usando 6-metoxipiridin-3-amina (120 mg, 0,97 mmol) y 2-fluoro-1-metil-3-nitrobenceno (150 mg, 0,97 mmol) en lugar de 2,4-difluoroanilina y 1-fluoro-2-nitrobenceno.

50 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,38 (1H, s a), 8,01 (1H, dd, J = 8,7, 1,4 Hz), 7,74 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,38 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,7, 3,2 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,2, 7,3 Hz), 6,68 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,90 (3H, s), 2,02 (3H, s). MS (ESI) m/z: 260,4 (M+H)⁺.

55 <Etapa 2>: N¹-(6-metoxipiridin-3-il)-6-metilbencen-1,2-diamina

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (47 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 20 usando 6-metoxi-N-(2-metil-6-nitrofenil)piridin-3-amina (53 mg, 0,20 mmol, etapa 1 del producto intermedio 32) en lugar de 2,4-difluoro-N-(2-nitrofenil)anilina.

60 MS (ESI) m/z: 230,5 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 1-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

65 El compuesto del título se prepara con un 105 mg (un aceite en bruto de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 31 usando N¹-(6-metoxipiridin-3-il)-6-metilbencen-1,2-diamina (47 mg, 0,20

mmol, etapa 2 del producto intermedio 32) en lugar de 6-metil-N¹-(6-metilpiridin-3-il)bencen-1,2-diamina.

MS (ESI) m/z: 256,4 (M+H)⁺.

5 Producto intermedio 33: 1-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 6-(2-(dimetilamino)etoxi)-N-(2-metil-6-nitrofenil)piridin-3-amina

10 El compuesto del título se prepara con un 12 % de rendimiento (37 mg, una goma de color naranja) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 20 usando 6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-amina (175 mg, 0,97 mmol) y 2-fluoro-1-metil-3-nitrobenceno (150 mg, 0,97 mmol) en lugar de 2,4-difluoroanilina y 1-fluoro-2-nitrobenceno.

15 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,39 (1H, s a), 8,01 (1H, dd, J = 8,2, 0,9 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 3,2, 0,9 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 6,8, 0,9 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,2, 0,9 Hz), 6,73 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,36 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,70 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,32 (6H, s), 2,02 (3H, s). MS (ESI) m/z: 317,5 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: N¹-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)-6-metilbencen-1,2-diamina

20 El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (34 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 20 usando 6-(2-(dimetilamino)etoxi)-N-(2-metil-6-nitrofenil)piridin-3-amina (37 mg, 0,12 mmol, etapa 1 del producto intermedio 33) en lugar de 2,4-difluoro-N-(2-nitrofenil)anilina.

MS (ESI) m/z: 287,5 (M+H)⁺.

25 <Etapa 3>: 1-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

30 El compuesto del título se prepara con un 50 mg (un aceite en bruto de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 31 usando N¹-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)-7-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (34 mg, 0,12 mmol, etapa 2 del producto intermedio 33) en lugar de 6-metil-N¹-(6-metilpiridin-3-il)bencen-1,2-diamina.

MS (ESI) m/z: 313,5 (M+H)⁺.

35 Producto intermedio 34: 1-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 6-metoxi-N-(3-metil-2-nitrofenil)piridin-3-amina

40 El compuesto del título se prepara con un 4 % de rendimiento (11 mg, una goma de color naranja) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 20. Se usan 6-metoxipiridin-3-amina y 1-fluoro-3-metil-2-nitrobenceno en lugar de 2,4-difluoroanilina y 1-fluoro-2-nitrobenceno.

MS (ESI) m/z: 260,5 (M+H)⁺.

45 <Etapa 2>: N¹-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metilbencen-1,2-diamina

50 El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (10 mg, una goma de color amarillo) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 20 usando 6-metoxi-N-(3-metil-2-nitrofenil)piridin-3-amina (11 mg, 0,042 mmol, etapa 1 del producto intermedio 34) en lugar de 2,4-difluoro-N-(2-nitrofenil)anilina.

MS (ESI) m/z: 230,5 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 1-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

55 El compuesto del título se prepara con un 36 % de rendimiento (4 mg, un aceite de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 31 usando N¹-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metilbencen-1,2-diamina (10 mg, 0,044 mmol, etapa 2 del producto intermedio 34) en lugar de N¹-(2,4-difluorofenil)bencen-1,2-diamina.

MS (ESI) m/z: 256,4 (M+H)⁺.

60 Producto intermedio 35: (S)-1-(6-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

65 El compuesto del título se prepara con un 54 % de rendimiento (21 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la del producto intermedio 26 usando (S)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina en lugar de clorhidrato de dimetilamina.

MS (ESI) m/z: 324,5 (M+H)⁺.

Producto intermedio 36: ácido 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolínico

<Etapa 1>: 5-((2-nitrofenil)amino)picolinato de metilo

Una mezcla de 5-aminopicolinato de metilo (300 mg, 1,97 mmol), 1-bromo-2-nitrobenceno (398 mg, 1,97 mmol), aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y diclorometano (161 mg, 0,20 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (22 mg, 0,039 mmol) y fosfato tripotásico (837 mg, 3,4 mmol) en tolueno (5 ml) se agita a 100 °C durante 1 día. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-50 % de EtOAc en n-hexano para dar 242 mg (45 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color pardo.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,45 (1H, s a), 8,68 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,25 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 7,55-7,48 (1H, m), 7,42 (1H, dd, J = 8,2, 0,9 Hz), 7,03-6,98 (1H, m), 4,02 (3H, s). MS (ESI) m/z: 274,6 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 5-((2-aminofenil)amino)picolinato de metilo

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (214 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 13 usando 5-((2-nitrofenil)amino)picolinato de metilo (242 mg, 0,89 mmol, etapa 1 del producto intermedio 36) en lugar de 6-metil-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina.

MS (ESI) m/z: 244,5 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo

Una mezcla de 5-((2-aminofenil)amino)picolinato de metilo (215 mg, 0,88 mmol, etapa 2 del producto intermedio 36) y CDI (358 mg, 2,21 mmol) en THF (3 ml) se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluye con ácido cítrico 10 % acuoso. El precipitado se recoge y se seca para dar 220 mg (92 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color púrpura.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 11,37 (1H, s a), 8,96 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,22 (2H, d, J = 1,8 Hz), 7,20-7,00 (4H, m), 3,90 (3H, s). MS (ESI) m/z: 270,4 (M+H)⁺.

<Etapa 4>: ácido 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolínico

Una mezcla de metanosulfonato de ((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metilo (161 mg, 0,45 mmol, mesilato 1), 5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo (120 mg, 0,45 mmol, etapa 3 del producto intermedio 36), carbonato de cesio (436 mg, 1,33 mmol) en DMSO (2 ml) se agita a 80 °C durante 5 h. Después, la mezcla se diluye con agua y se agita a ta durante 30 min. La mezcla se acidifica con ácido clorhídrico 2 M y se extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se filtra. El filtrado se concentra para dar 320 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

MS (ESI) m/z: 520,5 (M+H)⁺.

Producto intermedio 37: 1-(6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 49 % de rendimiento (21 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la del producto intermedio 26 usando 2-(metilamino)etanol en lugar de clorhidrato de dimetilamina.

MS (ESI) m/z: 285,5 (M+H)⁺.

Producto intermedio 38: 1-(6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 83 % de rendimiento (43 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la del producto intermedio 26 usando 2-(piperazin-1-il)etanol en lugar de clorhidrato de dimetilamina.

MS (ESI) m/z: 340,5 (M+H)⁺.

Producto intermedio 39: 1-(6-bromopiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 6-bromo-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina

A una mezcla de 1-fluoro-2-nitrobenceno (1 g, 7,09 mmol) y 6-bromopiridin-3-amina (1,23 g, 7,09 mmol) en THF (12 ml) se le añade *tert*-butoxido de potasio (1,59 g, 14,2 mmol) a ta. La mezcla se agita a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluye con agua. La mezcla se extrae con EtOAc y se seca sobre sulfato sódico. La capa orgánica se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-50 % de EtOAc en hexano para dar 1,14 g (55 % de rendimiento) del producto deseado en forma de un sólido de color naranja.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 9,32 (1H, s), 8,38 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 8,24 (1H, dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz), 7,54-7,43 (3H, m), 7,17 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,91 (1H, dd, $J = 8,6, 7,3$ Hz).

<Etapa 2>: N^1 -(6-bromopiridin-3-il)bencen-1,2-diamina

Una mezcla de 6-bromo-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina (1,00 g, 3,40 mmol), polvo de hierro (1,14 g, 20,4 mmol) y cloruro de amonio (0,546 g, 10,2 mmol) en etanol (12,75 ml) y agua (4,25 ml) se calienta a reflujo con agitación durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de celite y el filtrado se concentra al vacío, el residuo se vierte en solución acuosa 2 M de hidróxido sódico y se extrae con EtOAc, se seca sobre sulfato sódico, después se filtra y se concentra, para dar N^1 -(6-bromopiridin-3-il)bencen-1,2-diamina (0,845 g, 3,20 mmol, 94 % de rendimiento).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 7,92 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,24 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,10-7,06 (2H, m), 6,85 (1H, dd, $J = 5,5, 3,1$ Hz), 6,82 (1H, dd, $J = 5,5, 1,8$ Hz), 6,77 (1H, ddd, $J = 8,0, 7,3, 1,2$ Hz), 5,26 (1H, a), 3,77 (2H, a).

<Etapa 3>: 1-(6-bromopiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

Una mezcla de N^1 -(6-bromopiridin-3-il)bencen-1,2-diamina (0,840 g, 3,18 mmol) y CDI (0,774 g, 4,77 mmol) en THF (30 ml) se agita a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se diluye con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrae con EtOAc. La solución resultante se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se purifica por solidificación con acetato de isopropilo (25 ml)-etanol (18 ml) para dar el producto deseado (0,686 g, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,66 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,85 (1H, dd, $J = 8,7, 2,7$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,18-7,07 (4H, m). No se observa una señal debida a NH.

Producto intermedio 40: 1-(6-(dimetilamino)piridazin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 6-cloro-N-(2-nitrofenil)piridazin-3-amina

A una mezcla de 6-cloropiridazin-3-amina (750 mg, 5,79 mmol) y 1-fluoro-2-nitrobenceno (1,23 g, 8,68 mmol) en THF se le añade *tert*-butoxido de potasio (1,30 g, 11,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita a ta durante 2 h. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se filtra. El filtrado se concentra para dar 547 mg (38 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

MS (ESI) m/z : 251,6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<Etapa 2>: N^1 -(6-cloropiridazin-3-il)bencen-1,2-diamina

Una mezcla de 6-cloro-N-(2-nitrofenil)piridazin-3-amina (547 mg, 2,18 mmol, etapa 1 del producto intermedio 40), hierro (501 mg, 8,97 mmol) y cloruro de amonio (79 mg, 14,9 mmol) en EtOH (3 ml) y agua (1 ml) se agita a 80 °C durante 2 h. La mezcla se filtra usando un lecho de Celite. La mezcla se extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se filtra. El filtrado se concentra para dar 471 mg (98 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo.

<Etapa 3>: 1-(6-cloropiridazin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 90 % de rendimiento (472 mg, un sólido de color naranja claro) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 36 usando N^1 -(6-cloropiridazin-3-il)bencen-1,2-diamina (471 mg, 2,14 mmol, etapa 2 del producto intermedio 40) en lugar de 5-((2-aminofenil)amino)picolinato de metilo.

MS (ESI) m/z : 247,5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<Etapa 4>: 1-(6-(dimetilamino)piridazin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

Una mezcla de 1-(6-cloropiridazin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (50 mg, 0,20 mmol, etapa 3 del producto intermedio 40), clorhidrato de dimetilamina (165 mg, 2,03 mmol) y DIEA (0,11 ml, 0,61 mmol) en NMP (0,7 ml) se irradia con microondas a 200 °C durante 30 min. La mezcla se diluye con agua. La mezcla se extrae con DCM. La capa orgánica se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 42 mg (81 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido

de color pardo. MS (ESI) m/z: 256,7 (M+H)⁺.

Producto intermedio 41: 1-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

- 5 El compuesto del título se prepara con un 67 % de rendimiento (42 mg, un sólido de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 4 del producto intermedio 40 usando 1-metilpiperazina en lugar de clorhidrato de dimetilamina.

MS (ESI) m/z: 311,7 (M+H)⁺.

- 10 Producto intermedio 42: 1-(6-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridazin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

A una mezcla de 1-(6-cloropiridazin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (50 mg, 0,20 mmol, etapa 3 del producto intermedio 40) y 2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etanol (89 mg, 0,61 mmol) en DMF (5 ml) se le añade *terc*butóxido de potasio (227 mg, 2,03 mmol) a ta. La mezcla se agita a 50 °C durante 6 h. La mezcla se diluye con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se filtra. El filtrado se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 41 mg (57 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

MS (ESI) m/z: 355,7 (M-H)⁻.

- 20 Producto intermedio 43: 1-(2-bromopiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 2-bromo-N-(2-nitrofenil)piridin-4-amina

- 25 El compuesto del título se prepara con un 45 % de rendimiento (1,40 g, un sólido de color naranja) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 39 usando 2-bromopiridin-4-amina en lugar de 6-bromopiridin-3-amina.

30 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,20 (1H, s), 8,24-8,22 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,14-7,08 (1H, m), 7,05 (1H, dd, J = 5,5, 2,4 Hz).

<Etapa 2>: N¹-(2-bromopiridin-4-il)bencen-1,2-diamina

35 Una mezcla de 2-bromo-N-(2-nitrofenil)piridin-4-amina (1,45 g, 4,93 mmol), hierro (1,595 g, 28,6 mmol) y cloruro de amonio (0,764 g, 14,28 mmol) en etanol (18 ml) y agua (6 ml) se calienta a reflujo con agitación durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de celite y el filtrado se concentra al vacío, el residuo se vierte en solución acuosa 2 M de hidróxido sódico y se extrae con EtOAc, se seca sobre sulfato sódico, después se filtra y se concentra. Para dar el compuesto del título (1,30 g, 4,92 mmol, 100 % de rendimiento).

40 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 7,98 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,15 (1H, ddd, J = 8,0, 7,3, 1,2 Hz), 7,10 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 6,80 (1H, ddd, J = 8,0, 7,3, 1,2 Hz), 6,69 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,50 (1H, dd, J = 5,5, 1,8 Hz), 5,63 (1H, a), 3,77 (2H, a).

45 <Etapa 3>: 1-(2-bromopiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

Una mezcla de N¹-(2-bromopiridin-4-il)bencen-1,2-diamina (1,3 g, 4,92 mmol) y CDI (1,04 g, 6,4 mmol) en THF (30 ml) se agita a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se diluye con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrae con EtOAc. La solución resultante se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El sólido residual se purifica por repulpado con acetato de etilo (10 ml) y etanol (15 ml) para dar el compuesto del título (1,18 g, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro.

50 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,53 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,34 (1H, a), 7,86 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 5,5, 1,8 Hz), 7,30-7,26 (1H), 7,23-7,13 (3H, m).

- 55 Producto intermedio 44: 1-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: N-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-2-nitroanilina

60 El compuesto del título se prepara con un 47 % de rendimiento (64 mg, una goma de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 20 usando 4-(2-(dimetilamino)etoxi)anilina (81 mg, 0,45 mmol) en lugar de 2,4-difluoroanilina.

65 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,40 (1H, s a), 8,19 (1H, dd, J = 8,7, 1,8 Hz), 7,35-7,30 (1H, m), 7,19 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,05-6,95 (3H, m), 6,71 (1H, ddd, J = 8,7, 7,3, 1,8 Hz), 4,09 (2H, t, J = 5,5 Hz), 2,75 (2H, t, J = 5,5 Hz), 2,36 (6H, s). MS (ESI) m/z: 302,6 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: N¹-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)bencen-1,2-diamina

El compuesto del título se prepara con un 99 % de rendimiento (57 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 20 usando N-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-2-nitroanilina (64 mg, 0,21 mmol, etapa 1 del producto intermedio 44) en lugar de 2,4-difluoro-N-(2-nitrofenil)anilina.

<Etapa 3>: 1-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 83 % de rendimiento (52 mg, un sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 20 usando N¹-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)bencen-1,2-diamina (57 mg, 0,21 mmol, etapa 2 del producto intermedio 44) en lugar de N¹-(2,4-difluorofenil)bencen-1,2-diamina.

MS (ESI) m/z: 298,5 (M+H)⁺.

Producto intermedio 45: 2-(((5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

A una mezcla de 3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (75 mg, 0,23 mmol, etapa 1 del producto intermedio 15) y 2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (99 mg, 0,46 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añade hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 36 mg, 0,91 mmol) a ta. La mezcla se agita a ta durante 5 h. La mezcla se diluye con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se filtra. El filtrado se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-50 % de EtOAc en n-hexano para dar 46 mg (47 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

MS (ESI) m/z: 427,7 (M+H)⁺.

Producto intermedio 46: 5-cloro-2-metil-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-morfolin-2-ilmetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

<Etapa 1>: 2-(((5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

A una mezcla de 3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (75 mg, 0,23 mmol, etapa 1 del producto intermedio 15) y 2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (99 mg, 0,46 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añade hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 36 mg, 0,91 mmol) a ta. La mezcla se agita a ta durante 5 h. La mezcla se diluye con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se filtra. El filtrado se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-50 % de EtOAc en n-hexano para dar 23 mg (24 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

MS (ESI) m/z: 427,7 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 2-(((5-(3-(((1r,4S)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

El compuesto del título se prepara con un 75 % de rendimiento (28 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 2 usando 2-(((5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (23 mg, 0,054 mmol, etapa 1 del producto intermedio 46) en lugar de 3-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo.

MS (ESI) m/z: 691,8 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 5-cloro-2-metil-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-morfolin-2-ilmetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

Una solución de 2-(((5-(3-(((1r,4S)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (28 mg, 0,041 mmol, etapa 2 del producto intermedio 46) en DCM (1 ml) y TFA (1 ml) se agita a ta durante 1 h. La mezcla se concentra. El residuo se basifica con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se filtra. El filtrado se concentra para dar 25 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo claro.

MS (ESI) m/z: 591,6 (M+H)⁺.

Producto intermedio 47: N-((1r,4r)-4-((3-(6-(azetidin-3-iloxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

<Etapa 1>: 3-((5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)oxi)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 5 El compuesto del título se prepara con un 77 % de rendimiento (67 mg, un sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 46 usando 3-hidroxiazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo.

MS (ESI) m/z: 383,8 (M+H)⁺.

- 10 <Etapa 2>: 3-(((5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)oxi)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 15 El compuesto del título se prepara con un 67 % de rendimiento (76 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 2 usando 3-((5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)oxi)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (67 mg, 0,18 mmol, etapa 1 del producto intermedio 47) en lugar de 3-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo.

MS (ESI) m/z: 647,6 (M+H)⁺.

- 20 <Etapa 3>: N-((1r,4r)-4-((3-(6-(azetidin-3-iloxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

- 25 El compuesto del título se prepara con un 92 % de rendimiento (59 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 46 usando 3-((5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)oxi)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (76 mg, 0,12 mmol, etapa 2 del producto intermedio 47).

MS (ESI) m/z: 547,5 (M+H)⁺.

- 30 Producto intermedio 48: N-((1r,4r)-4-((3-(6-(azetidin-3-ilmetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

<Etapa 1>: 3-(((5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)oxi)metil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 35 El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (94 mg, un sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 46 usando 3-(hidroximetil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo.

- 40 MS (ESI) m/z: 397,8 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 3-(((5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)oxi)metil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 45 El compuesto del título se prepara con un 52 % de rendimiento (82 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 2 usando 3-(((5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)oxi)metil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (94 mg, 0,24 mmol, etapa 1 del producto intermedio 48) en lugar de 3-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo.

- 50 MS (ESI) m/z: 661,7 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: N-((1r,4r)-4-((3-(6-(azetidin-3-ilmetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

- 55 El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (74 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 46 usando 3-(((5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)oxi)metil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (76 mg, 0,12 mmol, etapa 2 del producto intermedio 48).

- 60 Producto intermedio 49: (S)-1-(6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 39 % de rendimiento (25 mg, una goma de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 4 del producto intermedio 40 usando (S)-pirrolidin-3-ol en lugar de clorhidrato de dimetilamina.
MS (ESI) m/z: 297,5 (M+H)⁺.

- 65 Producto intermedio 50: (R)-1-(6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 39 % de rendimiento (25 mg, una goma de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 4 del producto intermedio 40 usando (R)-pirrolidin-3-ol en lugar de clorhidrato de dimetilamina. MS (ESI) m/z: 297,6 (M+H)⁺.

5

Producto intermedio 51: 1-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 6-bromo-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina

10 A una mezcla de 1-fluoro-2-nitrobenceno (2,00 g, 14,2 mmol) y 6-bromopiridin-3-amina (2,45 g, 14,2 mmol) en THF (14 ml) se le añade *tert*-butoxido de potasio (3,18 g, 28,3 mmol) a 0 °C y se agita a ta. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-50 % de EtOAc en n-hexano para dar 2,77 g (66 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja.

15

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,32 (1H, s), 8,38 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,24 (1H, dd, J = 8,2, 1,6 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 7,45 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,91 (1H, t, J = 8,2 Hz).

20

<Etapa 2>: N¹-(6-bromopiridin-3-il)bencen-1,2-diamina

Una mezcla de 6-bromo-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina (2,77 g, 9,42 mmol), hierro (1,58 g, 28,3 mmol) y cloruro de amonio (3,1 g, 56,5 mmol) en etanol (125 ml) y agua (50 ml) se calienta a reflujo con agitación durante 2,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de celite y el filtrado se concentra al vacío, el residuo se vierte en solución acuosa 2 M de hidróxido sódico y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, después se filtra y se concentra para dar 2,50 g (100 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color beis.

25

30 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 7,92 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,11-7,04 (2H, m), 6,88-6,80 (2H, m), 6,77 (1H, td, J = 7,5, 1,4 Hz), 5,25 (1H, s), 3,76 (2H, s). MS (ESI) m/z: 264,4 (M+H)⁺.

30

<Etapa 3>: 1-(6-bromopiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

Una mezcla de N¹-(6-bromopiridin-3-il)bencen-1,2-diamina (2,50 g, 9,47 mmol) y CDI (1,84 g, 11,4 mmol) en THF se agita a ta. Después de 3 h, se añade CDI (2,0 g, 12,3 mmol) a la mezcla de reacción y se agita a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se concentra. El sólido residual se lava con EtOAc, después se recoge por filtración para dar 1,9 g (69 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color beis.

35

40 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,19 (1H, s a), 8,66 (1H, dd, J = 2,7, 0,9 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,21-7,09 (3H, m), 7,08 (1H, d, J = 7,3 Hz).

40

<Etapa 4>: 1-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

45 A una mezcla de 1-(6-bromopiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (30 mg, 0,103 mmol), ácido ciclopropilborónico (13,3 mg, 0,155 mmol), bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio (II) (3,7 mg, 0,0052 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se le añade solución acuosa 2 M de fosfato tripotásico (0,129 ml) y se agita a 150 °C durante 10 min con irradiación con microondas. Después de enfriar a ta, la fase orgánica de la mezcla de reacción se purifica directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 12-80 % de EtOAc en n-hexano para dar 3 mg (12 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) m/z: 252,4 (M+H)⁺.

50

Producto intermedio 52: 1-(6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

55 <Etapa 1>: 1-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

A una mezcla de 1-(6-bromopiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (30 mg, 0,103 mmol, etapa 3 del producto intermedio 51), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (26,1 mg, 0,124 mmol), bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio (II) (3,7 mg, 0,0052 mmol) en 1,4-dioxano (0,6 ml) se le añade solución acuosa 2 M de fosfato tripotásico (0,129 ml) y se agita a 120 °C durante 10 min con irradiación con microondas. Después de enfriar a ta, la fase orgánica de la mezcla de reacción se purifica directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 21 mg (69 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color beis.

60

65

MS (ESI) m/z: 294,4 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 1-(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

Una solución de 1-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (21 mg, 0,072 mmol) en EtOAc (2 ml) y DMF (1 ml) se evacúa y se vuelve a llenar con gas N₂. A esto se le añade Pd al 10 %/C (húmedo) (8 mg). La mezcla se evacúa y se vuelve a llenar con gas H₂ y se agita a t_a en atmósfera de H₂. Después de 1 h, la mezcla de reacción se evacúa y se vuelve a llenar con gas N₂ y la mezcla se filtra a través de un lecho de celite. El filtrado se concentra al vacío para dar 17 mg (80 % de rendimiento) del compuesto del título. Se usa para la reacción siguiente sin más purificación.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,27 (1H, s a), 8,79 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,17-7,13 (2H, m), 7,13-7,05 (2H, m), 4,18-4,11 (2H, m), 3,64-3,55 (2H, m), 3,12-2,99 (1H, m), 2,03-1,89 (4H, m). MS (ESI) m/z: 296,4 (M+H)⁺.

Producto intermedio 53: 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 1-metil-N-(2-nitrofenil)-1H-pirazol-4-amina

El compuesto del título se prepara con un 29 % de rendimiento (66 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 36 usando 1-metil-1H-pirazol-4-amina (100 mg, 1,03 mmol) en lugar de 5-aminopicolinato de metilo.

MS (ESI) m/z: 219,5 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: N¹-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencen-1,2-diamina

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (57 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 13 usando 1-metil-N-(2-nitrofenil)-1H-pirazol-4-amina (66 mg, 0,30 mmol, etapa 1 del producto intermedio 53).

MS (ESI) m/z: 189,5 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 69 % de rendimiento (45 mg, un sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 20 usando N¹-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencen-1,2-diamina (57 mg, 0,30 mmol, etapa 2 del producto intermedio 53).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 11,10 (1H, s a), 8,15 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,11-7,00 (4H, m), 3,91 (3H, s). MS (ESI) m/z: 215,4 (M+H)⁺.

Producto intermedio 54: 5-cloro-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

Una mezcla de metanosulfonato de ((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metilo (200 mg, 0,55 mmol, mesilato 1), 3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (183 mg, 0,55 mmol, etapa 1 del producto intermedio 15) y carbonato de cesio (542 mg, 1,66 mmol) en DMSO (1 ml) se agita a 90 °C durante 5 h. La mezcla se diluye con agua. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 182 mg (67 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

MS (ESI) m/z: 494,4 (M+H)⁺.

Producto intermedio 55: 5-cloro-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(6-cloropiridazin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

El compuesto del título se prepara con un 65 % de rendimiento (49 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 2 usando 1-(6-cloropiridazin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (34 mg, 0,14 mmol, etapa 3 del producto intermedio 40) en lugar de 3-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo.

MS (ESI) m/z: 511,4 (M+H)⁺.

Producto intermedio 56: 3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (105 mg, 0,449 mmol), acetato de

cobre (II) (61 mg, 0,336 mmol), piridina (0,033 ml, 0,404 mmol), 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina (59 mg, 0,224 mmol) y MS 4 A (100 mg) en DCM (1 ml) se agita a ta durante 2 días. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de celite. El filtrado se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 12 mg (14 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 7,98 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,94-7,89 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,22-7,14 (2H, m), 6,97-6,91 (1H, m), 4,55-4,48 (2H, m), 4,35-4,28 (2H, m), 1,69 (9H, s). MS (ESI) m/z: 370,4 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 57: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-cloropirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

<Etapa 1>: 1-(5-cloropirazin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

Una mezcla de 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (225 mg, 1,68 mmol), 2,5-dicloropirazina (250 mg, 1,68 mmol) y carbonato de cesio (820 mg, 2,52 mmol) en DMSO (2 ml) se agita a 80 °C durante 2 h. La mezcla se diluye con agua. El precipitado se recoge y se lava con éter diisopropílico para dar 356 mg (86 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 9,31 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,77 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,18-7,01 (3H, m). No se observa una señal debida a NH.

MS (ESI) m/z: 247,2 (M+H) $^+$.

<Etapa 2>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-cloropirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

Una mezcla de metanosulfonato de ((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metilo (250 mg, 0,69 mmol, mesilato 1), 1-(5-cloropirazin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (171 mg, 0,69 mmol, etapa 1 del producto intermedio 57) y carbonato de cesio (677 mg, 2,08 mmol) en DMSO (1 ml) se agita a 80 °C durante 5 h. La mezcla se diluye con agua. El precipitado se recoge y se seca al vacío para dar 471 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

MS (ESI) m/z: 511,3 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 58: 3-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,427 mmol), acetato de cobre (II) (155 mg, 0,854 mmol), TEA (0,298 ml, 2,13 mmol), 2,3-dimetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (226 mg, 0,854 mmol) y tamices moleculares 4 angstrom (100 mg) en DCM (3 ml) se agita a ta durante 4 días. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de celite. El filtrado se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 113 mg (71 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color amarillo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 7,94-7,90 (1H, m), 7,87 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,20-7,16 (3H, m), 6,96-6,93 (1H, m), 4,08 (3H, s), 3,89 (3H, s), 1,70 (9H, s). MS (ESI) m/z: 372,3 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 59: 3-(5,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se prepara de una manera similar a la del producto intermedio 58 usando 2,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (199 mg, 0,854 mmol) en lugar de 2,3-dimetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,48 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,94-7,92 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,21-7,14 (2H, m), 6,95-6,94 (1H, m), 2,58 (3H, s), 2,36 (3H, s), 1,69 (9H, s). MS (ESI) m/z: 340,3 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 60: 1-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 6-metoxi-5-metilpiridin-3-amina

Una solución de 2-metoxi-3-metil-5-nitropiridina (490 mg, 2,91 mmol) en EtOAc (10 ml) se evacúa y se vuelve a llenar con gas N_2 . A esto se le añade Pd al 10 %/C (húmedo) (50 mg). La mezcla resultante se evacúa y se vuelve a llenar con H_2 y se agita vigorosamente a ta en atmósfera de H_2 durante 1 h. Después de evacuar y volver a llenar con N_2 , la mezcla se filtra a través de un lecho de celite. El filtrado se concentra al vacío para dar 394 mg (98 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite de color verde pálido. Se usa para una etapa siguiente sin más purificación.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 7,50 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,87 (1H, d, J = 2,3 Hz), 3,88 (3H, s), 3,28 (2H, s a), 2,13

(3H, s).

<Etapa 2>: 6-metoxi-5-metil-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina

- 5 A una solución de 2-fluoro-nitrobenceno (30 mg, 0,213 mmol) y 6-metoxi-5-metilpiridin-3-amina (29,4 mg, 0,213 mmol) en THF (1 ml) se le añade *tert*-butóxido de potasio (47,7 mg, 0,425 mmol) y se agita a ta. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y ácido clorhídrico 0,5 M. La mezcla resultante se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. La mezcla en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10-90 % de EtOAc en n-hexano para dar 24 mg (44 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color beis.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,27 (1H, s), 8,21 (1H, dd, J = 8,7, 1,4 Hz), 7,96 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,38-7,32 (2H, m), 6,92 (1H, dd, J = 8,7, 0,9 Hz), 6,78-6,73 (1H, m), 3,99 (3H, s), 2,22 (3H, s).

- 15 <Etapa 3>: N¹-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)bencen-1,2-diamina

Una solución de 6-metoxi-5-metil-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina (24 mg, 0,093 mmol) en EtOAc (3 ml) se evacúa y se vuelve a llenar con gas N₂. A esto se le añade Pd al 10 %/C (húmedo) (10 mg). La mezcla resultante se evacúa y se vuelve a llenar con H₂ y se agita vigorosamente a ta en atmósfera de H₂ durante 1 h. Después de evacuar y volver a llenar con N₂, la mezcla se filtra a través de un lecho de celite. El filtrado se concentra al vacío para dar 20 mg (94 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo. Se usa para una etapa siguiente sin más purificación.

25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 7,62 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,01 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,98-6,90 (2H, m), 6,80 (1H, dd, J = 7,8, 0,9 Hz), 6,74 (1H, t, J = 7,8 Hz), 3,93 (3H, s), 2,15 (3H, s).

<Etapa 4>: 1-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

30 El compuesto del título se prepara con un 90 % de rendimiento (20 mg, un sólido de color beis) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 51 usando N¹-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)bencen-1,2-diamina (20 mg, 0,087 mmol) en lugar de N¹-(6-bromopiridin-3-il)bencen-1,2-diamina. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,88 (1H, s a), 8,18 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,57 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,14-7,04 (3H, m), 6,96 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,03 (3H, s), 2,27 (3H, s).

35 Producto intermedio 61: 7-fluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: N-(2-fluoro-6-nitrofenil)-6-metilpiridin-3-amina

40 El compuesto del título se prepara con un 72 % de rendimiento (112 mg, un sólido de color amarillo) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 60 usando 1,2-difluoro-3-nitrobenceno (100 mg, 0,629 mmol) y 6-metilpiridin-3-amina (68 mg, 0,629 mmol) en lugar de 2-fluoro-nitrobenceno y 6-metoxi-5-metilpiridin-3-amina, respectivamente.

45 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,72 (1H, s a), 8,28 (1H, t, J = 2,7 Hz), 8,03 (1H, dt, J = 8,7, 1,4 Hz), 7,32 (1H, ddd, J = 12,0, 7,9, 1,4 Hz), 7,22 (1H, dt, J = 8,2, 2,7 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,96 (1H, td, J = 8,2, 4,7 Hz), 2,54 (3H, s).

<Etapa 2>: 7-fluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

50 El compuesto del título se prepara con un 78 % de rendimiento (86 mg) de una manera similar tanto a la de la etapa 3 del producto intermedio 60 como a la de la etapa 3 del producto intermedio 51 usando N-(2-fluoro-6-nitrofenil)-6-metilpiridin-3-amina (112 mg, 0,453 mmol) como material de partida para la primera etapa en lugar de 6-metoxi-5-metil-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina.

55 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,66 (1H, s), 8,67 (1H, t, J = 2,3 Hz), 7,74 (1H, dt, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,07 (1H, td, J = 8,2, 4,6 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 8,2, 0,9 Hz), 6,85 (1H, ddd, J = 11,2, 8,2, 0,9 Hz), 2,66 (3H, s). MS (ESI) m/z: 244,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 62: 6-fluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

- 60 <Etapa 1>: N-(5-fluoro-2-nitrofenil)-6-metilpiridin-3-amina

65 El compuesto del título se prepara con un 72 % de rendimiento (112 mg, un sólido de color amarillo) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 60 usando 2,4-difluoro-1-nitrobenceno (100 mg, 0,629 mmol) y 6-metilpiridin-3-amina (68 mg, 0,629 mmol) en lugar de 2-fluoro-nitrobenceno y 6-metoxi-5-metilpiridin-3-amina, respectivamente.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 9,52 (1H, s a), 8,48 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,28 (1H, dd, J = 9,6, 5,9 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 11,0, 2,7 Hz), 6,52 (1H, ddd, J = 9,6, 7,8, 2,3 Hz), 2,62 (3H, s).

5 <Etapa 2>: 6-fluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 62 % de rendimiento (86 mg) de una manera similar tanto a la de la etapa 3 del producto intermedio 60 como a la de la etapa 3 del producto intermedio 51 usando N-(5-fluoro-2-nitrofenil)-6-metilpiridin-3-amina (112 mg, 0,453 mmol) como material de partida para la primera etapa en lugar de 6-metoxi-5-metil-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 9,31 (1H, s a), 8,70 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,9, 4,3 Hz), 6,85 (1H, td, J = 8,9, 2,3 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 8,9, 2,3 Hz), 2,67 (3H, s). MS (ESI) m/z: 244,3 (M+H)⁺.

15 Producto intermedio 63: 5-fluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: N-(4-fluoro-2-nitrofenil)-6-metilpiridin-3-amina

20 El compuesto del título se prepara con un 23 % de rendimiento (35 mg, un sólido de color amarillo) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 60 usando 1,4-difluoro-2-nitrobenceno (100 mg, 0,629 mmol) y 6-metilpiridin-3-amina (68 mg, 0,629 mmol) en lugar de 2-fluoro-nitrobenceno y 6-metoxi-5-metilpiridin-3-amina, respectivamente.

25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 9,21 (1H, s a), 8,47 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 8,9, 2,7 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 7,25-7,16 (2H, m), 7,07 (1H, dd, J = 9,6, 4,6 Hz), 2,60 (3H, s).

<Etapa 2>: 5-fluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

30 El compuesto del título se prepara con un 72 % de rendimiento (21 mg) de una manera similar tanto a la de la etapa 3 del producto intermedio 60 como a la de la etapa 3 del producto intermedio 51 usando N-(4-fluoro-2-nitrofenil)-6-metilpiridin-3-amina (35 mg, 0,142 mmol) como material de partida para la primera etapa en lugar de 6-metoxi-5-metil-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina.

35 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 9,06 (1H, s a), 8,70 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 8,7, 4,6 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 6,81 (1H, ddd, J = 10,0, 8,7, 2,3 Hz), 2,66 (3H, s). MS (ESI) m/z: 244,3 (M+H)⁺.

40 Producto intermedio 64: 4-fluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: N-(3-fluoro-2-nitrofenil)-6-metilpiridin-3-amina

45 El compuesto del título se prepara con un 72 % de rendimiento (112 mg, un sólido de color amarillo) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 60 usando 1,3-difluoro-2-nitrobenceno (100 mg, 0,629 mmol) y 6-metilpiridin-3-amina (68 mg, 0,629 mmol) en lugar de 2-fluoro-nitrobenceno y 6-metoxi-5-metilpiridin-3-amina, respectivamente.

50 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,44 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,37 (1H, s a), 7,46 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 7,31-7,23 (1H, m), 7,21 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,83 (1H, dt, J = 8,7, 1,2 Hz), 6,62 (1H, ddd, J = 11,0, 8,2, 1,2 Hz), 2,58 (3H, s).

<Etapa 2>: 4-fluoro-1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

55 El compuesto del título se prepara con un 88 % de rendimiento (97 mg) de una manera similar tanto a la de la etapa 3 del producto intermedio 60 como a la de la etapa 3 del producto intermedio 51 usando N-(3-fluoro-2-nitrofenil)-6-metilpiridin-3-amina (112 mg, 0,453 mmol) como material de partida para la primera etapa en lugar de 6-metoxi-5-metil-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina.

60 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 9,11 (1H, s a), 8,70 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,02 (1H, td, J = 8,2, 5,0 Hz), 6,94-6,89 (1H, m), 6,83 (1H, dd, J = 8,2, 0,9 Hz), 2,66 (3H, s). MS (ESI) m/z: 244,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 65: ácido 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-metilbenzoico

<Etapa 1>: 2-metil-5-((2-nitrofenil)amino)benzoato de metilo

Una mezcla de 1-bromo-2-nitrobenceno (293 mg, 1,45 mmol), 5-amino-2-metilbenzoato de metilo (200 mg, 1,21 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (99 mg, 0,12 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (13 mg, 0,024 mmol) y fosfato tripotásico (514 mg, 2,42 mmol) en tolueno (3 ml) se agita a 100 °C durante 1 día. La mezcla se diluye con agua. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-25 % de EtOAc en n-hexano para dar 246 mg (71 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color pardo.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,45 (1H, s a), 8,21 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,41-7,28 (3H, m), 7,14 (1H, dd, J = 8,7, 1,4 Hz), 6,79 (1H, ddd, J = 8,2, 7,3, 1,4 Hz), 3,90 (3H, s), 2,62 (3H, s).

<Etapa 2>: 5-((2-aminofenil)amino)-2-metilbenzoato de metilo

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (246 mg, una goma de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 20 usando 2-metil-5-((2-nitrofenil)amino)benzoato de metilo (275 mg, 0,96 mmol, etapa 1 del producto intermedio 65) en lugar de 2,4-difluoro-N-(2-nitrofenil)anilina.

<Etapa 3>: 2-metil-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzoato de metilo

Una mezcla de 5-((2-aminofenil)amino)-2-metilbenzoato de metilo (246 mg, 0,96 mmol, etapa 2 del producto intermedio 65) y CDI (233 mg, 1,44 mmol) en THF (3 ml) se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentra. El sólido residual se lava con éter de diisopropilo para dar 175 mg (65 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 11,21 (1H, s a), 7,95 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,70-7,62 (1H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,10-6,95 (4H, m), 3,85 (3H, m), 2,59 (3H, s). MS (ESI) m/z: 283,3 (M+H)⁺.

<Etapa 4>: ácido 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2-metilbenzoico

Una mezcla de metanosulfonato de ((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metilo (224 mg, 0,62 mmol, mesilato 1), 2-metil-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzoato de metilo (175 mg, 0,62 mmol, etapa 3 del producto intermedio 65) y carbonato de cesio (606 mg, 1,86 mmol) en DMSO (2 ml) se agita a 80 °C durante 5 h. Después, la mezcla se diluye con agua y se agita a ta durante 3 días. La mezcla se acidifica con ácido clorhídrico 2 M. El precipitado se recoge y se seca al vacío para dar 120 mg (36 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color púrpura.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 8,53 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,41 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,96 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,19-7,13 (1H, m), 7,10-7,01 (2H, m), 3,77 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,78-3,63 (1H, m), 2,60 (3H, s), 2,51 (3H, s), 1,94-1,69 (5H, m), 1,30-1,13 (4H, m). No se observa una señal debida a COOH. MS (ESI) m/z: 533,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 66: ácido 2-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-metilbenzoico

<Etapa 1>: 5-metil-2-((2-nitrofenil)amino)benzoato de etilo

Una mezcla de 1-bromo-2-nitrobenceno (336 mg, 1,67 mmol), 2-amino-5-metilbenzoato de etilo (249 mg, 1,39 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (113 mg, 0,14 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (15 mg, 0,028 mmol) y fosfato tripotásico (589 mg, 2,77 mmol) en tolueno (3 ml) se agita a 100 °C durante 1 día. La mezcla se diluye con agua. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-50 % de EtOAc en n-hexano para dar 368 mg (88 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

MS (ESI) m/z: 301,2 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 2-((2-aminofenil)amino)-5-metilbenzoato de etilo

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (331 mg, un sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 20 usando 5-metil-2-((2-nitrofenil)amino)benzoato de etilo (368 mg, 1,22 mmol, etapa 1 del producto intermedio 66) en lugar de 2,4-difluoro-N-(2-nitrofenil)anilina.

<Etapa 3>: 5-metil-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se prepara con un 35 % de rendimiento (166 mg, un sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 20 usando 2-((2-aminofenil)amino)-5-metilbenzoato de etilo

(331 mg, 1,22 mmol, etapa 2 del producto intermedio 66).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) delta 11,06 (1H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,61 (1H, t, J = 1,4 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,10-6,91 (3H, m), 6,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,02 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,45 (3H, s), 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz). MS (ESI) m/z: 297,3 (M+H) $^+$.

<Etapa 4>: ácido 2-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-metilbenzoico

Una mezcla de metanosulfonato de ((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metilo (224 mg, 0,62 mmol, mesilato 1), 5-metil-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzoato de etilo (166 mg, 0,56 mmol, etapa 3 del producto intermedio 66) y carbonato de cesio (365 mg, 1,12 mmol) en DMSO (2 ml) se agita a 80 °C durante 5 h. Después, la mezcla se diluye con agua y se agita a ta durante 3 h. La mezcla se acidifica con ácido clorhídrico 2 M. El precipitado se recoge y se seca al vacío para dar 245 mg (82 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color púrpura.

MS (ESI) m/z: 533,2 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 67: 3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

<Etapa 1>: 3-((6-metilpiridin-3-il)amino)-4-nitrobenzonitrilo

El compuesto del título se prepara con un 19 % de rendimiento (27 mg) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 60 usando 4-fluoro-3-nitrobenzonitrilo (94 mg, 0,565 mmol), 6-metilpiridin-3-amina (67 mg, 0,621 mmol) y *terc*-amilato sódico (124 mg, 1,13 mmol) en lugar de 2-fluoro-nitrobenzeno, 6-metoxi-5-metilpiridin-3-amina y *terc*-butóxido de potasio, respectivamente.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 9,36 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,32 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,27 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,7, 1,4 Hz), 2,64 (3H, s).

<Etapa 2>: 4-amino-3-((6-metilpiridin-3-il)amino)benzonitrilo

Una mezcla en bruto del compuesto del título, que se prepara de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 60 usando 3-((6-metilpiridin-3-il)amino)-4-nitrobenzonitrilo (27 mg, 0,106 mmol) en lugar de 6-metoxi-5-metil-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina, se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 7-100 % de EtOAc en n-hexano seguido de 0-10 % de MeOH en EtOAc para dar 17 mg (72 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color beis.

MS (ESI) m/z: 225,3 (M+H) $^+$.

<Etapa 3>: 3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonitrilo

El compuesto del título se prepara con un 79 % de rendimiento (15 mg, un sólido de color beis) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 51 usando 4-amino-3-((6-metilpiridin-3-il)amino)benzonitrilo (17 mg, 0,076 mmol) en lugar de N ^{1} -(6-bromopiridin-3-il)benzen-1,2-diamina.

MS (ESI) m/z: 251,2 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 68: 1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 6-metoxi-4-metil-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina

Una mezcla de 1-bromo-2-nitrobenzeno (227 mg, 1,12 mmol), 6-metoxi-4-metilpiridin-3-amina (155 mg, 1,12 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (205 mg, 0,224 mmol), XPhos (214 mg, 0,449 mmol) y *terc*-pentóxido sódico (247 mg, 2,24 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agita a 110 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluye con EtOAc y agua, después se filtra. El filtrado se extrae con EtOAc. El filtrado se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 300 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

MS (ESI) m/z: 260,3 (M+H) $^+$.

<Etapa 2>: N ^{1} -(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)benzen-1,2-diamina

Una mezcla en bruto del compuesto del título, que se prepara de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 60 usando 6-metoxi-4-metil-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina (300 mg, 1,157 mmol) en lugar de 6-metoxi-5-

metil-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina, se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 7-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 170 mg (64 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color beis.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 7,68 (1H, s), 6,88 (1H, td, J = 7,5, 1,4 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 7,5, 1,4 Hz), 6,71 (1H, td, J = 7,5, 1,4 Hz), 6,65-6,61 (2H, m), 4,80 (1H, s a), 3,89 (3H, s), 3,65 (2H, s a), 2,18 (3H, s).

<Etapa 3>: 1-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

- 10 A una solución de N^1 -(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)bencen-1,2-diamina (170 mg, 0,741 mmol) en THF (1 ml) se le añade CDI (120 mg, 0,741 mmol) y se agita a ta durante 1 h. La reacción se controla por TLC y se añade más CDI a la mezcla de reacción hasta que el material de partida se consume por completo. Después de confirmar la desaparición del material de partida por TLC, se añade bicarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción y se agita durante 2 min. La mezcla resultante se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra al vacío. La mezcla en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30-85 % de EtOAc en n-hexano para dar 164 mg (87 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color marfil.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 9,88 (1H, s a), 8,15 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J = 7,5, 1,4 Hz), 7,11 (1H, td, J = 7,5, 1,4 Hz), 7,05 (1H, td, J = 7,5, 1,4 Hz), 6,80 (1H, s), 6,71 (1H, d, J = 7,5 Hz), 3,99 (3H, s), 2,18 (3H, s).

Producto intermedio 69: 1-(5-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: N,3-dimetil-5-nitropiridin-2-amina

- 25 Una mezcla de 2-cloro-3-metil-5-nitropiridina (200 mg, 1,16 mmol), metanamina (1,16 ml, 2,32 mmol) y TEA (0,808 ml, 5,79 mmol) en 2-propanol (3 ml) se agita a temperatura de reflujo durante una noche. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentra. El residuo se disuelve en DCM y EtOAc (proporción 1/1), se lava con agua y salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra al vacío para dar 172 mg (89 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

- 30 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,99 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,3 Hz), 4,96 (1H, s a), 3,16 (3H, d, J = 5,0 Hz), 2,16 (3H, s).

<Etapa 2>: N^2 ,3-dimetilpiridin-2,5-diamina

- 35 El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (133 mg, un aceite de color rojo claro) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 60 usando N,3-dimetil-5-nitropiridin-2-amina (155 mg, 0,927 mmol) en lugar de N^1 -(6-bromopiridin-3-il)bencen-1,2-diamina.

- 40 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 7,64 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,80 (1H, d, J = 2,7 Hz), 3,79 (1H, s), 3,16 (2H, s), 2,98 (3H, s), 2,05 (3H, s).

<Etapa 3>: N^2 ,3-dimetil- N^5 -(2-nitrofenil)piridin-2,5-diamina

- 45 Una mezcla de 1-bromo-2-nitrobenceno (81 mg, 0,400 mmol), N^2 ,3-dimetilpiridin-2,5-diamina (64 mg, 0,467 mmol), XPhos (63,5 mg, 0,133 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (61 mg, 0,067 mmol), y Cs_2CO_3 (271 mg, 0,832 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se agita a 110 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se purifica directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 104 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título.

- 50 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 9,25 (1H, s), 8,19 (1H, dd, J = 8,7, 1,8 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,35-7,28 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,74-6,67 (1H, m), 4,30 (1H, s), 3,09 (3H, d, J = 5,0 Hz), 2,12 (3H, s). MS (ESI) m/z: 259,3 (M+H) $^+$.

- 55 <Etapa 4>: N^5 -(2-aminofenil)- N^2 ,3-dimetilpiridin-2,5-diamina

- 60 Una mezcla en bruto del compuesto del título, que se prepara de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 60 usando N^2 ,3-dimetil- N^5 -(2-nitrofenil)piridin-2,5-diamina (100 mg, 0,387 mmol) en lugar de 6-metoxi-5-metil-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina, se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 7-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 51 mg (45 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

- 65 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 7,79 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,96 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,89-6,82 (2H, m), 6,80-6,75 (1H, m), 6,75-6,69 (1H, m), 4,84 (1H, s a), 3,99 (1H, s a), 3,63 (2H, s a), 3,03 (3H, s), 2,07 (3H, s). MS (ESI) m/z: 229,3 (M+H) $^+$.

<Etapa 5>: 1-(5-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

A una solución de N¹-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)bencen-1,2-diamina (51 mg, 0,223 mmol) en THF (1 ml) se le añade CDI (36 mg, 0,222 mmol) y se agita a ta durante 1 h. La reacción se controla por TLC y se añade CDI más a la mezcla de reacción hasta que el material de partida se consume por completo. Después de confirmar la desaparición del material de partida por TLC, se añade bicarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción y se agita durante 2 min. La mezcla resultante se diluye con agua y DCM, después la sustancia insoluble se recoge por filtración para dar 44 mg (78 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color marfil.

10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 10,40 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,12-6,96 (3H, m), 6,91 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,70 (1H, s), 3,08 (3H, d, J = 5,0 Hz), 2,14 (3H, s).

Producto intermedio 70: 1-(p-tolil)-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona

15 Una mezcla de 2,3-dicloropirazina (198 mg, 1,33 mmol), 1-(p-tolil)urea (200 mg, 1,33 mmol) y fosfato tripotásico (1,13 g, 5,33 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se agita a 110 °C durante 7 h. La mezcla se diluye con agua, se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se filtra. El filtrado se concentra. El sólido residual se lava con EtOAc para dar 62 mg (21 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 7,71 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,60 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,53 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,26 (2H, d, J = 7,8 Hz), 2,34 (3H, s). No se observa una señal debida a NH. MS (ESI) m/z: 227,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 71: 3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

25 <Etapa 1>: N²,N²-dimetil-N⁵-(3-nitropiridin-2-il)piridin-2,5-diamina

Una mezcla de 2-fluoro-3-nitropiridina (104 mg, 0,73 mmol), N²,N²-dimetilpiridin-2,5-diamina (100 mg, 0,73 mmol) y carbonato potásico (302 mg, 2,19 mmol) en DMF (3 ml) se agita a ta durante 1 día. La mezcla se diluye con agua. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 155 mg (82 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo claro.

30 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,78 (1H, s a), 8,50 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 8,41 (1H, dd, J = 4,6, 1,8 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 9,1, 2,7 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 8,2, 4,6 Hz), 6,57 (1H, d, J = 9,1 Hz), 3,11 (6H, s). MS (ESI) m/z: 260,3 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: N²-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)piridin-2,3-diamina

40 El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (137 mg, una goma de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 13 usando N²,N²-dimetil-N⁵-(3-nitropiridin-2-il)piridin-2,5-diamina (155 mg, 0,60 mmol, etapa 1 del producto intermedio 71).

MS (ESI) m/z: 230,3 (M+H)⁺.

45 <Etapa 3>: 3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

Una mezcla de metil N²-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)piridin-2,3-diamina (137 mg, 0,60 mmol, etapa 2 del producto intermedio 71) y CDI (194 mg, 1,20 mmol) en THF (3 ml) se agita a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla se diluye con agua. El precipitado se recoge y se seca para dar 64 mg (45 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color gris.

50 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 11,32 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 9,1, 2,7 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 5,0, 1,8 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 7,8, 5,0 Hz), 6,75 (1H, d, J = 9,1 Hz), 3,08 (6H, s). MS (ESI) m/z: 256,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 72: 1-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona

<Etapa 1>: N²,N²-dimetil-N⁵-(3-nitropiridin-4-il)piridin-2,5-diamina

60 El compuesto del título se prepara con un 76 % de rendimiento (143 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 71 usando 4-cloro-3-nitropiridina (116 mg, 0,73 mmol) en lugar de 2-fluoro-3-nitropiridina.

65 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,38 (1H, s a), 9,27 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 9,1, 2,7 Hz), 6,70 (1H, d, J = 5,9 Hz), 6,59 (1H, d, J = 9,1 Hz), 3,15 (6H, s). MS (ESI) m/z: 260,3 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: N⁵-(3-aminopiridin-4-il)-N²,N²-dimetilpiridin-2,5-diamina

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (127 mg, una goma de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 13 usando N²,N²-dimetil-N⁵-(3-nitropiridin-4-il)piridin-2,5-diamina (143 mg, 0,55 mmol, etapa 1 del producto intermedio 72).

MS (ESI) m/z: 230,3 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 1-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 50 % de rendimiento (70 mg, un sólido de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 72 usando N⁵-(3-aminopiridin-4-il)-N²,N²-dimetilpiridin-2,5-diamina (127 mg, 0,55 mmol, etapa 2 del producto intermedio 72).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 11,37 (1H, s a), 8,27 (1H, s), 8,18 (1H, dd, J = 2,7, 0,9 Hz), 8,16 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 9,1, 2,7 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 5,5, 0,9 Hz), 6,78 (1H, d, J = 9,1 Hz), 3,09 (6H, s). MS (ESI) m/z: 256,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 73: 1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 1-metil-N-(2-nitrofenil)-1H-indazol-5-amina

Una mezcla de 1-bromo-2-nitrobenceno (100 mg, 0,495 mmol), 1-metil-1H-indazol-5-amina (109 mg, 0,743 mmol), Xphos (71 mg, 0,149 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (68 mg, 0,074 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se agita a 110 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, la mezcla se purifica directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 5-90 % de EtOAc en n-hexano para dar 140 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,56 (1H, s), 8,23 (1H, dd, J = 8,5, 1,6 Hz), 7,98 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,46 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,36-7,28 (2H, m), 7,00 (1H, dd, J = 8,7, 0,9 Hz), 6,78-6,71 (1H, m), 4,12 (3H, s).

<Etapa 2>: N¹-(1-metil-1H-indazol-5-il)bencen-1,2-diamina

Una solución de 1-metil-N-(2-nitrofenil)-1H-indazol-5-amina (133 mg, 0,495 mmol) en EtOAc se evacúa y se vuelve a llenar con gas N₂. A la mezcla se le añade Pd al 10 %/C (húmedo) (53 mg). La mezcla se evacúa y se vuelve a llenar con gas H₂ y se agita vigorosamente a ta en atmósfera de H₂. Después de 1 h, la mezcla de reacción se evacúa y se vuelve a llenar con gas N₂ y la mezcla se filtra a través de un lecho de celite. Después de que el filtrado se concentre al vacío, el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10-60 % de EtOAc en n-hexano para dar 105 mg (89 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color beis.

MS (ESI) m/z: 239,3 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 1-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 73 % de rendimiento (85 mg, un sólido de color blanquecino) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 20 usando N¹-(1-metil-1H-indazol-5-il)bencen-1,2-diamina (105 mg, 0,441 mmol, etapa 2 del producto intermedio 73) en lugar de N¹-(2,4-difluorofenil)bencen-1,2-diamina.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,96 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,60-7,51 (2H, m), 7,18-7,03 (3H, m), 6,98 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,15 (3H, s).

Producto intermedio 74: 1-(1H-indol-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: N-(2-nitrofenil)-1H-indol-6-amina

El compuesto del título se prepara con un 57 % de rendimiento (71 mg) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 73 usando 1H-indol-6-amina (98 mg, 0,743 mmol) en lugar de 1-metil-1H-indazol-5-amina.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,62 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,21 (1H, dd, J = 8,7, 1,4 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,34-7,28 (1H, m), 7,28-7,24 (5H, m), 7,13 (1H, dd, J = 8,7, 1,4 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 6,74-6,69 (1H, m), 6,61-6,57 (1H, m).

<Etapa 2>: N¹-(1H-indol-6-il)bencen-1,2-diamina

El compuesto del título se prepara con un 54 % de rendimiento (34 mg) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 73 usando N-(2-nitrofenil)-1H-indol-6-amina (71 mg, 0,280 mmol) en lugar de 1-metil-N-(2-

nitrofenil)-1H-indazol-5-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 7,89 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,06-7,03 (1H, m), 7,02-6,97 (1H, m), 6,82 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 6,79-6,71 (2H, m), 6,70-6,68 (1H, m), 6,47-6,44 (1H, m), 5,20 (1H, s), 3,77 (2H, s).

<Etapa 3>: 1-(1H-indol-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 74 % de rendimiento (28 mg, un sólido de color beis) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 20 usando N^1 -(1H-indol-6-il)bencen-1,2-diamina (34 mg, 0,152 mmol, etapa 2 del producto intermedio 74) en lugar de N^1 -(2,4-difluorofenil)bencen-1,2-diamina.

Producto intermedio 75: 1-(6-(3-metoxiazetidín-1-il)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 2-(3-metoxiazetidín-1-il)-5-nitropiridina

Una mezcla de 2-cloro-5-nitropiridina (75 mg, 0,473 mmol), clorhidrato de 3-metoxiazetidina (62 mg, 0,568 mmol) y carbonato potásico (372 mg, 2,37 mmol) en DMF se agita a 50 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluye con EtOAc y agua, después se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 5-60 % de EtOAc en n-hexano para dar 84 mg (85 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 9,04 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,19 (1H, dd, J = 9,4, 2,3 Hz), 6,20 (1H, d, J = 9,4 Hz), 4,50-4,29 (3H, m), 4,17-4,00 (2H, m), 3,37 (3H, s).

<Etapa 2>: 6-(3-metoxiazetidín-1-il)piridin-3-amina

El compuesto del título se prepara con un 81 % de rendimiento (58 mg, un sólido de color púrpura) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 73 usando 2-(3-metoxiazetidín-1-il)-5-nitropiridina (84 mg, 0,400 mmol) en lugar de 1-metil-N-(2-nitrofenil)-1H-indazol-5-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 7,75 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 6,26 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,37-4,29 (1H, m), 4,18-4,12 (2H, m), 3,79 (2H, dd, J = 8,7, 4,6 Hz), 3,33 (3H, s), 3,26 (2H, s).

<Etapa 3>: N^1 -(6-(3-metoxiazetidín-1-il)piridin-3-il)bencen-1,2-diamina

Una mezcla de 1-bromo-2-nitrobenceno (103 mg, 0,508 mmol), 6-(3-metoxiazetidín-1-il)piridin-3-amina (58 mg, 0,324 mmol), carbonato de cesio (276 mg, 0,847 mmol), Xphos (81 mg, 0,169 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (78 mg, 0,085 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se agita a 110 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, la mezcla se purifica directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 5-90 % de EtOAc en n-hexano. Las fracciones que contienen 6-(3-metoxiazetidín-1-il)-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina se recogen y se concentran. El residuo (115 mg) se disuelve en EtOAc (2 ml) y se trata con Pd al 10 %/C (húmedo) (36 mg) y gas H_2 de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 73 para dar el compuesto del título (75 mg, 82 % de rendimiento) en forma de una goma de color pardo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 7,89 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 6,92-6,85 (2H, m), 6,78 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 6,76-6,70 (1H, m), 6,31 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,90 (1H, s), 4,38-4,32 (1H, m), 4,23-4,16 (2H, m), 3,88-3,82 (2H, m), 3,65 (2H, s), 3,34 (3H, s).

<Etapa 4>: 1-(6-(3-metoxiazetidín-1-il)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 74 % de rendimiento (61 mg, un polvo de color beis) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 20 usando N^1 -(6-(3-metoxiazetidín-1-il)piridin-3-il)bencen-1,2-diamina (75 mg, 0,277 mmol, etapa 3 del producto intermedio 75) en lugar de N^1 -(2,4-difluorofenil)bencen-1,2-diamina.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 9,39 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 7,17-7,02 (3H, m), 6,94 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,45 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,43-4,36 (1H, m), 4,34-4,26 (2H, m), 3,98 (2H, dd, J = 9,6, 4,1 Hz), 3,37 (3H, s).

Producto intermedio 76: 1-(6-(3-fluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 2-(3-fluoroazetidín-1-il)-5-nitropiridina

El compuesto del título se prepara con un 85 % de rendimiento (79 mg, un sólido de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 75 usando clorhidrato de 3-fluoroazetidina (63 mg, 0,568 mmol) en lugar de

clorhidrato de 3-metoxiazetidina.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 9,05 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,23 (1H, dd, $J = 9,1, 2,7$ Hz), 6,25 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 5,66-5,37 (1H, m), 4,59-4,41 (2H, m), 4,41-4,23 (2H, m).

<Etapa 2>: 6-(3-fluoroazetidín-1-il)piridin-3-amina

El compuesto del título se prepara con un 93 % de rendimiento (62 mg, una goma de color púrpura) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 73 usando 2-(3-metoxiazetidín-1-il)-5-nitropiridina (79 mg, 0,400 mmol) en lugar de 1-metil-N-(2-nitrofenil)-1H-indazol-5-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 7,76 (1H, t, $J = 1,4$ Hz), 7,00 (1H, dd, $J = 9,1, 2,7$ Hz), 6,28 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 5,53-5,29 (1H, m), 4,31-4,17 (2H, m), 4,10-3,96 (2H, m), 3,29 (2H, s).

<Etapa 3>: N^1 -(6-(3-fluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)bencen-1,2-diamina

El compuesto del título se prepara con un 89 % de rendimiento (78 mg, una goma de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 75 usando 6-(3-fluoroazetidín-1-il)piridin-3-amina (62 mg, 0,371 mmol) y 6-(3-fluoroazetidín-1-il)-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina en lugar de 6-(3-metoxiazetidín-1-il)piridin-3-amina y 6-(3-metoxiazetidín-1-il)-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina, respectivamente.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 7,89 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,12 (1H, dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz), 6,93-6,88 (2H, m), 6,79 (1H, dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz), 6,76-6,71 (1H, m), 6,32 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 5,58-5,29 (1H, m), 4,92 (1H, s), 4,40-4,21 (2H, m), 4,19-3,97 (2H, m), 3,67 (2H, s).

<Etapa 4>: 1-(6-(3-fluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 83 % de rendimiento (71 mg, un polvo de color rosa) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 20 usando N^1 -(6-(3-fluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)bencen-1,2-diamina (78 mg, 0,302 mmol, etapa 3 del producto intermedio 76) en lugar de N^1 -(2,4-difluorofenil)bencen-1,2-diamina.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 10,21 (1H, s), 8,30 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,64 (1H, dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz), 7,19-6,97 (3H, m), 6,92 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,48 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 5,61-5,36 (1H, m), 4,49-4,31 (2H, m), 4,28-4,12 (2H, m).

Producto intermedio 77: 1-(6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-5-nitropiridina

El compuesto del título se prepara con un 84 % de rendimiento (86 mg, un sólido de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 75 usando clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (74 mg, 0,57 mmol) en lugar de clorhidrato de 3-metoxiazetidina.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 9,07 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,29 (1H, dd, $J = 9,1, 2,7$ Hz), 6,34 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 4,52 (4H, t, $J = 11,7$ Hz).

<Etapa 2>: 6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-3-amina

El compuesto del título se prepara con un 88 % de rendimiento (65 mg, un sólido de color púrpura) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 73 usando 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-5-nitropiridina (86 mg, 0,40 mmol) en lugar de 1-metil-N-(2-nitrofenil)-1H-indazol-5-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 7,76 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,01 (1H, dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz), 6,32 (1H, dd, $J = 8,7, 0,9$ Hz), 4,27 (4H, t, $J = 12,1$ Hz), 3,34 (2H, s).

<Etapa 3>: N^1 -(6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)bencen-1,2-diamina

El compuesto del título se prepara con un 59 % de rendimiento (55 mg, un sólido de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 75 usando 6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-3-amina (65 mg, 0,351 mmol) y 6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina en lugar de 6-(3-metoxiazetidín-1-il)piridin-3-amina y 6-(3-metoxiazetidín-1-il)-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina, respectivamente.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 7,89 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,12 (1H, dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz), 6,96-6,91 (2H, m), 6,79 (1H, dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz), 6,77-6,71 (1H, m), 6,37 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 4,96 (1H, s), 4,31 (4H, t, $J = 12,1$ Hz), 3,69 (2H, s).

<Etapa 4>: 1-(6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 70 % de rendimiento (42 mg, un polvo de color púrpura) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 20 usando N¹-(6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)piridin-3-il)bencen-1,2-diamina (55 mg, 0,199 mmol, etapa 3 del producto intermedio 77) en lugar de N¹-(2,4-difluorofenil)bencen-1,2-diamina.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 10,11 (1H, s), 8,35 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,13-7,00 (3H, m), 6,93 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,55 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,43 (4H, t, J = 12,1 Hz).

Producto intermedio 78: 1-(6-(oxetan-3-ilamino)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 5-nitro-N-(oxetan-3-il)piridin-2-amina

Una mezcla de 2-cloro-5-nitropiridina (75 mg, 0,473 mmol), oxetan-3-amina (45 mg, 0,615 mmol) y trietilamina (0,330 ml, 2,37 mmol) en 2-propanol (1 ml) se agita a 70 °C durante una noche, después a 120 °C durante 1 h con irradiación con microondas. Después de que la mezcla de reacción se concentre, el residuo se disuelve en EtOAc, se lava con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 5-90 % de EtOAc en n-hexano para dar 84 mg (85 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,01 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,22 (1H, dd, J = 9,1, 2,7 Hz), 6,39 (1H, d, J = 9,1 Hz), 5,63 (1H, s), 5,19-5,07 (1H, m), 5,04 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,58 (2H, t, J = 6,6 Hz).

<Etapa 2>: N²-(oxetan-3-il)piridin-2,5-diamina

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (50 mg, una goma de color rojo) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 73 usando 5-nitro-N-(oxetan-3-il)piridin-2-amina (55 mg, 0,282 mmol) en lugar de 1-metil-N-(2-nitrofenil)-1H-indazol-5-amina.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 7,68 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 6,27 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,99 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,62-4,44 (3H, m), 3,25 (2H, s).

<Etapa 3>: N⁵-(2-nitrofenil)-N²-(oxetan-3-il)piridin-2,5-diamina

El compuesto del título se prepara con un 21 % de rendimiento (20 mg) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 69 usando N²-(oxetan-3-il)piridin-2,5-diamina (50 mg, 0,30 mmol) en lugar de N²,3-dimetil-N⁵-(2-nitrofenil)piridin-2,5-diamina.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,24 (1H, s), 8,20 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,41-7,31 (2H, m), 6,87 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,74 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,45 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,15-4,92 (4H, m), 4,59 (2H, t, J = 5,5 Hz).

<Etapa 4>: N⁵-(2-aminofenil)-N²-(oxetan-3-il)piridin-2,5-diamina

El compuesto del título se prepara con un 39 % de rendimiento (7 mg) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 73 usando N⁵-(2-nitrofenil)-N²-(oxetan-3-il)piridin-2,5-diamina (20 mg, 0,070 mmol) en lugar de 1-metil-N-(2-nitrofenil)-1H-indazol-5-amina.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 7,79 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 6,94-6,84 (2H, m), 6,78 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 6,73 (1H, td, J = 7,7, 1,4 Hz), 6,33 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,00 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,96-4,84 (2H, m), 4,70 (1H, d, J = 6,9 Hz), 4,54 (2H, t, J = 6,6 Hz).

<Etapa 5>: 1-(6-(oxetan-3-ilamino)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

A una solución de N⁵-(2-aminofenil)-N²-(oxetan-3-il)piridin-2,5-diamina (7 mg, 0,027 mmol) en THF se le añade CDI (5 mg, 0,031 mmol), se agita a ta durante 1 h. Se añade más CDI hasta que el material de partida se consume por completo. Después de confirmar la desaparición del material de partida, la mezcla de reacción se diluye con bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra para dar el compuesto del título que se usa sin más purificación.

MS (ESI) m/z: 283,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 79: 3-(1-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se prepara con un 57 % de rendimiento (80 mg, un sólido de color blanquecino) de una manera similar a la del producto intermedio 58 usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolol[2,3-

b]piridina (100 mg, 0,908 mmol) en lugar de 2,3-dimetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,40 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 7,3, 1,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,21-7,11 (2H, m), 6,87 (1H, dd, J = 7,5, 1,1 Hz), 6,52 (1H, d, J = 3,7 Hz), 3,95 (3H, s), 1,70 (9H, s).

Producto intermedio 80: 1-(benzo[d]oxazol-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: N-(2-nitrofenil)benzo[d]oxazol-6-amina

El compuesto del título se prepara con un 49 % de rendimiento (62 mg) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 73 usando benzo[d]oxazol-6-amina (100 mg, 0,743 mmol) en lugar de 1-metil-1H-indazol-5-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 9,58 (1H, s), 8,24 (1H, dd, J = 8,7, 1,8 Hz), 8,12 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,54 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,43-7,36 (1H, m), 7,31 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 8,7, 0,9 Hz), 6,86-6,79 (1H, m).

<Etapa 2>: N¹-(benzo[d]oxazol-6-il)bencen-1,2-diamina

El compuesto del título se prepara con un 51 % de rendimiento (28 mg) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 73 usando N-(2-nitrofenil)benzo[d]oxazol-6-amina (62 mg, 0,243 mmol) en lugar de 1-metil-N-(2-nitrofenil)-1H-indazol-5-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 7,91 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,14 (2H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,07 (2H, td, J = 7,8, 1,4 Hz), 6,86-6,81 (3H, m), 6,79 (1H, td, J = 7,8, 1,4 Hz), 5,36 (1H, s), 3,80 (2H, s).

<Etapa 3>: 1-(benzo[d]oxazol-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 51 % de rendimiento (16 mg, un sólido de color blanquecino) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 20 usando N¹-(benzo[d]oxazol-6-il)bencen-1,2-diamina (28 mg, 0,124 mmol, etapa 2 del producto intermedio 80) en lugar de N¹-(2,4-difluorofenil)bencen-1,2-diamina.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 9,04 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,86 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,7, 1,8 Hz), 7,19-7,14 (2H, m), 7,11-7,06 (2H, m).

Producto intermedio 81: 3-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

<Etapa 1>: 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

Una mezcla de 6-bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (90 mg, 0,426 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (162 mg, 0,640 mmol), acetato potásico (126 mg, 1,28 mmol) y Pd(dppf) Cl_2 (31 mg, 0,043 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se agita a 130 °C durante 30 min. Después de enfriar a ta, la mezcla se purifica directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10-90 % de EtOAc en n-hexano para dar 30 mg del compuesto del título con impurezas. Esto se usa para la etapa siguiente sin más purificación.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,83 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,06 (1H, s), 7,33 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 3,2, 0,9 Hz), 3,84 (3H, s), 1,39 (12H, s).

<Etapa 2>: 3-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se prepara con un 17 % de rendimiento (7 mg) de una manera similar a la del producto intermedio 58 usando 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (30 mg, 0,116 mmol, etapa 1 del producto intermedio 81) en lugar de 2,3-dimetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,55 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 7,1, 2,1 Hz), 7,81 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,22-7,12 (2H, m), 6,95 (1H, dd, J = 6,9, 2,1 Hz), 6,78 (1H, d, J = 3,2 Hz), 3,83 (3H, s), 1,70 (9H, s).

MS (ESI) m/z: 365,1 (M+H)⁺.

Producto intermedio 82: 2-oxo-3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se prepara con un 65 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1

y etapa 2 del producto intermedio 81 usando 6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[3,2-b]piridina en lugar de 6-bromo-1-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina.

MS (ESI) m/z: 481,1 (M+H)⁺.

5 Producto intermedio 83: 7-(3-(*terc*-butoxicarbonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxilato de *terc*-butilo

10 El compuesto del título se prepara con un 17 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 81 usando 7-bromo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 6-bromo-1-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,22 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,91-7,90 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,18-7,16 (2H, m), 7,00-6,99 (1H, m), 4,31 (2H, t, J = 4,6 Hz), 3,99 (2H, t, J = 4,6 Hz), 1,69 (9H, s), 1,57 (9H, s).

15 Producto intermedio 84: 1-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

20 Una mezcla de 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (149 mg, 0,637 mmol), acetato de cobre (II) (347 mg, 1,91 mmol), TEA (0,266 ml, 1,91 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (165 mg, 0,637 mmol) y tamices moleculares 4 A (100 mg) en DMF (0,5 ml) se agita a 90 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho de celite. El filtrado se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 2-20 % MeOH en DCM para dar 27 mg (16 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,72 (1H, s), 8,24 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,10 (1H, s), 7,16-7,05 (4H, m), 6,97 (1H, d, J = 7,5 Hz), 4,23 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 266,2 (M+H)⁺.

30 Producto intermedio 85: 3-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

35 El compuesto del título se prepara con un 58 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 81 usando 6-bromo-3-metilbenzodioxazol-2(3H)-ona en lugar de 6-bromo-1-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 7,93-7,91 (1H, m), 7,37 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,20-7,15 (2H, m), 7,10 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,91-6,90 (1H, m), 3,47 (3H, s), 1,69 (9H, s).

40 MS (ESI) m/z: 382,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 86: 2-oxo-3-(quinoxalin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

45 El compuesto del título (aceite de color naranja) se prepara con un 72 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 81 usando 6-bromoquinoxalina en lugar de 6-bromo-1-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridina.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,92 (2H, d, J = 1,4 Hz), 8,31-8,27 (2H, m), 8,02-7,97 (2H, m), 7,24-7,18 (2H, m), 7,16-7,13 (1H, m), 1,71 (9H, s).

50 MS (ESI) m/z: 363,1 (M+H)⁺.

Producto intermedio 87: N-metil-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida

55 Una mezcla de 5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo (9,00 g, 33,4 mmol, etapa 3 del producto intermedio 36) y metilamina al 40 % en MeOH (300 ml) se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentra. El sólido residual se lava con EtOAc para dar 8,27 g (92 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color rosa blanco.

60 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 11,19 (1H, s a), 8,87 (1H, t, J = 1,4 Hz), 8,85 (1H, c, J = 5,0 Hz), 8,24-8,18 (2H, m), 7,19-7,10 (3H, m), 7,10-7,00 (1H, m), 2,86 (3H, d, J = 5,0 Hz). MS (ESI) m/z: 269,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 88: 1-(croman-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

65

<Etapa 1>: N-(2-nitrofenil)croman-3-amina

Una mezcla de clorhidrato de croman-3-amina (105 mg, 0,567 mmol), 1-fluoro-2-nitrobenceno (80 mg, 0,567 mmol) y carbonato potásico (157 mg, 1,134 mmol) en DMF (2 ml) se agita a 90 °C durante 25 h. La mezcla se vierte en agua, se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-10 % de EtOAc en n-hexano para dar 102 mg (67 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,21 (1H, s a), 8,20 (1H, dd, J = 8,7, 1,6 Hz), 7,55-7,45 (1H, m), 7,19-7,13 (1H, m), 7,12-7,06 (1H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,96-6,88 (2H, m), 6,74-6,68 (1H, m), 4,38-4,33 (1H, m), 4,22-4,13 (1H, m), 4,12-4,05 (1H, m), 3,25 (1H, dd, J = 16,0, 4,7 Hz), 2,96 (1H, dd, J = 16,0, 6,7 Hz). MS (ESI) m/z: 271,2 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: N¹-(croman-3-il)bencen-1,2-diamina

Una solución de N-(2-nitrofenil)croman-3-amina (102 mg, 0,377 mmol, etapa 1 del producto intermedio 88) en MeOH (2 ml) y THF (4 ml) se evacúa y se vuelve a llenar con gas N₂. A esto se le añade Pd al 10 %/C (10 mg). La mezcla se evacúa y se vuelve a llenar con gas H₂ y se agita a ta en atmósfera de H₂. Después de 1 h, la mezcla de reacción se evacúa y se vuelve a llenar con gas N₂ y la mezcla se filtra a través de un lecho de celite. El filtrado se concentra al vacío para dar 91 mg (99 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 7,11-7,05 (2H, m), 6,84 (1H, td, J = 7,3, 1,4 Hz), 6,80-6,76 (1H, m), 6,61 (1H, dd, J = 7,4, 1,4 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 7,3, 1,6 Hz), 6,51 (1H, td, J = 7,4, 1,6 Hz), 6,45 (1H, td, J = 7,3, 1,4 Hz), 4,50 (2H, s), 4,34 (1H, d, J = 7,1 Hz), 4,28-4,23 (1H, m), 3,86-3,78 (2H, m), 3,11-3,04 (1H, m), 2,78 (1H, dd, J = 15,8, 8,1 Hz). MS (ESI) m/z: 241,2 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 1-(croman-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

A una mezcla de N¹-(croman-3-il)bencen-1,2-diamina (91 mg, 0,377 mmol) y CDI (123 mg, 0,757 mmol) en THF (2 ml) se agita a ta durante 19 h. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-50 % de EtOAc en n-hexano. El residuo se purifica por solidificación con IPE (5 ml). El sólido obtenido se lava con IPE para dar 86 mg (85 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,01 (1H, s a), 7,21-7,15 (1H, m), 7,13-7,04 (5H, m), 6,97-6,91 (2H, m), 4,92-4,83 (1H, m), 4,70 (1H, t, J = 10,5 Hz), 4,37 (1H, ddd, J = 10,5, 4,1, 2,0 Hz), 3,78 (1H, dd, J = 16,1, 11,1 Hz), 3,12-3,05 (1H, m). MS (ESI) m/z: 267,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 89: 1',2'-dimetil-2-oxo-1'H-[1,5'-bibenzo[d]imidazol]-3(2H)-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título (sólido de color beis) se prepara con rendimiento cuantitativo (182 mg, sólido de color beis) de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 81 usando 5-bromo-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol en lugar de 6-bromo-1-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina.

MS (ESI) m/z: 379,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 90: 1',3'-dimetil-2,2'-dioxo-2',3'-dihidro-1'H-[1,5'-bibenzo[d]imidazol]-3(2H)-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título (sólido de color pardo) se prepara con un 30 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 81 usando 5-bromo-1,3-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en lugar de 6-bromo-1-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 7,95-7,91 (1H, m), 7,20-7,13 (3H, m), 7,10 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,92-6,88 (1H, m), 3,48 (3H, s), 3,43 (3H, s), 1,69 (9H, s). MS (ESI) m/z: 395,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 91: 3-(3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se prepara con un 23 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 81 usando 5-bromo-3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol en lugar de 6-bromo-1-metil-1H-pirrolol[3,2-b]piridina.

MS (ESI) m/z: 495,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 92: 1-(3-metilbenzo[d]isoxazol-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 20 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 81 usando 6-bromo-3-metilbenzo[d]isoxazol en lugar de 6-bromo-1-metil-1H-

pirrolo[3,2-b]piridina.

MS (ESI) m/z: 466,2 (M+H)⁺.

- 5 Producto intermedio 93: 1-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título (goma de color pardo) se prepara con un 51 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 81 usando 6-bromo-3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina en lugar de 6-bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina.

MS (ESI) m/z: 450,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 94: 1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

- 15 <Etapa 1>: 5-bromo-N-(2-nitrofenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina

Una mezcla de 1-fluoro-2-nitrobenceno (50 mg, 0,354 mmol), bromhidrato de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina (104 mg, 0,354 mmol) y carbonato potásico (171 mg, 1,24 mmol) en DMA (1 ml) se agita a 80 °C durante 6 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 5-40 % de EtOAc en n-hexano para dar 118 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,24 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,19 (1H, dd, J = 8,7, 1,4 Hz), 7,48 (1H, ddd, J = 8,7, 7,8, 1,4 Hz), 7,39 (1H, s), 7,33 (1H, dd, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,72-6,66 (1H, m), 4,55-4,45 (1H, m), 3,44 (2H, td, J = 16,1, 7,2 Hz), 2,97 (2H, td, J = 17,2, 5,0 Hz).

<Etapa 2>: N¹-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)bencen-1,2-diamina

30 Una solución de 5-bromo-N-(2-nitrofenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina (118 mg, 0,354 mmol, etapa 1 del producto intermedio 94) en EtOAc (1 ml) en un matraz de fondo redondo se evacúa y se vuelve a llenar con gas N₂ (tres veces). A esto se le añade Pd al 10 % sobre carbono (38 mg). La mezcla resultante se evacúa y se vuelve a llenar con gas hidrógeno y se agita vigorosamente a ta durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añade ácido clorhídrico 1 M (0,1 ml) y la agitación continua durante 1,5 h. Después de reemplazar el H₂ con N₂, la mezcla se filtra a través de un lecho de celite y el filtrado se concentra. El aceite residual se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 2-40 % de EtOAc en n-hexano para dar 31 mg (50 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color púrpura.

40 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 7,25-7,20 (2H, m), 7,20-7,15 (2H, m), 6,88-6,82 (1H, m), 6,77 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,74-6,67 (2H, m), 4,37-4,31 (1H, m), 3,70-3,30 (4H, m), 2,92 (2H, dd, J = 16,0, 4,6 Hz).

MS (ESI) m/z: 225,3 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

45 A una solución de N¹-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)bencen-1,2-diamina (40 mg, 0,178 mmol, etapa 2 del producto intermedio 94) en THF (1,5 ml) se le añade CDI (31 mg, 0,191 mmol) y se agita a ta durante 2 días. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 5-90 % de EtOAc en n-hexano para dar 26 mg (54%) del compuesto del título en forma de un sólido de color beis.

50 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,43-8,24 (1H, m), 7,31-7,21 (4H, m), 7,09-7,04 (1H, m), 7,02 (1H, dd, J = 7,8, 0,9 Hz), 6,93 (1H, td, J = 7,5, 1,4 Hz), 6,68 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,58-5,47 (1H, m), 3,50 (2H, dd, J = 16,7, 7,5 Hz), 3,43 (2H, dd, J = 16,5, 9,6 Hz).

55 MS (ESI) m/z: 251,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 95: 1-(2,3-dimetil-2H-indazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

- 60 <Etapa 1>: 5-bromo-2,3-dimetil-2H-indazol

A una solución de 5-bromo-3-metil-1H-indazol (116 mg, 0,551 mmol) en THF (1 ml) y DMF (1 ml) se le añade NaH (al 60 % en aceite, 26 mg, 0,661 mmol) a 0 °C y se agita durante 20 min. A la mezcla de reacción se le añade yodometano (0,041 ml, 0,661 mmol) a 0 °C y se agita durante 15 min. La reacción se interrumpe añadiendo agua con hielo y la mezcla resultante se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con

10-70 % de EtOAc en n-hexano para dar 20 mg (16%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 7,70 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,49 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 9,1, 1,8 Hz), 4,08 (3H, s), 2,56 (3H, s).

5

<Etapa 2>: 1-(2,3-dimetil-2H-indazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

Una mezcla de 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (60 mg, 0,444 mmol), 5-bromo-2,3-dimetil-2H-indazol (20 mg, 0,089 mmol, etapa 1 del producto intermedio 95), yoduro de cobre (I) (42 mg, 0,222 mmol), N^1, N^2 -dimetiletan-1,2-diamina (0,048 ml, 0,444 mmol) y Cs_2CO_3 (217 mg, 0,666 mmol) en DMA (1 ml) se agita a 100 °C durante una noche, después a 150 °C durante 16 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con solución acuosa al 28 % de amoníaco, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-10 % metanol en EtOAc para dar 9 mg (36%) del compuesto del título.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 10,02 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,9, 2,1 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 7,3, 1,1 Hz), 7,10 (1H, td, J = 7,3, 1,1 Hz), 7,05 (1H, td, J = 7,3, 1,1 Hz), 6,98 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,16 (3H, s), 2,64 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 279,3 (M+H) $^+$.

20

Producto intermedio 96: 1-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 18 % de rendimiento (10 mg) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 95 usando 6-bromoimidazo[1,2-a]piridina (44 mg, 0,222 mmol) en lugar de 5-bromo-2,3-dimetil-2H-indazol.

25

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 9,76 (1H, s a), 8,49 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,80 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,76 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,34 (1H, dd, J = 9,6, 1,8 Hz), 7,20-7,07 (3H, m), 7,03 (1H, d, J = 7,3 Hz).

30 MS (ESI) m/z: 251,3 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 97: 1-(quinazolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 10 % de rendimiento (6 mg) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 95 usando 5-bromoquinazolina (46 mg, 0,222 mmol) en lugar de 5-bromo-2,3-dimetil-2H-indazol.

35

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 9,43 (1H, s), 9,33 (1H, s), 8,88 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,09 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,78 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,22-7,00 (3H, m), 6,74 (1H, d, J = 7,8 Hz).

40 MS (ESI) m/z: 263,3 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 98: 3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

<Etapa 1>: ácido 2-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino)nicotínico

45

Una mezcla de ácido 2-cloronicotínico (150 mg, 0,95 mmol), 2,3-dihidro-1H-inden-5-amina (127 mg, 0,95 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (91 mg, 0,47 mmol) en agua (3 ml) se agita a 100 °C durante 1 día. La mezcla se concentra para dar el compuesto del título en forma de un producto en bruto. El producto en bruto se usa en la etapa siguiente sin purificación.

50

MS (ESI) m/z: 255,3 (M+H) $^+$.

<Etapa 2>: 3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

55 Una mezcla de ácido 2-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino)nicotínico (en bruto, 0,95 mmol, etapa 1 del producto intermedio 98), difenilfosforil azida (0,31 ml, 1,43 mmol) y TEA (0,27 ml, 1,90 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se agita a 100 °C durante 3 h. La mezcla se inactiva con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-75 % de EtOAc en n-hexano para dar 140 mg (59 % de rendimiento en 2 etapas) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

60

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 10,31-10,02 (1H, m), 8,07 (1H, dd, J = 5,0, 1,4 Hz), 7,46 (1H, s), 7,43-7,32 (3H, m), 7,03 (1H, dd, J = 7,3, 5,0 Hz), 3,08-2,90 (4H, m), 2,19-2,18 (2H, m).

65

MS (ESI) m/z: 252,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 99: 3-(4-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

<Etapa 1>: ácido 2-((4-metoxifenil)amino)nicotínico

- 5 Una mezcla de ácido 2-cloronicotínico (150 mg, 0,95 mmol), 4-metoxianilina (117 mg, 0,95 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (91 mg, 0,47 mmol) en agua (3 ml) se agita a 100 °C durante 1 día. La mezcla se concentra para dar el compuesto del título en forma de un producto en bruto. El producto en bruto se usa en la etapa siguiente sin purificación.

- 10 MS (ESI) m/z: 245,3 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 3-(4-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

- 15 Una mezcla de ácido 2-((4-metoxifenil)amino)nicotínico (en bruto, 0,95 mmol, etapa 1 del producto intermedio 99), difenilfosforil azida (0,31 ml, 1,43 mmol) y TEA (0,27 ml, 1,90 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se agita a 100 °C durante 3 h. La mezcla se inactiva con bicarbonato sódico acuoso saturado. El precipitado se recoge y se lava con éter diisopropílico para dar 101 mg (44 % de rendimiento en 2 etapas) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,69 (1H, s a), 8,07 (1H, dd, J = 5,0, 1,4 Hz), 7,57 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,08 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,11-7,02 (1H, m), 3,87 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 242,3 (M+H)⁺.

- 25 Producto intermedio 100: 1-(1,3-dimetil-1H-indazol-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 45 % de rendimiento (41 mg, sólido de color pardo) de una manera similar a la del producto intermedio 84 usando 1,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (111 mg, 0,33 mmol) en lugar de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.

- 30 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 7,79 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,54 (1H, s), 7,26 (1H, m), 7,16-7,04 (4H, m), 6,97 (1H, d, J = 7,5 Hz), 4,02 (3H, s), 2,61 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 279,2 (M+H)⁺.

- 35 Producto intermedio 101: N-metil-5-(7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida

<Etapa 1>: 5-((2-metil-6-nitrofenil)amino)picolinato de metilo

- 40 Una mezcla de 2-bromo-1-metil-3-nitrobenceno (142 mg, 0,66 mmol), 5-aminopicolinato de metilo (100 mg, 0,66 mmol), Pd₂(dba)₃ (48 mg, 0,053 mmol), Xantphos (61 mg, 0,11 mmol) y K₃PO₄ (279 mg, 1,31 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se agita a 80 °C durante 1 día. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-50 % de EtOAc en n-hexano para dar 170 mg (90 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color naranja.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,22 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,05-7,93 (3H, m), 7,54 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,31-7,23 (1H, m), 6,90 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 3,97 (3H, s), 2,17 (3H, s).

- 50 MS (ESI) m/z: 288,3 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 5-((2-amino-6-metilfenil)amino)picolinato de metilo

- 55 El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (152 mg, goma de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 20 usando 5-((2-metil-6-nitrofenil)amino)picolinato de metilo (170 mg, 0,59 mmol, etapa 1 del producto intermedio 101) en lugar de 2,4-difluoro-N-(2-nitrofenil)anilina.

MS (ESI) m/z: 258,3 (M+H)⁺.

- 60 <Etapa 3>: 5-(7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (167 mg, sólido de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 20 usando 5-((2-amino-6-metilfenil)amino)picolinato de metilo (152 mg, 0,59 mmol, etapa 2 del producto intermedio 101) en lugar de N¹-(2,4-difluorofenil)bencen-1,2-diamina.

65

MS (ESI) m/z: 284,2 (M+H)⁺.

<Etapa 4>: N-metil-5-(7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida

5 El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (166 mg, sólido de color pardo) de una manera similar a la del producto intermedio 87 usando 5-(7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo (etapa 3 del producto intermedio 101) en lugar de 5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo.

MS (ESI) m/z: 283,1 (M+H)⁺.

10 Producto intermedio 102: 5-(6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida

<Etapa 1>: 5-((5-fluoro-2-nitrofenil)amino)picolinato de metilo

15 El compuesto del título se prepara con un 16 % de rendimiento (32 mg, goma de color naranja) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 101 usando 2-bromo-4-fluoro-1-nitrobenceno en lugar de 2-bromo-1-metil-3-nitrobenceno.

20 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,69 (1H, s a), 8,70 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,32 (1H, dd, J = 9,2, 5,9 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 10,5, 2,7 Hz), 6,72-6,64 (1H, ddd, J = 9,2, 8,7, 2,7 Hz), 4,04 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 292,2 (M+H)⁺.

25 <Etapa 2>: 5-((2-amino-5-fluorofenil)amino)picolinato de metilo

El compuesto del título se prepara con un 97 % de rendimiento (27 mg, goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 88 usando 5-((5-fluoro-2-nitrofenil)amino)picolinato de metilo (31 mg, 0,11 mmol, etapa 1 del producto intermedio 102) en lugar de N-(2-nitrofenil)croman-3-amina.

30 MS (ESI) m/z: 262,2 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 5-(6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo

35 Una mezcla de 5-((2-amino-5-fluorofenil)amino)picolinato de metilo (27 mg, 0,10 mmol, etapa 2 del producto intermedio 102) y CDI (34 mg, 0,21 mmol) en THF (3 ml) se agita a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla se inactiva con ácido clorhídrico 1 M. El precipitado se recoge y se lava con éter diisopropílico para dar 17 mg (57 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color gris.

40 MS (ESI) m/z: 288,2 (M+H)⁺.

<Etapa 4>: 5-(6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida

45 El compuesto del título se prepara con un 95 % de rendimiento (16 mg, sólido de color gris) de una manera similar a la del producto intermedio 87 usando 5-(6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo (17 mg, 0,059 mmol, etapa 3 del producto intermedio 102) en lugar de 5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo.

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 8,90-8,80 (2H, m), 8,23-8,16 (2H, m), 7,13-7,05 (2H, m), 6,97-6,90 (1H, m), 2,86 (3H, d, J = 5,0 Hz). No se observa una señal debida a NH.

MS (ESI) m/z: 287,1 (M+H)⁺.

Producto intermedio 103: 5-(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida

55 <Etapa 1>: 5-((4-metoxi-2-nitrofenil)amino)picolinato de metilo

El compuesto del título se prepara con un 41 % de rendimiento (82 mg, goma de color naranja) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 101 usando 1-bromo-4-metoxi-2-nitrobenceno (153 mg, 0,66 mmol) en lugar de 2-bromo-1-metil-3-nitrobenceno.

60 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,09 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 7,42 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 9,1, 2,7 Hz), 4,01 (3H, s), 3,87 (3H, s).

65

MS (ESI) m/z: 304,2 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 5-((2-amino-4-metoxifenil)amino)picolinato de metilo

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (74 mg, goma de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 20 usando 5-((4-metoxi-2-nitrofenil)amino)picolinato de metil metilo (82 mg, 0,27 mmol, etapa 1 del producto intermedio 103) en lugar de 2,4-difluoro-N-(2-nitrofenil)anilina.

MS (ESI) m/z: 274,2 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 5-(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo

El compuesto del título se prepara con un 42 % de rendimiento (34 mg, sólido de color gris) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 102 usando 5-((2-amino-4-metoxifenil)amino)picolinato de metilo (74 mg, 0,27 mmol, etapa 2 del producto intermedio 103) en lugar de 5-((2-amino-5-fluorofenil)amino)picolinato de metilo.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 11,35 (1H, s a), 8,98 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,22 (2H, d, J = 1,8 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,69 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 3,92 (3H, s), 3,76 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 300,2 (M+H)⁺.

<Etapa 4>: 5-(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida

El compuesto del título se prepara con un 97 % de rendimiento (34 mg, sólido de color gris) de una manera similar a la del producto intermedio 87 usando 5-(5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo (34 mg, 0,11 mmol, etapa 3 del producto intermedio 103) en lugar de 5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo.

MS (ESI) m/z: 299,1 (M+H)⁺.

Producto intermedio 104: 6-bromo-3-(ciclopropilmetil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

A una solución en agitación de 6-bromobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (100 mg, 0,467 mmol) y (bromometil)ciclopropano (0,054 ml, 0,561 mmol) en DMF (1,8 ml) y THF (0,2 ml) se le añade NaH (al 60 % en aceite, 22 mg, 0,561 mmol) a 0 °C y se agita a ta durante 15 min. A la mezcla de reacción se le añade yoduro sódico (30 mg, 0,200 mmol) y se agita a ta durante una noche. Después la mezcla de reacción se diluye con EtOAc, después la reacción se inactiva añadiendo agua con hielo. La mezcla resultante se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 5-25 % de EtOAc en n-hexano para dar 99 mg (79%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 7,38 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,2 Hz), 3,70 (2H, d, J = 7,3 Hz), 1,28-1,16 (1H, m), 0,65-0,58 (2H, m), 0,46-0,40 (2H, m).

Producto intermedio 105: N,4-dimetil-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida

<Etapa 1>: 4-metil-5-((2-nitrofenil)amino)picolinato de metilo

El compuesto del título se prepara con un 66 % de rendimiento (sólido) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 101 usando 1-bromo-2-nitrobenceno en lugar de 2-bromo-1-metil-3-nitrobenceno y 5-amino-4-metilpicolinato de metilo en lugar de 5-aminopicolinato de metilo, respectivamente.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,34 (1H, s), 8,72 (1H, s), 8,26 (1H, dd, J = 8,5, 1,6 Hz), 8,11 (1H, s), 7,45 (1H, ddd, J = 8,6, 7,2, 1,6 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,5, 1,1 Hz), 6,93 (1H, ddd, J = 8,4, 6,8, 1,2 Hz), 4,02 (3H, s), 2,40 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 288,1 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 5-((2-aminofenil)amino)-4-metilpicolinato de metilo

El compuesto del título se prepara con un rendimiento casi cuantitativo (sólido) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 88 usando 4-metil-5-((2-nitrofenil)amino)picolinato de metilo (etapa 1 del producto intermedio 105) en lugar de N-(2-nitrofenil)croman-3-amina.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 7,94 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,12-7,06 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,81 (1H, td, J = 7,6, 1,2 Hz), 5,55 (1H, a), 3,94 (3H, s), 3,00 (2H, a), 2,33 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 258,2 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 4-metil-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo

A una mezcla de 5-((2-aminofenil)amino)-4-metilpicolinato de metilo (611 mg, 2,38 mmol, etapa 2 del producto intermedio 105) en MeCN (20 ml) se le añade CDI (2,44 g, 15,04 mmol) y se agita a ta durante una noche. La mezcla se diluye con ácido clorhídrico 1 M y bicarbonato sódico acuoso saturado, se extrae con DCM y se pasa a través de sulfato sódico. El disolvente se elimina al vacío, el compuesto del título se prepara con rendimientos casi cuantitativos (672 mg, sólido).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 10,23 (1H, a), 8,74 (1H, s), 8,24 (1H, s), 7,21-7,12 (2H, m), 7,07 (1H, td, J = 7,5, 1,8 Hz), 6,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,07 (3H, s), 2,39 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 284,1 (M+H)⁺.

<Etapa 4>: N,4-dimetil-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida

El compuesto del título se prepara con un 95 % de rendimiento (sólido) de una manera similar a la del producto intermedio 87 usando 4-metil-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo (etapa 3 del producto intermedio 105) en lugar de 5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 10,32 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,04 (1H, d a, J = 5,0 Hz), 7,21-7,10 (2H, m), 7,06 (1H, td, J = 7,5, 1,8 Hz), 6,69 (1H, d, J = 7,8 Hz), 3,08 (3H, d, J = 5,0 Hz), 2,35 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 283,1 (M+H)⁺.

Producto intermedio 106: 3-(benzo[d]tiazol-6-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

El compuesto del título (sólido) se prepara con rendimiento cuantitativo en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 99 usando benzo[d]tiazol-6-amina en lugar de 4-metoxianilina.

MS (ESI) m/z: 269,1 (M+H)⁺.

Producto intermedio 107: 1-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol

Una mezcla de 6-bromo-3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (136 mg, 0,461 mmol), bis(pinacolato)diboro (234 mg, 0,921 mmol), acetato potásico (90 mg, 0,921 mmol), acetato de paladio (II) (10 mg, 0,046 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (32 mg, 0,092 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se agita durante una noche a 80 °C. La mezcla de reacción se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 6-50 % de EtOAc en n-hexano para dar 127 mg (81 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color pardo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 7,95 (1H, s), 7,63 (1H, dd, J = 8,0, 1,0 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,71 (1H, dd, J = 10,0, 2,5 Hz), 4,11-4,05 (1H, m), 3,77 (1H, td, J = 11,5, 2,5 Hz), 2,68-2,60 (1H, m), 2,57 (3H, s), 2,18-2,09 (1H, m), 2,02-1,92 (1H, m), 1,86-1,68 (2H, m), 1,66-1,58 (1H, m), 1,38 (12H, s).

MS (ESI) m/z: 343,2 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 1-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo de una manera similar a la del producto intermedio 84 usando 3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol en lugar de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina.

MS (ESI) m/z: 349,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 108: 1'-metil-1'H-[1,5'-bibenzo[d]imidazol]-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 21 % de rendimiento (40 mg, sólido de color pardo) de una manera similar a la del producto intermedio 84 usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol (184 mg, 0,714 mmol) en lugar de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 7,98 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,17-6,96 (5H, m), 3,92 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 265,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 109: 3'-metil-3'H-[1,5'-bibenzo[d]imidazol]-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 55 % de rendimiento (64 mg, sólido de color pardo) de una manera similar a la del producto intermedio 84 usando 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol (114 mg, 0,441 mmol) en lugar de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 7,97 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,17-6,98 (5H, m), 3,89 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 265,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 110: 1-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona

<Etapa 1>: N⁴-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)piridin-3,4-diamina

Una mezcla de 4-cloro-3-nitropiridina (25 mg, 0,16 mmol), bromhidrato de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina (46 mg, 0,16 mmol), TEA (0,078 ml, 0,57 mmol) en MeOH (1 ml) se agita durante una noche a 60 °C. Después la mezcla de reacción se enfría a ta, se añade cloruro de estaño (II) (269 mg, 1,42 mmol) y se agita durante 1 h a ta. La mezcla se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminofuncional eluyendo con EtOAc al 100 % para dar 31 mg (64 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color pardo.

MS (ESI) m/z: 304,1 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 1-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona

Una mezcla de N⁴-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)piridin-3,4-diamina (31 mg, 0,10 mmol, etapa 1 del producto intermedio 110) y CDI (164 mg, 1,01 mmol) en MeCN (1 ml) se agita durante 2 días a ta. Después de que la mezcla de reacción se concentre, se añade el residuo con agua. La mezcla resultante se extrae con EtOAc y se concentra. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 24-100 % de EtOAc en n-hexano seguido de MeOH al 100 % para dar 34 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

MS (ESI) m/z: 330,1 (M+H)⁺.

Producto intermedio 111: 3-(3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

El compuesto del título (goma de color pardo) se prepara con un 81 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 110 usando 3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-amina y 2-fluoro-3-nitropiridina en lugar de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina y 4-cloro-3-nitropiridina.

MS (ESI) m/z: 350,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 112: 1-(4-(piridin-4-iloxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 2-nitro-N-(4-(piridin-4-iloxi)fenil)anilina

Una mezcla de 1-bromo-2-nitrobenceno (163 mg, 0,81 mmol), 4-(piridin-4-iloxi)anilina (150 mg, 0,81 mmol), Pd₂(dba)₃ (37 mg, 0,040 mmol), Xantphos (47 mg, 0,081 mmol) y Cs₂CO₃ (525 mg, 1,61 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agita a 80 °C durante una noche. La mezcla se filtra a través de un lecho de Celite, se lava con EtOAc. El filtrado se diluye con H₂O, se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-70 % de EtOAc en n-hexano para dar 211 mg (85 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,47 (1H, s a), 8,50 (2H, dd, J = 4,6, 1,4 Hz), 8,22 (1H, dd, J = 8,6, 1,4 Hz), 7,41 (1H, ddd, J = 8,7, 6,8, 2,3 Hz), 7,34 (2H, dd, J = 6,8, 2,3 Hz), 7,20 (1H, dd, 8,7, 1,4 Hz), 7,15 (2H, dd, J = 6,8, 2,3 Hz), 6,88 (2H, dd, 4,6, 1,4 Hz), 6,81 (1H, ddd, J = 8,7, 6,8, 1,4 Hz).

MS (ESI) m/z: 308,1 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: N¹-(4-(piridin-4-iloxi)fenil)bencen-1,2-diamina

El compuesto del título se prepara con un 94 % de rendimiento (179 mg) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 88 usando 2-nitro-N-(4-(piridin-4-iloxi)fenil)anilina (212 mg, 0,69 mmol, etapa 1 del producto intermedio 112) en lugar de N-(2-nitrofenil)croman-3-amina.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,42 (2H, dd, J = 5,04, 1,8 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,04 (1H, td, J = 7,8, 1,4 Hz), 6,95 (2H, dd, J = 6,9, 2,3 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 6,81 (2H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 6,81-6,80 (1H, m),

6,77 (2H, dd, J = 6,9, 2,3 Hz), 5,23 (1H, s), 3,80 (2H, s a). No se observa una señal debida a NH.

MS (ESI) m/z: 278,0 (M+H)⁺.

5 <Etapa 3>: 1-(4-(piridin-4-iloxi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 95 % de rendimiento (186 mg) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 20 usando N¹-(4-(piridin-4-iloxi)fenil)bencen-1,2-diamina (179 mg, 0,64 mmol, etapa 2 del producto intermedio 112) en lugar de N¹-(2,4-difluorofenil)bencen-1,2-diamina. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 8,49 (2H, dd, J = 4,6, 1,4 Hz), 7,62 (2H, dd, J = 6,4, 1,8 Hz), 7,35 (2H, dd, J = 6,4, 1,8 Hz), 7,07-7,05 (2H, m), 7,03-7,01 (2H, m), 7,00 (2H, dd, J = 4,6, 1,4 Hz). No se observa una señal debida a NH.

MS (ESI) m/z: 303,9 (M+H)⁺.

15 Producto intermedio 113: 1-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)metil)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: metanosulfonato de ((1r,4r)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)metilo

20 A una mezcla de ((1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (1,0 g, 4,4 mmol) y piridina (690 mg, 8,7 mmol) se le añade anhídrido metanosulfónico (990 mg, 5,7 mmol) a 0 °C y se agita a ta durante una noche. A la mezcla se le añade agua y se extrae con DCM y se pasa a través de sulfato sódico. El disolvente se elimina al vacío, el compuesto del título se prepara con rendimientos casi cuantitativos (1,37 g, sólido).

25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 4,39 (1H, a), 4,03 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,50-3,26 (1H, m), 3,00 (3H, s), 2,18-1,97 (2H, m), 1,95-1,79 (2H, m), 1,79-1,64 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,22-1,03 (4H, m).

MS (ESI) m/z: 308,0 (M+H)⁺.

30 <Etapa 2>: ((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo

35 El compuesto del título se prepara con un 95 % de rendimiento (sólido) de una manera similar a la del producto intermedio 54 usando metanosulfonato de ((1r,4r)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)metilo (etapa 1 del producto intermedio 113) y el producto intermedio 12 en lugar del mesilato 1 y *tert*-butil-3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato.

40 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,34 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,19-6,99 (4H, m), 6,90 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,44-4,24 (1H, m), 4,00 (3H, s), 3,77 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,41 (1H, a), 2,03 (2H, d a, J = 11,9 Hz), 1,96-1,73 (3H, m), 1,43 (9H, s), 1,35-1,16 (2H, m), 1,16-0,98 (2H, m).

MS (ESI) m/z: 453,1 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 1-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)metil)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

45 ((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)carbamato (1,92 g, 4,24 mmol, etapa 2 del producto intermedio 113) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (30 ml) se agita a ta durante 1 h. El disolvente se elimina al vacío, el compuesto del título se prepara con rendimientos casi cuantitativos (1,66 g, sal de HCl).

50 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,26 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,71-7,62 (1H, m), 7,12-7,03 (1H, m), 7,02-6,90 (3H, m), 6,85-6,78 (1H, m), 3,90 (3H, d, J = 3,2 Hz), 3,70 (2H, d a, J = 6,9 Hz), 2,57 (1H, a), 1,87-1,66 (5H, m), 1,28-0,82 (4H, m). No se observa una señal debida a NH₂.

MS (ESI) m/z: 353,0 (M+H)⁺.

55 Producto intermedio 114: N-metil-5-(5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida

El compuesto del título (sólido de color pardo) se prepara con un 76 % de rendimiento en 4 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2, etapa 3 y etapa 4 del producto intermedio 102 usando 1-bromo-4-metil-2-nitrobenceno en lugar de 2-bromo-4-fluoro-1-nitrobenceno.

60 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 8,86 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,84 (1H, c a, J = 5,0 Hz), 8,19 (2H, d, J = 1,8 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,93 (1H, s), 6,87 (1H, d, J = 8,2 Hz), 2,85 (3H, d, J = 5,0 Hz), 2,34 (3H, s). No se observa una señal debida a NH.

65

MS (ESI) m/z: 283,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 115: 5-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida

El compuesto del título (sólido de color gris) se prepara con un 63 % de rendimiento en 4 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2, etapa 3 y etapa 4 del producto intermedio 102 usando 1-bromo-4-fluoro-2-nitrobenceno en lugar de 2-bromo-4-fluoro-1-nitrobenceno.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 8,86 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,85 (1H, c, J = 5,0 Hz), 8,19 (2H, d, J = 1,8 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,7, 4,6 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 6,87 (1H, ddd, J = 10,1, 8,7, 2,3 Hz), 2,85 (3H, d, J = 5,0 Hz). No se observa una señal debida a NH. MS (ESI) m/z: 287,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 116: 1-(1-(2-(metoximetoxi)etil)-3-metil-1H-indazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 1-(2-(metoximetoxi)etil)-3-metil-5-nitro-1H-indazol

Una mezcla de 3-metil-5-nitro-1H-indazol (2,00 g, 11,29 mmol), 2-yodoetanol (2,91 g, 16,93 mmol) y Cs₂CO₃ (6,62 g, 20,32 mmol) en DMF (10 ml) se agita a 100 °C durante una noche. A la mezcla se le añade agua y se extrae con EtOAc/hexano = 4/1 y se pasa a través de sulfato sódico. El disolvente se elimina al vacío, se obtiene la mezcla de 2-(3-metil-5-nitro-1H-indazol-1-il)etanol y 2-(3-metil-5-nitro-2H-indazol-2-il)etanol. A continuación, a la mezcla en DCM (20 ml) se le añade DIEA (7,30 g, 56,4 mmol) y clorometil metil éter (2,73 g, 33,9 mmol) a 0 °C y se agita a ta durante una noche. A la mezcla se le añade agua, se extrae con DCM y se pasa a través de sulfato sódico. El disolvente se elimina al vacío, el producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-50 % de EtOAc en n-hexano, el compuesto del título se prepara con un 66 % de rendimiento (1,97 g, sólido). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,24 (1H, dd, J = 9,1, 2,3 Hz), 7,49 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,55 (2H, t, J = 5,3 Hz), 4,51 (2H, s), 3,97 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,15 (3H, s), 2,63 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 266,0 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 1-(2-(metoximetoxi)etil)-3-metil-1H-indazol-5-amina

A una mezcla de 1-(2-(metoximetoxi)etil)-3-metil-5-nitro-1H-indazol (1,97 g, 7,43 mmol, etapa 1 del producto intermedio 116) en MeOH (30 ml) se le añade Os/C (100 mg) e hidrazina monohidrato (5,58 g, 111 mmol) y se agita a 60 °C durante 4 h. La mezcla se pasa a través de celite y el disolvente se elimina al vacío, el compuesto del título se prepara con un 89 % de rendimiento (1,56 g, sólido).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 7,23 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 8,7, 1,8 Hz), 6,83 (1H, d, J = 1,2 Hz), 4,51 (2H, s), 4,43 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,92 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,65 (2H, a), 3,18 (3H, s), 2,47 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 236,0 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 1-(2-(metoximetoxi)etil)-3-metil-N-(2-nitrofenil)-1H-indazol-5-amina

El compuesto del título se prepara con un 96 % de rendimiento (sólido) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 101 usando 1-(2-(metoximetoxi)etil)-3-metil-1H-indazol-5-amina (etapa 2 del producto intermedio 116) y 1-bromo-2-nitrobenceno en lugar de 5-aminopicolinato de metilo y 2-bromo-1-metil-3-nitrobenceno.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,55 (1H, s), 8,22 (1H, dd, J = 8,8, 1,2 Hz), 7,57-7,51 (1H, m), 7,49 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,33 (1H, ddd, J = 9,2, 6,8, 0,8 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 9,2, 1,6 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 8,7, 1,0 Hz), 6,73 (1H, ddd, J = 8,0, 6,8, 1,6 Hz), 4,55 (2H, s), 4,53 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,99 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,22 (3H, s), 2,56 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 356,9 (M+H)⁺.

<Etapa 4>: N¹-(1-(2-(metoximetoxi)etil)-3-metil-1H-indazol-5-il)bencen-1,2-diamina

A una mezcla de 1-(2-(metoximetoxi)etil)-3-metil-N-(2-nitrofenil)-1H-indazol-5-amina (2,26 g, 6,34 mmol, etapa 3 del producto intermedio 116) y Os/C (100 mg) en MeOH (30 ml) se le añade hidrazina monohidrato (6,64 g, 133 mmol) y se agita a 60 °C durante una noche. La mezcla se pasa a través de celite y el disolvente se elimina al vacío. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc y se pasa a través de sulfato sódico. El disolvente se elimina al vacío, el compuesto del título se prepara con un rendimiento casi cuantitativo (2,09 g, sólido).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 7,30 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,09-6,93 (3H, m), 6,89 (1H, d, J = 1,4 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 6,75 (1H, td, J = 7,5, 1,4 Hz), 5,24 (1H, s), 4,53 (2H, s), 4,46 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,93 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,76 (2H, a), 3,21 (3H, s), 2,46 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 326,9 (M+H)⁺.

<Etapa 5>: 1-(1-(2-(metoximetoxi)etil)-3-metil-1H-indazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 87 % de rendimiento (sólido) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 105 usando N¹-(1-(2-(metoximetoxi)etil)-3-metil-1H-indazol-5-il)bencen-1,2-diamina (2,09 g, 6,40 mmol, etapa 4 del producto intermedio 116) en lugar de 5-((2-aminofenil)amino)-4-metilpicolinato de metilo.

5 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 10,38 (1H, a), 7,80 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 9,1, 1,8 Hz), 7,19-7,02 (3H, m), 6,95 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,57 (4H, t, J = 4,8 Hz), 4,00 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,26 (3H, s), 2,59 (3H, s).

10 MS (ESI) m/z: 352,9 (M+H)⁺.

Producto intermedio 117: 3-(2-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

15 El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 96 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 98 usando 2-cloroanilina en lugar de 2,3-dihidro-1H-inden-5-amina.

MS (ESI) m/z: 246,3 (M+H)⁺.

20 Producto intermedio 118: 5-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida

<Etapa 1>: 5-((2-fluoro-6-nitrofenil)amino)picolinato de metilo

25 Una mezcla de 5-aminopicolinato de metilo (105 mg, 0,69 mmol), 1,2-difluoro-3-nitrobenceno (105 mg, 0,66 mmol) y Cs₂CO₃ (428 mg, 1,31 mmol) en DMSO (3 ml) se agita a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se diluye con H₂O, se extrae con EtOAc tres veces. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-60 % de EtOAc en n-hexano para dar 52 mg (27 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

30 MS (ESI) m/z: 292,0 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 5-((2-amino-6-fluorofenil)amino)picolinato de metilo

35 El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (49 mg) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 88 usando 5-((2-fluoro-6-nitrofenil)amino)picolinato de metilo (52 mg, 0,18 mmol, etapa 1 del producto intermedio 118) en lugar de N-(2-nitrofenil)croman-3-amina.

MS (ESI) m/z: 262,1 (M+H)⁺.

40 <Etapa 3>: 5-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo

El compuesto del título se prepara con un 44 % de rendimiento (24 mg) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 20 usando 5-((2-amino-6-fluorofenil)amino)picolinato de metil metilo (49 mg, 0,18 mmol, etapa 2 del producto intermedio 118) en lugar de N¹-(2,4-difluorofenil)bencen-1,2-diamina.

45 MS (ESI) m/z: 288,0 (M+H)⁺.

<Etapa 4>: 5-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida

50 El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (24 mg) de una manera similar a la del producto intermedio 87 usando 5-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo (24 mg, 0,083 mmol, etapa 3 del producto intermedio 118) en lugar de 5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo.

MS (ESI) m/z: 287,1 (M+H)⁺.

55 Producto intermedio 119: 1-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

60 El compuesto del título se prepara con un 54 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 118 usando 1-fluoro-2-nitrobenceno y 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etanamina en lugar de 1,2-difluoro-3-nitrobenceno y 5-aminopicolinato de metilo.

MS (ESI) m/z: 243,1 (M+H)⁺.

Producto intermedio 120: 1-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona

65 El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 39 % de rendimiento en 2 etapas de una

manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 98 usando ácido 4-cloronicotínico y 2,3-dihidro-1H-inden-4-amina en lugar de ácido 2-cloronicotínico y 2,3-dihidro-1H-inden-5-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) delta 11,38 (1H, s a), 8,29 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,38 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,33 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,77 (1H, d, J = 5,0 Hz), 3,03-2,95 (2H, m), 2,82-2,71 (1H, m), 2,65-2,53 (1H, m), 2,09-1,93 (2H, m).

MS (ESI) m/z: 252,3 (M+H) $^+$.

10 Producto intermedio 121: 5-(3-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida

El compuesto del título (sólido) se prepara con un 92 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 113 usando el producto intermedio 87 en lugar del producto intermedio 12.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,84 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,10 (1H, dd, J = 8,5, 2,5 Hz), 8,01 (1H, d a, J = 4,6 Hz), 7,25-7,01 (4H, m), 3,80 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,07 (3H, d, J = 5,6 Hz), 2,78-2,53 (1H, m), 1,98-1,66 (5H, m), 1,33-0,88 (4H, m). No se observa una señal debida a NH_2 .

MS (ESI) m/z: 380,1 (M+H) $^+$.

20 Producto intermedio 122: 3-(2,4-dimetoxibencil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

<Etapa 1>: N-(2,4-dimetoxibencil)-3-nitropiridin-2-amina

25 Una mezcla de (2,4-dimetoxifenil)metanamina (2,53 g, 15,14 mmol), 2-cloro-3-nitropiridina (2,0 g, 12,61 mmol) y TEA (5,27 ml, 37,8 mmol) en DMF (65 ml) se agita a ta durante 4 h. La mezcla se agita a 50 °C durante 2,5 h. La mezcla se vierte en agua, se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-15 % de EtOAc en n-hexano para dar 3,11 g (85 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

30 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,68 (1H, s a), 8,43 (1H, dd, J = 4,3, 1,8 Hz), 8,40 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,27-7,23 (1H, m), 6,61 (1H, dd, J = 8,2, 4,3 Hz), 6,49 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,43 (1H, dd, J = 8,2, 2,5 Hz), 4,78 (2H, d, J = 5,7 Hz), 3,88 (3H, s), 3,80 (3H, s).

35 MS (ESI) m/z: 290,4 (M+H) $^+$.

<Etapa 2>: N ^{2} -(2,4-dimetoxibencil)piridin-2,3-diamina

40 Una solución de N-(2,4-dimetoxibencil)-3-nitropiridin-2-amina (3,11 g, 10,75 mmol, etapa 1 del producto intermedio 122) en EtOAc (90 ml) se evacúa y se vuelve a llenar con gas N_2 . A esto se le añade Pd al 10 %/C (311 mg) y Pt al 5 %-alúmina (311 mg). La mezcla se evacúa y se vuelve a llenar con gas H_2 y se agita a ta en atmósfera de H_2 . Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se evacúa y se vuelve a llenar con gas N_2 y la mezcla se filtra a través de un lecho de celite. El filtrado se concentra al vacío para dar 2,75 g (99 % de rendimiento) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 7,78 (1H, dd, J = 5,0, 1,6 Hz), 7,30-7,21 (1H, m), 6,84 (1H, dd, J = 7,3, 1,6 Hz), 6,53 (1H, dd, J = 7,3, 5,0 Hz), 6,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,45 (1H, dd, J = 8,1, 2,3 Hz), 4,61-4,47 (3H, m), 3,84 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,18 (2H, s a).

MS (ESI) m/z: 260,4 (M+H) $^+$.

50 <Etapa 3>: 3-(2,4-dimetoxibencil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

Una mezcla de N ^{2} -(2,4-dimetoxibencil)piridin-2,3-diamina (2,66 g, 10,27 mmol, etapa 2 del producto intermedio 122) y CDI (3,33 g, 20,55 mmol) en THF (75 ml) se agita a ta durante 16 h. La mezcla se vierte en bicarbonato sódico acuoso saturado, se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El sólido obtenido se lava con IPE. El residuo se vierte en EtOAc y ácido cítrico acuoso saturado. El precipitado se recoge por filtrado, se lava con EtOAc (10 ml) y se seca para dar 2,23 g (76 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color beis.

60 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 9,28 (1H, s a), 8,05 (1H, dd, J = 5,2, 1,4 Hz), 7,31-7,22 (1H, m), 7,02-6,94 (2H, m), 6,45 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,37 (1H, dd, J = 8,4, 2,3 Hz), 5,17 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,76 (3H, m).

MS (ESI) m/z: 286,4 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 123: 5-bromo-2-etil-2H-pirazolo[3,4-b]piridina

65 Una mezcla de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (100 mg, 0,505 mmol), yodoetano (0,045 ml, 0,555 mmol) y

carbonato de cesio (411 mg, 1,26 mmol) en DMF (2 ml) se agita a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con agua, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 5-25 % de EtOAc en n-hexano para dar 15 mg (13 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,67 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,17 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,90 (1H, s), 4,51 (2H, c, $J = 7,3$ Hz), 1,66 (3H, t, $J = 7,3$ Hz).

Producto intermedio 124: 1-(2-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 1-(3-bromopiridin-2-il)-3-(2-clorofenil)urea

Una mezcla de 1-cloro-2-isocianatobenceno (107 mg, 0,69 mmol) y 3-bromopiridin-2-amina (100 mg, 0,58 mmol) en THF (3 ml) se agita a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla se concentra para dar el compuesto del título en forma de un producto en bruto. El producto en bruto se usa en la etapa siguiente sin purificación.

MS (ESI) m/z: 326,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<Etapa 2>: 1-(2-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

Una mezcla de 1-(3-bromopiridin-2-il)-3-(2-clorofenil)urea (en bruto, 0,58 mmol, etapa 1 del producto intermedio 124), CuI (132 mg, 0,69 mmol) y 1,10-fenantrolina (125 mg, 0,69 mmol) en DMSO (1 ml) se agita a 100 °C durante 1 día. La mezcla se diluye con solución acuosa al 28 % de amoníaco. El precipitado se recoge y se lava con éter diisopropílico para dar 142 mg (rendimiento cuantitativo en 2 etapas) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

MS (ESI) m/z: 246,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 125: 1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 56 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 124 usando 1-isocianato-2-(trifluorometil)benceno en lugar de 1-cloro-2-isocianatobenceno.

MS (ESI) m/z: 280,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 126: 5-(6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida

El compuesto del título (sólido de color gris) se prepara con un 27 % de rendimiento en 4 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2, etapa 3 y etapa 4 del producto intermedio 102 usando 2-yodo-4-metoxi-1-nitrobenceno en lugar de 2-bromo-4-fluoro-1-nitrobenceno.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 10,28 (1H, s a), 8,86 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 8,84 (1H, c, $J = 5,0$ Hz), 8,20 (2H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,75-6,65 (2H, m), 3,71 (3H, s), 2,85 (3H, d, $J = 5,0$ Hz).

MS (ESI) m/z: 299,5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 127: 1-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)metil)-3-(6-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 88 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 113 usando el producto intermedio 13 en lugar del producto intermedio 12. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 8,91 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,39 (1H, dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz), 8,03 (2H, s a), 7,82 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,20-7,15 (2H, m), 7,11-7,06 (1H, m), 3,74 (2H, d, $J = 6,9$ Hz), 2,91 (1H, s a), 2,70 (3H, s), 1,94-1,92 (2H, m), 1,76-1,73 (3H, m), 1,29-1,12 (4H, m).

MS (ESI) m/z: 337,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 128: 1-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)metil)-3-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 113 usando 1-(piridin-4-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en lugar del producto intermedio 12.

Producto intermedio 129: 1-(((1r,4r)-4-aminociclohexil)metil)-3-(piridin-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 113 usando 1-(piridin-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona en lugar del producto

intermedio 12.

MS (ESI) m/z: 337,2 (M+H)⁺.

5 Producto intermedio 130: 1-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)metil)-3-(piridin-3-ilmetil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-ona

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 113 usando 1-(piridin-3-ilmetil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-ona en lugar del producto intermedio 12.

10 MS (ESI) m/z: 337,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 131: 1-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)metil)-3-(2-oxo-2-feniletíl)-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-ona

15 El compuesto del título (sólido de color blanco) se prepara con un 46 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 113 usando 1-(2-oxo-2-feniletíl)-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-ona en lugar del producto intermedio 12.

20 Producto intermedio 132: 5-cloro-N-((1*r*,4*r*)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida

El compuesto del título (sólido) se prepara con un 61 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del ejemplo 9 usando el mesilato 3 en lugar del mesilato 1.

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) delta 10,76 (1*H*, s), 8,79 (1*H*, d, *J* = 1,8 Hz), 8,51 (1*H*, d, *J* = 7,8 Hz), 8,16 (1*H*, d, *J* = 2,3 Hz), 7,12-7,03 (1*H*, m), 6,97-6,87 (3*H*, m), 3,67-3,51 (1*H*, m), 3,57 (2*H*, d, *J* = 6,9 Hz), 1,89-1,76 (2*H*, m), 1,76-1,51 (3*H*, m), 1,20-1,00 (4*H*, m).

30 MS (ESI) m/z: 453,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 133: 5-bromo-2-etil-3-metil-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina

35 A una solución de 5-bromo-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (100 mg, 0,472 mmol) en THF (2 ml) se le añade solución 1,9 M de bis(trimetilsilil)amida de sodio en THF (0,37 ml, 0,707 mmol) a 0 °C y se agita durante 5 min. A esto se le añade yodoetano (0,057 ml) a 0 °C y se agita durante 30 min, después a ta durante 4 h. La reacción se interrumpe añadiendo solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla resultante se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 5-90 % de EtOAc en *n*-hexano para dar 94 mg (83 %) del compuesto del título en forma de una goma de color pardo.

40 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,63 (1*H*, d, *J* = 2,3 Hz), 8,07 (1*H*, d, *J* = 2,3 Hz), 4,42 (2*H*, c, *J* = 7,3 Hz), 2,59 (3*H*, s), 1,58 (3*H*, t, *J* = 7,3 Hz).

Producto intermedio 134:

45 1-(5-(metilamino)pirazin-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-ona

50 Una mezcla de 1-(5-cloropirazin-2-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-ona (50 mg, 0,20 mmol, etapa 1 del producto intermedio 57), clorhidrato de metanamina (68 mg, 1,01 mmol), DIEA (262 mg, 2,03 mmol) y DBU (154 mg, 1,01 mmol) en NMP (2 ml) se irradia con microondas a 220 °C durante 30 min y la mezcla se diluye con bicarbonato sódico acuoso saturado, se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) para dar 48 mg (99 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido.

55 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,57 (1*H*, d, *J* = 1,8 Hz), 7,89 (1*H*, d, *J* = 1,4 Hz), 7,44-7,41 (1*H*, m), 7,15-7,08 (3*H*, m), 4,84 (1*H*, s a), 3,07 (3*H*, d, *J* = 5,5 Hz).

MS (ESI) m/z: 256,5 (M+H)⁺.

60 Producto intermedio 135:

(*S*)-1-(6-((tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-ona

<Etapa 1>: 1-(6-fluoropiridin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-ona

65 Una mezcla de 3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (840 mg, 2,55

mmol, etapa 1 del producto intermedio 15) en HCl 4 M-dioxano (30 ml) se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentra. El residuo se suspende en éter diisopropílico y el precipitado se recoge por filtración. Este sólido se lava con éter diisopropílico, se seca al vacío para dar 350 mg (60 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) delta 11,10 (1H, s a), 8,47 (1H, dd, J = 2,7, 0,9 Hz), 8,22 (1H, ddd, J = 8,6, 6,8, 2,7 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,6, 3,2 Hz), 7,11-7,07 (2H, m), 7,06-7,02 (2H, m).

MS (ESI) m/z: 230,2 (M+H) $^+$.

10 <Etapa 2>: (S)-1-(6-((tetrahydrofuran-3-il)amino)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

Una mezcla de 1-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (35 mg, 0,15 mmol, etapa 1 del producto intermedio 135), clorhidrato de (S)-tetrahydrofuran-3-amina (189 mg, 1,53 mmol), DIEA (197 mg, 1,53 mmol) y DBU (116 mg, 0,76 mmol) en 2-propanol (1 ml) se agita a 120 °C durante una noche. La mezcla se diluye con H₂O, se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de amina eluyendo con 50-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 22 mg (48 % de rendimiento) del compuesto del título.

20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,93 (1H, s a), 8,28 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 7,14-7,06 (3H, m), 6,97 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,56 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,91 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,53-4,49 (1H, m), 4,06-4,00 (2H, m), 3,91 (1H, td, J = 8,7, 5,5 Hz), 3,79 (1H, dd, J = 9,1, 2,7 Hz), 2,42-2,33 (1H, m), 1,97-1,94 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 297,4 (M+H) $^+$.

25 Producto intermedio 136:

(R)-1-(6-((tetrahydrofuran-3-il)amino)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

30 El compuesto del título se prepara con un 50 % de rendimiento (23 mg) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 135 usando clorhidrato de (R)-tetrahydrofuran-3-amina (189 mg, 1,53 mmol) en lugar de clorhidrato de (S)-tetrahydrofuran-3-amina.

35 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,21 (1H, s a), 8,28 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,14-7,06 (3H, m), 6,97 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,56 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,93 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,55-4,46 (1H, m), 4,05-4,01 (2H, m), 3,91 (1H, td, J = 8,2, 5,5 Hz), 3,79 (1H, dd, J = 9,1, 2,7 Hz), 2,42-2,33 (1H, m), 1,97-1,94 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 297,4 (M+H) $^+$.

40 Producto intermedio 137:

3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)isonicotinonitrilo

45 Una mezcla de 1 H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (50 mg, 0,37 mmol), 3-fluoroisonicotinonitrilo (46 mg, 0,37 mmol), y Cs₂CO₃ (364 mg, 1,12 mmol) en DMSO (1 ml) se agita a ta durante 1 día. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-70 % de EtOAc en n-hexano para dar 24 mg (27 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

50 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) delta 11,44 (1H, s a), 9,04 (1H, s), 8,95 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,16 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,14 (2H, d, J = 4,1 Hz), 7,09-7,01 (1H, m), 6,98 (1H, d, J = 7,8 Hz).

MS (ESI) m/z: 237,4 (M+H) $^+$.

55 Producto intermedio 138:

2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)nicotinonitrilo

60 El compuesto del título se prepara con un 36 % de rendimiento (32 mg, sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la del producto intermedio 137 usando 2-cloronicotinonitrilo (52 mg, 0,37 mmol) en lugar de 3-fluoroisonicotinonitrilo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) delta 11,40 (1H, s a), 8,92 (1H, dd, J = 5,0, 1,8 Hz), 8,60 (1H, dd, J = 7,7, 1,8 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 7,7, 5,0 Hz), 7,20-7,10 (3H, m), 7,08-7,02 (1H, m).

65

MS (ESI) m/z: 237,4 (M+H)⁺.

Producto intermedio 139:

1-(tiazol-4-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con rendimiento cuantitativo en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 1 usando 4-(clorometil)tiazol en lugar de 4-(yodometil)tetrahidro-2H-pirano.

MS (ESI) m/z: 232,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 140:

1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: N¹-(2-nitrofenil)-2-(trifluorometil)piridin-3-amina

El compuesto del título se prepara con un 95 % de rendimiento (200 mg, sólido de color amarillo) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 101 usando 1-bromo-2-nitrobenceno (150 mg, 0,74 mmol) y 2-(trifluorometil)piridin-3-amina (120 mg, 0,74 mmol) en lugar de 2-bromo-1-metil-3-nitrobenceno y 5-aminopicolinato de metilo.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,58 (1H, s a), 8,52 (1H, d, J = 4,6 Hz), 8,26 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 8,2, 4,6 Hz), 7,46 (1H, td, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,7, 0,9 Hz), 6,97 (1H, ddd, J = 8,7, 8,2, 1,4 Hz).

MS (ESI) m/z: 284,2 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: N¹-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)bencen-1,2-diamina

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (181 mg, sólido de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 88 usando N-(2-nitrofenil)-2-(trifluorometil)piridin-3-amina (200 mg, 0,71 mmol, etapa 1 del producto intermedio 140) en lugar de N-(2-nitrofenil)croman-3-amina.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,09 (1H, d, J = 4,1 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 8,2, 4,1 Hz), 7,15 (1H, td, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 6,8, 1,4 Hz), 6,78 (1H, td, J = 7,8, 1,4 Hz), 5,82 (1H, s a), 3,80 (2H, s a). MS (ESI) m/z: 254,1 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 1-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

A una solución de N¹-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)bencen-1,2-diamina (100 mg, 0,40 mmol) en THF se le añade CDI (192 mg, 1,19 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante una noche. La mezcla se diluye con solución acuosa 2 M de hidróxido sódico, se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 89 mg (81 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,37 (1H, s a), 8,90 (1H, d, J = 4,5 Hz), 7,90 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 7,8, 4,5 Hz), 7,14 (2H, d, J = 4,1 Hz), 7,08-7,01 (1H, m), 6,62 (1H, d, J = 7,87 Hz).

MS (ESI) m/z: 280,0 (M+H)⁺.

Producto intermedio 141:

ácido 5-cloro-2-(2-metoxietil)nicotínico

<Etapa 1>: 2-bromo-5-cloronicotinato de bencilo

Una mezcla de ácido 2,5-dicloronicotínico (500 mg, 2,60 mmol), (bromometil)benceno (534 mg, 3,13 mmol) y K₂CO₃ (1,08 g, 7,81 mmol) en MeCN (10 ml) se agita a ta durante 1 día. La mezcla se concentra. El residuo se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-5 % de EtOAc en n-hexano para dar 409 mg (48 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,44 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,49-7,45 (2H, m), 7,45-7,36 (3H, m), 5,39 (2H, s).

MS (ESI) m/z: 328,25 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 5-cloro-2-(2-metoxietil)nicotinato de bencilo

Una mezcla de 2-bromo-5-cloronicotinato de bencilo (100 mg, 0,31 mmol, etapa 1 del producto intermedio 141), 1-bromo-2-metoxietano (213 mg, 1,53 mmol), complejo de cloruro de níquel (II) etilenglicol dimetil éter (7 mg, 0,031 mmol), Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆ (3 mg, 0,0031 mmol), 4,4'-di-*terc*-butil-2,2'-bipiridina (8 mg, 0,031 mmol), tris(trimetilsilil)silano (228 mg, 0,92 mmol) y 2,6-lutidina (66 mg, 0,61 mmol) en DME (4 ml) se agita con irradiación LED azul durante 1 día. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-10 % de EtOAc en n-hexano para dar 46 mg (49 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo claro.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,61 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,48-7,35 (5H, m), 5,36 (2H, s), 3,73 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,46 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,29 (3H, s). MS (ESI) m/z: 306,4 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: ácido 5-cloro-2-(2-metoxietil)nicotínico

El compuesto del título se prepara con un 71 % de rendimiento (23 mg, goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 4 del producto intermedio 2 usando 5-cloro-2-(2-metoxietil)nicotinato de bencilo (46 mg, 0,15 mmol, etapa 2 del producto intermedio 141) en lugar de 3-((3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo.

MS (ESI) m/z: 216,4 (M+H)⁺.

Producto intermedio 142:

ácido 5-cloro-2-ciclobutilnicotínico

El compuesto del título (goma de color amarillo claro) se prepara con un 35 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 141 usando bromociclobutano en lugar de 1-bromo-2-metoxietano.

MS (ESI) m/z: 212,4 (M+H)⁺.

Producto intermedio 143:

ácido 5-cloro-2-(metoximetil)nicotínico

<Etapa 1>: ácido 5-cloro-2-(hidroximetil)nicotínico

Una mezcla de 3-clorofuro[3,4-*b*]piridin-5(7*H*)-ona (100 mg, 0,59 mmol, etapa 1 del producto intermedio 143) y solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (0,60 ml, 1,20 mmol) en MeOH (3 ml) se agita a 60 °C durante 1 h. La mezcla se concentra, se diluyó con ácido clorhídrico 2 M (0,60 ml, 1,20 mmol) y agua para proporcionar un sólido de color amarillo claro. El precipitado se recoge por filtración, se lava con agua y se seca al vacío a 50 °C para dar 51 mg (46 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) delta 8,50 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,3 Hz), 4,81 (2H, s).

MS (ESI) m/z: 188,0 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: ácido 5-cloro-2-(metoximetil)nicotínico

A una solución de ácido 5-cloro-2-(hidroximetil)nicotínico (30 mg, 0,16 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añade hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 18 mg, 0,40 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 min. Después, a la mezcla se le añade yodometano (0,025 ml, 0,40 mmol) y se agita durante 3 días. La mezcla se diluye con cloruro de amonio acuoso saturado, se extrae con EtOAc, se concentra. Al residuo en THF (1 ml) y metanol (1 ml) se le añade solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (0,16 ml, 0,32 mmol). La mezcla se agita a 60 °C durante 1 h. La mezcla se neutraliza con ácido clorhídrico 2 M, se concentra. El residuo se diluye con agua, se extrae con EtOAc, se concentra, se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) PE-AX, 1 g/6 ml, Biotage) para dar 30 mg (93 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

MS (ESI) m/z: 202,4 (M+H)⁺.

Producto intermedio 144:

1-(4,6-dimetilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 4,6-dimetil-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina

- 5 El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (301 mg, goma de color naranja) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 101 usando 4,6-dimetilpiridin-3-amina (151 mg, 1,24 mmol) y 1-bromo-2-nitrobenceno (300 mg, 1,49 mmol) en lugar de 5-aminopicolinato de metilo y 2-bromo-1-metil-3-nitrobenceno.

10 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 9,20 (1H, s a), 8,39 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,7, 7,3 Hz), 7,14 (1H, s), 6,78 (1H, dd, J = 8,7, 7,3 Hz), 6,68 (1H, d, J = 8,7 Hz), 2,57 (3H, s), 2,32 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 244,5 (M+H) $^+$.

<Etapa 2>: N ^{1} -(4,6-dimetilpiridin-3-il)bencen-1,2-diamina

- 15 El compuesto del título se prepara con un 95 % de rendimiento (252 mg, goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 88 usando 4,6-dimetil-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina (306 mg, 1,24 mmol, etapa 1 del producto intermedio 144) en lugar de N-(2-nitrofenil)croman-3-amina.

20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 7,93 (1H, s), 6,99-6,92 (1H, m), 6,96 (1H, s), 6,86-6,79 (2H, m), 6,73 (1H, ddd, J = 7,8, 7,3, 1,8 Hz), 4,87 (1H, s a), 3,70 (2H, s a), 2,46 (3H, s), 2,20 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 214,4 (M+H) $^+$.

25 <Etapa 3>: 5-(6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo

- A una mezcla de N ^{1} -(4,6-dimetilpiridin-3-il)bencen-1,2-diamina (252 mg, 1,18 mmol, etapa 2 del producto intermedio 144), piridina (0,48 ml, 5,91 mmol) en THF (2 ml) se le añade trifosgeno (438 mg, 1,48 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita a ta durante 1 h. La mezcla se inactiva con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 246 mg (87 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

35 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 11,17 (1H, s a), 8,36 (1H, s), 7,37 (1H, s), 7,10-7,02 (2H, m), 6,97 (1H, dd, J = 7,8, 1,8 Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 2,52 (3H, s), 2,07 (3H, s). MS (ESI) m/z: 240,5 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 145:

1-(2,3-dimetilpiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

- 40 El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 44 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 144 usando 2,3-dimetilpiridin-4-amina (243 mg, 1,24 mmol) en lugar de 4,6-dimetilpiridin-3-amina.

45 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 11,21 (1H, s a), 8,43 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,26 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,13-7,04 (2H, m), 6,98 (1H, dd, J = 6,8, 1,8 Hz), 6,68 (1H, d, J = 7,8 Hz), 2,56 (3H, s), 2,03 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 240,5 (M+H) $^+$.

50 Producto intermedio 146:

1-(6-(metilamino)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

- 55 El compuesto del título se prepara con un 80 % de rendimiento (21 mg) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 135 (25 mg, 0,11 mmol) usando metanamina 2 M en metanol (0,55 ml, 1,09 mmol) en lugar de clorhidrato de (S)-tetrahidrofuran-3-amina.

MS (ESI) m/z: 241,4 (M+H) $^+$.

60 Producto intermedio 147:

1-(3-cloropiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 2-((3-cloropiridin-4-il)amino)benzoato de etilo

- 65 El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (goma de color naranja) de una manera similar a la de

la etapa 1 del producto intermedio 101 usando 3-cloropiridin-4-amina y 2-yodobenzoato de etilo en lugar de 5-aminopicolinato de metilo y 2-bromo-1-metil-3-nitrobenzoato.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 9,89 (1H, s a), 8,48 (1H, s), 8,24 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,08 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,59-7,48 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,06 (1H, ddd, J = 8,2, 6,9, 1,4 Hz), 4,41 (2H, c, J = 7,3 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,3 Hz).

MS (ESI) m/z: 277,5 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: ácido 2-((3-cloropiridin-4-il)amino)benzoico

El compuesto del título rinde cuantitativamente (sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 4 del producto intermedio 2 usando 2-((3-cloropiridin-4-il)amino)benzoato de etilo (etapa 1 del producto intermedio 147) en lugar de 3-((3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo.

MS (ESI) m/z: 249,5 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 1-(3-cloropiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 31 % de rendimiento (sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 98 usando ácido 2-((3-cloropiridin-4-il)amino)benzoico (etapa 2 del producto intermedio 147) en lugar de ácido 2-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino)nicotínico.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 9,40-9,18 (1H, m), 8,69 (1H, s), 8,71 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,51 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,16 (2H, d, J = 4,1 Hz), 7,12-7,06 (1H, m), 6,77 (1H, d, J = 7,8 Hz).

MS (ESI) m/z: 246,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 148:

1-(2,5-dimetilpiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título (goma de color amarillo claro) se prepara con un 46 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 144 usando 2,5-dimetilpiridin-4-amina en lugar de 4,6-dimetilpiridin-3-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 10,15 (1H, s a), 8,60 (1H, s), 7,20 (1H, s), 7,19-7,11 (2H, m), 7,06 (1H, td, J = 7,2, 1,4 Hz), 6,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 2,62 (3H, s), 2,22 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 240,4 (M+H)⁺.

Producto intermedio 149:

1-(quinolin-8-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 25 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 144 usando quinolin-8-amina en lugar de 4,6-dimetilpiridin-3-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 11,08 (1H, s a), 8,82 (1H, dd, J = 4,1, 1,8 Hz), 8,53 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 8,18 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 7,3, 1,4 Hz), 7,80 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8,2, 4,1 Hz), 7,09 (1H, d, 7,8 Hz), 7,02 (1H, td, J = 7,8, 0,9 Hz), 6,87 (1H, td, J = 7,8, 0,9 Hz), 6,40 (1H, d, J = 7,8 Hz).

MS (ESI) m/z: 262,4 (M+H)⁺.

Producto intermedio 150:

1-(isoquinolin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 25 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 144 usando isoquinolin-4-amina en lugar de 4,6-dimetilpiridin-3-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 11,33 (1H, s a), 9,51 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,33 (1H, dd, J = 5,9, 2,7 Hz), 7,85-7,76 (2H, m), 7,52 (1H, dd, J = 6,9, 2,7 Hz), 7,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,93 (1H, td, J = 7,8, 1,4 Hz), 6,94 (1H, td, J =

7,8, 1,4 Hz), 6,57 (1H, d, J = 7,8 Hz). MS (ESI) m/z: 262,4 (M+H)⁺.

Producto intermedio 151:

5 N,4-dimetil-5-(7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida

<Etapa 1>: 4-metil-5-((2-metil-6-nitrofenil)amino)picolinato de metilo

10 El compuesto del título se prepara con un 34 % de rendimiento (61 mg, goma de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 101 usando 5-amino-4-metilpicolinato de metilo (100 mg, 0,602 mmol) en lugar de 5-aminopicolinato de metilo.

MS (ESI) m/z: 302,4 (M+H)⁺.

15 <Etapa 2>: 5-((2-amino-6-metilfenil)amino)-4-metilpicolinato de metilo

Una mezcla de 4-metil-5-((2-metil-6-nitrofenil)amino)picolinato de metilo (61 mg, 0,20 mmol, etapa 1 del producto intermedio 151), cloruro de estaño (II) (347 mg, 1,83 mmol) en MeOH (1 ml) se agita durante 1 h a ta. La mezcla se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminofuncional eluyendo con MeOH al 100 % para dar 60 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

MS (ESI) m/z: 272,5 (M+H)⁺.

25 <Etapa 3>: 4-metil-5-(7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo

El compuesto del título se prepara con un 59 % de rendimiento (39 mg, sólido de color amarillo) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 105 usando 5-((2-amino-6-metilfenil)amino)-4-metilpicolinato de metilo (60 mg, 0,22 mmol, etapa 2 del producto intermedio 151) en lugar de 5-((2-aminofenil)amino)-4-metilpicolinato de metilo.

30 MS (ESI) m/z: 298,4 (M+H)⁺.

<Etapa 4>: N,4-dimetil-5-(7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida

35 El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (43 mg, sólido de color pardo) de una manera similar a la del producto intermedio 87 usando 4-metil-5-(7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo (39 mg, 0,13 mmol, etapa 3 del producto intermedio 151) en lugar de 5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo.

MS (ESI) m/z: 297,4 (M+H)⁺.

40

Producto intermedio 152:

2-(oxetan-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol

45 <Etapa 1>: 5-bromo-2-(oxetan-3-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol y 5-bromo-1-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol

Una mezcla de 5-bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (100 mg, 0,505 mmol), 3-yodooxetano (111 mg, 0,606 mmol), carbonato de cesio (247 mg, 0,757 mmol) en DMF (1 ml) se agita durante una noche a 100 °C. La mezcla se añade con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrae con DCM y se concentra. La mezcla se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 4-66 % de EtOAc en n-hexano para dar 22 mg (17 % de rendimiento, más polar) de 5-bromo-2-(oxetan-3-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol en forma de un sólido de color amarillo claro y 61 mg (48 % de rendimiento, menos polar) de 5-bromo-1-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol en forma de una goma incolora.

55 5-bromo-2-(oxetan-3-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,32-8,25 (1H, m), 7,74 (1H, dd, J = 8,9, 1,0 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 8,9, 1,6 Hz), 6,11-5,99 (1H, m), 5,33-5,22 (4H, m).

MS (ESI) m/z: 254,3 (M+H)⁺.

60 5-bromo-1-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,11-8,05 (1H, m), 7,78 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,54-7,46 (1H, m), 6,10-5,95 (1H, m), 5,31 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,19 (2H, t, J = 7,0 Hz).

<Etapa 2>: 2-(oxetan-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol

65 A una mezcla de 5-bromo-2-(oxetan-3-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol (21 mg, 0,083 mmol, etapa 1 del producto intermedio 152), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (25 mg, 0,099 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (7 mg,

0,00827 mmol) y acetato potásico (24 mg, 0,248 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se agita a 80 °C durante 1 h. La mezcla se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-50 % de EtOAc en n-hexano para dar 17 mg (65 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

5

MS (ESI) m/z: 302,4 (M+H)⁺.

Producto intermedio 153:

10 1-(oxetan-3-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol El compuesto del título se prepara con un 69 % de rendimiento (36 mg, sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 152 usando 5-bromo-1-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (44 mg, 0,173 mmol, etapa 1 del producto intermedio 152) en lugar de 5-bromo-2-(oxetan-3-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol.

15 MS (ESI) m/z: 302,4 (M+H)⁺.

Producto intermedio 154:

1-(isoquinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

20

El compuesto del título se prepara con un 80 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 140 usando isoquinolin-5-amina en lugar de 2-(trifluorometil)piridin-3-amina.

MS (ESI) m/z: 262,4 (M+H)⁺.

25

Producto intermedio 155:

1-(quinolin-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

30 El compuesto del título se prepara con un 84 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 140 usando quinolin-6-amina en lugar de 2-(trifluorometil)piridin-3-amina.

MS (ESI) m/z: 262,3 (M+H)⁺.

35 Producto intermedio 156:

1-(quinolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

40 El compuesto del título se prepara con un 82 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 140 usando quinolin-5-amina en lugar de 2-(trifluorometil)piridin-3-amina.

MS (ESI) m/z: 262,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 157:

45

1-(quinolin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 140 usando quinolin-3-amina en lugar de 2-(trifluorometil)piridin-3-amina.

50

MS (ESI) m/z: 262,4 (M+H)⁺.

Producto intermedio 158:

55 1-(1-metil-1H-indazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 140 usando 1-metil-1H-indazol-4-amina en lugar de 2-(trifluorometil)piridin-3-amina.

60

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 7,56 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 8,7, 7,3 Hz), 7,23 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,08 (1H, td, J = 7,8, 0,9 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 7,8, 0,9 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 7,8, 1,8 Hz), 6,78 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,09 (3H, s). No se observa una señal debida a NH.

65

MS (ESI) m/z: 265,4 (M+H)⁺.

Producto intermedio 159:

ácido 5-cloro-2-(2,2-difluoroetil)nicotínico

- 5 El compuesto del título (goma de color amarillo claro) se prepara con un 47 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 141 usando 1,1-difluoro-2-yodoetano en lugar de 1-bromo-2-metoxietano.

MS (ESI) m/z: 222,3 (M+H)⁺.

10

Producto intermedio 160:

1-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

- 15 El compuesto del título (sólido de color pardo claro) se prepara con un 36 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 144 usando imidazo[1,2-a]piridin-5-amina en lugar de 4,6-dimetilpiridin-3-amina.

MS (ESI) m/z: 251,3 (M+H)⁺.

20

Producto intermedio 161:

1-(quinolin-6-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

- 25 El compuesto del título se prepara con un 63 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 112 usando 3-bromo-2-nitropiridina y quinolin-6-amina en lugar de 4-(piridin-4-iloxi)anilina y 1-bromo-2-nitrobenceno.

- 30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 11,97 (1H, s a), 8,97 (1H, dd, J = 4,1, 1,8 Hz), 8,48 (1H, dd, J = 8,7, 1,4 Hz), 8,22 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,18 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 5,0, 1,4 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 7,8, 5,0 Hz).

MS (ESI) m/z: 263,3 (M+H)⁺.

35

Producto intermedio 162:

1-(quinolin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

- 40 El compuesto del título se prepara con un 63 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 112 usando 3-bromo-2-nitropiridina y quinolin-3-amina en lugar de 4-(piridin-4-iloxi)anilina y 1-bromo-2-nitrobenceno.

- 45 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 12,00 (1H, s a), 9,12 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,10 (2H, t, J = 6,8 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 5,5, 1,4 Hz), 7,85 (1H, ddd, J = 8,3, 6,8, 1,4 Hz), 7,71 (1H, ddd, J = 8,3, 7,8, 0,9 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,3, 1,4 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 8,3, 5,5 Hz).

MS (ESI) m/z: 263,3 (M+H)⁺.

50

Producto intermedio 163:

3-(quinolin-6-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

- 55 El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 99 usando quinolin-6-amina en lugar de 4-metoxianilina.

- RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 9,26 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,71 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,10 (1H, dd, J = 5,1, 1,4 Hz), 8,08 (1H, d, J = 4,1 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 5,1, 1,4 Hz), 7,82 (1H, ddd, J = 8,2, 6,9, 1,4 Hz), 7,68 (1H, ddd, J = 8,2, 7,3, 1,4 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 7,3, 1,4 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 7,3, 5,5 Hz). No se observa una señal debida a NH.

- 60 MS (ESI) m/z: 263,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 164:

1-(2-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona

65

El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 48 % de rendimiento en 2 etapas de una

manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 98 usando 2-cloroanilina y ácido 4-cloronicotínico en lugar de 2,3-dihidro-1H-inden-5-amina y ácido 2-cloronicotínico.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 9,33 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,31 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 7,69-7,62 (1H, m), 7,55-7,50 (3H, m), 6,71 (1H, dd, $J = 5,5, 0,9$ Hz).

MS (ESI) m/z: 246,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 165:

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 86 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del ejemplo 9 usando el mesilato 4 en lugar del mesilato 1.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 10,81 (1H, s), 8,82 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,63 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,14 (1H, s), 7,30-6,90 (4H, m), 3,75-3,61 (3H, m), 1,95-1,85 (2H, m), 2,82-2,70 (1H, m), 2,70-2,60 (2H, m), 1,20-1,10 (4H, m). No se observa una señal debida a NH.

MS (ESI) m/z: 435,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 166:

1-(quinolin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 98 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 140 usando quinolin-4-amina en lugar de 2-(trifluorometil)piridin-3-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 9,10 (1H, d, $J = 4,6$ Hz), 8,19 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,86 (1H, ddd, $J = 8,2, 5,9, 1,8$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 4,6$ Hz), 7,65-7,60 (2H, m), 7,18-7,07 (2H, m), 6,96 (1H, td, $J = 7,8, 1,4$ Hz), 6,65 (1H, d, $J = 7,8$ Hz). No se observa una señal debida a NH.

MS (ESI) m/z: 262,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 167:

1-(isoquinolin-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 20 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 140 usando isoquinolin-6-amina en lugar de 2-(trifluorometil)piridin-3-amina.

MS (ESI) m/z: 262,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 168:

1-(4-(hidroximetil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título (sólido de color blanquecino) se prepara con un 13 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 4 usando ácido (4-(hidroximetil)fenil)borónico en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico.

MS (ESI) m/z: 241,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 169:

3-(p-tolil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 78 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 98 usando p-toluidina en lugar de 2,3-dihidro-1H-inden-5-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 11,35 (1H, s), 7,92 (1H, dd, $J = 5,0, 1,4$ Hz), 7,52 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,39 (1H, dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz), 7,33 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,08 (1H, dd, $J = 7,8, 5,0$ Hz), 2,38 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 226,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 170:

1-(1,8-naftiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

5 <Etapa 1>: N-(2-nitrofenil)-1,8-naftiridin-3-amina

El compuesto del título se prepara con un 8 % de rendimiento (20 mg) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 112 usando 1,8-naftiridin-3-amina (144 mg, 0,99 mmol) en lugar de 4-(piridin-4-iloxi)anilina.

10 MS (ESI) m/z: 267,3 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: N¹-(1,8-naftiridin-3-il)bencen-1,2-diamina

15 El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (44 mg) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 88 usando metil N-(2-nitrofenil)-1,8-naftiridin-3-amina (20 mg, 0,075 mmol, etapa 1 del producto intermedio 170) en lugar de N-(2-nitrofenil)croman-3-amina.

MS (ESI) m/z: 237,3 (M+H)⁺.

20 <Etapa 3>: 4-metil-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo

25 A una solución de N¹-(1,8-naftiridin-3-il)bencen-1,2-diamina (50 mg, 0,21 mmol) en THF (2 ml) se le añade di(1H-1,2,4-triazol-1-il)metanona (104 mg, 0,64 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante una noche. A la mezcla se le añade bicarbonato sódico acuoso saturado, se extrae con EtOAc, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50-90 % de EtOAc en n-hexano para dar 20 mg (36 % de rendimiento) del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 266,3 (M+H)⁺.

30 Producto intermedio 171:

1-(quinazolin-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

35 El compuesto del título se prepara con un 17 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 170 usando quinazolin-6-amina en lugar de 1,8-naftiridin-3-amina.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 9,28 (1H, d, J = 2,8 Hz), 9,12 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,71 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,57 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,11 (2H, d, J = 4,1 Hz), 7,07-7,02 (1H, m). No se observa una señal debida a NH. MS (ESI) m/z: 263,3 (M+H)⁺.

40

Producto intermedio 172:

1-(quinolin-7-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

45 El compuesto del título se prepara con un 87 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 140 usando quinolin-7-amina en lugar de 2-(trifluorometil)piridin-3-amina.

50 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 9,73 (1H, s a), 8,89 (1H, dd, J = 4,6, 1,4 Hz), 8,32 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,25 (1H, dd, J = 8,2, 0,9 Hz), 8,01 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,2, 4,1 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 7,3, 1,4 Hz), 7,18-7,06 (3H, m). MS (ESI) m/z: 262,0 (M+H)⁺.

Producto intermedio 173:

1-(isoquinolin-7-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

55

El compuesto del título se prepara con un 30 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 140 usando isoquinolin-7-amina en lugar de 2-(trifluorometil)piridin-3-amina.

60 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 9,40 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,32 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 8,7, 1,8 Hz), 7,90 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,14 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,12-7,08 (2H, m), 7,05-7,00 (1H, m). No se observa una señal debida a NH.

MS (ESI) m/z: 262,0 (M+H)⁺.

65 Producto intermedio 174:

3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con rendimiento cuantitativo en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 99 usando 4-fluoro-3-metoxianilina en lugar de 4-metoxianilina.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) delta 11,40 (1H, s a), 7,94 (1H, dd, J = 5,5, 1,4 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 7,7, 2,3 Hz), 7,42-7,33 (2H, m), 7,26-7,18 (1H, m), 7,09 (1H, dd, J = 7,7, 5,5 Hz), 3,84 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 260,3 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 175:

3-(4-acetilfenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 83 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 99 usando 1-(4-aminofenil)etanona en lugar de 4-metoxianilina.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) delta 11,53 (1H, s a), 8,12 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 5,0, 1,4 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 7,8, 5,0 Hz), 2,63 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 254,2 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 176:

3-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 8 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 98 usando 3-(ciclopentiloxi)-4-metoxianilina en lugar de 2,3-dihidro-1H-inden-5-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) delta 11,30 (1H, s), 7,92 (1H, dd, J = 5,5, 1,4 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,19 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 7,8, 2,7 Hz), 7,09-7,04 (2H, m), 4,75 (1H, s a), 3,80 (3H, s), 2,92-2,80 (2H, m), 2,80-2,68 (4H, m), 2,62-2,52 (2H, m). MS (ESI) m/z: 326,3 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 177:

3-(4-etoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 16 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 98 usando 4-etoxianilina en lugar de 2,3-dihidro-1H-inden-5-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) delta 11,30 (1H, s a), 7,91 (1H, dd, J = 5,5, 1,4 Hz), 7,50 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 7,3, 1,4 Hz), 7,10-7,03 (3H, m), 4,08 (2H, c, J = 6,9 Hz), 1,36 (3H, t, J = 6,9 Hz).

MS (ESI) m/z: 256,3 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 178:

ácido 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

<Etapa 1>: 1-metil-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

El compuesto del título (sólido de color negro) se prepara con un 26 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 179 usando 6-amino-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (336 mg, 1,54 mmol) en lugar de quinoxalin-6-amina.

MS (ESI) m/z: 336,4 (M+H) $^+$.

<Etapa 2>: ácido 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

El compuesto del título (sólido de color blanquecino) se prepara con rendimiento cuantitativo en 2 etapas de una

manera similar a la de la etapa 3 y etapa 4 del producto intermedio 3 usando 1-metil-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (93 mg, 0,28 mmol, etapa 1 del producto intermedio 178) en lugar de 2-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) delta 8,53 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,40 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,82 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,75 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 9,1, 1,8 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,31 (1H, s), 7,13 (1H, td, J = 7,8, 0,9 Hz), 7,04 (1H, td, J = 7,8, 0,9 Hz), 6,94 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,09 (3H, s), 3,79 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,71 (1H, s a), 2,47 (3H, s), 1,95-1,73 (5H, m), 1,28-1,17 (4H, m).

10 MS (ESI) m/z: 572,0 (M+H)⁺.

Producto intermedio 179:

1-(quinoxalin-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

15 <Etapa 1>: N-(2-nitrofenil)quinoxalin-6-amina

El compuesto del título se prepara con un 93 % de rendimiento (244 mg, sólido de color rojo) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 101 usando 1-bromo-2-nitrobenceno (200 mg, 0,99 mmol) y quinoxalin-6-amina (144 mg, 0,99 mmol) en lugar de 2-bromo-1-metil-3-nitrobenceno y 5-aminopicolinato de metilo.

20 MS (ESI) m/z: 267,4 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: N¹-(quinoxalin-6-il)bencen-1,2-diamina

25 El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (230 mg, sólido de color negro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 88 usando N-(2-nitrofenil)quinoxalin-6-amina (244 mg, 0,92 mmol, etapa 1 del producto intermedio 179) en lugar de N-(2-nitrofenil)croman-3-amina. MS (ESI) m/z: 239,3 (M+H)⁺.

30 <Etapa 3>: 1-(quinoxalin-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (255 mg, sólido de color blanquecino) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 20 usando N¹-(quinoxalin-6-il)bencen-1,2-diamina (230 mg, 0,97 mmol, etapa 2 del producto intermedio 179) en lugar de N¹-(2,4-difluorofenil)bencen-1,2-diamina.

35 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) delta 11,34 (1H, s a), 9,03 (1H, d, J = 4,1 Hz), 9,02 (1H, d, J = 4,1 Hz), 8,28 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,11 (1H, dd, J = 9,1, 2,3 Hz), 7,22 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,15-7,12 (2H, m), 7,09-7,04 (1H, m).

40 MS (ESI) m/z: 263,0 (M+H)⁺.

Producto intermedio 180: ácido 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolínico

45 El compuesto del título se prepara con un 90 % de rendimiento (sólido) de una manera similar a la de la etapa 4 del producto intermedio 36 usando el mesilato 3 en lugar del mesilato 1.

50 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) delta 8,98 (1H, a), 8,87 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,58 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,30-8,18 (3H, m), 7,39 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,31-7,17 (2H, m), 7,12 (1H, t, J = 7,5 Hz), 3,80 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,75-3,60 (1H, a), 2,00-1,60 (5H, m), 1,33-1,05 (4H, m).

MS (ESI) m/z: 573,9 (M+H)⁺.

Producto intermedio 181:

55 3-(2,4-diclorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 11 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 98 usando 2,4-dicloroanilina en lugar de 2,3-dihidro-1H-inden-5-amina.

60 MS (ESI) m/z: 280,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 182:

65 1-(imidazo[1,5-a]piridin-7-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (138 mg, sólido de color verde) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 95 usando 7-bromoimidazo[1,5-a]piridina (98 mg, 0,50 mmol) en lugar de 5-bromo-2,3-dimetil-2H-indazol.

5 MS (ESI) m/z: 251,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 183:

10 1-(6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

A una mezcla de 1-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (60 mg, 0,26 mmol, etapa 1 del producto intermedio 135), 2-metoxietanol (60 mg, 0,79 mmol) en DMF (2 ml) se le añade *tert*-butóxido de potasio (88 mg, 0,79 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a 80 °C durante una noche. La mezcla se diluye con H₂O, se extrae con EtOAc, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40-100 % de EtOAc en *n*-hexano para dar 37 mg (50 % de rendimiento) del compuesto del título. MS (ESI) m/z: 286,0 (M+H)⁺.

Producto intermedio 184:

20 1-(2-metil-2H-indazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 80 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 140 usando 2-metil-2H-indazol-4-amina (109 mg, 0,74 mmol) en lugar de 2-(trifluorometil)piridin-3-amina.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 8,13 (1H, s), 7,67 (1H, dd, J = 8,7, 0,9 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,7, 7,3 Hz), 7,12 (1H, 1H, d, J = 7,6 Hz), 7,09-7,02 (2H, m), 6,95 (1H, ddd, J = 8,7, 7,3, 1,4 Hz), 6,77 (1H, d, J = 7,6 Hz), 4,12 (3H, s). No se observa una señal debida a NH.

30 MS (ESI) m/z: 265,4 (M+H)⁺.

Producto intermedio 185:

35 1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 80 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 179 usando 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-amina en lugar de quinoxalin-6-amina.

40 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,23 (1H, s a), 8,48 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,47 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,16-7,04 (3H, m), 6,96 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,60 (1H, d, J = 3,7 Hz), 5,73 (2H, s), 3,60 (2H, t, J = 8,2 Hz), 0,95 (2H, t, J = 8,2 Hz), -0,03 (9H, s).

45 MS (ESI) m/z: 381,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 186:

50 1-(3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 85 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 179 usando 3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-amina en lugar de quinoxalin-6-amina.

55 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,63 (1H, s a), 8,44 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,23 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,17-7,04 (3H, m), 6,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,67 (2H, s), 3,57 (2H, t, J = 8,2 Hz), 2,33 (3H, d, J = 0,9 Hz), 0,95 (2H, t, J = 8,2 Hz), 0,03 (9H, s).

MS (ESI) m/z: 395,3 (M+H)⁺.

60 Producto intermedio 187:

3-(3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

65 <Etapa 1>: 3-metil-N-(3-nitropiridin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-amina

El compuesto del título se prepara con un 68 % de rendimiento (175 mg) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 101 usando 3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-amina (190 mg, 1,11 mmol, etapa 2 del producto intermedio 229) y 2-bromo-3-nitropiridina (132 mg, 0,65 mmol) en lugar de 2-bromo-1-metil-3-nitrobenzoceno y 5-aminopicolinato de metilo.

5

MS (ESI) m/z: 400,3 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: N²-(3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2,3-diamina

10 El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (204 mg) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 88 usando 3-metil-N-(3-nitropiridin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-amina (175 mg, 0,79 mmol, etapa 1 del producto intermedio 187) en lugar de N-(2-nitrofenil)croman-3-amina.

MS (ESI) m/z: 370,0 (M+H)⁺.

15

<Etapa 3>: 3-(3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

20 El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (188 mg) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 170 usando N²-(3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)piridin-2,3-diamina (176 mg, 0,48 mmol, etapa 2 del producto intermedio 187) en lugar de N¹-(1,8-naftiridin-3-il)benzen-1,2-diamina.

25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 10,28 (1H, s a), 8,55 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 5,0, 1,4 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,21 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 7,8, 5,0 Hz), 5,65 (2H, s), 3,56 (2H, dd, J = 8,2, 7,8 Hz), 2,34 (3H, d, J = 1,4 Hz), 0,94 (2H, dd, J = 8,2, 7,8 Hz), -0,02 (9H, s).

MS (ESI) m/z: 395,9 (M+H)⁺.

Producto intermedio 188:

30

(R)-1-(6-((tetrahydrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona El compuesto del título se prepara con un 85 % de rendimiento (55 mg) de una manera similar a la del producto intermedio 24 usando (R)-tetrahydrofuran-3-ol (38 mg, 0,44 mmol) en lugar de 2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etanol.

35 MS (ESI) m/z: 298,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 189:

40 1-(6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona El compuesto del título se prepara con un 69 % de rendimiento (45 mg) de una manera similar a la del producto intermedio 24 usando 2-metilpropan-1,2-diol (39 mg, 0,44 mmol) en lugar de 2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etanol.

MS (ESI) m/z: 300,3 (M+H)⁺.

45 Producto intermedio 190:

(S)-1-(6-((tetrahydrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona El compuesto del título se prepara con un 80 % de rendimiento (52 mg) de una manera similar a la del producto intermedio 24 usando (S)-tetrahydrofuran-3-ol (38 mg, 0,44 mmol) en lugar de 2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etanol.

50

MS (ESI) m/z: 298,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 191:

55 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

El compuesto del título se prepara con un 96 % de rendimiento (sólido) de una manera similar a la del producto intermedio 54 usando el mesilato 4 en lugar del mesilato 1.

60

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,64 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,46 (1H, d a, J = 1,6 Hz), 8,04 (1H, ddd, J = 8,8, 6,6, 2,8 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,20 (1H, td, J = 7,7, 1,1 Hz), 7,17-7,04 (4H, m), 6,86 (1H, t, J = 54,8 Hz), 6,01 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,06-3,88 (1H, m), 3,81 (2H, d, J = 7,3 Hz), 2,15 (2H, d, J = 9,6 Hz), 2,04-1,81 (3H, m), 1,41-1,11 (4H, m).

65 MS (ESI) m/z: 529,9 (M+H)⁺.

Producto intermedio 192:

5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

<Etapa 1>: 6-fluoro-4-metil-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina

Una mezcla de 1-fluoro-2-nitrobenceno (100 mg, 0,505 mmol), 6-fluoro-4-metilpiridin-3-amina (111 mg, 0,606 mmol), t-butoxido de potasio (247 mg, 0,757 mmol) en THF (1 ml) se agita durante 1 h a ta. La mezcla se añade con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío para dar 390 mg del compuesto del título en forma de un producto en bruto. El compuesto se usa para la reacción siguiente sin más purificación.

MS (ESI) m/z: 248,3 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: N¹-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)bencen-1,2-diamina

El compuesto del título se prepara con un 82 % de rendimiento (256 mg, sólido de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 151 usando 6-fluoro-4-metil-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina (354 mg, etapa 1 del producto intermedio 192) en lugar de 4-metil-5-((2-metil-6-nitrofenil)amino)picolinato de metilo.

MS (ESI) m/z: 218,3 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 1-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 21 % de rendimiento (60 mg, sólido de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 105 usando N¹-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)bencen-1,2-diamina (256 mg, 1,18 mmol, etapa 2 del producto intermedio 192) en lugar de 5-((2-aminofenil)amino)-4-metilpicolinato de metilo.

MS (ESI) m/z: 244,3 (M+H)⁺.

<Etapa 4>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

Una mezcla de metanosulfonato de ((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metilo (20 mg, 0,055 mmol, mesilato 1), 1-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (14 mg, 0,055 mmol, etapa 3 del producto intermedio 192) y carbonato de cesio (45 mg, 0,139 mmol) en DMSO (1 ml) se agita durante una noche a 80 °C. La mezcla se diluye con cloruro sódico acuoso saturado. La mezcla se extrae con THF. La capa orgánica se concentra. La mezcla resultante se lava con agua seguido de éter diisopropílico para dar 30 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de una goma de color pardo.

MS (ESI) m/z: 508,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 193:

1-(6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: N⁵-(2-nitrofenil)-N²-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-diamina

El compuesto del título se prepara con un 52 % de rendimiento (134 mg, sólido de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 73 usando N²-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-diamina (157 mg, 0,821 mmol) en lugar de 1-metil-1H-indazol-5-amina.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,25 (1H, s), 8,20 (1H, dd, J = 8,7, 2,5 Hz), 8,08 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,44-7,30 (2H, m), 6,88 (1H, dd, J = 8,5, 1,1 Hz), 6,82-6,67 (1H, m), 6,59 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,26-3,99 (2H, m).

MS (ESI) m/z: 313,2 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: N⁵-(2-aminofenil)-N²-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-diamina

El compuesto del título se prepara con un 73 % de rendimiento (88 mg, goma de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 151 usando N⁵-(2-nitrofenil)-N²-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-diamina (134 mg, 0,429 mmol, etapa 1 del producto intermedio 193) en lugar de 4-metil-5-((2-metil-6-nitrofenil)amino)picolinato de metilo.

MS (ESI) m/z: 283,3 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 1-(6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

Una mezcla de N⁵-(2-aminofenil)-N²-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-diamina (88 mg, 0,31 mmol, etapa 2 del producto intermedio 193) y CDI (76 mg, 0,47 mmol) en MeCN (1 ml) se agita durante una noche a ta. Después de que la mezcla de reacción se concentre, la mezcla resultante se lava con agua seguido de éter diisopropílico para dar 37 mg (39 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

MS (ESI) m/z: 309,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 194:

1-(6-((2,2-difluoroetil)amino)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona El compuesto del título (sólido de color pardo) se prepara con un 28 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 193 usando N²-(2,2-difluoroetil)piridin-2,5-diamina en lugar de N²-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-diamina.

MS (ESI) m/z: 291,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 195:

1-(1,5-naftiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 51 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 102 usando 1,5-naftiridin-3-amina y 1-bromo-2-nitrobenceno en lugar de 2-bromo-4-fluoro-1-nitrobenceno y 5-aminopicolinato de metilo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 11,40 (1H, s a), 9,25 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,09 (1H, dd, J = 4,1, 1,8 Hz), 8,61 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,53 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,2, 4,1 Hz), 7,23 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,15-7,13 (2H, m), 7,09-7,03 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 263,0 (M+H)⁺.

Producto intermedio 196:

1-(quinazolin-7-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 76 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 102 usando quinazolin-7-amina y 1-bromo-2-nitrobenceno en lugar de 2-bromo-4-fluoro-1-nitrobenceno y 5-aminopicolinato de metilo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 11,34 (1H, s a), 9,68 (1H, s), 9,35 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,27-2,24 (1H, m), 7,15-7,0,13 (2H, m), 7,09-7,05 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 263,0 (M+H)⁺.

Producto intermedio 197:

3-(2-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 65 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 98 usando 2-fluoroanilina en lugar de 2,3-dihidro-1H-inden-5-amina.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 11,44 (1H, s), 7,90 (1H, dd, J = 5,0, 1,4 Hz), 7,62-7,53 (2H, m), 7,50-7,35 (3H, m), 7,09 (1H, dd, J = 7,8, 5,0 Hz).

MS (ESI) m/z: 230,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 198:

3-(2-cloro-4-metilfenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

<Etapa 1>: N-(2-cloro-4-metilfenil)-3-nitropiridin-2-amina

El compuesto del título se prepara con un 73 % de rendimiento (135 mg) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 112 usando 2-bromo-3-nitropiridina (150 mg, 0,74 mmol) y 2-cloro-4-metilfenilamina (105 mg, 0,74 mmol) en lugar de 1-bromo-2-nitrobenceno y 4-(piridin-4-iloxi)anilina.

MS (ESI) m/z: 264,0 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: N²-(2-cloro-4-metilfenil)piridin-2,3-diamina

- 5 El compuesto del título se prepara con un 73 % de rendimiento (135 mg) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 43 usando N-(2-cloro-4-metilfenil)-3-nitropiridin-2-amina (194 mg, 0,94 mmol, etapa 1 del producto intermedio 198) en lugar de 2-bromo-N-(2-nitrofenil)piridin-4-amina. MS (ESI) m/z: 233,9 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 3-(2-cloro-4-metilfenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

- 10 El compuesto del título se prepara con un 50 % de rendimiento (89 mg) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 20 usando N²-(2-cloro-4-metilfenil)piridin-2,3-diamina (135 mg, 0,84 mmol, etapa 2 del producto intermedio 198) en lugar de N¹-(2,4-difluorofenil)bencen-1,2-diamina. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 11,37 (1H, s a), 7,85 (1H, dd, J = 5,5, 1,4 Hz), 7,52 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,45 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 7,3, 1,4 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 7,3, 1,4 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 7,3, 5,5), 2,40 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 259,9 (M+H)⁺.

Producto intermedio 199:

- 20 3-(2-cloro-5-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 6 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 198 usando 2-cloro-5-metoxianilina en lugar de 2-cloro-4-metilanilina.

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 11,39 (1H, s a), 7,86 (1H, d, J = 5,0, 1,4 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 3,2 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,7, 3,2 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 7,8, 5,0 Hz), 3,79 (3H, s).

- 30 MS (ESI) m/z: 275,9 (M+H)⁺.

Producto intermedio 200:

- 35 3-(2-cloro-5-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 24 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 198 usando 2-cloro-5-fluoroanilina en lugar de 2-cloro-4-metilanilina.

- 40 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 11,46 (1H, s a), 7,88 (1H, dd, J = 7,8, 5,5 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 8,7, 5,5 Hz), 7,67 (1H, ddd, J = 9,1, 5,5, 2,7 Hz), 7,48 (1H, ddd, J = 9,1, 5,5, 2,7 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 7,8, 5,5 Hz).

MS (ESI) m/z: 263,8 (M+H)⁺.

- 45 Producto intermedio 201:

3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

- 50 El compuesto del título se prepara con un 85 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 187 usando 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina en lugar de 3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina.

MS (ESI) m/z: 381,9 (M+H)⁺.

- 55 Producto intermedio 202:

3-(2-fenoxietil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 3-nitro-N-(2-fenoxietil)piridin-2-amina

- 60 Una mezcla de 2-cloro-3-nitropiridina (150 mg, 0,95 mmol), 2-fenoxietanamina (130 mg, 0,95 mmol) y DIEA (0,50 ml, 2,84 mmol) se agita a 70 °C durante 3 h. La mezcla se diluye con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-40 % de EtOAc en n-hexano para dar 181 mg (74 % de rendimiento)
- 65 del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,55 (1H, s a), 8,45-8,40 (2H, m), 7,32-7,25 (2H, m), 7,00-6,91 (3H, m), 6,68 (1H, dd, $J = 8,2, 5,0$ Hz), 4,22 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), 4,07 (2H, c, $J = 5,5$ Hz).

MS (ESI) m/z: 260,2 (M+H) $^+$.

5

<Etapa 2>: N^2 -(2-fenoxietil)piridin-2,3-diamina

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (160 mg, goma de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 88 usando 3-nitro-N-(2-fenoxietil)piridin-2-amina (181 mg, 0,70 mmol, etapa 1 del producto intermedio 202) en lugar de N-(2-nitrofenil)croman-3-amina.

10

MS (ESI) m/z: 230,3 (M+H) $^+$.

<Etapa 3>: 3-(2-fenoxietil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

15

El compuesto del título se prepara con un 16 % de rendimiento (32 mg, sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 170 usando N^2 -(2-fenoxietil)piridin-2,3-diamina (160 mg, 0,70 mmol, etapa 2 del producto intermedio 202) en lugar de N^1 -(1,8-naftiridin-3-il)bencen-1,2-diamina.

20

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 11,15 (1H, s), 7,93 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 7,30-7,21 (3H, m), 7,00 (1H, dd, $J = 7,8, 5,0$ Hz), 6,95-6,85 (3H, m), 4,32 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), 4,20 (2H, t, $J = 5,5$ Hz).

MS (ESI) m/z: 256,3 (M+H) $^+$.

25

Producto intermedio 203:

1-(6-(isopropilamino)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título (sólido de color pardo) se prepara con un 19 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 193 usando N^2 -isopropilpiridin-2,5-diamina en lugar de N^2 -(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-diamina.

30

MS (ESI) m/z: 269,3 (M+H) $^+$.

35

Producto intermedio 204:

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

40

Una mezcla de metanosulfonato de ((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metilo (20 mg, 0,050 mmol, mesilato 4), metil 1-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (12 mg, 0,050 mmol, etapa 3 del producto intermedio 192) y carbonato de cesio (32 mg, 0,097 mmol) en DMSO (1 ml) se agita durante 4,5 h a 100 °C. La mezcla se diluye con cloruro sódico acuoso saturado. La mezcla se extrae con THF. La capa orgánica se concentra. La mezcla resultante se disuelve en DCM y se lava con agua. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra al vacío para dar 31 mg del compuesto del título en forma de un producto en bruto. El compuesto se usa para la reacción siguiente sin más purificación.

45

MS (ESI) m/z: 544,2 (M+H) $^+$.

50

Producto intermedio 205:

1-(6-((3,3-difluoropropil)amino)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: N^2 -(3,3-difluoropropil)- N^5 -(2-nitrofenil)piridin-2,5-diamina

55

El compuesto del título se prepara con un 94 % de rendimiento (37 mg, goma de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 73 usando N^2 -(3,3-difluoropropil)piridin-2,5-diamina (24 mg, 0,13 mmol) en lugar de 1-metil-1H-indazol-5-amina.

60

MS (ESI) m/z: 309,2 (M+H) $^+$.

<Etapa 2>: N^5 -(2-aminofenil)- N^2 -(3,3-difluoropropil)piridin-2,5-diamina

El compuesto del título se prepara con un 92 % de rendimiento (31 mg, goma de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 151 usando N^2 -(3,3-difluoropropil)- N^5 -(2-nitrofenil)piridin-2,5-diamina (37 mg, 0,12 mmol) en lugar de 4-metil-5-((2-metil-6-nitrofenil)amino)picolinato de metilo.

65

MS (ESI) m/z: 279,3 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 1-(6-((3,3-difluoropropil)amino)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

Una mezcla de N⁵-(2-aminofenil)-N²-(3,3-difluoropropil)piridin-2,5-diamina (31 mg, 0,11 mmol, etapa 2 del producto intermedio 205) y CDI (27 mg, 0,17 mmol) en MeCN (1 ml) se agita durante 1 h a ta. Después de que la mezcla de reacción se concentre, se añade el residuo con agua. La mezcla resultante se extrae con EtOAc y se concentra. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 24-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 14 mg (42 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color pardo.

MS (ESI) m/z: 305,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 206:

3-(3-cloropiridin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

<Etapa 1>: N-(3-cloropiridin-4-il)-3-nitropiridin-2-amina

El compuesto del título se prepara con un 76 % de rendimiento (141 mg) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 101 usando 2-bromo-3-nitropiridina (150 mg, 0,74 mmol) y 3-cloropiridin-4-amina (95 mg, 0,74 mmol) en lugar de 5-aminopicolinato de metilo y 2-bromo-1-metil-3-nitrobenceno.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 10,9 (1H, s a), 8,78 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,65-8,59 (3H, m), 8,44 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,11-7,05 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 250,9 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: N²-(3-cloropiridin-4-il)piridin-2,3-diamina

El compuesto del título se prepara con un 33 % de rendimiento (41 mg) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 43 usando N-(3-cloropiridin-4-il)-3-nitropiridin-2-amina (141 mg, 0,56 mmol, etapa 1 del producto intermedio 206) en lugar de 2-bromo-N-(2-nitrofenil)piridin-4-amina.

MS (ESI) m/z: 220,9 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 3-(3-cloropiridin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (46 mg) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 170 usando N²-(3-cloropiridin-4-il)piridin-2,3-diamina (41 mg, 0,19 mmol, etapa 2 del producto intermedio 206) en lugar de N¹-(1,8-naftiridin-3-il)bencen-1,2-diamina. MS (ESI) m/z: 246,9 (M+H)⁺.

Producto intermedio 207:

N-((1r,4r)-4-((3-(6-bromopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida

El compuesto del título se prepara con un 86 % de rendimiento (sólido) de una manera similar a la del producto intermedio 54 usando el mesilato 4 en lugar del mesilato 1 y el producto intermedio 39 en lugar de 3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo, respectivamente. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,68-8,61 (2H, m), 7,92 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,25-7,16 (1H, m), 7,12 (2H, d, J = 4,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,86 (1H, t, J = 54,7 Hz), 5,97 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,04-3,88 (1H, m), 3,81 (2H, d, J = 6,9 Hz), 2,21-2,09 (2H, m), 2,02-1,80 (3H, m), 1,41-1,14 (4H, m).

MS (ESI) m/z: 591,9 (M+H)⁺.

Producto intermedio 208:

4-metoxi-2-(2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)benzonitrilo

<Etapa 1>: 4-metoxi-2-((3-nitropiridin-2-il)amino)benzonitrilo

Una mezcla de 2-fluoro-3-nitropiridina (90 mg, 0,63 mmol), 2-amino-4-metoxibenzonitrilo (94 mg, 0,63 mmol) y Cs₂CO₃ (619 mg, 1,90 mmol) en DMSO (3 ml) se agita a ta durante 1 día. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-50 % de EtOAc en n-hexano para dar 62 mg (36 % de rendimiento) del

compuesto del título en forma de un sólido de color naranja.

MS (ESI) m/z: 271,3 (M+H)⁺.

5 <Etapa 2>: 2-((3-aminopiridin-2-il)amino)-4-metoxibenzonitrilo

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (55 mg, goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 88 usando 4-metoxi-2-((3-nitropiridin-2-il)amino)benzonitrilo (62 mg, 0,23 mmol, etapa 1 del producto intermedio 208) en lugar de N-(2-nitrofenil)croman-3-amina.

10 MS (ESI) m/z: 241,3 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 4-metoxi-2-(2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)benzonitrilo

15 El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (61 mg, goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 20 usando 2-((3-aminopiridin-2-il)amino)-4-metoxibenzonitrilo (55 mg, 0,23 mmol, etapa 2 del producto intermedio 208) en lugar de N¹-(2,4-difluorofenil)bencen-1,2-diamina.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 11,52 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 5,0, 1,4 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,26 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 7,8, 5,0 Hz), 3,88 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 267,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 209:

25 1-(1-(piridin-3-il)piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

30 Una mezcla de 1-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (200 mg, 0,921 mmol), 3-yodopiridina (189 mg, 0,921 mmol), t-butoxido de potasio (207 mg, 1,84 mmol), acetato de paladio (II) (41 mg, 0,18 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (107 mg, 0,184 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se agita durante 1 día a 100 °C. La mezcla de reacción se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminofuncional eluyendo con 0-30 % de MeOH en EtOAc para dar 27 mg (10 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color pardo.

35 MS (ESI) m/z: 295,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 210:

40 1-(6-((2,2-difluoropropil)amino)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona El compuesto del título (sólido de color pardo) se prepara con un 38 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 193 usando N²-(2,2-difluoropropil)piridin-2,5-diamina en lugar de N²-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-diamina.

45 MS (ESI) m/z: 305,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 211:

5-(4-bromopiridin-2-il)oxazol

50 A una solución de 4-bromopicolinaldehído (0,25 g, 1,34 mmol) en MeOH (20 ml) se le añade carbonato potásico (0,557 g, 4,03 mmol) y TosMIC (0,315 g, 1,61 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se evapora a sequedad, se diluye con agua y se extrae con EtOAc dos veces. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se evaporan. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30 % de EtOAc en n-hexano para dar 196 mg (65 % de rendimiento) del compuesto del título.

55 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,45 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,99 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,73 (1H, s), 7,41 (1H, dd, J = 5,5, 1,8 Hz).

60 Producto intermedio 212:

1-(5-cloro-6-(metilamino)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 3-(5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

65 El compuesto del título se prepara con un 11 % de rendimiento (17 mg, goma de color amarillo claro) de una manera

similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 4 usando ácido (5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)borónico (75 mg, 0,43 mmol) en lugar de ácido (4-fluorofenil)borónico.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,31 (1H, dd, $J = 2,5, 1,6$ Hz), 8,08 (1H, dd, $J = 7,8, 2,5$ Hz), 7,96 (1H, dd, $J = 7,3, 1,8$ Hz), 7,25-7,18 (2H, m), 6,98 (1H, dd, $J = 6,4, 2,7$ Hz), 1,69 (9H, s).

<Etapa 2>: 1-(5-cloro-6-(metilamino)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

Una mezcla de 3-(5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (17 mg, 0,046 mmol, etapa 1 del producto intermedio 212), clorhidrato de metilamina (39 mg, 0,58 mmol) y DIEA (0,101 ml, 0,581 mmol) en NMP (0,5 ml) se agita durante 35 min a 220 °C con irradiación con microondas. La mezcla de reacción se añade con agua. La mezcla resultante se extrae con EtOAc/THF (50:50) y se concentra. El residuo resultante se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) para dar 11 mg (85 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

MS (ESI) m/z : 275,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 213:

1-(1,3-dimetil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona El compuesto del título se prepara con un 72 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 179 usando 1,3-dimetil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-amina en lugar de quinoxalin-6-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 11,15 (1H, s a), 8,30 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,41 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 7,10-7,03 (2H, m), 6,98 (1H, td, $J = 7,8, 1,8$ Hz), 6,85 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 3,82 (3H, s), 2,27 (3H, d, $J = 0,9$ Hz).

MS (ESI) m/z : 279,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 214:

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1*r*,4*r*)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-*b*]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

Una mezcla de metanosulfonato de ((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metilo (500 mg, 1,26 mmol, mesilato 4), 3-(2,4-dimetoxibencil)-1H-imidazo[4,5-*b*]piridin-2(3H)-ona (359 mg, 1,26 mmol, producto intermedio 122) y carbonato de cesio (1,23 g, 3,78 mmol) en DMSO (5 ml) se agita a 80 °C durante una noche. La mezcla se diluye con agua (30 ml) para proporcionar suspensión. El precipitado se recoge por filtración, se lava con éter diisopropílico (10 ml) y se seca al vacío. El sólido en TFA (20 ml) se agita a 75 °C durante una noche. La mezcla se concentra, se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminofuncional eluyendo con 50-85 % de EtOAc en *n*-hexano para dar 420 mg (76 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 11,51 (1H, s a), 8,80 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,62 (1H, d a, $J = 7,8$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 5,1, 1,4$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz), 7,11 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 6,98 (1H, dd, $J = 5,1, 2,7$ Hz), 3,70-3,62 (1H, m), 3,63 (2H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,91-1,84 (2H, m), 1,80-1,69 (1H, m), 1,69-1,59 (2H, m), 1,23-1,04 (4H, m). MS (ESI) m/z : 435,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 215:

N-metil-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirazin-2-carboxamida

<Etapa 1>: 3-(5-(metoxicarbonil)pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0,58 mmol), 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (136 mg, 0,58 mmol) y Cs_2CO_3 (283 mg, 0,87 mmol) en DMSO (3 ml) se agita a ta durante 1 día. La mezcla se diluye con solución acuosa al 10 % de ácido cítrico. El precipitado se recoge y se lava con éter diisopropílico para dar 178 mg (83 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

MS (ESI) m/z : 371,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<Etapa 2>: N-metil-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirazin-2-carboxamida

El compuesto del título se prepara con un 57 % de rendimiento (74 mg, sólido de color rosa claro) de una manera similar a la del producto intermedio 87 usando 3-(5-(metoxicarbonil)pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (178 mg, 0,48 mmol, etapa 1 del producto intermedio 215) en lugar de 5-

(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) delta 9,51 (1H, d, J = 1,4 Hz), 9,12 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,88 (1H, c, J = 5,0 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,11 (2H, d, J = 7,8 Hz), 2,85 (3H, d, J = 5,0 Hz). No se observa una señal debida a NH.

MS (ESI) m/z: 270,2 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 216:

1-(6-(ciclopropilamino)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona El compuesto del título (sólido de color pardo) se prepara con un 30 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 193 usando N²-ciclopropilpiridin-2,5-diamina en lugar de N²-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-diamina.

MS (ESI) m/z: 267,2 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 217:

1-(4-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona El compuesto del título se prepara con un 52 % de rendimiento (26 mg, goma de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 212 usando 1-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (13 mg, 0,053 mmol, etapa 3 del producto intermedio 192) en lugar de 3-(5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo.

MS (ESI) m/z: 255,2 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 218:

3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

El compuesto del título (sólido de color blanquecino) se prepara con un 74 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 98 usando 1-metil-1H-indazol-5-amina en lugar de 2,3-dihidro-1H-inden-5-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) delta 11,30 (1H, s a), 8,12 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 5,1, 1,4 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 8,7, 1,8 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 7,8, 2,3 Hz), 4,08 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 265,9 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 219:

5-(4-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida El compuesto del título se prepara con un 52 % de rendimiento en 4 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2, etapa 3 y etapa 4 del producto intermedio 101 usando 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenceno en lugar de 2-bromo-1-metil-3-nitrobenceno.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) delta 11,91 (1H, s a), 8,86 (1H, t, J = 1,4 Hz), 8,84 (1H, d a, J = 5,0 Hz), 8,20 (2H, d, J = 1,4 Hz), 7,08-6,97 (3H, m), 2,85 (3H, d, J = 5,0 Hz).

MS (ESI) m/z: 287,3 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 220:

ácido 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolínico

<Etapa 1>: 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo

El compuesto del título (sólido) se prepara con un 75 % de rendimiento de una manera similar a la de la etapa 3 y etapa 4 del producto intermedio 3 usando el mesilato 4 y 5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo (102 mg, 0,38 mmol, etapa 3 del producto intermedio 36) en lugar del mesilato 1 y 2-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,04 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,18 (1H, dd, J = 8,5, 2,5 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,26-7,19 (2H, m), 7,19-7,06 (2H, m), 6,85 (1H, t, J = 54,7 Hz), 5,89

(1H, d, J = 7,3 Hz), 4,06 (3H, s), 4,03-3,90 (1H, m), 3,83 (2H, d, J = 6,9 Hz), 2,17 (2H, d, J = 11,9 Hz), 2,05-1,82 (3H, m), 1,42-1,16 (4H, m).

MS (ESI) m/z: 569,8 (M+H)⁺.

5 <Etapa 2>: ácido 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolínico

10 A una mezcla de la etapa 1 del producto intermedio 220 (162 mg, 0,28 mmol) en MeOH (3 ml) se le añade solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (2 ml) y se agita a ta durante 2 h. A la mezcla se le añade ácido clorhídrico 2 M, se sólido se precipita. El sólido precipitado se recoge y se lava con agua, el compuesto del título se prepara con un 84 % de rendimiento (133 mg, sólido).

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 8,98 (1H, t, J = 1,6 Hz), 8,83 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,68 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,25 (2H, d, J = 1,4 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,40 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,35 (1H, a), 7,28-7,17 (2H, m), 7,15 (1H, t, J = 54,0 Hz), 7,15-7,07 (1H, m), 3,80 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,77-3,65 (1H, m), 2,02-1,68 (5H, m), 1,37-1,11 (4H, m).

MS (ESI) m/z: 555,8 (M+H)⁺.

20 Producto intermedio 221:

3-cloro-N-metil-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida

25 <Etapa 1>: 3-cloro-5-((2-nitrofenil)amino)picolinato de metilo

Una mezcla de 1-bromo-2-nitrobenceno (50 mg, 0,248 mmol), 5-amino-3-cloropicolinato de metilo (46 mg, 0,248 mmol), Pd₂(dba)₃ (11 mg, 0,012 mmol), Xantphos (14 mg, 0,025 mmol) y K₃PO₄ (105 mg, 0,495 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se agita a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-33 % de EtOAc en n-hexano para dar 58 mg (76 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

35 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,38 (1H, s a), 8,53 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,26 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,71 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,60-7,52 (1H, m), 7,47-7,42 (1H, m), 7,09-7,03 (1H, m), 4,02 (3H, s). MS (ESI) m/z: 308,1 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 5-((2-aminofenil)amino)-3-cloropicolinato de metilo

40 Una mezcla de 3-cloro-5-((2-nitrofenil)amino)picolinato de metilo (58 mg, 0,189 mmol, etapa 1 del producto intermedio 221) en MeOH (3 ml) se evacúa y se vuelve a llenar con gas N₂. A esto se le añade platino al 5 % sobre alúmina (10 mg). La mezcla se evacúa y se vuelve a llenar con gas H₂ y se agita a ta en atmósfera de H₂. Después de 2,5 h, la mezcla de reacción se evacúa y se vuelve a llenar con gas N₂ y la mezcla se filtra a través de un lecho de celite. El filtrado se concentra al vacío para dar 52 mg (99 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo rojizo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,12 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,19-7,09 (2H, m), 6,91 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,88-6,78 (2H, m), 5,77 (1H, s a), 3,95 (3H, s), 3,78 (2H, s a). MS (ESI) m/z: 278,2 (M+H)⁺.

45 <Etapa 3>: 3-cloro-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo

50 Una mezcla de 5-((2-aminofenil)amino)-3-cloropicolinato de metilo (52 mg, 0,189 mmol, etapa 2 del producto intermedio 221), CDI (91 mg, 0,562 mmol) en THF (3 ml) se agita a ta durante 14 h. La mezcla se concentra. El sólido residual se suspende con IPE (10 ml). El precipitado se recoge por filtración, se lava con IPE para dar 25 mg (44 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color beis.

55 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 11,43 (1H, s a), 8,87 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,39 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,57 (1H, s), 7,25 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,18-7,03 (2H, m), 3,93 (3H, s). MS (ESI) m/z: 304,1 (M+H)⁺.

<Etapa 4>: 3-cloro-N-metil-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida

60 El compuesto del título se prepara con un 99 % de rendimiento (24 mg, sólido de color naranja) de una manera similar a la del producto intermedio 87 usando 3-cloro-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo (25 mg, 0,082 mmol, etapa 3 del producto intermedio 221) en lugar de 5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo.

65 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 8,81 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,74-8,66 (1H, m), 8,32 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,21-7,02 (4H, m), 2,81 (3H, d, J = 4,8 Hz). MS (ESI) m/z: 303,1 (M+H)⁺. No se observa una señal debida a NH.

Producto intermedio 222:

N,6-dimetil-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida

<Etapa 1>: 6-metil-5-((2-nitrofenil)amino)picolinato de metilo

- 5 Una mezcla de 1-bromo-2-nitrobenceno (50 mg, 0,248 mmol), 5-amino-6-metilpicolinato de metilo (41 mg, 0,248 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11 mg, 0,012 mmol), Xantphos (14 mg, 0,025 mmol) y K_3PO_4 (105 mg, 0,495 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se agita a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-50 % de EtOAc en n-hexano para dar 53 mg (75 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 9,40 (1H, s a), 8,26 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,53-7,46 (1H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,01-6,93 (1H, m), 4,02 (3H, s), 2,68 (3H, s). MS (ESI) m/z: 288,2 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 5-((2-aminofenil)amino)-6-metilpicolinato de metilo

- 20 Una solución de 6-metil-5-((2-nitrofenil)amino)picolinato de metilo (53 mg, 0,184 mmol, etapa 1 del producto intermedio 222) en MeOH (3 ml) se evacúa y se vuelve a llenar con gas N_2 . A esto se le añade Pd al 10 %/C (10 mg). La mezcla se evacúa y se vuelve a llenar con gas H_2 y se agita a ta en atmósfera de H_2 . Después de 2 h, la mezcla de reacción se evacúa y se vuelve a llenar con gas N_2 y la mezcla se filtra a través de un lecho de celite. El filtrado se concentra al vacío para dar 47 mg (99 % de rendimiento) del compuesto del título.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 7,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,17-7,07 (2H, m), 6,87-6,75 (3H, m), 5,45 (1H, s a), 3,96 (3H, s), 3,75 (2H, s a), 2,64 (3H, s). MS (ESI) m/z: 258,2 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 6-metil-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo

- 30 Una mezcla de 5-((2-aminofenil)amino)-6-metilpicolinato de metilo (47 mg, 0,184 mmol, etapa 2 del producto intermedio 222), CDI (89 mg, 0,548 mmol) en THF (3 ml) se agita a ta durante 16 h. La mezcla se concentra. El residuo se vierte en IPE (3 ml) y THF (3 ml). La mezcla se concentra. El sólido residual se suspende con IPE (10 ml). El sólido obtenido se lava con IPE para dar 51 mg (99 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color beis.

- 35 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 11,30 (1H, s a), 8,11-8,04 (2H, m), 7,14-7,07 (2H, m), 7,03-6,96 (1H, s), 6,73 (1H, d, J = 7,6 Hz), 3,93 (3H, s), 2,37 (3H, s). MS (ESI) m/z: 284,2

(M+H)⁺.

<Etapa 4>: N,6-dimetil-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida

- 40 El compuesto del título se prepara con un 99 % de rendimiento (51 mg, aceite de color pardo rojizo) de una manera similar a la del producto intermedio 87 usando 6-metil-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo (51 mg, 0,180 mmol, etapa 3 del producto intermedio 222) en lugar de 5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinato de metilo.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 12,01 (1H, s a), 8,78-8,73 (1H, m), 8,05-7,98 (2H, m), 7,17-7,07 (2H, m), 7,03-6,97 (1H, m), 6,72 (1H, d, J = 7,6 Hz), 2,86 (3H, d, J = 4,8 Hz), 2,38 (3H, s). MS (ESI) m/z: 283,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 223:

ácido 2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-3-carboxílico

<Etapa 1>: 2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo

- 55 Una mezcla de 1H-indazol-3-carboxilato de metilo (260 mg, 1,45 mmol), trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (411 mg, 1,77 mmol) y K_2CO_3 (408 mg, 2,95 mmol) en DMF (4 ml) se agita a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluye con agua, se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10 % de EtOAc en n-hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (229 mg, 60 % de rendimiento).

MS (ESI) m/z: 259,1 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: ácido 2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-3-carboxílico

65 El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (110 mg, sólido de color blanquecino) de una manera

similar a la de la etapa 4 del producto intermedio 2 usando 2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-3-carboxilato de metilo (113 mg, 0,44 mmol, etapa 1 del producto intermedio 223) en lugar de 3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo 3-metil-5-nitro-1H-pirrolol[2,3-b]piridina.

5

MS (ESI) m/z: 245,1 (M+H)⁺.

Producto intermedio 224:

10 N-(((1r,4r)-4-((3-(6-bromo-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida

<Etapa 1>: 6-bromo-4-metil-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina

15 A una mezcla de 6-bromo-4-metilpiridin-3-amina (1,0 g, 5,4 mmol), 1-fluoro-2-nitrobenceno (777 mg, 5,5 mmol) en THF (30 ml) se le añade *tert*-butóxido de potasio (1,2 g, 10,7 mmol) a 0 °C y se agita a ta durante una noche. El disolvente se elimina al vacío, a la mezcla se le añade cloruro de amonio acuoso saturado y se extrae con EtOAc y se pasa a través de sulfato sódico. El disolvente se elimina al vacío, el sólido se tritura con éter isopropílico y se filtra, el compuesto del título se prepara con un 81 % de rendimiento (1,33 g, sólido). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,17 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,24 (1H, dd, J = 7,2, 1,2 Hz), 7,48 (1H, s), 7,41 (1H, ddd, J = 8,4, 6,8, 1,6 Hz), 6,86 (1H, ddd, J = 8,8, 6,8, 0,8 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 8,7, 1,4 Hz), 2,27 (3H, s).

20

MS (ESI) m/z: 307,8 (M+H)⁺.

25 <Etapa 2>: N¹-(6-bromo-4-metilpiridin-3-il)bencen-1,2-diamina

Una mezcla de 6-bromo-4-metil-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina (1,33 g, 4,3 mmol, etapa 1 del producto intermedio 224), Fe (723 mg, 13,0 mmol), cloruro de amonio (693 mg, 13,0 mmol) en etanol (30 ml) y H₂O (10 ml) se agita a 90 °C durante una noche. La mezcla se pasa a través de celite y se lava con DCM. Al disolvente se le añade agua y se extrae con DCM y se pasa a través de sulfato sódico. El disolvente se elimina al vacío, el producto en bruto se tritura con éter isopropílico y se filtra, el compuesto del título se prepara con un 84 % de rendimiento (1,01 g, sólido).

30

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 7,66 (1H, s), 7,22 (1H, s), 7,17-6,89 (2H, m), 6,86-6,67 (2H, m), 4,97 (1H, s), 3,63 (2H, a), 2,23 (3H, s).

35

MS (ESI) m/z: 277,9 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 1-(6-bromo-4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

40 A una mezcla de N¹-(6-bromo-4-metilpiridin-3-il)bencen-1,2-diamina (1,01 g, 3,6 mmol) en THF (20 ml) se le añade CDI (942 mg, 5,8 mmol) y se agita a ta durante 2 días. El disolvente se elimina al vacío, a la mezcla se le añade cloruro de amonio acuoso saturado, se extrae con DCM y se pasa a través de sulfato sódico. El disolvente se elimina al vacío, el residuo se lava con éter isopropílico y se filtra, el compuesto del título se prepara con un 75 % de rendimiento (826 mg, sólido).

45

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 10,50 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,20-7,11 (2H, m), 7,11-7,03 (1H, td, J = 7,3, 1,8 Hz), 6,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 2,26 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 303,8 (M+H)⁺.

50

<Etapa 4>: N-(((1r,4r)-4-((3-(6-bromo-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida

El compuesto del título (sólido) se prepara con un 80 % de rendimiento de una manera similar a la del producto intermedio 207 usando 1-(6-bromo-4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (etapa 3 del producto intermedio 224) en lugar del producto intermedio 39.

55

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,64 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,33 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,56 (1H, s), 7,22-7,14 (1H, m), 7,12-7,04 (2H, m), 6,86 (1H, t, J = 54,8 Hz), 6,78-6,72 (1H, m), 5,97 (1H, d, J = 8,2 Hz), 4,05-3,88 (1H, m), 3,83 (2H, d, J = 6,9 Hz), 2,21 (3H, s), 2,20-2,08 (2H, m), 2,05-1,81 (3H, m), 1,42-1,16 (4H, m).

60

MS (ESI) m/z: 605,8 (M+H)⁺.

Producto intermedio 225: 1-(5-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)pirazin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

65

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (sólido de color amarillo claro) de una manera similar

a la del producto intermedio 42 usando 1-(5-cloropirazin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (etapa 1 del producto intermedio 57) en lugar de 1-(6-cloropiridazin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

MS (ESI) m/z: 357,1 (M+H)⁺.

Producto intermedio 226:

5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

<Etapa 1>: 3-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (28 mg, 0,12 mmol), acetato de cobre (II) (54 mg, 0,30 mmol), piridina (0,029 ml, 0,36 mmol) y ácido (2-cloropiridin-4-il)borónico (47 mg, 0,30 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se agita durante una noche a 60 °C. La mezcla de reacción se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 4-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 5,2 mg (13 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

MS (ESI) m/z: 346,1 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

Una mezcla de metanosulfonato de ((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metilo (14 mg, 0,038 mmol, mesilato 1), 3-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,2 mg, 0,14 mmol, etapa 1 del producto intermedio 226) y carbonato de cesio (24 mg, 0,074 mmol) en DMSO (1 ml) se agita durante 2 h a 100 °C. La mezcla se diluye con cloruro sódico acuoso saturado. La mezcla se extrae con THF. Después de que la capa orgánica se concentre, el residuo resultante se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) para dar 17 mg del compuesto del título en forma de un producto en bruto. El compuesto se usa para la reacción siguiente sin más purificación.

MS (ESI) m/z: 510,0 (M+H)⁺.

Producto intermedio 227:

3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol

Una mezcla de 6-bromo-3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (136 mg, 0,46 mmol), bis(pinacolato)diboro (234 mg, 0,92 mmol), acetato potásico (90 mg, 0,92 mmol), acetato de paladio (II) (10 mg, 0,046 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (32 mg, 0,092 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se agita durante una noche a 80 °C. La mezcla de reacción se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 6-50 % de EtOAc en n-hexano para dar 127 mg (81 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un jarabe incoloro.

MS (ESI) m/z: 342,9 (M+H)⁺.

Producto intermedio 228:

N-metil-5-(4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida

El compuesto del título se prepara con un 36 % de rendimiento en 4 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2, etapa 3 y etapa 4 del producto intermedio 101 usando 1-bromo-3-metil-2-nitrobenceno en lugar de 2-bromo-1-metil-3-nitrobenceno.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 11,41 (1H, s a), 8,86 (1H, t, J = 5,0 Hz), 8,83 (1H, s a), 8,19 (2H, d, J = 1,8 Hz), 6,97-6,92 (3H, m), 2,85 (3H, d, J = 5,0 Hz), 2,35 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 283,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 229:

1-(3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 3-metil-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridina

A una solución de 3-metil-5-nitro-1H-pirrol-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridina (300 mg, 1,84 mmol) en DMF (7 ml) se le añade hidruro

sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 73,6 mg, 1,84 mmol) a 0 °C y se agita. Después de 30 min, a la mezcla se le añade cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetil (0,49 ml, 2,76 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpe con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml), se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 40-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 400 mg (70 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,21 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,71 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,23 (1H, s), 5,66 (2H, s), 3,54-3,50 (2H, m), 2,37 (3H, s), 0,94-0,89 (2H, m), -0,07 (9H, s). MS (ESI) m/z: 308,3 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina

Una mezcla de 3-metil-5-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (400 mg, 1,30 mmol, etapa 1 del producto intermedio 229) y Pd al 10 %/C (143 mg) en MeOH (2 ml) se agita en atmósfera de H₂ durante 4 h. La mezcla se filtra a través de un lecho de celite y el filtrado se concentra para dar 350 mg (97 % de rendimiento) del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 278,3 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 1-(3-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 33 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 187 usando 3-bromo-2-nitropiridina en lugar de 2-bromo-3-nitropiridina.

MS (ESI) m/z: 395,9 (M+H)⁺.

Producto intermedio 230:

4-(4-bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol

El compuesto del título se prepara con un 65 % de rendimiento (205 mg, aceite de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 229 usando 4-(4-bromofenil)-1H-pirazol (100 mg, 0,45 mmol) en lugar de 3-metil-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 7,77 (2H, d, J = 3,7 Hz), 7,47 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,34 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,43 (2H, s), 3,78 (2H, dd, J = 9,1, 8,2 Hz), 0,90 (2H, dd, J = 9,1, 8,2 Hz), -0,03 (9H, s).

MS (ESI) m/z: 354,8 (M+H)⁺.

Producto intermedio 231:

ácido 5-cloro-2-(fluorometil)nicotínico

<Etapa 1>: 5-cloro-2-(hidroximetil)nicotinato de bencilo

Una mezcla de 3-clorofuro[3,4-b]piridin-5(7H)-ona (113 mg, 0,67 mmol) y solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (0,18 ml, 0,36 mmol) en agua (0,18 ml) se agita a 80 °C durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentra. Al residuo en DMF (1 ml) se le añade bromuro de bencilo (0,050 ml, 0,42 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se neutraliza con ácido clorhídrico 2 M, se diluye con agua, se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 50 mg (27 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

MS (ESI) m/z: 277,9 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 5-cloro-2-(fluorometil)nicotinato de bencilo

A una solución de 5-cloro-2-(hidroximetil)nicotinato de bencilo (10 mg, 0,022 mmol, etapa 1 del producto intermedio 231) en DCM (1 ml) se le añade bis(2-metoxietil)aminosulfurtrifluoruro (0,012 ml, 0,067 mmol) a 0 °C, se agita durante 0,5 h. La mezcla se diluye con bicarbonato sódico acuoso saturado, se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra para dar 11 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,74 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,28 (1H, dd, J = 2,3, 0,9 Hz), 7,47-7,38 (5H, m), 5,81 (2H, d, J = 46,7 Hz), 5,39 (2H, s).

MS (ESI) m/z: 279,9 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: ácido 5-cloro-2-(fluorometil)nicotínico

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (8,5 mg, sólido de color blanquecino) de una manera similar a la de la etapa 4 del producto intermedio 2 usando 5-cloro-2-(fluorometil)nicotinato de bencilo (10 mg, 0,023 mmol, etapa 2 del producto intermedio 231) en lugar de 3-(((3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo 3-metil-5-nitro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

MS (ESI) m/z: 189,9 (M+H)⁺.

Producto intermedio 232:

1-(3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título (sólido) se prepara con un 85 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 3, etapa 4 y etapa 5 del producto intermedio 116 usando 3-metilbenzo[d]isoxazol-5-amina en lugar de 1-(2-(metoximetoxi)etil)-3-metil-1H-indazol-5-amina (etapa 2 del producto intermedio 116).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,22 (1H, d a, J = 5,5 Hz), 7,86-7,83 (1H, m), 7,73-7,70 (1H, m), 7,19-7,02 (3H, m), 6,98 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,51 (1H, dd, J = 5,0, 1,4 Hz), 2,62 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 266,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 233:

3-(6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona

<Etapa 1>: 6-metoxi-N-(2-nitrobencil)piridin-3-amina

A una mezcla de 2-nitrobenzaldehído (50 mg, 0,329 mmol), 6-metoxipiridin-3-amina (49 mg, 0,394 mmol) y ácido acético (0,019 ml, 0,329 mmol) en DCM (2 ml) se le añade triacetoxiborohidruro sódico (105 mg, 0,493 mmol) y se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se lava con solución acuosa 2 M de hidróxido sódico, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 5-80 % de EtOAc en n-hexano para dar 67 mg (79 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color pardo.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,06 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 7,5, 1,1 Hz), 7,58 (1H, td, J = 7,5, 1,4 Hz), 7,51 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,47-7,41 (1H, m), 6,95 (1H, dd, J = 8,7, 3,2 Hz), 6,60 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,67 (2H, s), 4,08 (1H, s a), 3,84 (3H, s).

<Etapa 2>: N-(2-aminobencil)-6-metoxipiridin-3-amina

Una solución del producto de la etapa 1 del producto intermedio 233 (42 mg, 0,162 mmol) en EtOAc se evacúa y se vuelve a llenar con gas N₂ (tres veces). A esto se le añade Pt-alúmina (5 %) (10 mg). Después, la mezcla se evacúa y se vuelve a llenar con gas H₂ y se agita vigorosamente a ta durante 1 h. Después de la mezcla de reacción se evacúa y se vuelve a llenar con gas N₂, la mezcla se filtra a través de un lecho de celite. El filtrado se concentra. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-10 % de MeOH en EtOAc para dar 37 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 7,69 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,18-7,12 (2H, m), 7,07 (1H, dd, J = 8,7, 3,2 Hz), 6,78-6,70 (2H, m), 6,65 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,22-4,15 (4H, m), 3,88 (3H, s), 3,41 (1H, s).

<Etapa 3>: 3-(6-metoxipiridin-3-il)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona

A una solución del producto de la etapa 2 del producto intermedio 233 (37 mg, 0,161 mmol) en THF (1 ml) se le añade CDI (49 mg, 0,302 mmol) y se agita a ta durante una noche. A la mezcla de reacción se le añade CDI (92 mg, 0,568 mmol) y se agita a ta durante 1 h. A esto se le añade CDI (102 mg, 0,629 mmol) y se agita a ta durante 30 min. A esto se le añade más CDI (102 mg, 0,629 mmol) y se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se diluye con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 15-50 % de EtOAc en n-hexano para dar 30 mg (73%) del compuesto del título en forma de un sólido de color marfil.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,18 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,9, 3,0 Hz), 7,26-7,20 (1H, m), 7,10-7,08 (2H, m), 7,03-6,97 (1H, m), 6,79 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,74 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,81 (2H, s), 3,95 (3H, s).

Producto intermedio 234:

3-(4-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 66 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 98 usando 4-cloroanilina en lugar de 2,3-dihidro-1H-inden-5-amina.

MS (ESI) m/z: 246,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 235:

7-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo

<Etapa 1>: 7-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se prepara con un 52 % de rendimiento (188 mg, sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 95 usando 7-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (310 mg, 0,99 mmol) en lugar de 5-bromo-2,3-dimetil-2H-indazol. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 7,38-7,30 (3H, m), 7,18-6,97 (4H, m), 4,67 (2H, s a), 3,70 (2H, s a), 2,91 (2H, s a), 1,51 (9H, s). No se observa una señal debida a NH.

MS (ESI) m/z: 367,2 (M+H)⁺.

<Etapa 2>:

7-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo El compuesto del título se prepara con un 97 % de rendimiento (138 mg, sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 57 usando el mesilato 4 (85 mg, 0,21 mmol) y 7-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (78 mg, 0,21 mmol, etapa 1 del producto intermedio 235) en lugar del mesilato 1 y 1-(5-cloropirazin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

MS (ESI) m/z: 666,4 (M+H)⁺.

Producto intermedio 236:

3-(6-metilquinolin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

El compuesto del título (sólido de color gris) se prepara con un 83 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 98 usando 6-metilquinolin-3-amina en lugar de 2,3-dihidro-1H-inden-5-amina.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 9,14 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,58 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,01-7,97 (2H, m), 7,85 (1H, s), 7,66 (1H, dd, J = 8,7, 1,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 7,8, 5,0 Hz), 2,54 (3H, s). No se observa una señal debida a NH.

MS (ESI) m/z: 277,0 (M+H)⁺.

Producto intermedio 237:

3-(2-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 29 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 198 usando 2-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 2-cloro-4-metilanilina.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 11,42 (1H, s a), 7,87 (1H, dd, J = 5,5, 1,4 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 8,7, 3,2 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,6, 5,9 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,7, 3,2 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,7, 3,2 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 7,8, 2,3 Hz).

MS (ESI) m/z: 263,8 (M+H)⁺.

Producto intermedio 238:

3-(3-cloro-4-metilfenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 97 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 98 usando 3-cloro-4-metilanilina en lugar de 2,3-

dihidro-1H-inden-5-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) delta 11,47 (1H, s a), 7,96 (1H, dd, J = 5,0, 1,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,7, 1,4 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 7,8, 5,0 Hz), 2,40 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 260,2 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 239:

2-(2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)benzonitrilo

El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 29 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 208 usando 2-aminobenzonitrilo en lugar de 2-amino-4-metoxibenzonitrilo.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) delta 11,55 (1H, s a), 8,09 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,95-7,88 (2H, m), 7,76 (1H, dd, J = 7,3, 1,4 Hz), 7,71 (1H, td, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 7,8, 5,0 Hz).

MS (ESI) m/z: 237,4 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 240:

5-fluoro-1-(6-(metilamino)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título (sólido de color pardo) se prepara con un 70 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 193 usando 1-bromo-4-fluoro-2-nitrobenceno en lugar de 1-bromo-2-nitrobenceno y N²-metilpiridin-2,5-diamina en lugar de N²-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-diamina.

MS (ESI) m/z: 259,2 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 241:

6-fluoro-1-(6-(metilamino)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título (sólido de color pardo) se prepara con un 49 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 193 usando 2-bromo-4-fluoro-1-nitrobenceno en lugar de 1-bromo-2-nitrobenceno y N²-metilpiridin-2,5-diamina en lugar de N²-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-diamina.

MS (ESI) m/z: 259,2 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 242:

5-(7-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida

El compuesto del título se prepara con un 30 % de rendimiento en 4 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2, etapa 3 y etapa 4 del producto intermedio 118 usando 2-fluoro-1-metoxi-3-nitrobenceno en lugar de 1,2-difluoro-3-nitrobenceno.

MS (ESI) m/z: 299,1 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 243:

1-(2-cloro-5-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona

El compuesto del título (goma de color amarillo claro) se prepara con un 29 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 98 usando 2-cloro-5-metoxianilina y ácido 4-cloronicotínico en lugar de 2,3-dihidro-1H-inden-5-amina y ácido 2-cloronicotínico.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) delta 11,47 (1H, s a), 8,31 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,63 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,28 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 9,1, 3,2 Hz), 6,75 (1H, d, J = 5,5 Hz), 3,81 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 276,2 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 244:

1-(2-cloro-5-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona

El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 47 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 98 usando 2-cloro-5-fluoroanilina y ácido 4-cloronicotínico en lugar de 2,3-dihidro-1H-inden-5-amina y ácido 2-cloronicotínico.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) delta 11,54 (1H, s a), 8,33 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 9,1, 5,5 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 9,1, 3,2 Hz), 7,52 (1H, ddd, J = 9,1, 8,2, 3,2 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 5,5, 0,9 Hz).

MS (ESI) m/z: 264,2 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 245:

N-((1r,4r)-4-((3-(6-bromopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamida

El compuesto del título se prepara con un 87 % de rendimiento (sólido) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 57 usando el producto intermedio 39 y el mesilato 3 en lugar de 1-(5-cloropirazin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona y el mesilato 1.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,67 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,88 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,24-7,16 (1H, m), 7,14-7,10 (2H, m), 7,08 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,69 (1H, d, J = 8,2 Hz), 4,02-3,88 (1H, m), 3,81 (2H, d, J = 6,9 Hz), 2,15 (2H, d a, J = 9,6 Hz), 2,00-1,82 (3H, m), 1,41-1,12 (4H, m). MS (ESI) m/z: 609,7 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 246:

5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida

El compuesto del título se prepara con un 85 % de rendimiento (112 mg, sólido de color amarillo) de una manera similar a la del producto intermedio 54 usando el mesilato 3 (100 mg, 0,241 mmol) en lugar del mesilato 1.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) delta 8,66 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,37 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,07-8,00 (2H, m), 7,22 (1H, dd, J = 8,7, 3,2 Hz), 7,15 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,01-6,93 (1H, m), 6,91-6,85 (2H, m), 3,57 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,54-3,38 (1H, m), 1,75-1,66 (2H, m), 1,66-1,50 (3H, m), 1,11-0,88 (4H, m).

MS (ESI) m/z: 548,2 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 247:

4-fluoro-1-(6-(metilamino)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona El compuesto del título (sólido de color pardo) se prepara con un 57 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 193 usando 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenzoceno en lugar de 1-bromo-2-nitrobenzoceno y N ^{2} -metilpiridin-2,5-diamina en lugar de N ^{2} -(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-diamina.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) delta 11,42 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 6,84-6,71 (2H, m), 6,68-6,60 (1H, m), 6,47 (1H, dd, J = 7,3, 1,4 Hz), 6,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,62 (3H, d, J = 4,6 Hz).

MS (ESI) m/z: 259,2 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 248:

2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

<Etapa 1>: 5-bromo-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

A una solución de 5-bromo-2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (100 mg, 0,47 mmol) en THF (1 ml) y DMF (1 ml) se le añade hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 20 mg, 0,50 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se le añade cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0,10 ml, 0,57 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se diluye con agua a 0 °C, se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-15 % de EtOAc en n-hexano para dar 161 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 342,8 (M+H) $^+$.

<Etapa 2>: 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Una solución de 5-bromo-2-metil-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (72 mg, 0,19 mmol, etapa 1 del producto intermedio 248), bis(pinacolato)diboro (57 mg, 0,22 mmol), acetato potásico (55 mg, 0,56 mmol) y aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (15 mg, 0,019 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se agita a 80 °C durante una noche. La mezcla se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de amina eluyendo con 0-20 % de EtOAc en n-hexano para dar 13 mg (16 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un jarabe de color amarillo claro.

Producto intermedio 249:

1-(2-cloro-5-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

<Etapa 1>: N-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-nitropiridin-3-amina

El compuesto del título se prepara con un 79 % de rendimiento (228 mg, sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 101 usando 3-bromo-2-nitropiridina (250 mg, 1,23 mmol) y 2-cloro-5-metoxianilina (162 mg, 1,03 mmol) en lugar de 2-bromo-1-metil-3-nitrobenceno y 5-aminopicolinato de metilo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 9,16 (1H, s a), 8,07 (1H, dd, J = 4,1, 1,4 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,7, 1,4 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,7, 4,1 Hz), 7,42 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,93 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 9,2, 2,7 Hz), 3,81 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 280,2 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: N³-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2,3-diamina

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (204 mg, goma de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 20 usando metil N-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-nitropiridin-3-amina (228 mg, 0,82 mmol, etapa 1 del producto intermedio 249) en lugar de 2,4-difluoro-N-(2-nitrofenil)anilina.

MS (ESI) m/z: 250,2 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 1-(2-cloro-5-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

Una mezcla de N³-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2,3-diamina (204 mg, 0,82 mmol, etapa 2 del producto intermedio 249) y CDI (331 mg, 2,04 mmol) en THF (3 ml) se agita a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla se inactiva con solución acuosa al 10 % de ácido cítrico. El precipitado se recoge y se lava con éter diisopropílico para dar 194 mg (96 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 11,88 (1H, s), 7,99 (1H, dd, J = 4,1, 2,3 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,01 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 2,3 Hz), 3,80 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 276,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 250:

1-(2-cloro-5-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 82 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 249 usando 2-cloro-5-fluoroanilina en lugar de 2-cloro-5-metoxianilina.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 11,95 (1H, s), 8,01 (1H, dd, J = 5,0, 1,4 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 9,1, 5,5 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 9,1, 3,2 Hz), 7,51 (1H, ddd, J = 9,1, 7,8, 3,2 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 7,8, 5,0 Hz).

MS (ESI) m/z: 264,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 251:

1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 76 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 249 usando 4-fluoro-3-metoxianilina en lugar de 2-cloro-5-metoxianilina.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) delta 11,85 (1H, s a), 7,99 (1H, dd, $J = 5,0, 1,4$ Hz), 7,42-7,31 (3H, m), 7,14-7,10 (1H, m), 7,03 (1H, dd, $J = 7,8, 5,0$ Hz), 3,87 (3H, s).

5 MS (ESI) m/z : 260,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 252:

10 N-((1r,4r)-4-((3-(2-bromopiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

<Etapa 1>: 2-bromo-N-(2-nitrofenil)piridin-4-amina

15 El compuesto del título se prepara con un 50 % de rendimiento (208 mg, sólido de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 20 usando 2-bromopiridin-4-amina (200 mg, 1,42 mmol) en lugar de 2,4-difluoroanilina.

20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 9,20 (1H, s), 8,28-8,19 (2H, m), 7,64-7,56 (2H, m), 7,32 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,15-7,07 (1H, m), 7,05 (1H, dd, $J = 5,7, 2,4$ Hz).

20 MS (ESI) m/z : 296,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<Etapa 2>: N^1 -(2-bromopiridin-4-il)bencen-1,2-diamina

25 El compuesto del título se prepara con un 99 % de rendimiento (185 mg, sólido de color naranja) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 151 usando 2-bromo-N-(2-nitrofenil)piridin-4-amina (208 mg, 0,707 mmol, etapa 1 del producto intermedio 252) en lugar de 4-metil-5-((2-metil-6-nitrofenil)amino)picolinato de metilo.

30 MS (ESI) m/z : 264,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<Etapa 3>: 1-(2-bromopiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

35 El compuesto del título se prepara con un 88 % de rendimiento (178 mg, sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 193 usando N^1 -(2-bromopiridin-4-il)bencen-1,2-diamina (185 mg, 0,700 mmol, etapa 2 del producto intermedio 252) en lugar de N^5 -(2-aminofenil)- N^2 -(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-diamina.

40 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) delta 11,24 (1H, s), 8,33 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,56 (1H, dd, $J = 5,3, 1,8$ Hz), 7,12 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,01-6,79 (3H, m).

40 MS (ESI) m/z : 292,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<Etapa 4>: N-((1r,4r)-4-((3-(2-bromopiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

45 El compuesto del título se prepara con un 94 % de rendimiento (160 mg, sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 3 usando 1-(2-bromopiridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (89 mg, 0,31 mmol, etapa 3 del producto intermedio 252) en lugar de 2-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo.

50 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,52 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 8,49 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,64 (1H, dd, $J = 5,4, 2,0$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,32 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,25-7,20 (1H, m), 7,16 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 5,54 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 4,01-3,89 (1H, m), 3,81 (2H, d, $J = 6,9$ Hz), 2,61 (3H, s), 2,24-2,10 (2H, m), 1,98-1,86 (3H, m), 1,39-1,12 (4H, m).

55 MS (ESI) m/z : 556,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Producto intermedio 253:

60 3-(2-cloro-5-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona

65 El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 82 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 249 usando 3-bromo-4-nitropiridina en lugar de 3-bromo-2-nitropiridina.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) delta 11,72 (1H, s a), 8,23 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 7,87 (1H, s), 7,63 (1H, d, $J = 8,7$ Hz),

7,43 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,20-7,13 (2H, m), 3,81 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 276,2 (M+H)⁺.

5 Producto intermedio 254:

3-(3-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona

10 El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 82 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 249 usando 2-cloro-5-fluoroanilina y 3-bromo-4-nitropiridina en lugar de 2-cloro-5-metoxianilina y 3-bromo-2-nitropiridina.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 11,78 (1H, s a), 8,30 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,66-7,59 (1H, m), 7,53 (1H, dt, J = 10,1, 2,3 Hz), 7,50-7,47 (1H, m), 7,31 (1H, td, J = 10,1, 2,7 Hz), 7,16 (1H, d, J = 4,6 Hz).

15 MS (ESI) m/z: 230,3 (M+H)⁺.

Producto intermedio 255:

20 5-bromo-2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)piridina

25 En atmósfera de nitrógeno a 0 °C, una solución de 5-bromo-2-(1H-imidazol-2-il)piridina (100 mg, 0,446 mmol) en THF (2 ml) se trata con la adición en porciones de hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 20 mg, 0,491 mmol). Después de agitar durante 30 min a 0 °C, se añade cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetil (0,103 ml, 0,580 mmol) y la mezcla se agita durante 1 h a 0 °C. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se secan sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 137 mg (87 % de rendimiento) del compuesto del título.

30 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,63 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,22 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,17 (1H, d, J = 1,4 Hz), 6,00 (2H, s), 3,56-3,52 (2H, m), 0,91-0,86 (2H, m), -0,07 (9H, s).

Producto intermedio 256:

35 4-(3-bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol El compuesto del título se prepara con un 64 % de rendimiento (67 mg) de una manera similar a la del producto intermedio 255 usando 4-(3-bromofenil)-1H-pirazol (66 mg, 0,291 mmol) en lugar de 5-bromo-2-(1H-imidazol-2-il)piridina.

40 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 7,82 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,80 (1H, a), 7,65 (1H, dd, J = 1,8, 1,8 Hz), 7,44-7,41 (1H, m), 7,38-7,35 (1H, m), 7,26-7,22 (1H, m), 5,46 (2H, s), 3,62-3,58 (2H, m), 0,95-0,91 (2H, m), -0,01 (9H, s).

Producto intermedio 257:

45 4-(4-bromopiridin-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,340 mmol), 2,4-dibromopiridina (81 mg, 0,340 mmol), Pd(PPh₃)₄ (39 mg, 0,034 mmol) y Cs₂CO₃ (332 mg, 1,020 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se agita a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-50 % de EtOAc en n-hexano para dar 23 mg (21 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

50 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,59 (1H, d, J = 0,7 Hz), 8,44-8,41 (1H, m), 8,20 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,72-7,69 (1H, m), 7,36 (1H, dd, J = 5,3, 1,8 Hz), 1,68 (9H, s). MS (ESI) m/z: 324,0 (M+H)⁺.

55 Producto intermedio 258:

4-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridina

60 Una mezcla de 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (44 mg, 0,211 mmol), 2,4-dibromopiridina (50 mg, 0,211 mmol), Pd(PPh₃)₄ (24 mg, 0,021 mmol) y Cs₂CO₃ (206 mg, 0,633 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se agita a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-50 % de EtOAc en n-hexano para dar 33 mg (66 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

65 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,42 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,11 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,35

(1H, dd, J = 5,2, 1,6 Hz), 6,86 (1H, d, J = 2,2 Hz), 3,99 (3H, s). MS (ESI) m/z: 238,0 (M+H)⁺.

Producto intermedio 259:

- 5 N-((1r,4r)-4-((3-(2-bromopiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida

10 El compuesto del título se prepara con un 91 % de rendimiento (165 mg, sólido de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 4 del producto intermedio 252 usando metanosulfonato de ((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metilo (122 mg, 0,307 mmol, mesilato 4) en lugar de metanosulfonato de ((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metilo.

15 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,64 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,51 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 5,4, 2,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,25-7,21 (1H, m), 7,16 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,08 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,84 (1H, t, J = 54,7 Hz), 5,86 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,04-3,88 (1H, m), 3,80 (2H, d, J = 6,9 Hz), 2,16 (2H, d, J = 11,0 Hz), 2,00-1,83 (3H, m), 1,39-1,10 (4H, m).

MS (ESI) m/z: 592,0 (M+H)⁺.

20 Producto intermedio 260:

3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

25 El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 99 usando 3-fluoro-4-metoxianilina en lugar de 4-metoxianilina.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 7,73 (1H, dd, J = 13,3, 2,3 Hz), 7,67-7,63 (2H, m), 7,24 (1H, t, J = 9,6 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 7,3, 1,4 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 7,3, 5,0 Hz), 3,87 (3H, s). No se observa una señal debida a NH.

30 MS (ESI) m/z: 260,1 (M+H)⁺.

Producto intermedio 261:

35 1-(6-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propil)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

<Etapa 1>: 1-(6-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-in-1-il)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

40 Una mezcla de 1-(6-bromopiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (50 mg, 0,17 mmol, producto intermedio 39), 2-(prop-2-in-1-iloxi)tetrahydro-2H-pirano (48 mg, 0,35 mmol), CuI (7 mg, 0,034 mmol), aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (28 mg, 0,034 mmol) y TEA (0,096 ml, 0,69 mmol) en DMF (3 ml) se agita a 65 °C durante 1 día. La mezcla se diluye con agua, se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra para dar el compuesto del título en forma de un producto en bruto. El producto en bruto se usa en la etapa siguiente sin purificación.

45 MS (ESI) m/z: 349,8 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 1-(6-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)propil)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

50 Una mezcla de 1-(6-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)prop-1-in-1-il)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (en bruto, 0,17 mmol, etapa 1 del producto intermedio 261) y Pd al 10 %/C (37 mg) en MeOH (1 ml) y THF (0,5 ml) se agita en atmósfera de H₂ durante 3 h. La mezcla se filtra a través de un lecho de celite y el filtrado se concentra para dar el compuesto del título en forma de un producto en bruto. El producto en bruto se usa en la etapa siguiente sin purificación.

55 MS (ESI) m/z: 353,9 (M+H)⁺.

Producto intermedio 262:

60 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

65 El compuesto del título se prepara con un 31 % en 4 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2, etapa 3 y etapa 4 del producto intermedio 224 usando 6-fluoropiridin-3-amina y 1,4-difluoro-2-nitrobenceno en lugar de 6-bromo-4-metilpiridin-3-amina y 1-fluoro-2-nitrobenceno.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,64 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,44 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,02 (1H, ddd, J = 8,4, 6,8, 2,8

Hz), 7,92 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,7, 3,2 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 9,1, 4,1 Hz), 6,89-6,77 (2H, m), 6,85 (1H, t, J = 54,4 Hz), 5,97 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,09-3,88 (1H, m), 3,78 (2H, d, J = 6,9 Hz), 2,17 (2H, d, J = 10,5 Hz), 2,04-1,80 (3H, m), 1,43-1,11 (4H, m).

5 MS (ESI) m/z: 547,8 (M+H)⁺.

Producto intermedio 263:

10 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloropiridin-4-il)-6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida

<Etapa 1>: 1-(2-cloropiridin-4-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

15 El compuesto del título se prepara con un 37 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 193 usando 2-cloropiridin-4-amina y 1-bromo-4-fluoro-2-nitrobenceno en lugar de N²-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-diamina y 1-bromo-2-nitrobenceno.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 11,43 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,62 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 5,5, 1,6 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,7, 4,6 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 6,76-6,66 (1H, m).

20 MS (ESI) m/z: 264,1 (M+H)⁺.

25 <Etapa 2>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloropiridin-4-il)-6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida

25 El compuesto del título se prepara con un 97 % de rendimiento de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 3 usando 1-(2-cloropiridin-4-il)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (etapa 1 del producto intermedio 263) y el mesilato 4 en lugar de 2-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo y el mesilato 1.

30 MS (ESI) m/z: 564,0 (M+H)⁺.

Producto intermedio 264:

35 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

<Etapa 1>: 5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

40 El compuesto del título se prepara de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 193 usando (2-amino-4-fluorofenil)carbamato de *terc*-butilo en lugar de N⁵-(2-aminofenil)-N²-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2,5-diamina.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 11,21 (1H, s), 7,42 (1H, dd, J = 8,8, 4,8 Hz), 6,73-6,68 (1H, m), 6,65 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 1,38 (9H, s).

45 MS (ESI) m/z: 251,2 (M-H)⁻.

<Etapa 2>: 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

50 El compuesto del título se prepara en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del ejemplo 9 usando 5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (etapa 1 del producto intermedio 264) y el mesilato 4 en lugar de 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo y el mesilato 1.

55 MS (ESI) m/z: 551,1 (M-H)⁻.

Producto intermedio 265:

60 N-((1r,4r)-4-((3-(5-bromopiridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida

El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 29 % de rendimiento 4 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2, etapa 3 y etapa 4 del producto intermedio 224 usando 5-bromopiridin-2-amina en lugar de 6-bromo-4-metilpiridin-3-amina.

65 MS (ESI) m/z: 592,0 (M+H)⁺.

Producto intermedio 266:

3-(2-cloro-5-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona

- 5 El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 11 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 198 usando 2-cloro-5-fluoroanilina y 3-bromo-4-nitropiridina en lugar de 2-cloro-4-metilanilina y 2-bromo-3-nitropiridina.

MS (ESI) m/z: 264,1 (M+H)⁺.

10

Producto intermedio 267:

3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona

- 15 El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 72 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 249 usando 3-bromo-4-nitropiridina y 3-fluoro-4-metoxianilina en lugar de 3-bromo-2-nitropiridina y 2-cloro-5-metoxianilina.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 11,64 (1H, s a), 8,24 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,18 (1H, s), 7,53 (1H, dd, J = 12,4, 1,8 Hz), 7,41-7,31 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 5,5 Hz), 3,92 (3H, s). MS (ESI) m/z: 260,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 268:

1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

25

El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 31 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 249 usando 2-fluoro-5-metoxianilina en lugar de 2-cloro-5-metoxianilina.

30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 11,43 (1H, s a), 7,90 (1H, dd, J = 5,0, 1,4 Hz), 7,43-7,34 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J = 5,9, 3,2 Hz), 7,13-7,07 (2H, m), 3,78 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 260,2 (M+H)⁺.

35

Producto intermedio 269:

3-(2-clorofenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona

- 40 El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 14 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 198 usando 2-cloroanilina y 3-bromo-4-nitropiridina en lugar de 2-cloro-4-metilanilina y 2-bromo-3-nitropiridina. MS (ESI) m/z: 246,1 (M+H)⁺.

Producto intermedio 270:

45 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 49 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 249 usando 3-fluoro-4-metoxianilina en lugar de 2-cloro-5-metoxianilina.

50

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 11,39 (1H, s a), 7,94 (1H, dd, J = 5,1, 1,4 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 12,6, 2,4 Hz), 7,49-7,45 (1H, m), 7,39 (1H, dd, J = 7,7, 1,4 Hz), 7,31 (1H, J = 9,1 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 7,7, 5,3 Hz), 3,90 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 260,2 (M+H)⁺.

55

Producto intermedio 271:

3-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona

- 60 El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 55 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 249 usando 3-bromo-4-nitropiridina y 2-fluoro-5-metoxianilina en lugar de 3-bromo-2-nitropiridina y 2-cloro-5-metoxianilina.

65 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 11,72 (1H, s a), 8,24 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,02 (1H, s), 7,43 (1H, t, J = 9,6 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 6,4, 3,2 Hz), 7,17-7,08 (2H, m), 3,79 (3H, s). MS (ESI) m/z: 260,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 272:

1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona

- 5 El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con rendimiento cuantitativo en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 98 usando 3-fluoro-4-metoxianilina y ácido 4-cloronicotínico en lugar de 2,3-dihidro-1H-inden-5-amina y ácido 2-cloronicotínico.

MS (ESI) m/z: 260,2 (M+H)⁺.

10

Producto intermedio 273:

3-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

- 15 El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 85 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 98 usando 2-fluoro-5-metoxianilina en lugar de 2,3-dihidro-1H-inden-5-amina.

MS (ESI) m/z: 260,2 (M+H)⁺.

20

Producto intermedio 274:

1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona

- 25 El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 89 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 98 usando 2-fluoro-5-metoxianilina y ácido 4-cloronicotínico en lugar de 2,3-dihidro-1H-inden-5-amina y ácido 2-cloronicotínico. MS (ESI) m/z: 260,2 (M+H)⁺.

Producto intermedio 275:

30

N-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida

El compuesto del título se prepara con un 29 % de rendimiento de una manera similar a la del producto intermedio 137 usando 4-cloro-N-metilpicolinamida en lugar de 3-fluoroisonicotinonitrilo. La reacción se lleva a cabo a 120 °C.

35

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 11,43 (1H, s), 8,89 (1H, dd a, J = 9,2, 4,0 Hz), 8,78 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,29 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 5,3, 2,1 Hz), 7,32 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,21-7,06 (3H, m), 2,86 (3H, d, J = 4,6 Hz).

MS (ESI) m/z: 269,0 (M+H)⁺.

40

Producto intermedio 276:

1-(3-fluorofenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona

- 45 El compuesto del título se prepara en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 249 usando 3-fluoroanilina en lugar de 2-cloro-5-metoxianilina.

MS (ESI) m/z: 230,2 (M+H)⁺.

50

Producto intermedio 277:

N-((1r,4r)-4-((3-(5-bromopiridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

- 55 El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 16 % de rendimiento en 4 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2, etapa 3 y etapa 4 del producto intermedio 252 usando 5-bromopiridin-2-amina en lugar de 2-bromopiridin-4-amina.

60 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 8,52 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,32 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,19 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,78 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,57 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,15 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,04-6,96 (1H, m), 6,96-6,84 (1H, m), 3,58 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,50 (1H, s), 2,25 (3H, s), 1,77-1,47 (5H, m), 1,09-0,91 (4H, m).

MS (ESI) m/z: 556,0 (M+H)⁺.

65

Producto intermedio 278:

N-((1r,4r)-4-((3-(6-bromopiridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

El compuesto del título (sólido de color amarillo claro) se prepara con un 31 % de rendimiento en 4 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2, etapa 3 y etapa 4 del producto intermedio 252 usando 6-bromopiridin-2-amina en lugar de 2-bromopiridin-4-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) delta 8,33 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,01 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,83-7,77 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,43 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,18 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,04 (1H, td, J = 7,8, 1,4 Hz), 6,98 (1H, td, J = 7,7, 1,2 Hz), 3,60 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,56-3,42 (1H, m), 2,26 (3H, s), 1,77-1,46 (5H, m), 1,10-0,93 (4H, m).

MS (ESI) m/z: 556,0 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 279:

N-((1r,4r)-4-((3-(6-bromopiridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida

El compuesto del título (sólido de color pardo) se prepara con un 46 % de rendimiento en 4 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2, etapa 3 y etapa 4 del producto intermedio 224 usando 6-bromopiridin-2-amina en lugar de 6-bromo-4-metilpiridin-3-amina.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) delta 8,62 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,44 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,01 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,94 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,83-7,70 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,17 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,11-6,75 (3H, m), 3,59 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,54-3,42 (1H, m), 1,76-1,45 (5H, m), 1,11-0,90 (4H, m).

MS (ESI) m/z: 592,0 (M+H) $^+$.

Producto intermedio 280:

5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-cloropirazin-2-il)-6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida

El compuesto del título se prepara de una manera similar a la etapa 1 del producto intermedio 57 usando 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (Producto intermedio 264) en lugar de 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

Parte de síntesis de ejemplos

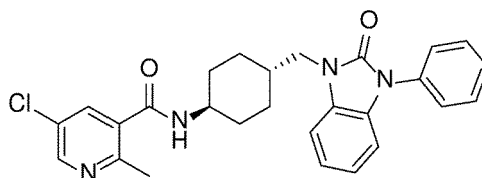
Cada estructura de la parte de síntesis de ejemplo se describe en forma de base libre.

Procedimiento representativo para el método A1

La preparación siguiente del ejemplo 1 representa el método A1.
Ejemplo 1:

5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 18}



Una mezcla de metanosulfonato de ((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metilo (25 mg, 0,069 mmol, mesilato 1), 1-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (15 mg, 0,069 mmol) y carbonato de cesio (45 mg, 0,14 mmol) en DMSO (0,5 ml) se agita a 80 °C durante 5 h. La mezcla se diluye con agua. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 7,4 mg (22 % de rendimiento) del compuesto del título.

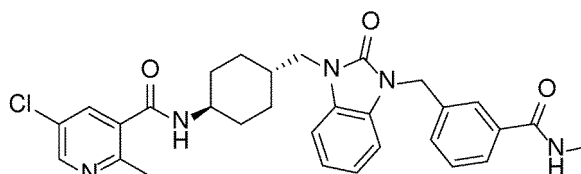
Procedimiento representativo para el método B

La siguiente preparación del ejemplo 4 representa el método B

5 Ejemplo 4:

5-cloro-2-metil-N-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-(metilcarbamoil)bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

10 {Quím. 19}



15 Una mezcla de ácido 3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoico (22 mg, 0,041 mmol, producto intermedio 2), metanamina 2 M en THF (0,5 ml), HBTU (31 mg, 0,083 mmol) y TEA (0,029 ml, 0,21 mmol) en DCM (2 ml) se agita a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla se diluye con bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminofuncional y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 2,2 mg (10 % de rendimiento) del compuesto del título.

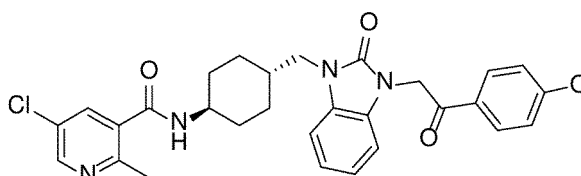
Procedimiento representativo para el método C1

La siguiente preparación del ejemplo 9 representa el método C1.

25 Ejemplo 9:

5-cloro-N-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

30 {Quím. 20}



35 <Etapa 1>: 3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

40 Una mezcla de metanosulfonato de ((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metilo (500 mg, 1,39 mmol, mesilato 1), 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (325 mg, 1,39 mmol) y carbonato de cesio (903 mg, 2,77 mmol) en DMSO (1 ml) se agita a 80 °C durante 6 h. La mezcla se diluye con agua. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-70 % de EtOAc en *n*-hexano para dar 487 mg (70 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo.

45 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,47 (1*H*, d, J = 2,3 Hz), 7,84 (1*H*, dd, J = 7,8, 0,9 Hz), 7,60 (1*H*, d, J = 2,3 Hz), 7,21 (1*H*, td, J = 7,8, 0,9 Hz), 7,13 (1*H*, td, J = 7,8, 1,4 Hz), 6,96 (1*H*, dd, J = 7,8, 0,9 Hz), 5,66 (1*H*, d, J = 8,2 Hz), 4,00-3,88 (1*H*, m), 3,71 (2*H*, d, J = 6,9 Hz), 2,60 (3*H*, s), 2,17-2,09 (2*H*, m), 1,98-1,80 (3*H*, m), 1,68 (9*H*, s), 1,37-1,12 (4*H*, m). MS (ESI) m/z: 499,2 (M+H)⁺.

50 <Etapa 2>:

5-cloro-2-metil-N-(((1*r*,4*r*)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

55 El compuesto del título se prepara con un rendimiento cuantitativo (477 mg, un sólido de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 1 usando 3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-

metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (487 mg, 0,98 mmol, etapa 1 del ejemplo 9).

MS (ESI) m/z : 399,1 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 5-cloro-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

Una mezcla de 5-cloro-2-metil-N-((1*r*,4*r*)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (25 mg, 0,057 mmol, etapa 2 del ejemplo 9), 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona (13 mg, 0,057 mmol) y carbonato de cesio (37 mg, 0,12 mmol) en DMSO (0,5 ml) se agita a ta durante 2 h. La mezcla se diluye con agua. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 5,6 mg (18 % de rendimiento) del compuesto del título.

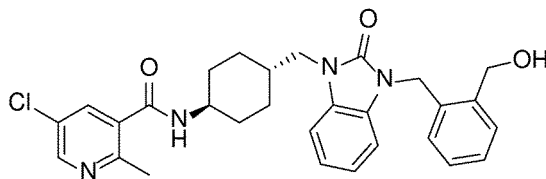
Procedimiento representativo para el método D

La siguiente preparación del ejemplo 11 representa el método D.

Ejemplo 11:

5-cloro-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(2-(hidroximetil)bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 21}



Una mezcla de ácido 2-((3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoico (34 mg, 0,064 mmol, producto intermedio 3) y CDI (16 mg, 0,096 mmol) en THF (1 ml) se agita a temperatura ambiente durante 5 h. Después, a la mezcla se le añade borohidruro sódico (10 mg, 0,26 mmol) en agua (0,5 ml) a ta. La mezcla se agita a ta durante 1 h. La mezcla se diluye con agua. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminofuncional y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 7 mg (21 % de rendimiento) del compuesto del título.

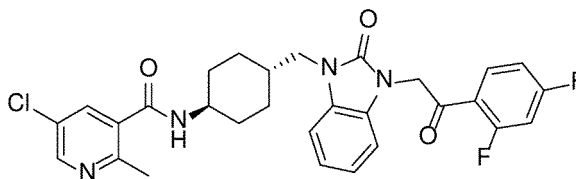
Procedimiento representativo para el método C2

La siguiente preparación del ejemplo 12 representa el método C2

Ejemplo 12:

5-cloro-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(2-(2,4-difluorofenil)-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 22}



Una mezcla de 5-cloro-2-metil-N-((1*r*,4*r*)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (25 mg, 0,057 mmol, etapa 2 del ejemplo 9), 2-bromo-1-(2,4-difluorofenil)etanona (19 mg, 0,069 mmol) y carbonato potásico (16 mg, 0,12 mmol) en DMF (0,5 ml) se agita a ta durante 5 h. La mezcla se diluye con agua. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar

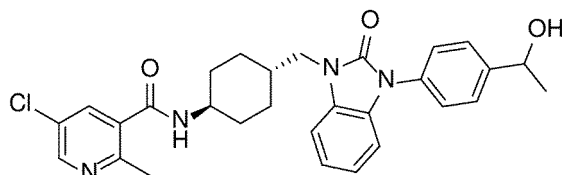
3,2 mg (10 % de rendimiento) del compuesto del título.

Procedimiento representativo para el método E

5 La siguiente preparación del ejemplo 19 representa el método E

Ejemplo 19: 5-cloro-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-(1-hidroxietil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

10 {Quím. 23}

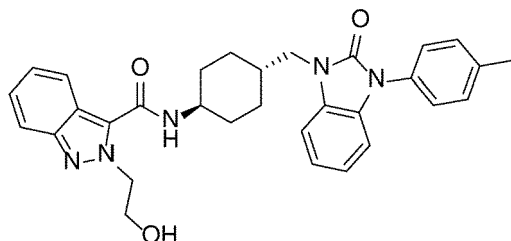


15 A una mezcla de N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-acetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida (20 mg, 0,039 mmol, ejemplo 18) en MeOH (1 ml) se le añade borohidruro sódico (3 mg, 0,077 mmol) a *ta*. La mezcla se agita a *ta* durante 30 min. La mezcla se diluye con agua. La mezcla se extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por LC-MS preparativa para dar 4,5 mg (22 % de rendimiento) del compuesto del título.

20 Ejemplo 40:

2-(2-hidroxietil)-N-((1*r*,4*r*)-4-((2-oxo-3-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2*H*-indazol-3-carboxamida

25 {Quím. 24}



<Etapa 1>: 2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2*H*-indazol-3-carboxilato de metilo

30 Una mezcla de 1*H*-indazol-3-carboxilato de metilo (300 mg, 1,70 mmol), (2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (489 mg, 2,04 mmol) en DMSO (5 ml) se agita a 80 °C durante 5 h. La mezcla se diluye con agua. La mezcla se extrae con EtOAc:*n*-hexano (1:1). La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-25 % de EtOAc en *n*-hexano para dar 163 mg (29 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

35 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,02 (1H, dt, J = 8,7, 0,9 Hz), 7,78 (1H, dt, J = 8,7, 0,9 Hz), 7,38-7,33 (1H, m), 7,30-7,25 (1H, m), 5,08 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,09 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,03 (3H, s), 0,78 (9H, s), -0,13 (6H, s). MS (ESI) *m/z*: 335,3 (M+H)⁺.

40 <Etapa 2>: Ácido 2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2*H*-indazol-3-carboxílico

45 Una mezcla de 2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2*H*-indazol-3-carboxilato de metilo (163 mg, 0,49 mmol, etapa 1 del ejemplo 40) y solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (2 ml) en THF (1 ml) y MeOH (1 ml) se agita a 50 °C durante 2 h. La mezcla se acidifica con ácido clorhídrico 2 M. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se filtra. El filtrado se concentra para dar 141 mg (90 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

MS (ESI) *m/z*: 321,3 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 4-(2-(2-hidroxietil)-2*H*-indazol-3-carboxamido)ciclohexanocarboxilato de (1*r*,4*r*)-metilo

A una mezcla de ácido 2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2H-indazol-3-carboxílico (167 mg, 0,52 mmol, etapa 2 del ejemplo 40), clorhidrato de (1*r*,4*r*)-metil 4-aminociclohexanocarboxilato (101 mg, 0,52 mmol) y TEA (0,29 ml, 2,01 mmol) en DCM (2 ml) se le añade T3P 1,7 M (marca registrada) en EtOAc (0,61 ml, 1,04 mmol) a ta. La mezcla se agita a ta durante 1 h. La mezcla se inactiva con bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se extrae con EtOAc.

MS (ESI) m/z: 346,3 (M+H)⁺.

<Etapa 4>: 4-(2-(2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)etil)-2H-indazol-3-carboxamido)ciclohexanocarboxilato de (1*r*,4*r*)-metilo

A una solución de 4-(2-(2-hidroxietil)-2H-indazol-3-carboxamido)ciclohexanocarboxilato de (1*r*,4*r*)-metilo (70 mg, 0,20 mmol, etapa 3 del ejemplo 40), DIEA (0,11 ml, 0,61 mmol) y DMAP (2 mg, 0,02 mmol) en DCM (1 ml) se le añade *tert*-butilclorodifenilsilano (0,08 ml, 0,30 mmol) a ta. La mezcla se agita a ta durante 3 días. La mezcla se inactiva con bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-50 % de EtOAc en n-hexano para dar 111 mg (94 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

<Etapa 5>: 2-(2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)etil)-N-((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-2H-indazol-3-carboxamida

A una mezcla de 4-(2-(2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)etil)-2H-indazol-3-carboxamido)ciclohexanocarboxilato de (1*r*,4*r*)-metilo (111 mg, 0,19 mmol, etapa 4 del ejemplo 40) en THF (4 ml) se le añade hidruro de litio y aluminio (11 mg, 0,29 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita a 0 °C durante 1 h. La mezcla se acidifica con ácido clorhídrico 2 M y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se filtra. El filtrado se concentra para dar 101 mg (96 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 7,78 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,40-7,31 (7H, m), 7,28-7,17 (5H, m), 5,94 (1H, d, J = 5,5 Hz), 5,06 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,19 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,95-3,82 (1H, m), 3,49 (2H, d, J = 6,4 Hz), 2,11-2,00 (2H, m), 1,90-1,80 (2H, m), 1,52-1,40 (1H, m), 1,20-1,08 (4H, m), 0,93 (9H, s). No se observa una señal debida a OH. MS (ESI) m/z: 556,4 (M+H)⁺.

<Etapa 6>: Metanosulfonato de ((1*r*,4*r*)-4-(2-(2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)etil)-2H-indazol-3-carboxamido)ciclohexil)metilo

A una mezcla de 2-(2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)etil)-N-((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-2H-indazol-3-carboxamida (101 mg, 0,18 mmol, etapa 5 del ejemplo 40) y TEA (0,05 ml, 0,36 mmol) en DCM (3 ml) se le añade anhídrido metanosulfónico (48 mg, 0,27 mmol) a ta. La mezcla se agita a ta durante 1 h. La mezcla se inactiva con bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se filtra. El filtrado se concentra para dar 122 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja claro.

MS (ESI) m/z: 634,5 (M+H)⁺.

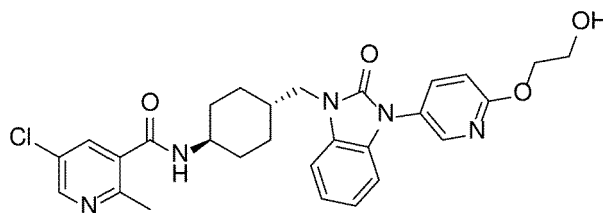
<Etapa 7>: 2-(2-hidroxietil)-N-((1*r*,4*r*)-4-((2-oxo-3-(*p*-tolil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2H-indazol-3-carboxamida

Una mezcla de metanosulfonato de ((1*r*,4*r*)-4-(2-(2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)etil)-2H-indazol-3-carboxamido)ciclohexil)metilo (30 mg, 0,047 mmol, etapa 6 del ejemplo 40), 1-(*p*-tolil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (11 mg, 0,047 mmol) y carbonato de cesio (31 mg, 0,095 mmol) en DMSO (0,5 ml) se agita a 80 °C durante 3 h. La mezcla se diluye con agua. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 4,3 mg (17 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 50:

5-cloro-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 25}



<Etapa 1>: 5-cloro-2-metil-N-(((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

Una mezcla de metanosulfonato de ((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metilo (249 mg, 0,69 mmol, mesilato 1), 1-(6-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (245 mg, 0,69 mmol, producto intermedio 24) y carbonato de cesio (449 mg, 1,38 mmol) en DMF (2 ml) se agita a 80 °C durante 1 día. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 395 mg (92 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

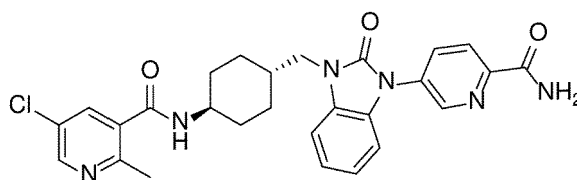
MS (ESI) m/z: 620,4 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 5-cloro-N-(((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

Una mezcla de 5-cloro-2-metil-N-(((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (395 mg, 0,64 mmol, etapa 1 del ejemplo 50) y ácido p-toluenosulfónico (20 mg, 0,11 mmol) en MeOH (3 ml) y agua (1 ml) se agita a 70 °C durante 3 h. La mezcla se diluye con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-90 % de EtOAc en DCM para dar 207 mg (61 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

Ejemplo 62: 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida

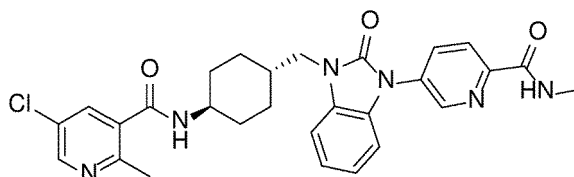
{Quím. 26}



Una mezcla de ácido 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolínico (25 mg, 0,048 mmol, producto intermedio 36), clorhidrato de amoniaco (13 mg, 0,24 mmol), HBTU (55 mg, 0,14 mmol) y TEA (0,034 ml, 0,24 mmol) en DMF (2 ml) se agita a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla se diluye con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 7,4 mg (30 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 63: 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida

{Quím. 27}

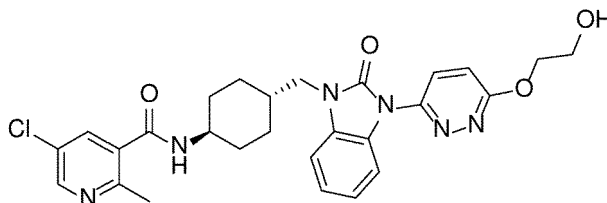


Una mezcla de ácido 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-

benzo[d]imidazol-1-il)picolínico (25 mg, 0,048 mmol, producto intermedio 36), clorhidrato de metanamina (16 mg, 0,24 mmol), HBTU (55 mg, 0,14 mmol) y TEA (0,034 ml, 0,24 mmol) en DMF (2 ml) se agita a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla se diluye con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 3,3 mg (13 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 69: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxietoxi)piridazin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 28}



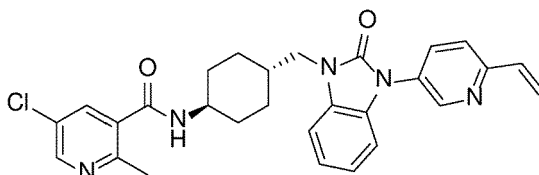
Una mezcla de metanosulfonato de ((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metilo (25 mg, 0,069 mmol, mesilato 1), 1-(6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridazin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (15 mg, 0,069 mmol, producto intermedio 42) y carbonato de cesio (68 mg, 0,21 mmol) en DMSO (0,5 ml) se agita a 90 °C durante 5 h. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El aceite residual y ácido p-toluenosulfónico (25 mg) en MeOH (1 ml) y agua (1 ml) se agitan a 80 °C durante 1 h. La mezcla se diluye con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 12 mg (32 % de rendimiento) del compuesto del título.

Procedimiento representativo para el método F

La siguiente preparación del ejemplo 70 representa el método F.

Ejemplo 70: 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-vinilpiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 29}



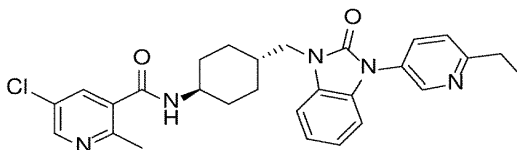
Un vial de microondas equipado con una barra agitadora se carga con N-((1r,4r)-4-((3-(6-bromopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida (100 mg, 0,18 mmol, ejemplo 66), carbonato de cesio (176 mg, 0,541 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (36,1 mg, 0,234 mmol), acetato de paladio (II) (2,0 mg, 0,009 mmol) y XPhos (8,59 mg, 0,018 mmol), después se cerró herméticamente con un tapón revestido con un septo desechable. Después el vial se evacúa al vacío y se purga con atmósfera de nitrógeno. Se añaden THF anhidro (1 ml) y agua (0,1 ml) mediante una jeringa y la mezcla resultante se agita y se calienta a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se extrae con EtOAc y agua. La capa orgánica se seca (sulfato sódico) y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) para dar 85 mg (94 % de rendimiento) del compuesto del título.

Procedimiento representativo para el método G

La siguiente preparación del ejemplo 72 representa el método G

Ejemplo 72: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-etilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

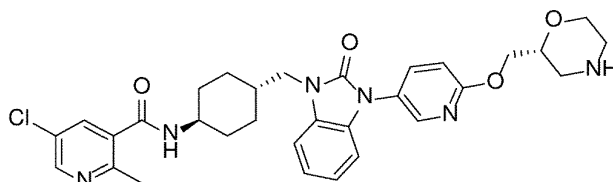
{Quím. 30}



5 A una solución en etanol (1 ml) de 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-vinilpiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (13 mg, 0,026 mmol) se le añade platino al 5 % sobre alúmina (1 mg) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 3 h. El catalizador se elimina por filtración y el filtrado se concentra. El producto en bruto resultante se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 5,7 mg (44 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 74: 5-cloro-2-metil-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-morfolin-2-ilmetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 31}



20 <Etapa 1>: 2-(((5-(3-(((1r,4R)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

El compuesto del título se prepara con un 46 % de rendimiento (68 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 2 usando 2-(((5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (46 mg, 0,11 mmol, producto intermedio 45) en lugar de 3-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo.

MS (ESI) m/z: 691,8 (M+H)⁺.

30 <Etapa 2>: 5-cloro-2-metil-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-morfolin-2-ilmetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

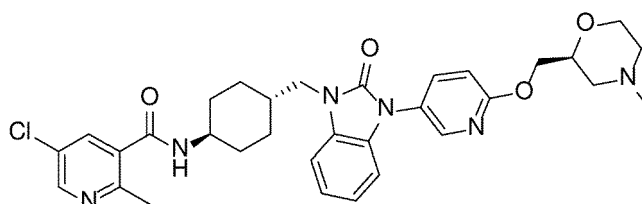
Una solución de 2-(((5-(3-(((1r,4R)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (28 mg, 0,041 mmol, etapa 1 del ejemplo 74) en DCM (1 ml) y TFA (1 ml) se agita a ta durante 1 h. La mezcla se concentra. El residuo se basicifica con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se filtra. El filtrado se concentra. El residuo se purifica por LC-MS preparativa para dar 6,2 mg (11 % de rendimiento) del compuesto del título.

Procedimiento representativo para el método H

La siguiente preparación del ejemplo 75 representa el método H

Ejemplo 75: 5-cloro-2-metil-N-((1S,4r)-4-((3-(6-(((S)-4-metilmorfolin-2-il)metoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

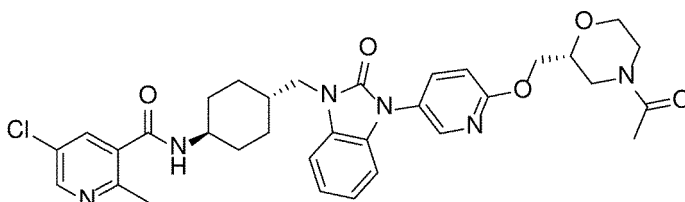
{Quím. 32}



A una mezcla de 5-cloro-2-metil-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-morfolin-2-ilmetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (10 mg, 0,017 mmol, producto intermedio 46), paraformaldehído (5 mg) en DCM (2 ml) se le añade triacetoxiborohidruro sódico (18 mg, 0,085 mmol) a ta. La mezcla se agita a ta durante 1 día. La mezcla se basifica con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se filtra. El filtrado se concentra. El residuo se purifica por LC-MS preparativa para dar 6,8 mg (66 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 77: N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-4-acetil morfolin-2-il)metoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

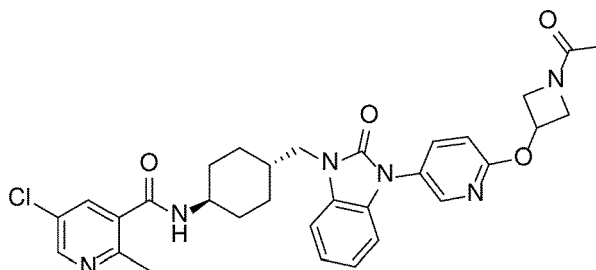
{Quím. 33}



A una mezcla de 5-cloro-2-metil-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-morfolin-2-ilmetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (22 mg, 0,037 mmol, etapa 2 del ejemplo 74) y TEA (0,025 ml, 0,18 mmol) en DCM (1 ml) se le añade anhídrido acético (0,01 ml, 0,11 mmol). La mezcla se agita a ta durante 1 día. La mezcla se basifica con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se filtra. El filtrado se concentra. El residuo se purifica por LC-MS preparativa para dar 8,1 mg (35 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 78: N-((1r,4r)-4-((3-(6-((1-acetilazetidin-3-il)oxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

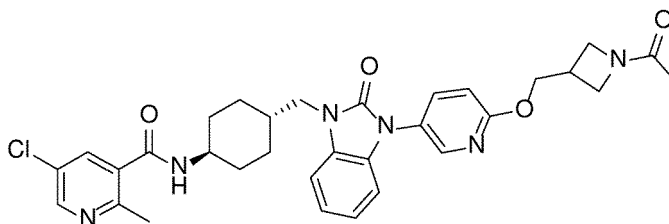
{Quím. 34}



A una mezcla de N-((1r,4r)-4-((3-(6-(azetidin-3-iloxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida (20 mg, 0,037 mmol, producto intermedio 47) y TEA (0,025 ml, 0,18 mmol) en DCM (1 ml) se le añade anhídrido acético (0,01 ml, 0,11 mmol). La mezcla se agita a ta durante 1 día. La mezcla se basifica con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se filtra. El filtrado se concentra. El residuo se purifica por LC-MS preparativa para dar 6,2 mg (29 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 79: N-((1r,4r)-4-((3-(6-((1-acetilazetidin-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

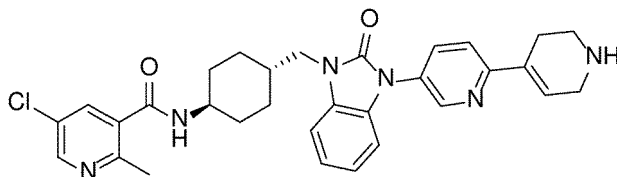
{Quím. 35}



A una mezcla de N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(6-(azetidin-3-ilmetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida (21 mg, 0,037 mmol, producto intermedio 48) y TEA (0,025 ml, 0,18 mmol) en DCM (1 ml) se le añade anhídrido acético (0,01 ml, 0,11 mmol). La mezcla se agita a ta durante 1 día. La mezcla se basifica con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se filtra. El filtrado se concentra. El residuo se purifica por LC-MS preparativa para dar 3,9 mg (18 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 85: 5-cloro-2-metil-N-((1*r*,4*r*)-4-((2-oxo-3-(1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-5-il)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 36}



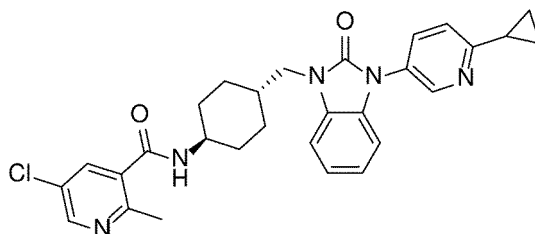
Un vial de microondas equipado con una barra agitadora se carga con N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(6-bromopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida (20 mg, 0,036 mmol, ejemplo 66), carbonato de cesio (35,2 mg, 0,108 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (14,5 mg, 0,047 mmol), acetato de paladio (II) (0,41 mg, 0,0018 mmol) y XPhos (1,72 mg, 0,0036 mmol), después se cerró herméticamente con un tapón recubierto con un septo desechable. Después el vial se evacua al vacío y se purga con atmósfera de nitrógeno. Se añaden THF (1 ml) y agua (0,1 ml) mediante una jeringa y la mezcla resultante se agita y se calienta a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se extrae con EtOAc y agua. La capa orgánica se seca (sulfato sódico) y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) para dar 5-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (22 mg, 0,033 mmol, 93 % de rendimiento). Después, una solución de 5-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-1'(2'*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (22 mg, 0,033 mmol) en ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (1 ml) se agita a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentra y se extrae con acetato de etilo-bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca (sulfato sódico) y se concentra para dar el compuesto del título (18 mg, 97 % de rendimiento).

Procedimiento representativo para el método A2

La siguiente preparación del ejemplo 86 representa el método A2.

Ejemplo 86: 5-cloro-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 37}



Una mezcla del mesilato 1 (4,3 mg, 0,012 mmol), producto intermedio 51 (3 mg, 0,012 mmol), carbonato de cesio (9,7 mg, 0,030 mmol) en NMP (0,2 ml) se agita a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por LC-MS preparativa para dar 2,2 mg (36 % de rendimiento) del compuesto del título.

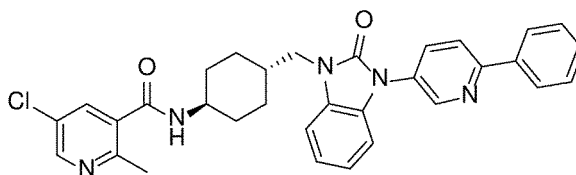
Procedimiento representativo para el método I

La siguiente preparación del ejemplo 89 representa el método I.

Ejemplo 89: 5-cloro-2-metil-N-((1*r*,4*r*)-4-((2-oxo-3-(6-fenilpiridin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-

il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 38}



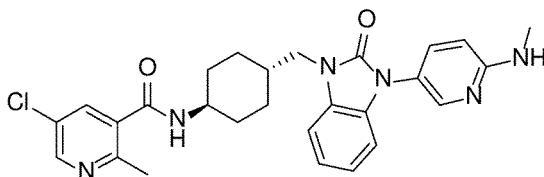
Una mezcla de N-((1r,4r)-4-((3-(6-bromopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida (25 mg, 0,045 mmol, ejemplo 66), ácido fenilborónico (11 mg, 0,09 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (4 mg, 0,004 mmol) en 1,4-dioxano (0,7 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (0,7 ml) se agita a 80 °C durante 3 h. La mezcla se diluye con agua. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 9,6 mg (39 % de rendimiento) del compuesto del título.

Procedimiento representativo para el método J

La siguiente preparación del ejemplo 91 representa el método J.

Ejemplo 91: 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 39}



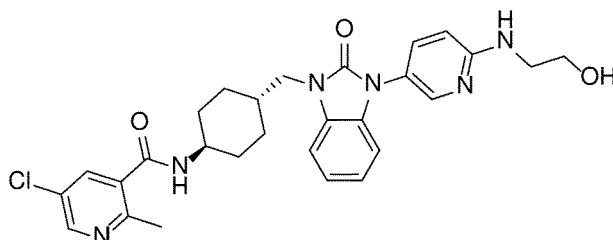
Una mezcla de 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida (25 mg, 0,051 mmol, producto intermedio 54), clorhidrato de dimetilamina (27 mg, 0,51 mmol) y DIEA (0,088 ml, 0,51 mmol) en NMP (2 ml) se irradia con microondas a 220 °C durante 30 min. La mezcla se diluye con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 10 mg (40 % de rendimiento) del compuesto del título.

Procedimiento representativo para el método K

La siguiente preparación del ejemplo 93 representa el método K

Ejemplo 93: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-hidroxietil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

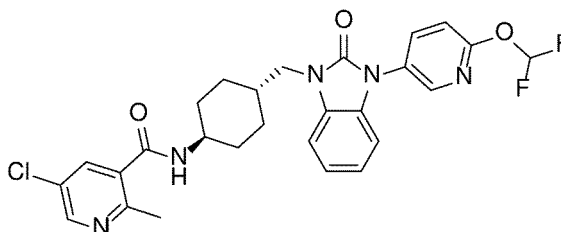
{Quím. 40}



Una mezcla del ejemplo 66 (15 mg, 0,027 mmol), 2-aminoetanol (5,0 mg, 0,081 mmol) y TEA (0,02 ml, 0,14 mmol) en 2-propanol (0,5 ml) se agita a 100 °C durante 20 min, después 150 °C durante 3,5 h con irradiación con microondas. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluye con EtOAc, se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por LC-MS preparativa para dar 6,8 mg (47 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 97: 5-cloro-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

5 {Quím. 41}



10 <Etapa 1>: N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(6-(*tert*-butoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

Una mezcla del ejemplo 66 (40 mg, 0,072 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (24,3 mg, 0,216 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (0,5 ml) se agita a 80 °C durante una noche. A la mezcla se le añade *tert*-butóxido de potasio (24,3 mg, 0,216 mmol) y se agita a 90 °C. Después de que el material de partida se consuma por completo, la mezcla de reacción se enfría a ta. La mezcla se diluye con EtOAc, se lava con ácido clorhídrico 1 M, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20-90 % de EtOAc en *n*-hexano para dar 10 mg (25 % de rendimiento) del compuesto del título.

20 MS (ESI) *m/z*: 548,5 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 5-cloro-2-metil-N-((1*r*,4*r*)-4-((2-oxo-3-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

25 Una solución de N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(6-(*tert*-butoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida (10 mg, 0,018 mmol) en DCM (0,2 ml) y TFA (0,5 ml) se agita a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) para dar el compuesto del título en forma de un producto en bruto (11 mg). Se usa para la etapa 3 siguiente sin más purificación.

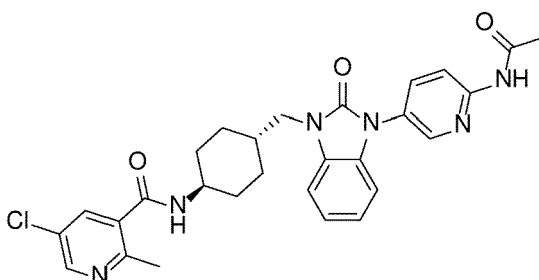
30 MS (ESI) *m/z*: 492,3 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 5-cloro-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

35 Una mezcla de 5-cloro-2-metil-N-((1*r*,4*r*)-4-((2-oxo-3-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (10 mg, 0,020 mmol) y clorodifluoroacetato sódico (4,7 mg, 0,030 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se agita a 85 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluye con EtOAc, se lava con agua. La capa orgánica se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 3,0 mg (27 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 98: N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(6-(acetamidopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

45 {Quím. 42}



Una mezcla del ejemplo 66 (20 mg, 0,036 mmol), acetamida (3,2 mg, 0,054 mmol), Xantphos (2 mg, 0,0036 mmol),

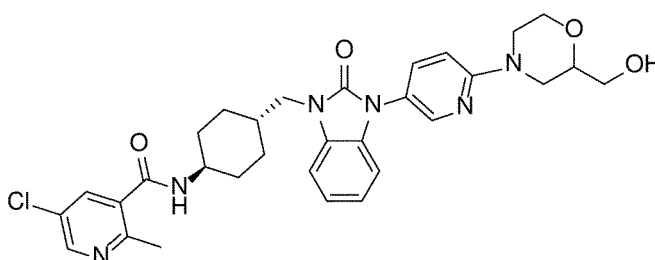
acetato de paladio (II) (1 mg, 0,0044 mmol) y carbonato de cesio (23 mg, 0,072 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se agita a 100 °C durante una noche. A la mezcla se le añade XPhos (4 mg, 0,0084 mmol) y acetato de paladio (II) (1 mg, 0,0044 mmol) y se agita a 100 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluye con EtOAc y agua. El material insoluble se elimina por filtración a través de un lecho de celite. El filtrado se extrae con EtOAc. La capa orgánica se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 3,0 mg (16 % de rendimiento) del compuesto del título.

Procedimiento representativo para el método L

La siguiente preparación del ejemplo 99 representa el método L

Ejemplo 99: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

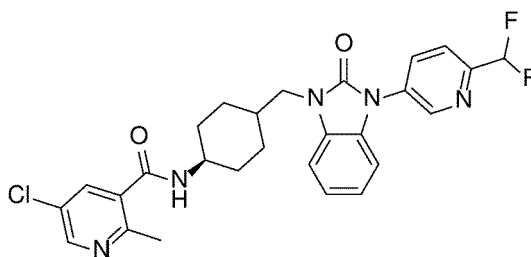
{Quím. 43}



Una mezcla de morfolin-2-ilmetanol (22 mg, 0,184 mmol), producto intermedio 54 (18 mg, 0,036 mmol) y TEA (0,102 ml, 0,729 mmol) en 2-propanol (0,5 ml) se agita a 160 °C durante 3 h con irradiación con microondas. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentra. El residuo se diluye con EtOAc, se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por LC-MS preparativa para dar 10,4 mg (48 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 100: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 44}



<Etapa 1>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-formilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

Se burbujea ozono en una solución del ejemplo 70 (100 mg, 0,199 mmol) en DCM (2 ml) a -78 °C hasta que la solución de reacción cambió a una solución de color azul claro. Se burbujea N₂ para disipar el color azul y se añade dimetilsulfano (0,087 ml, 1,20 mmol) a la mezcla de reacción y se agita durante 20 min a -78 °C, después se agita durante una noche a temperatura ambiente. Después de eliminar el disolvente, el residuo se extrae con acetato de etilo-agua. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30-100 % de EtOAc en n-hexano seguido de 0-10 % de MeOH en EtOAc para dar 65 mg (65 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) m/z: 504,5 (M+H)⁺.

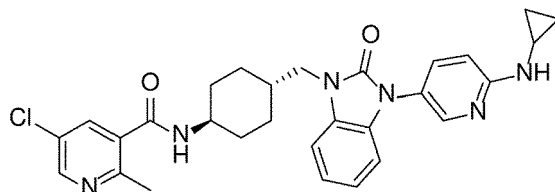
<Etapa 2>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

A una solución de 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-formilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-

il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida (20 mg, 0,040 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añade deoxofluór (40 microlitros, 0,217 mmol) a -50 °C y se agita a 0 °C durante 30 min, después a ta durante una noche. Tras enfriar a 0 °C, la reacción se inactiva con bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla resultante se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por LC-MS preparativa para dar 5,8 mg (28 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 101: 5-cloro-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(6-(ciclopropilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

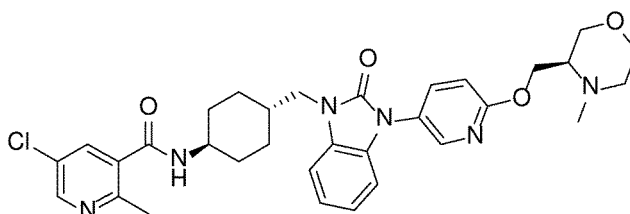
{Quím. 45}



A una mezcla de 5-cloro-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida (25 mg, 0,051 mmol, producto intermedio 54) y ciclopropilamina (29 mg, 0,51 mmol) en NMP (2 ml) se le añade hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 22 mg, 0,15 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 2,1 mg (8 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 102: 5-cloro-2-metil-N-((1*R*,4*r*)-4-((3-(6-(((*R*)-4-metilmorfolin-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 46}



<Etapa 1>: 3-(((5-(3-(((1*r*,4*R*)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

A una mezcla de 5-cloro-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida (25 mg, 0,051 mmol, producto intermedio 54) y 3-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (11 mg, 0,51 mmol) en DMF (2 ml) se le añade hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 8 mg, 0,20 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) para dar 23 mg (66 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo claro. MS (ESI) *m/z*: 691,6 (*M*+*H*)⁺.

<Etapa 2>: clorhidrato de 5-cloro-2-metil-N-((1*R*,4*r*)-4-((3-(6-(((*R*)-morfolin-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (21 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 1 usando 3-(((5-(3-(((1*r*,4*R*)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (23 mg, 0,033 mmol, etapa 1 del ejemplo 102).

MS (ESI) *m/z*: 591,5 (*M*+*H*)⁺.

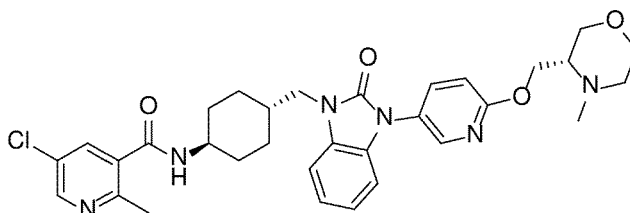
<Etapa 3>: 5-cloro-2-metil-N-((1*R*,4*r*)-4-((3-(6-(((*R*)-4-metilmorfolin-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

A una mezcla de clorhidrato de 5-cloro-2-metil-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-morfolin-3-ilmetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (21 mg, 0,033 mmol, etapa 2 del ejemplo 102), paraformaldehído (10 mg) en DCM (2 ml) se le añade triacetoxiborohidruro sódico (18 mg, 0,085 mmol) a ta. La mezcla se agita a ta durante 3 h. La mezcla se basifica con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrae con EtOAc. La

Ejemplo 103:

5-cloro-2-metil-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-4-metilmorfolin-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 47}



<Etapa 1>: 3-(((5-(3-(((1r,4S)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

A una mezcla de 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida (25 mg, 0,051 mmol, producto intermedio 54) y 3-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (11 mg, 0,51 mmol) en DMF (2 ml) se le añade hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 8 mg, 0,20 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) para dar 23 mg (66 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo claro. MS (ESI) m/z: 691,6 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: clorhidrato de 5-cloro-2-metil-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-morfolin-3-ilmetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (21 mg, una goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 1 usando 3-(((5-(3-(((1r,4S)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)oxi)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (23 mg, 0,033 mmol, etapa 1 del ejemplo 103).

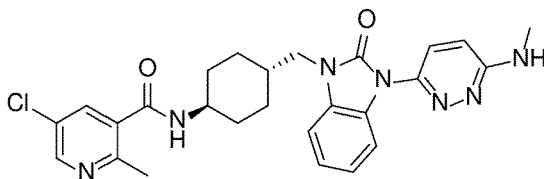
MS (ESI) m/z: 591,5 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 5-cloro-2-metil-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-4-metilmorfolin-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

A una mezcla de clorhidrato de 5-cloro-2-metil-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-morfolin-3-ilmetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (21 mg, 0,033 mmol, etapa 2 del ejemplo 103), paraformaldehído (10 mg) en DCM (2 ml) se le añade triacetoxiborohidruro sódico (18 mg, 0,085 mmol) a ta. La mezcla se agita a ta durante 3 h. La mezcla se basifica con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se filtra. El filtrado se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 2,8 mg (14 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 104: 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(metilamino)piridazin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 48}



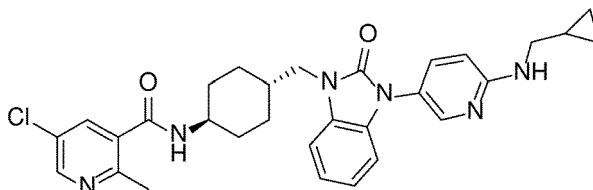
- 5 Una mezcla de 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-cloropiridazin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida (23 mg, 0,045 mmol, producto intermedio 55), clorhidrato de metanamina (30 mg, 0,45 mmol) y DIEA (0,079 ml, 0,45 mmol) en NMP (2 ml) se irradia con microondas a 200 °C durante 30 min. La mezcla se diluye con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 3,2 mg (14 % de rendimiento) del compuesto del título.

Procedimiento representativo para el método M

- 15 La siguiente preparación del ejemplo 105 representa el método M.

Ejemplo 105: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((ciclopropilmetil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

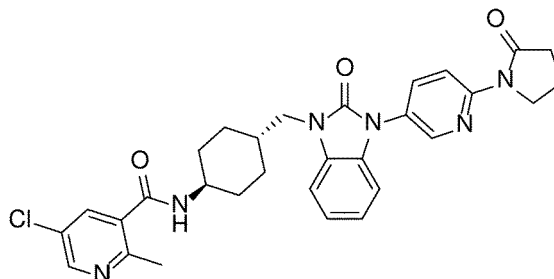
20 {Quím. 49}



- 25 Una mezcla de 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-fluoropiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida (25 mg, 0,051 mmol, producto intermedio 54), ciclopropilmetanamina (36 mg, 0,51 mmol), DIEA (0,088 ml, 0,51 mmol) y DBU (0,038 ml, 0,25 mmol) en NMP (2 ml) se irradia con microondas a 220 °C durante 30 min. La mezcla se diluye con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 5,1 mg (18 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 111: 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

35 {Quím. 50}



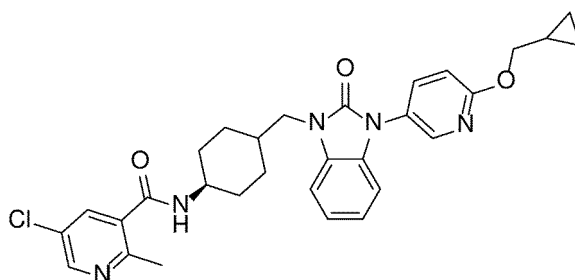
- 40 Una mezcla del ejemplo 66 (20 mg, 0,036 mmol), pirrolidin-2-ona (6,1 mg, 0,072 mmol), XPhos (5,2 mg, 0,011 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (5,0 mg, 0,0054 mmol) y *tert*-pentóxido sódico (7,9 mg, 0,072 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se agita a 100 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluye con EtOAc y agua seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 10,4 mg (52 % de rendimiento) del compuesto del título.

Procedimiento representativo para el método N

La siguiente preparación del ejemplo 112 representa el método N.

Ejemplo 112: 5-cloro-N-4-((3-(6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 51}

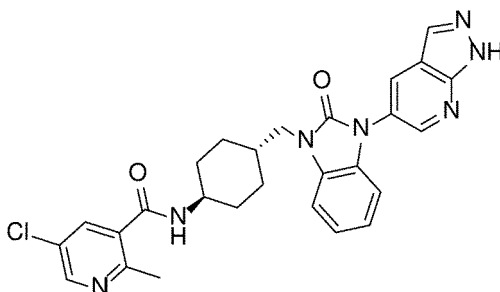


Una mezcla del producto intermedio 54 (20 mg, 0,040 mmol), ciclopropilmetanol (20 mg, 0,277 mmol) y *terc*pentóxido sódico (14 mg, 0,127 mmol) en THF se agita a 90 °C durante 11 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluye con EtOAc, se lava con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por LC-MS preparativa para dar 11,1 mg (50 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 128:

5-cloro-2-metil-N-((1*r*,4*r*)-4-((2-oxo-3-(1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 52}



<Etapa 1>: 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina

Una mezcla de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina (202 mg, 1,02 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (0,187 ml, 2,04 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (19 mg, 0,10 mmol) en tolueno (2 ml) se agita a 100 °C durante 4 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se purifica directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10-60 % de EtOAc en *n*-hexano para dar 281 mg (98 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,61 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,21 (1H, d, J = 0,9 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 1,8, 0,9 Hz), 5,70 (1H, dd, J = 8,5, 2,5 Hz), 4,04-3,96 (1H, m), 3,81-3,71 (1H, m), 2,54-2,38 (1H, m), 2,22-2,07 (2H, m), 1,88-1,65 (3H, m).

<Etapa 2>: 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina

Después de desgasificar con gas N₂, una mezcla de 5-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina (230 mg, 0,815 mmol), bis(pinacolato)diboro (621 mg, 2,45 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (60 mg, 0,082 mmol) y acetato potásico (240 mg, 2,45 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se agita a 100 °C durante 3 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se purifica directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10-60 % de EtOAc en *n*-hexano para dar 200 mg (75 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,89 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,51 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,08 (1H, d, J = 0,9 Hz), 6,18

(1H, dd, J = 10,7, 2,5 Hz), 4,17-4,09 (1H, m), 3,89-3,81 (1H, m), 2,75-2,53 (1H, m), 2,20-2,09 (1H, m), 2,02-1,94 (1H, m), 1,88-1,72 (2H, m), 1,69-1,59 (1H, m), 1,37 (12H, s). MS (ESI) m/z: 330,3 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 2-oxo-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,427 mmol), acetato de cobre (II) (116 mg, 0,640 mmol), TEA (0,089 ml, 0,640 mmol), 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (200 mg, 0,608 mmol) y MS 4 A (100 mg) en DCM (3 ml) se agita a ta durante 4 días. A la mezcla de reacción se le añade acetato de cobre (II) (116 mg, 0,640 mmol) y TEA (0,089 ml, 0,640 mmol) y se agita a ta durante una noche. La mezcla se purifica directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminofuncional eluyendo con 5-60 % de EtOAc en n-hexano para dar 127 mg (68 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,67 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,16 (1H, s), 7,95 (1H, dd, J = 7,5, 1,8 Hz), 7,24-7,14 (2H, m), 6,89 (1H, dd, J = 7,3, 1,8 Hz), 6,18 (1H, dd, J = 10,5, 2,3 Hz), 4,20-4,10 (1H, m), 3,92-3,79 (1H, m), 2,75-2,60 (1H, m), 2,26-2,11 (1H, m), 2,09-2,00 (1H, m), 1,88-1,77 (2H, m), 1,73-1,61 (10H, m). MS (ESI) m/z: 436,2 (M+H)⁺.

<Etapa 4>: 5-cloro-2-metil-N-((1*r*,4*r*)-4-((2-oxo-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

Una mezcla del mesilato 1 (100 mg, 0,277 mmol), 2-oxo-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (127 mg, 0,292 mmol), carbonato de cesio (226 mg, 0,693 mmol) en NMP (1 ml) se agita a 80 °C durante una noche. A la mezcla se le añade el mesilato 1 (22 mg, 0,061 mmol) y se agita a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluye con EtOAc y se lava con agua. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30-100 % de EtOAc en n-hexano seguido de 0-10 % de MeOH en EtOAc para dar 103 mg (62 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,73 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,24 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,16 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,22-7,17 (1H, m), 7,13-7,07 (2H, m), 7,04-7,00 (1H, m), 6,18 (1H, dd, J = 10,5, 2,7 Hz), 5,57 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,20-4,12 (1H, m), 4,04-3,80 (4H, m), 2,80-2,52 (4H, m), 2,25-2,12 (3H, m), 2,10-1,76 (6H, m), 1,73-1,62 (1H, m), 1,44-1,07 (4H, m). MS (ESI) m/z: 600,4 (M+H)⁺.

<Etapa 5>: 5-cloro-2-metil-N-((1*r*,4*r*)-4-((2-oxo-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

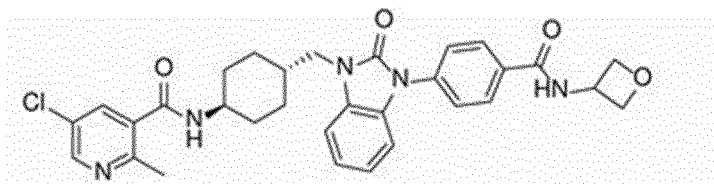
Una solución de 5-cloro-2-metil-N-((1*r*,4*r*)-4-((2-oxo-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (103 mg, 0,172 mmol) en DCM (0,5 ml) y TFA (1 ml) se agita a ta durante 1,5 h. Después de que la mezcla de reacción se concentre, el residuo se disuelve en DCM, se lava con bicarbonato sódico acuoso saturado, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. Un tercio del residuo resultante se purifica por LC-MS preparativa para dar 8,8 mg (29 % de rendimiento) del compuesto del título.

Procedimiento representativo para el método O

La siguiente preparación del ejemplo 130 representa el método O.

Ejemplo 130: 5-cloro-2-metil-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-(oxetan-3-ilcarbamoil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 53}

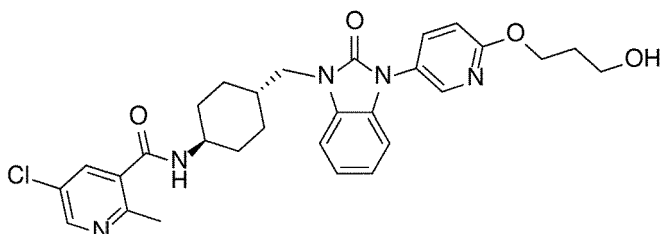


Una mezcla de ácido 4-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzoico (25 mg, 0,048 mmol, producto intermedio 9), oxetan-3-amina (7 mg, 0,096 mmol), HBTU (37 mg, 0,096 mmol) y TEA (0,034 ml, 0,24 mmol) en DMF (1 ml) se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluye con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por un cartucho de

intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 5,9 mg (21 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 134: 5-cloro-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(6-(3-hidroxipropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

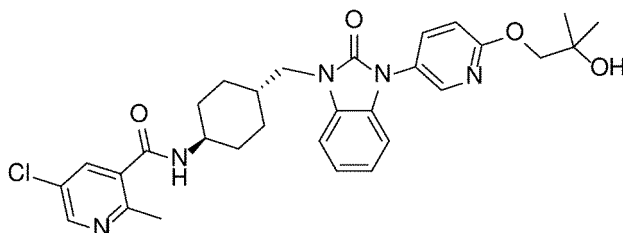
{Quím. 54}



Una mezcla del producto intermedio 54 (15 mg, 0,030 mmol), propan-1,3-diol (3,5 mg, 0,046 mmol) y *terc*pentóxido sódico (8,4 mg, 0,076 mmol) en THF (0,5 ml) se agita a 120 °C durante 30 min con irradiación con microondas. Después de enfriar a ta, a la mezcla de reacción se le añade MeOH para disolver el precipitado. La solución resultante se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 6,0 mg (36 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 135: 5-cloro-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 55}

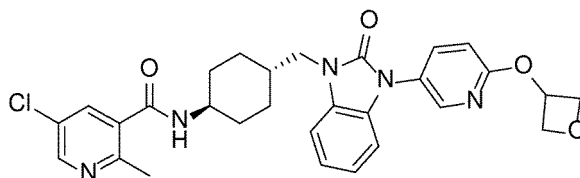


El compuesto del título se prepara con un 26 % de rendimiento (4,3 mg) de una manera similar a la del ejemplo 134 usando 2-metilpropan-1,2-diol (4,1 mg, 0,046 mmol) en lugar de propan-1,3-diol.

Ejemplo 140:

5-cloro-2-metil-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(6-(oxetan-3-iloxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 56}

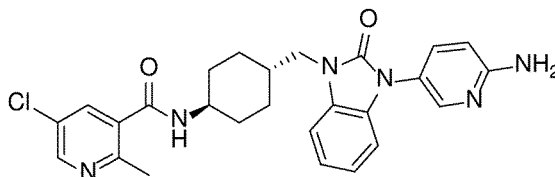


El compuesto del título se prepara con un 65 % de rendimiento (10,8 mg) de una manera similar a la del ejemplo 134 usando oxetan-3-ol (3,4 mg, 0,046 mmol) en lugar de propan-1,3-diol.

Ejemplo 143:

N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(6-aminopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

{Quím. 57}



5 <Etapa 1>: N-((1r,4r)-4-((3-(6-azidopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

Una mezcla del producto intermedio 54 (15 mg, 0,030 mmol) y azida sódica (4,0 mg, 0,061 mmol) en DMSO se agita a 100 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluye con EtOAc, se lava con agua, se seca sobre
10 MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 10 mg (64 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color beis.

15 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,22-9,20 (1H, m), 8,49 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 9,6, 0,9 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 9,6, 1,8 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,31-7,24 (1H, m), 7,21-7,17 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,63 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,06-3,90 (1H, m), 3,85 (2H, d, J = 6,9 Hz), 2,61 (3H, s), 2,23-2,12 (2H, m), 2,04-1,82 (3H, m), 1,47-1,11 (4H, m).

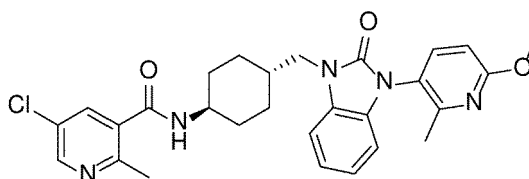
20 <Etapa 2>: N-((1r,4r)-4-((3-(6-aminopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

Una mezcla de trifenilfosfina (6,1 mg, 0,023 mmol) y N-((1r,4r)-4-((3-(6-azidopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida (10 mg, 0,019 mmol) en THF (1 ml) y agua (0,1 ml) se agita a ta durante una noche. A esto se le añade ácido clorhídrico 2 M y se agita a ta durante 5 h. A la mezcla de
25 reacción se le añade solución acuosa 2 M de hidróxido sódico para neutralizar la mezcla. La mezcla resultante se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por LC-MS preparativa para dar 4,6 mg (48 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 149:

30 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 58}



<Etapa 1>: 6-fluoro-2-metil-N-(2-nitrofenil)piridin-3-amina

40 El compuesto del título se prepara con un 64 % de rendimiento (562 mg, un sólido de color naranja) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 20 usando 6-fluoro-2-metilpiridin-3-amina (500 mg, 3,96 mmol) en lugar de 2,4-difluoroanilina.

45 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,20 (1H, s), 8,25 (1H, dd, J = 8,5, 1,6 Hz), 7,68 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,42-7,36 (1H, m), 6,88 (1H, dd, J = 7,8, 3,7 Hz), 6,85-6,80 (1H, m), 6,65 (1H, dd, J = 8,7, 1,4 Hz), 2,45 (3H, s).

<Etapa 2>: N¹-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)bencen-1,2-diamina

50 El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (494 mg) de una manera similar a la de la etapa 2 del producto intermedio 20 usando 4-fluoro-2-metil-N-(2-nitrofenil)anilina (562 mg, 2,27 mmol, etapa 1 del ejemplo 149) en lugar de 2,4-difluoro-N-(2-nitrofenil)anilina.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 7,03 (1H, td, J = 7,5, 1,4 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 8,7, 6,9 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 7,5, 1,4 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 7,5, 1,4 Hz), 6,76 (1H, td, J = 7,5, 1,4 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 8,7, 3,7 Hz), 4,92 (1H, s), 3,73

(2H, s), 2,46 (3H, s).

<Etapa 3>: 1-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

- 5 El compuesto del título se prepara con un 92 % de rendimiento (511 mg, un polvo de color blanquecino) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 20 usando N¹-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)bencen-1,2-diamina (494 mg, 2,27 mmol, etapa 2 del ejemplo 149) en lugar de N¹-(2,4-difluorofenil)bencen-1,2-diamina.

10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,19 (1H, s), 7,78 (1H, dd, J = 8,5, 7,3 Hz), 7,18-7,12 (2H, m), 7,10-7,05 (1H, m), 6,97 (1H, dd, J = 8,5, 3,2 Hz), 6,67 (1H, d, J = 7,3 Hz), 2,40 (3H, s).

<Etapa 4>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

- 15 Una mezcla del mesilato 1 (50 mg, 0,139 mmol), 1-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (40 mg, 0,166 mmol), carbonato de cesio (113 mg, 0,346 mmol) en NMP (0,5 ml) se agita a 80 °C durante 5 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30-100 % de EtOAc en n-hexano seguido de 0-10 % de MeOH en EtOAc para dar 42 mg (60 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color beis.

20 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,75 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,21-7,16 (1H, m), 7,12-7,05 (2H, m), 6,95 (1H, dd, J = 7,8, 3,4 Hz), 6,71-6,67 (1H, m), 5,56 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,05-3,89 (1H, m), 3,84 (2H, d, J = 6,9 Hz), 2,61 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,22-2,10 (2H, m), 2,03-1,82 (3H, m), 1,43-1,14 (4H, m).

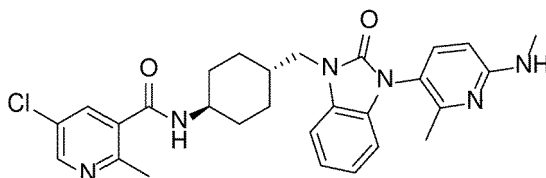
25 <Etapa 5>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

- 30 Una mezcla de 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida (20 mg, 0,039 mmol) y metóxido sódico (4,3 mg, 0,079 mmol) en MeOH se agita a 120 °C durante 30 min, después a 150 °C durante 30 min. Después de enfriar a ta, la mezcla se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 9,1 mg (44 % de rendimiento) del compuesto del título.

35 Ejemplo 150:

5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

40 {Quím. 59}



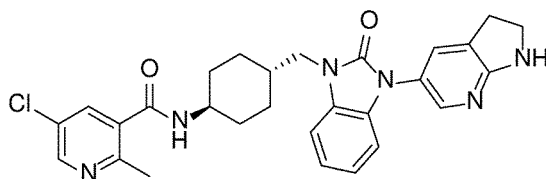
- 45 Una mezcla de 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida (20 mg, 0,039 mmol, etapa 4 del ejemplo 149), metilamina 2 M en THF (0,039 ml, 0,079 mmol), DBU (0,030 ml, 0,197 mmol), TEA (0,027 ml, 0,197 mmol) en 2-propanol (0,5 ml) se agita a 160 °C durante 3 h con irradiación con microondas. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentra. El residuo se disuelve en EtOAc, se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por LC-MS preparativa para dar 5,1 mg (25 % de rendimiento) del compuesto del título.

50 Ejemplo 152:

5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

55

{Quím. 60}



5 <Etapa 1>: 3-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se prepara con un 31 % de rendimiento (60 mg, un aceite viscoso incoloro) de una manera similar a la del producto intermedio 58 usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (222 mg, 0,640 mmol) en lugar de 2,3-dimetoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,32 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,93-7,89 (1H, m), 7,59-7,56 (1H, m), 7,21-7,08 (2H, m), 6,96-6,91 (1H, m), 4,15-4,08 (2H, m), 3,13 (2H, t, $J = 8,5$ Hz), 1,69 (9H, s), 1,58 (9H, s).

15 <Etapa 2>: 5-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se prepara con un 49 % de rendimiento (40 mg, un sólido de color beis) de una manera similar a la de la etapa 4 del ejemplo 149 usando 3-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato (60 mg, 0,133 mmol) en lugar de 1-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

MS (ESI) m/z : 617,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25 <Etapa 3>: 5-cloro-N-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

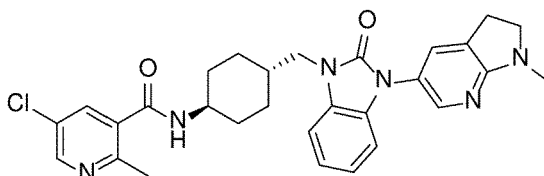
Después de una solución de 5-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (40 mg, 0,065 mmol) en DCM (0,5 ml) y TFA (1 ml) se agita a ta durante 30 min, la mezcla de reacción se concentra. El aceite residual se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50-100 % de EtOAc en *n*-hexano seguido de 0-10 % de MeOH en EtOAc para dar 19 mg (57 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

35 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,48 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,93 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,14 (1H, td, $J = 7,7, 0,9$ Hz), 7,10-7,02 (2H, m), 6,98 (1H, dd, $J = 7,7, 0,9$ Hz), 5,67 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 4,68 (1H, s), 4,05-3,87 (1H, m), 3,79 (2H, d, $J = 6,9$ Hz), 3,72 (2H, t, $J = 8,5$ Hz), 3,14 (2H, t, $J = 8,5$ Hz), 2,22-2,09 (2H, m), 2,03-1,83 (3H, m), 1,44-1,12 (4H, m).

40 Ejemplo 154:

5-cloro-2-metil-N-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 61}



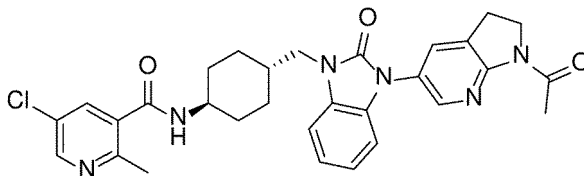
Una mezcla del ejemplo 152 (10 mg, 0,019 mmol), ácido fórmico (0,2 ml) y formalina al 37 % (0,2 ml) se agita a 80 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 6,9 mg (67 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 155:

N-((1r,4r)-4-((3-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

{Quím. 62}

5



Una mezcla del ejemplo 152 (7 mg, 0,014 mmol), anhídrido acético (0,010 ml, 0,106 mmol) y DMAP (0,5 mg, 0,004 mmol) en piridina se agita a ta durante una noche. Después de que la mezcla de reacción se concentre, el residuo resultante se disuelve en EtOAc, se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por LC-MS preparativa para dar 5,1 mg (67 % de rendimiento) del compuesto del título.

10

Procedimiento representativo para el método O

15

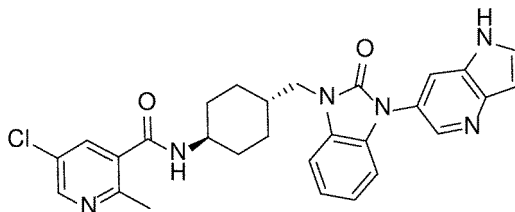
La siguiente preparación del ejemplo 158 representa el método O.

Ejemplo 158:

5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

20

{Quím. 63}



25

<Etapa 1>: 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

Una mezcla del mesilato 1 (8,3 mg, 0,023 mmol), El producto intermedio 82 (30 mg, 0,062 mmol) y Cs₂CO₃ (16 mg, 0,048 mmol) en DMSO (0,5 ml) se agita a 80 °C durante 5 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluye con EtOAc, se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-10 % de MeOH en EtOAc para dar 40 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título. MS (ESI) m/z: 645,2 (M+H)⁺.

30

<Etapa 2>: 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

35

A una solución de 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (30 mg, 0,046 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añade TFA (1 ml) a ta y se agita. Después de 30 min la mezcla de reacción se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 7,8 mg (33 % de rendimiento) del compuesto del título.

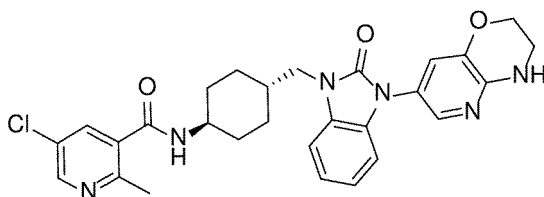
40

Ejemplo 159:

45

5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 64}



- 5 El compuesto del título se prepara con un 37 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del ejemplo 158 usando el producto intermedio 83 en lugar del producto intermedio 82.

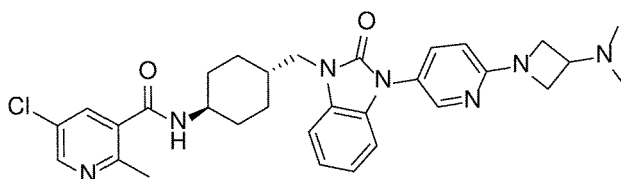
Procedimiento representativo para el método P

- 10 La siguiente preparación del ejemplo 161 representa el método P.

Ejemplo 161:

- 15 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-(dimetilamino)azetidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 65}

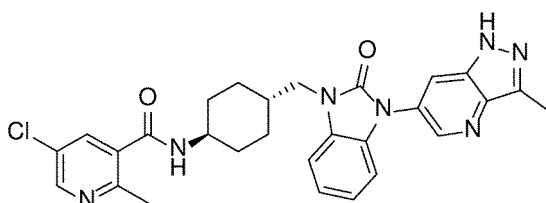


- 20 Una mezcla del producto intermedio 54 (15 mg, 0,030 mmol), diclorhidrato de N,N-dimetilazetidin-3-amina (7,9 mg, 0,046 mmol), DBU (0,014 ml, 0,091 mmol) y DIEA (0,016 ml, 0,091 mmol) en 2-propanol (0,5 ml) se agita a 120 °C durante 1 h con irradiación con microondas. A esto se le añade diclorhidrato de N,N-dimetilazetidin-3-amina (2,0 mg, 0,012 mmol), DBU (0,014 ml, 0,091 mmol) y DIEA (0,016 ml, 0,091 mmol) y se agita a 120 °C durante 1 h con irradiación con microondas. A esto se le añade diclorhidrato de N,N-dimetilazetidin-3-amina (2,0 mg, 0,012 mmol), DBU (0,014 ml, 0,091 mmol) y DIEA (0,016 ml, 0,091 mmol) y se agita a 120 °C durante 30 min con irradiación con microondas. La mezcla resultante se diluye con EtOAc, se lava con agua, se seca sobre MgSQ₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por LC-MS preparativa para dar 8,1 mg (46 % de rendimiento) del compuesto del título.

- 30 Ejemplo 172:

- 35 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 66}



- 40 El compuesto del título se prepara con un 43 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del ejemplo 158 usando el producto intermedio 93 en lugar del producto intermedio 82.

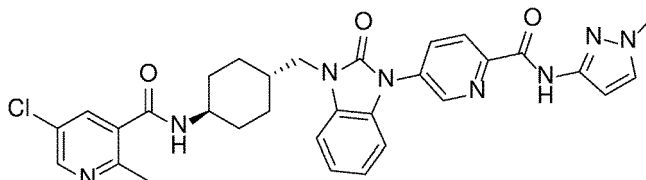
Procedimiento representativo para el método Q

- 45 La siguiente preparación del ejemplo 173 representa el método Q.

Ejemplo 173:

5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)picolinamida

5 {Quím. 67}



10 A una mezcla de ácido 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolínico (20 mg, 0,038 mmol, producto intermedio 36), 1-metil-1H-pirazol-3-amina (5,6 mg, 0,058 mmol) y DIEA (0,027 ml, 0,15 mmol) en DMF (1 ml) se le añade HATU (29 mg, 0,077 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 7,8 mg (33 % de rendimiento) del compuesto del título.

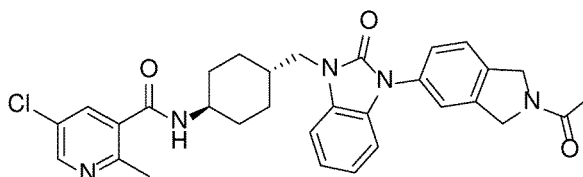
MS (ESI) m/z: 599,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 188:

20 N-(((1r,4r)-4-((3-(2-acetilisoindolin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

{Quím. 68}

25



<Etapa 1>: 5-bromo-2-((2-nitrofenil)sulfonyl)isoindolina

30 Una mezcla de clorhidrato de 5-bromoisoindolina (500 mg, 2,13 mmol), cloruro de 2-nitrobencenosulfonyl (709 mg, 3,20 mmol) y carbonato potásico (884 mg, 6,40 mmol) en MeCN (3 ml) se agita durante 1 h a ta. Después de que la mezcla de reacción se concentre, el residuo se añade con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla resultante se lava con agua para dar 996 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. El compuesto se usa para la reacción siguiente sin más purificación.

35 MS (ESI) m/z: 382,9 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 2-((2-nitrofenil)sulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolina

40 El compuesto del título se prepara con un 72 % de rendimiento en 2 etapas (663 mg, sólido de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 107 usando 5-bromo-2-((2-nitrofenil)sulfonyl)isoindolina (Etapa 1 del ejemplo 188) en lugar de 6-bromo-3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol.

45 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,05-8,00 (1H, m), 7,73 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,71-7,66 (3H, m), 7,64-7,60 (1H, m), 7,24 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,85-4,79 (4H, m), 1,34 (12H, s).

MS (ESI) m/z: 431,1 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 1-(2-((2-nitrofenil)sulfonyl)isoindolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

50 El compuesto del título se prepara con un 31 % de rendimiento (205 mg, goma de color pardo) de una manera similar a la del producto intermedio 84 usando 2-((2-nitrofenil)sulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolina (361 mg, 1,51 mmol, etapa 2 del ejemplo 188) en lugar de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol[3,4-b]piridina.

MS (ESI) m/z: 437,0 (M+H)⁺.

<Etapa 4>: 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-((2-nitrofenil)sulfonyl)isoindolin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

El compuesto del título se prepara con un 38 % de rendimiento (64 mg, goma de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 3 usando 1-(2-((2-nitrofenil)sulfonyl)isoindolin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (104 mg, 0,074 mmol, etapa 3 del ejemplo 188) en lugar de 2-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo.

MS (ESI) m/z: 701,3 (M+H)⁺.

<Etapa 5>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(isoindolin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

Una mezcla de 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-((2-nitrofenil)sulfonyl)isoindolin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (48 mg, 0,068 mmol, etapa 4 del ejemplo 188), 1-dodecanotiol (0,033 ml, 0,14 mmol) y DBU (0,021 ml, 0,14 mmol) en MeCN (0,5 ml) se agita durante 2 h a ta. La mezcla se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) para dar 26 mg (75 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

MS (ESI) m/z: 516,3 (M+H)⁺.

<Etapa 6>: N-((1r,4r)-4-((3-(2-acetilisoindolin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

Una mezcla de 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(isoindolin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida (57 mg, 0,11 mmol, etapa 5 del ejemplo 188), anhídrido acético (0,016 ml, 0,17 mmol) y TEA (0,023 ml, 0,17 mmol) en DCM se agita durante 2 h a ta. Después de que la mezcla de reacción se concentre, el residuo resultante se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y cromatografía en columna sobre gel de sílice aminofuncional eluyendo con 2-100 % de MeOH en DCM. El residuo se purifica por LC-MS preparativa para dar 3,5 mg (6 % de rendimiento) del compuesto del título.

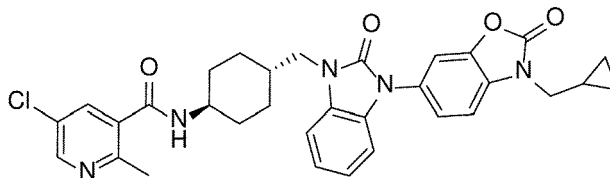
Procedimiento representativo para el método R

La siguiente preparación del ejemplo 195 representa el método R.

Ejemplo 195:

5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(ciclopropilmetil)-2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 69}

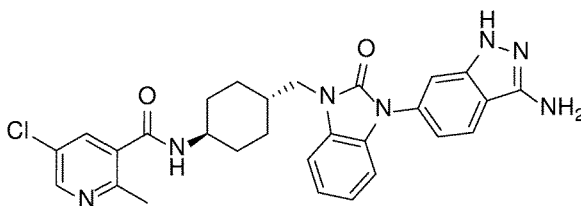


Una mezcla del producto intermedio 104 (15 mg, 0,056 mmol), el producto de la etapa 2 del ejemplo 9 (15 mg, 0,038 mmol), yoduro de cobre (I) (11 mg, 0,056 mmol), N¹,N²-dimetiletan-1,2-diamina (0,012 ml, 0,113 mmol) y Cs₂CO₃ (49 mg, 0,150 mmol) en DMA (0,3 ml) se agita a 100 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con solución acuosa al 28 % de amoníaco, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por LC-MS preparativa para dar 6,2 mg (28 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 197:

N-((1r,4r)-4-((3-(3-amino-1H-indazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

{Quím. 70}



5 <Etapa 1>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

El compuesto del título se prepara con un 72 % de rendimiento (47 mg) de una manera similar a la del ejemplo 195 usando 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (38 mg, 0,188 mmol) en lugar del producto intermedio 104. Además, la purificación se realiza por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20-100 % de EtOAc en n-hexano en lugar de LC-MS preparativa.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,5, 7,1 Hz), 7,64-7,58 (2H, m), 7,28-7,07 (5H, m), 5,57 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,01-3,88 (1H, m), 3,81 (2H, d, J = 6,9 Hz), 2,61 (3H, s), 2,16 (2H, d, J = 10,1 Hz), 2,01-1,85 (3H, m), 1,40-1,10 (4H, m). MS (ESI) m/z: 518,3 (M+H) $^+$.

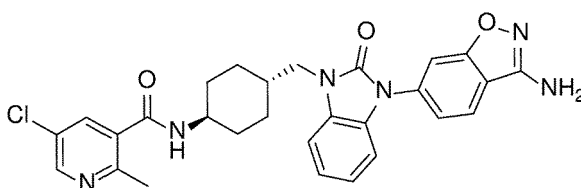
<Etapa 2>: N-((1r,4r)-4-((3-(3-amino-1H-indazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

Una mezcla de 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida (20 mg, 0,039 mmol) e hidrato de hidrazina (0,010 ml, 0,193 mmol) en EtOH (0,5 ml) se agita a 150 °C durante 20 min con irradiación con microondas. A esto se le añade hidrato de hidrazina (0,010 ml, 0,193 mmol), se agita a 150 °C durante 20 min con irradiación con microondas. Después de enfriar a ta, se le añade agua y se agita durante 1 min. El precipitado se recoge por filtración, se seca al vacío y se purifica por LC-MS preparativa para dar 4,6 mg (22 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 198:

N-((1r,4r)-4-((3-(3-aminobenzo[d]isoxazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

{Quím. 71}

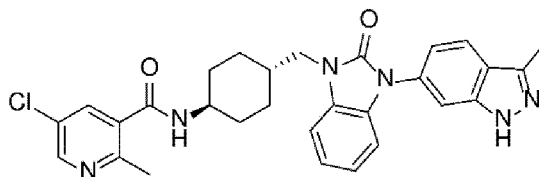


Una mezcla del producto de la etapa 1 del ejemplo 197 (20 mg, 0,039 mmol), N-hidroxiacetamida (8,7 mg, 0,116 mmol) y K_2CO_3 en DMF (0,5 ml) y agua (0,1 ml) se agita a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluye con EtOAc, se lava con agua, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. El residuo se purifica por LC-MS preparativa para dar 5,9 mg (29 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 205:

5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 72}



- 5 <Etapa 1>: 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

El compuesto del título se prepara con un 75 % de rendimiento (83 mg, goma de color amarillo) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 3 usando 1-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (85 mg, 0,18 mmol, etapa 2 del producto intermedio 107) en lugar de 2-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo.

MS (ESI) m/z: 613,3 (M+H)⁺.

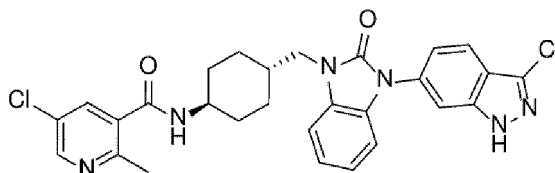
- 15 <Etapa 2>: 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (28 mg, 0,045 mmol, etapa 1 del ejemplo 205) en TFA (1 ml) se agita durante una noche a ta. Después de que la mezcla de reacción se concentre, el residuo resultante se purifica por LC-MS preparativa para dar 4,8 mg (20 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 210:

- 25 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cloro-1H-indazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 73}



<Etapa 1>: 6-bromo-3-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol

Una mezcla de 6-bromo-3-cloro-1H-indazol (100 mg, 0,432 mmol), ácido 4-metilbencenosulfónico hidrato (3,6 mg, 0,019 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (0,028 ml, 0,302 mmol) en tolueno (2 ml) se agita a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-70 % de EtOAc en n-hexano para dar 104 mg (76 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 7,77 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 8,7, 1,4 Hz), 5,61 (1H, dd, J = 9,1, 2,7 Hz), 4,06-3,97 (1H, m), 3,80-3,68 (1H, m), 2,57-2,41 (1H, m), 2,20-2,01 (2H, m), 1,83-1,62 (3H, m).

<Etapa 2>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

El compuesto del título se prepara con un 42 % de rendimiento (10 mg) de una manera similar a la del ejemplo 195 usando 6-bromo-3-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (24 mg, 0,075 mmol) en lugar del producto intermedio 104. Además, la purificación se realiza por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-10 % de MeOH en EtOAc en lugar de LC-MS preparativa.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,48 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,87-7,75 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,7, 1,4 Hz), 7,25-7,05 (4H, m), 5,69 (1H, dd, J = 9,1, 2,7 Hz), 5,63 (1H, d, J = 8,2 Hz), 4,08-3,65 (5H, m), 2,70-2,48 (4H, m), 2,23-1,90 (7H, m), 1,84-1,55 (3H, m), 1,50-1,15 (4H, m).

MS (ESI) m/z: 631,3 (M-H):

<Etapa 3>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cloro-1H-indazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

El compuesto del título se prepara con un 92 % de rendimiento (8 mg) de una manera similar a la de la etapa 2 del ejemplo 158 usando el producto de la etapa 2 del ejemplo 210 (10 mg, 0,016 mmol) en lugar del producto de la etapa 1 del ejemplo 158.

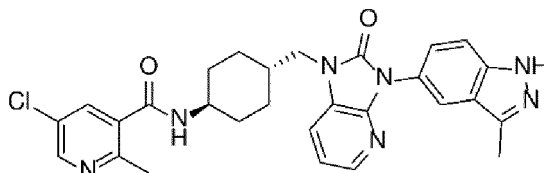
Procedimiento representativo para el método S

La siguiente preparación del ejemplo 212 representa el método S.

Ejemplo 212:

5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 74}



<Etapa 1>: 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

El compuesto del título se prepara con un 18 % de rendimiento (15 mg, sólido de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 3 usando 3-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (48 mg, 0,13 mmol, producto intermedio 111) en lugar de 2-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo.

MS (ESI) m/z: 614,3 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (15 mg, 0,024 mmol, etapa 1 del ejemplo 212) en TFA (1 ml) se agita durante 2 h a ta. Después de que la mezcla de reacción se concentre, el residuo resultante se purifica por LC-MS preparativa para dar 5,1 mg (40 % de rendimiento) del compuesto del título.

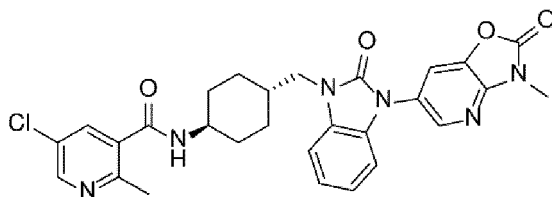
Procedimiento representativo para el método T

La siguiente preparación del ejemplo 215 representa el método T.

Ejemplo 215:

5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrooxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 75}



Una mezcla de 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

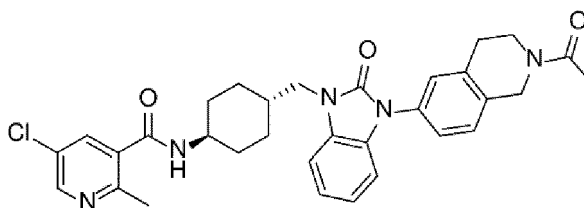
(15 mg, 0,038 mmol, etapa 2 del ejemplo 9), 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazolo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona (10 mg, 0,038 mmol), acetato de cobre (17 mg, 0,094 mmol) y TEA (0,016 ml, 0,113 mmol) en MeCN (2 ml) se agita a 100 °C durante 2 h. La mezcla se filtra a través de un lecho de celite. El filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 6,2 mg (30 % de rendimiento) del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 547,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 218:

N-((1r,4r)-4-((3-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

{Quím. 76}



<Etapa 1>: 6-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se prepara con un 84 % de rendimiento en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 112 usando 6-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de 4-(piridin-4-iloxi)anilina.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 11,12 (1H, s a), 7,37-7,31 (3H, m), 7,07-7,04 (2H, m), 7,00-6,97 (2H, m), 4,57 (2H, s), 3,59 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,85 (2H, t, J = 5,9 Hz), 1,44 (9H, s).

MS (ESI) m/z: 365,9 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 6-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se prepara con un 87 % de rendimiento (151 mg) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 3 usando 6-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (101 mg, 0,28 mmol, etapa 1 del ejemplo 218) en lugar de 2-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo.

MS (ESI) m/z: 630,1 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

A una solución de 6-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (164 mg, 0,25 mmol, etapa 2 del ejemplo 218) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añade HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentra para dar 142 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 530,0 (M+H)⁺.

<Etapa 4>: N-((1r,4r)-4-((3-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

A una mezcla de 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (25 mg, 0,042 mmol, etapa 3 del ejemplo 218) y TEA (0,035 ml, 0,25 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añade anhídrido acético (0,012 ml, 0,13 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se inactiva con bicarbonato sódico acuoso saturado, se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El residuo se purifica por LC-MS preparativa para dar 8,3 mg (33 % de rendimiento) del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 572,2 (M+H)⁺.

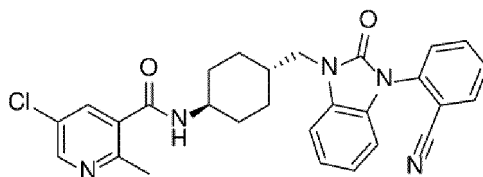
Procedimiento representativo para el método U

5 La siguiente preparación del ejemplo 219 representa el método U.

Ejemplo 219:

10 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cianofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 77}

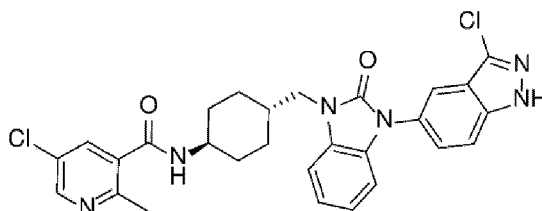


15 Una mezcla de 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (25 mg, 0,063 mmol, etapa 2 del ej. 9), 2-fluorobenzonitrilo (11 mg, 0,094 mmol) y Cs₂CO₃ (41 mg, 0,125 mmol) en DMSO (1 ml) se agita a 100 °C durante 4 h. A la mezcla se le añade agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El disolvente se elimina al vacío, el producto en bruto se purifica por LC-MS preparativa para dar 7,9 mg (25 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 222:

20 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cloro-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

25 {Quím. 78}



30 <Etapa 1>: 5-bromo-3-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol

El compuesto del título se prepara con un 84 % de rendimiento (115 mg, aceite incoloro) de una manera similar a la de la etapa 1 del ejemplo 210 usando 5-bromo-3-cloro-1H-indazol (100 mg, 0,432 mmol) en lugar de 6-bromo-3-cloro-1H-indazol.

35 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 7,82 (1H, dd, J = 1,8, 0,9 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 9,1, 1,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 9,1, 0,9 Hz), 5,64 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 4,01-3,95 (1H, m), 3,76-3,68 (1H, m), 2,55-2,44 (1H, m), 2,20-2,02 (2H, m), 1,82-1,60 (3H, m).

40 <Etapa 2>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

El compuesto del título se prepara con un 43 % de rendimiento (32 mg, goma de color beis) de una manera similar a la de la etapa 2 del ejemplo 210 usando 5-bromo-3-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (59 mg, 0,188 mmol) y N¹,N¹,N²,N²-tetrametiletan-1,2-diamina (0,066 ml, 0,439 mmol) en lugar de 6-bromo-3-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol y N¹,N²-dimetiletan-1,2-diamina, respectivamente.

45 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,84 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,63-7,58 (2H, m), 7,17 (1H, td, J = 7,5, 1,4 Hz), 7,12-7,02 (3H, m), 5,72 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 5,57 (1H, d, J = 8,2 Hz), 4,06-3,90 (2H, m), 3,84 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,80-3,70 (1H, m), 2,67-2,45 (4H, m), 2,22-2,08 (4H, m), 2,02-1,88 (3H, m), 1,83-1,63 (3H, m), 1,44-1,15 (4H, m).

MS (ESI) m/z: 631,3 (M-H)⁻.

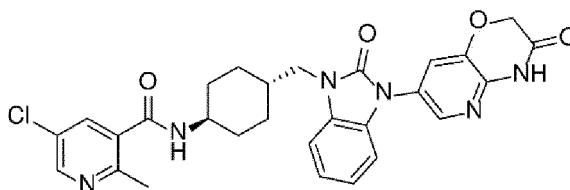
<Etapa 3>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cloro-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

- 5 El compuesto del título se prepara con un 27 % de rendimiento (3,5 mg) de una manera similar a la de la etapa 3 del ejemplo 210 usando el producto de la etapa 2 del ejemplo 222 en lugar del producto de la etapa 2 del ejemplo 210.

Ejemplo 224:

- 10 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 79}



15

<Etapa 1>: 7-bromo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

- 20 Una mezcla de 7-bromo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (300 mg, 1,31 mmol), (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (0,279 ml, 1,57 mmol) y Cs_2CO_3 (854 mg, 2,62 mmol) en DMF (4 ml) se agita a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con agua, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 5-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 215 mg (46 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,12 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,56 (2H, s), 4,70 (2H, s), 3,72-3,67 (2H, m), 1,00-0,94 (2H, m), -0,02 (9H, s).

<Etapa 2>: 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

30

Una mezcla de 7-bromo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (100 mg, 0,278 mmol, etapa 1 del ejemplo 224), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (85 mg, 0,334 mmol), aducto de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (23 mg, 0,028 mmol) y acetato potásico (82 mg, 0,835 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se agita a 120 °C durante 20 min con irradiación con microondas. La mezcla se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-33 % de EtOAc en n-hexano para dar 99 mg (88 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

35

RMN de H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,40 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 1,4 Hz), 5,62 (2H, s), 4,66 (2H, s), 3,75-3,66 (2H, m), 1,34 (12H, s), 0,99-0,93 (2H, m), 0,02 (9H, s). MS (ESI) m/z: 407,4 (M+H)⁺.

40

<Etapa 3>: 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

- 45 Una mezcla de 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (15 mg, 0,038 mmol, etapa 2 del ejemplo 9), 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (23 mg, 0,056 mmol, etapa 2 del ejemplo 224), acetato de cobre (II) (17 mg, 0,094 mmol) y TEA (0,016 ml, 0,113 mmol) en DMA (2 ml) se agita a 100 °C durante 2 h. A la mezcla se le añade acetato de cobre (17 mg, 0,094 mmol) y TEA (0,016 ml, 0,113 mmol) y la mezcla se agita a 100 °C durante 2 h. La mezcla se filtra a través de un lecho de celite.

50

El filtrado se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-66 % de EtOAc en n-hexano para dar 14 mg de 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(3-oxo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida. Esta se disuelve en DCM (1,5 ml). A la mezcla se le añade TFA (0,5 ml) y la mezcla se

55

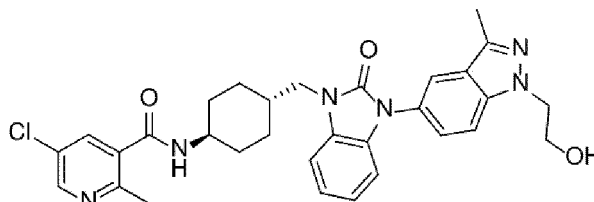
agita a ta durante 1,5 h. La mezcla se concentra. El residuo se disuelve en DCM (3 ml). La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 3,3 mg (16 % de rendimiento) del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 547,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 230:

5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-hidroxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 80}



<Etapa 1>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-(metoximetoxi)etil)-3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

El compuesto del título se prepara con un 92 % de rendimiento (aceite) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 3 usando 1-(1-(2-(metoximetoxi)etil)-3-metil-1H-indazol-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (Producto intermedio 116) en lugar de 2-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,39 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,75 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,55 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,7, 1,8 Hz), 7,16 (1H, td, J = 7,5, 1,5 Hz), 7,10-7,04 (2H, m), 7,03-6,98 (1H, m), 6,36 (1H, d, J = 8,2 Hz), 4,56-4,51 (4H, m), 3,98 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,98-3,86 (1H, m), 3,81 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,22 (3H, s), 2,56 (3H, s), 2,53 (3H, s), 2,16-2,04 (2H, m), 2,01-1,82 (3H, m), 1,40-1,14 (4H, m)

MS (ESI) m/z: 617,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

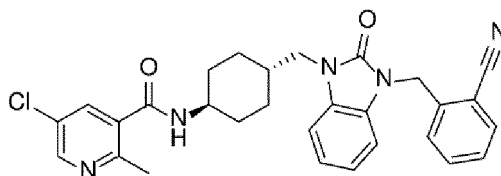
<Etapa 2>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-hidroxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

Una mezcla de 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-(metoximetoxi)etil)-3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida (30 mg, 0,049 mmol, etapa 1 del ej. 230) en HCl 4 M/1,4-dioxano (1 ml) se agita a ta durante 1 h. El disolvente se elimina mediante flujo de gas N_2 , el producto en bruto se purifica por LC-MS preparativa para dar 8,8 mg (32 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 241:

5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cianobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 81}

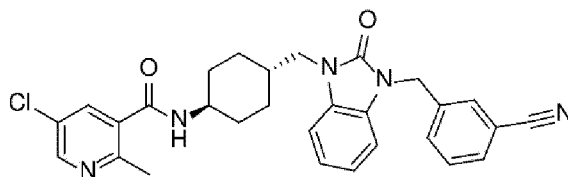


Una mezcla de 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (20 mg, 0,050 mmol, etapa 2 del ej. 9), 2-(bromometil)benzonitrilo (11 mg, 0,055 mmol) y Cs_2CO_3 (33 mg, 0,10 mmol) en DMSO (1 ml) se agita a 80 °C durante 6 h. A la mezcla se le añade agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El disolvente se elimina al vacío, el producto en bruto se purifica por LC-MS preparativa para dar 7,6 mg (30 % de rendimiento, sólido) del compuesto del título.

Ejemplo 242:

5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cianobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 82}

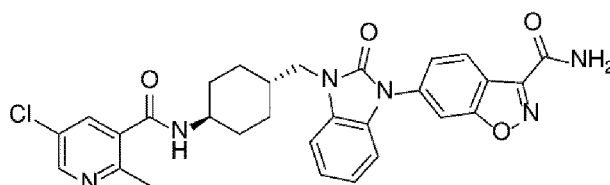


- 5 El compuesto del título se prepara con un 33 % de rendimiento (sólido) de una manera similar a la del ej. 241 usando 3-(bromometil)benzonitrilo en lugar de 2-(bromometil)benzonitrilo.

Ejemplo 243:

- 10 6-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida

{Quím. 83}



15

<Etapa 1>: 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxilato de metilo

- 20 El compuesto del título se prepara con un 54 % de rendimiento (1,15 g, sólido de color amarillo) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 107 usando 6-bromobenzo[d]isoxazol-3-carboxilato de metilo (716 mg) en lugar de 6-bromo-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,14-8,09 (2H, m), 7,84 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 4,10 (3H, s), 1,38 (12H, s).

- 25 MS (ESI) m/z : 304,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<Etapa 2>: 6-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxilato de metilo

- 30 Una mezcla de 5-cloro-2-metil-N-(((1r,4r)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (137 mg, 0,345 mmol, etapa 2 del ejemplo 9), acetato de cobre (II) (125 mg, 0,689 mmol), TEA (0,096 ml, 0,69 mmol) y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxilato de metilo (288 mg, 0,517 mmol, etapa 1 del ejemplo 243) en MeCN (3,4 ml) se agita durante una noche a 60 °C. La mezcla de reacción se concentra y el residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 24-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 80 mg (40 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color pardo.

- 35 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,49 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 8,27 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,95 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,73 (1H, dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,25-7,18 (2H, m), 7,17-7,07 (2H, m), 5,57 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 4,12 (3H, s), 4,02-3,90 (1H, m), 3,84 (2H, d, $J = 6,9$ Hz), 2,61 (3H, s), 2,21-2,12 (2H, m), 1,99-1,87 (3H, m), 1,44-1,15 (4H, m).

- 40 MS (ESI) m/z : 574,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 45 <Etapa 3>: 6-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida

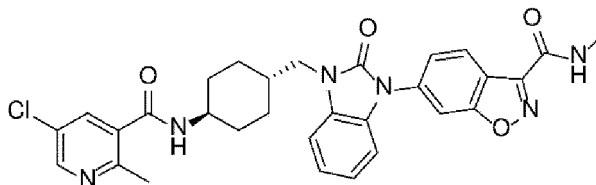
- Una mezcla de 6-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxilato de metilo (10 mg, 0,017 mmol, etapa 2 del ejemplo 243) y amoniaco 2 M en MeOH (0,5 ml) se agita durante una noche a ta. Después de que la mezcla de reacción se concentre, el residuo resultante se purifica por LC-MS preparativa para dar 4,8 mg (51 % de rendimiento) del compuesto del título.

- 50 Ejemplo 244:

6-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-

metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida

{Quím. 84}

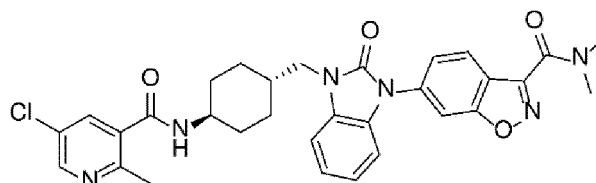


El compuesto del título se prepara con un 36 % de rendimiento (3,5 mg) de una manera similar a la de la etapa 3 del ejemplo 243 usando metilamina 2 M en THF (0,5 ml) en lugar de amoníaco 2 M en MeOH.

Ejemplo 245:

6-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida

{Quím. 85}

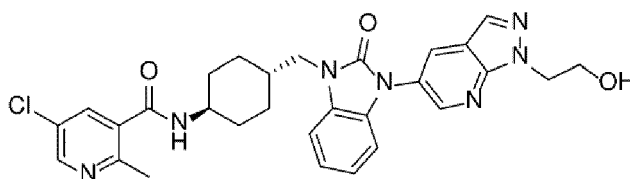


El compuesto del título se prepara con un 54 % de rendimiento (5,4 mg) de una manera similar a la de la etapa 3 del ejemplo 243 usando dimetilamina 2 M en THF (0,5 ml) en lugar de amoníaco 2 M en MeOH.

Ejemplo 253:

5-cloro-N-(((1r,4r)-4-((3-(1-(2-hidroxi)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 86}



<Etapa 1>: 5-bromo-1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

Una mezcla de 5-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (100 mg, 0,505 mmol), (2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (0,119 ml, 0,555 mmol) y Cs_2CO_3 (411 mg, 1,26 mmol) en DMF (2 ml) se agita a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con agua, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 5-25 % de EtOAc en *n*-hexano para dar 119 mg (66 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,55 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,17 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,96 (1H, s), 4,63 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 4,08 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 0,73 (9H, s), -0,15 (6H, s).

<Etapa 2>: 5-cloro-N-(((1r,4r)-4-((3-(1-(2-hidroxi)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

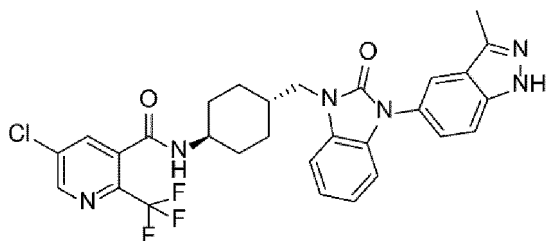
Una mezcla de 5-cloro-2-metil-N-(((1r,4r)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (20 mg, 0,050 mmol, etapa 2 del ejemplo 9), 5-bromo-1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (36 mg, 0,100 mmol, etapa 1 del ejemplo 253), N^1, N^2 -dimetiletan-1,2-diamina (0,030 ml, 0,276 mmol), Cs_2CO_3 (65 mg,

0,201 mmol) y CuI (24 mg, 0,125 mmol) en DMA (1,5 ml) se agita a 100 °C durante 2 h. La mezcla se vierte en solución acuosa de amoníaco al 28 % (3 ml), se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-90 % de EtOAc en n-hexano para dar 32 mg de N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-((tercbutildimetilsilil)oxi)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida. Esta se disuelve en DCM (1,5 ml). A la mezcla se le añade TFA (0,5 ml) y la mezcla se agita a ta durante 0,5 h. La mezcla se concentra. El residuo se disuelve en DCM (5 ml). La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 9,0 mg (32 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 260:

5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida

{Quím. 87}



<Etapa 1>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida

Una mezcla del producto intermedio 132 (32 mg, 0,071 mmol), 5-bromo-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (31 mg, 0,11 mmol), CuI (27 mg, 0,14 mmol), DMEDA (13 mg, 0,14 mmol) y Cs₂CO₃ (45 mg, 0,21 mmol) en DMA (1 ml) se agita a 130 °C durante 6 h en atmósfera de N₂. A la mezcla se le añade agua, se extrae con EtOAc y se pasa a través de sulfato sódico/gel de sílice aminofuncional. El disolvente se elimina al vacío, se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido en bruto. El compuesto del título se usa en la etapa siguientes sin más purificación.

MS (ESI) m/z: 667,5 (M+H)⁺.

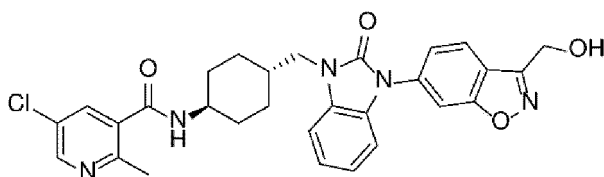
<Etapa 2>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida

A una mezcla de 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida (Etapa 1 del ej. 260) se le añade DCM/TFA = 1/1 (1 ml) y se agita a ta durante 2 h. El disolvente se elimina mediante flujo de gas N₂, el producto en bruto se purifica por LC-MS preparativa para dar 6,0 mg (15 % de rendimiento, total: 2 etapas) del compuesto del título.

Ejemplo 261:

5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 88}



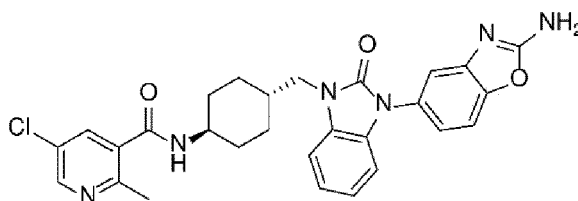
Una mezcla de 6-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxilato de metilo (40 mg, 0,070 mmol, etapa 2 del ejemplo 243), borohidruro sódico (42 mg, 1,11 mmol) y cloruro de litio (71 mg, 1,67 mmol) en THF se agita durante 4 h a ta. La mezcla de reacción se añade con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrae con EtOAc y se concentra. El residuo resultante se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6

ml, Biotage). El residuo se purifica por LC-MS preparativa para dar 5,1 mg (13 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 263:

N-((1r,4r)-4-((3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

{Quím. 89}



<Etapa 1>: 5-bromo-N-(2,4-dimetoxibencil)benzo[d]oxazol-2-amina

A una solución en agitación de 5-bromo-2-clorobenzo[d]oxazol (50 mg, 0,215 mmol) en THF (1 ml) se le añade (2,4-dimetoxifenil)metanamina (72 mg, 0,430 mmol) y TEA (0,090 ml, 0,645 mmol) a ta y se agita durante 1 h. La mezcla de reacción se diluye con agua, se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 5-50 % de EtOAc en n-hexano para dar 30 mg (38 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color marfil.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 7,46 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,44 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 5,46 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,56 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,85 (3H, s), 3,80 (3H, s).

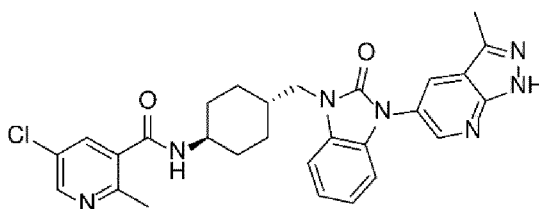
<Etapa 2>: N-((1r,4r)-4-((3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

Una mezcla de 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (40 mg, 0,100 mmol, etapa 2 del ejemplo 9), 5-bromo-N-(2,4-dimetoxibencil)benzo[d]oxazol-2-amina (44 mg, 0,120 mmol, etapa 1 del ejemplo 263), N¹,N²-dimetiletan-1,2-diamina (0,060 ml, 0,552 mmol), Cs₂CO₃ (131 mg, 0,402 mmol) y CuI (48 mg, 0,250 mmol) en DMA (1,5 ml) se agita a 110 °C durante 21 h. La mezcla se vierte en una solución acuosa de amoníaco al 28 % (5 ml), se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminofuncional eluyendo con 0-90 % de EtOAc en n-hexano para dar 14 mg de 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-((2,4-dimetoxibencil)amino)benzo[d]oxazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida. Esta se disuelve en DCM (1,5 ml). A la mezcla se le añade TFA (1,5 ml) y la mezcla se agita a 45 °C durante 1,5 h. La mezcla se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 4,1 mg (38 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 271:

5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 90}



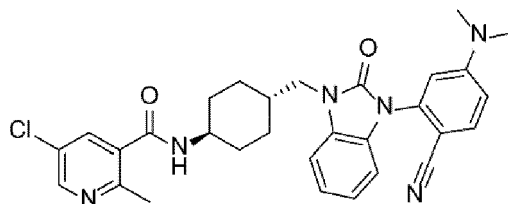
El compuesto del título se prepara con un 21 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del ejemplo 260 usando 5-bromo-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina y 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (Etapa 2 del ejemplo 9) en

lugar de 5-bromo-3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol y 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida.

Ejemplo 273:

5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-5-(dimetilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 91}

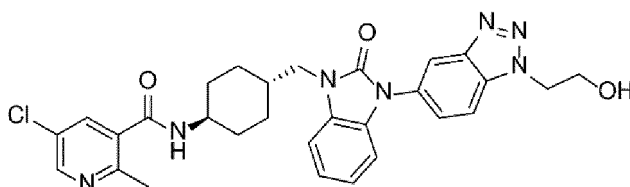


Una solución del ej. 307 (30 mg, 0,052 mmol), clorhidrato de dimetilamina (8,5 mg, 0,10 mmol), Pd₂(dba)₃ (2,4 mg, 0,0026 mmol), Xantphos (1,5 mg, 0,0026 mmol) y Cs₂CO₃ (51 mg, 0,16 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se agita a 100 °C durante 12 h. A la mezcla se le añade agua, se extrae con EtOAc y se pasa a través de sulfato sódico/gel de sílice aminofuncional. El disolvente se elimina al vacío, el producto en bruto se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 3,6 mg (13 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 276:

5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-hidroxietil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 92}



<Etapa 1>: 5-bromo-1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol

Se añaden hidruro sódico (60 %, dispersión en aceite mineral) (45 mg, 1,14 mmol) y (2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (0,243 ml, 1,14 mmol) a la solución de 5-bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (150 mg, 0,757 mmol) en DMF a 0 °C. Después de eso la mezcla de reacción se calienta hasta 60 °C y se agita durante una noche a la misma temperatura. La mezcla de reacción se añade con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrae con DCM y se concentra. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 8-50 % de EtOAc en n-hexano para dar 79 mg (29 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo claro.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,04 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 9,4, 1,8 Hz), 4,80 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,25 (2H, t, J = 5,7 Hz), 0,77 (9H, s), -0,09 (6H, s).

MS (ESI) m/z: 356,4 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-hidroxietil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

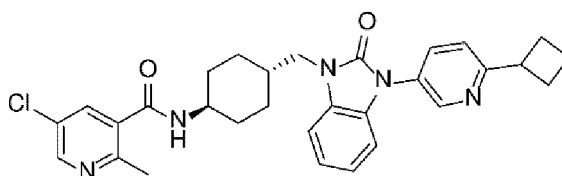
Una mezcla de 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (15 mg, 0,038 mmol, etapa 2 del ejemplo 9), 5-bromo-1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (20 mg, 0,056 mmol, etapa 1 del ejemplo 276), N¹,N²-dimetiletan-1,2-diamina (0,022 ml, 0,207 mmol), Cs₂CO₃ (49 mg, 0,150 mmol) y CuI (18 mg, 0,094 mmol) en DMA (1,5 ml) se agita a 100 °C durante 4,5 h. La mezcla se vierte en solución acuosa de amoniaco al 28 % (3 ml), se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 2,2 mg

(10 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 279:

- 5 5-cloro-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(6-ciclobutilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 93}

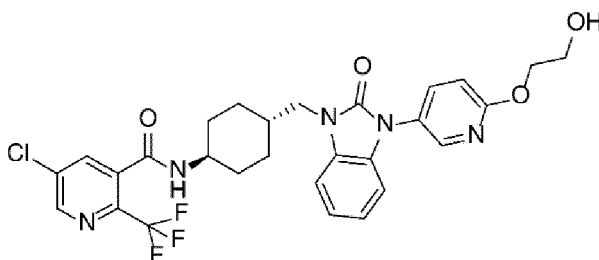


Una mezcla de N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(6-bromopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida (30 mg, 0,054 mmol, ejemplo 66), bromociclobutano (37 mg, 0,27 mmol), complejo de cloruro de níquel (II) etilenglicol dimetil éter (1,2 mg, 0,0054 mmol), Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆ (0,6 mg, 0,00054 mmol), 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-bipiridina (1,5 mg, 0,0054 mmol), tris(trimetilsilil)silano (40 mg, 0,16 mmol) y 2,6-lutidina (12 mg, 0,11 mmol) en DME (0,3 ml) se agita con irradiación LED azul durante 3 días. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 2,4 mg (8 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 301:

- 5-cloro-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida

{Quím. 94}

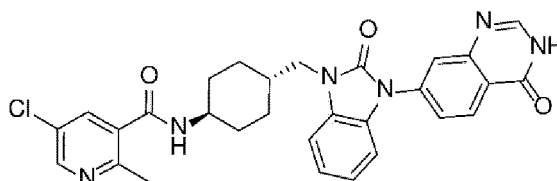


El compuesto del título se prepara con un 25 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del ejemplo 50 usando el mesilato 3 en lugar del mesilato 1.

Ejemplo 305:

- 5-cloro-2-metil-N-((1*r*,4*r*)-4-((2-oxo-3-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-7-il)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 95}



<Etapa 1>: 7-bromo-4-((4-metoxibencil)oxi)quinazolina

Una mezcla de 7-bromoquinazolin-4-ol (100 mg, 0,444 mmol), Cs₂CO₃ (434 mg, 1,33 mmol) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0,073 ml, 0,533 mmol) en THF (2 ml) se agita a ta durante una noche. A la mezcla de reacción se le

añade Cs_2CO_3 (200 mg, 0,614 mmol) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0,073 ml, 0,533 mmol) y se agita a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y agua, después la mezcla resultante se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 5-50 % de EtOAc en n-hexano para dar 145 mg (95 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,17 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,09 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,7 Hz), 5,11 (2H, s), 3,79 (3H, s).

MS (ESI) m/z: 345,3 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-((4-metoxibencil)oxi)quinazolin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (50 mg, goma de color amarillo) de una manera similar a la de la etapa 2 del ejemplo 210 usando 7-bromo-4-((4-metoxibencil)oxi)quinazolina (39 mg, 0,113 mmol, etapa 1 del ejemplo 305) en lugar de 6-bromo-3-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,50-8,44 (2H, m), 8,14 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,28-7,23 (1H, m), 7,22-7,16 (1H, m), 7,14-7,04 (2H, m), 6,90 (2H, d, J = 8,7 Hz), 5,58 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,16 (2H, s), 4,02-3,88 (1H, m), 3,83 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,80 (3H, s), 2,61 (3H, s), 2,20-2,10 (2H, m), 2,03-1,82 (3H, m), 1,41-1,15 (4H, m).

MS (ESI) m/z: 633,7 (M+H)⁺.

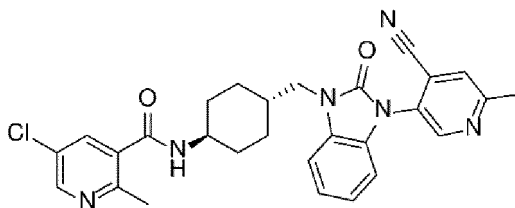
<Etapa 3>: 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

Se añade TFA (1 ml) al producto de la etapa 2 del ejemplo 305 (50 mg, 0,075 mmol) y se calienta a reflujo durante 1,5 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 4,6 mg (11 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 308:

5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-ciano-6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 96}



<Etapa 1>: N-((1r,4r)-4-((3-(6-bromo-4-cianopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

El compuesto del título se prepara con un 91 % de rendimiento (132 mg, sólido) de una manera similar a la del ej. 219 usando 2-bromo-5-fluoroisonicotinonitrilo (66 mg, 0,33 mmol) en lugar de 2-fluorobenzonitrilo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,70 (1H, s), 8,48 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,94 (1H, s), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,18-7,08 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,02-3,89 (1H, m), 3,84 (2H, a), 2,60 (3H, s), 2,22-2,08 (2H, m), 2,02-1,83 (3H, m), 1,42-1,15 (4H, m)

MS (ESI) m/z: 581,1 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-ciano-6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

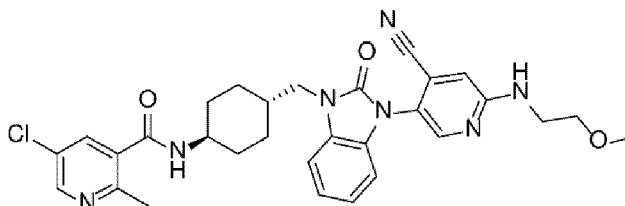
Una mezcla de N-((1r,4r)-4-((3-(6-bromo-4-cianopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida (30 mg, 0,052 mmol, etapa 1 del ej. 308), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (10 mg, 0,078 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12 mg, 0,010 mmol), K_2CO_3 (14 mg, 0,103 mmol) en 1,4-

dioxano/H₂O = 2/1 (3 ml) se agita a 100 °C durante una noche. A la mezcla se le añade agua, se extrae con EtOAc y se pasa a través de sulfato sódico/gel de sílice aminofuncional. El disolvente se elimina al vacío, el producto en bruto se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 2,8 mg (11 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 310:

5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-ciano-6-((2-metoxietil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 97}

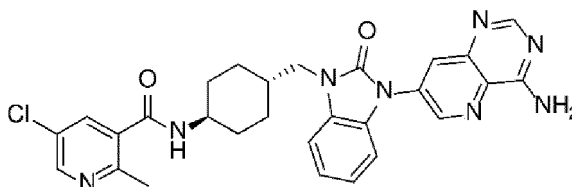


Una mezcla de N-((1r,4r)-4-((3-(6-bromo-4-cianopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida (30 mg, 0,052 mmol, etapa 1 del ej. 308), 2-metoxietanamina (19 mg, 0,26 mmol), Pd₂(dba)₃ (9,5 mg, 0,010 mmol), Xantphos (6,0 mg, 0,010 mmol) y Cs₂CO₃ (34 mg, 0,10 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se agita a 100 °C durante una noche. El disolvente se elimina al vacío, el producto en bruto se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 2,0 mg (6,7 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 319:

N-((1r,4r)-4-((3-(4-aminopirido[3,2-d]pirimidin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

{Quím. 98}



<Etapa 1>: 7-bromo-N-(2,4-dimetoxibencil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina

Una mezcla de 7-bromo-4-cloropirido[3,2-d]pirimidina (100 mg, 0,409 mmol), (2,4-dimetoxifenil)metan-amina (103 mg, 0,614 mmol) y K₂CO₃ (170 mg, 1,23 mmol) en DMF (2 ml) se agita a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y agua. El material insoluble, que es el compuesto del título, se recoge por filtración. Después el filtrado se lava con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 5-100 % de EtOAc en n-hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (66 mg, 43 % de rendimiento combinado).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,66 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,63 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,49 (1H, s a), 7,30 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,50 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,45 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 4,78 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,88 (3H, s), 3,80 (3H, s).

<Etapa 2>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-((2,4-dimetoxibencil)amino)pirido[3,2-d]pirimidin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

El compuesto del título se prepara con un 62 % de rendimiento (30 mg, sólido de color beis) de una manera similar a la de la etapa 2 del ejemplo 210 usando 7-bromo-N-(2,4-dimetoxibencil)pirido[3,2-d]pirimidin-4-amina (40 mg, 0,105 mmol), que es el producto de la etapa 1 del ejemplo 319, en lugar de 6-bromo-3-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol. Además, esta reacción se lleva a cabo a 150 °C.

MS (ESI) m/z: 693,7 (M+H)⁺.

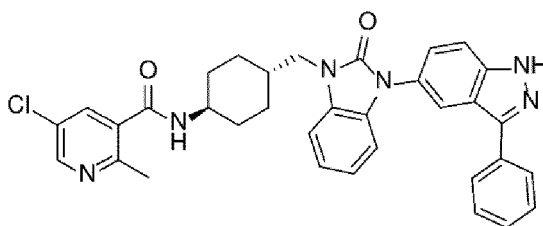
<Etapa 3>: N-((1r,4r)-4-((3-(4-aminopirido[3,2-d]pirimidin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

- El compuesto del título se prepara con un 23 % de rendimiento (5,5 mg) de una manera similar a la de la etapa 3 del ejemplo 305 usando el producto de la etapa 2 del ejemplo 319 (30 mg, 0,043 mmol) en lugar del producto de la etapa 2 del ejemplo 305.

Ejemplo 348:

- 10 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 99}



15

<Etapa 1>: 5-bromo-3-fenil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol

- Una mezcla de 5-bromo-3-fenil-1H-indazol (50 mg, 0,18 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (0,025 ml, 0,28 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (3 mg, 0,02 mmol) en tolueno (1 ml) se agita durante 8 h a 80 °C. La mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 4-33 % de EtOAc en n-hexano para dar 64 mg (98 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo claro.

- RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,13 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,95-7,88 (2H, m), 7,58-7,45 (4H, m), 7,45-7,38 (1H, m), 5,76 (1H, dd, J = 9,1, 2,7 Hz), 4,10-3,99 (1H, m), 3,82-3,70 (1H, m), 2,70-2,53 (1H, m), 2,27-2,08 (2H, m), 1,88-1,60 (3H, m).

MS (ESI) m/z: 357,2 (M+H)⁺.

- 30 <Etapa 2>: 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

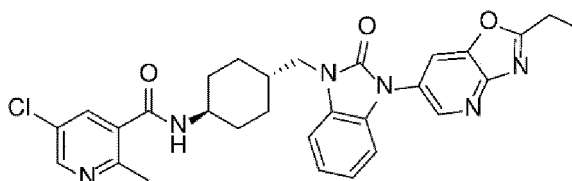
- Una mezcla de 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (15 mg, 0,038 mmol, etapa 2 del ejemplo 9), 5-bromo-3-fenil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (16 mg, 0,045 mmol, etapa 1 del ejemplo 348), N¹,N²-dimetiletan-1,2-diamina (0,022 ml, 0,207 mmol), Cs₂CO₃ (49 mg, 0,150 mmol) y CuI (18 mg, 0,094 mmol) en DMA (1,5 ml) se agita a 120 °C durante 1,5 h. La mezcla se vierte en solución acuosa de amoníaco al 28 % (3 ml), se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) para dar 12 mg de 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(3-fenil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida. Esta se disuelve en DCM (1 ml). A la mezcla se le añade TFA (1 ml) y la mezcla se agita a ta durante 1,5 h. La mezcla se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 8,8 mg (40 % de rendimiento) del compuesto del título.

- 45 MS (ESI) m/z: 591,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 355:

- 50 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-etiloxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 100}



5 <Etapa 1>: 5-bromo-N-(4-metoxibencil)-3-((4-metoxibencil)oxi)piridin-2-amina

Una mezcla de 2-amino-5-bromopiridin-3-ol (200 mg, 1,058 mmol), 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (365 mg, 2,328 mmol) y carbonato potásico (731 mg, 5,29 mmol) en THF (3 ml) se agita a ta durante 3 días. La mezcla se agita a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-60 % de EtOAc en n-hexano para dar 82 mg (18 % de rendimiento) del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 429,3, 431,2 (M+H)⁺.

15 <Etapa 2>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((4-metoxibencil)amino)-5-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

Una mezcla de 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (55 mg, 0,138 mmol, etapa 2 del ejemplo 9), 5-bromo-N-(4-metoxibencil)-3-((4-metoxibencil)oxi)piridin-2-amina (77 mg, 0,179 mmol, etapa 1 del ejemplo 355), N¹,N²-dimetiletan-1,2-diamina (0,037 ml, 0,345 mmol), Cs₂CO₃ (180 mg, 0,552 mmol) y CuI (53 mg, 0,276 mmol) en DMA (1 ml) se agita a 100 °C durante 15 h. La mezcla se vierte en solución acuosa de amoníaco al 28 %, se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-90 % de EtOAc en n-hexano para dar 90 mg (87 % de rendimiento, goma de color amarillo claro) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,91 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,35-7,24 (4H, m), 7,19-6,97 (5H, m), 6,93-6,84 (4H, m), 5,56 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,34 (1H, t, J = 6,0 Hz), 4,99 (2H, s), 4,64 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,01-3,91 (1H, m), 3,85-3,78 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,80 (3H, s), 2,61 (3H, s), 2,21-2,13 (2H, m), 2,01-1,88 (3H, m), 1,41-1,15 (4H, m). MS (ESI) m/z: 747,7 (M+H)⁺.

30 <Etapa 3>: N-((1r,4r)-4-((3-(6-amino-5-hidroxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

Una mezcla de 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((4-metoxibencil)amino)-5-((4-metoxibencil)oxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida (90 mg, 0,120 mmol, etapa 2 del ejemplo 355) se disuelve en DCM (0,5 ml). A la mezcla se le añade TFA (1,0 ml) y la mezcla se agita a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) para dar 50 mg (82 % de rendimiento) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 9,93 (1H, s a), 8,53 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,39 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,56 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,29 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,10 (1H, td, J = 7,8, 0,9 Hz), 7,03 (1H, td, J = 7,8, 0,9 Hz), 6,94-6,89 (2H, m), 5,80 (2H, s), 3,78-3,65 (1H, m), 3,75 (2H, d, J = 6,8 Hz), 1,97-1,68 (5H, m), 1,31-1,14 (4H, m). MS (ESI) m/z: 507,4 (M+H)⁺.

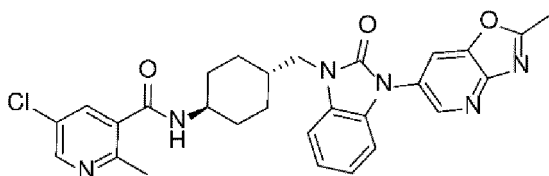
45 <Etapa 4>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-etiloxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

Una mezcla de N-((1r,4r)-4-((3-(6-amino-5-hidroxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida (15 mg, 0,030 mmol, etapa 3 del ejemplo 355) y ácido 4-metilbencenosulfónico hidrato (0,6 mg, 0,003 mmol) en 1,1,1-trimetoxipropano (0,5 ml) se agita a 120 °C durante 0,5 h con irradiación con microondas. La mezcla se vierte en agua, se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por LC-MS preparativa para dar 3,2 mg (20 % de rendimiento) del compuesto del título.

55 Ejemplo 356:

5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metiloxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 101}

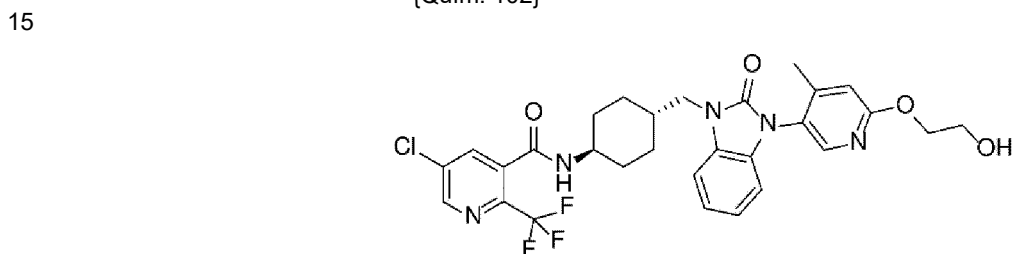


5 El compuesto del título se prepara con un 26 % de rendimiento (4,0 mg) de una manera similar a la de la etapa 4 del ejemplo 355 usando 1,1,1-trimetoxietano en lugar de 1,1,1-trimetoxipropano.

Ejemplo 357:

10 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxietoxi)-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida

{Quím. 102}



<Etapa 1>: 1-(6-(2-hidroxietoxi)-4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

20 Una mezcla de 1-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (80 mg, 0,33 mmol, etapa 3 del producto intermedio 192), 2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etanol (0,134 ml, 0,987 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (111 mg, 0,987 mmol) en DMF (1 ml) se agita durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se añade con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 12-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 64 mg (69 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color pardo claro.

MS (ESI) m/z: 286,3 (M+H)⁺.

30 <Etapa 2>: 3-(6-(2-((*tert*-butoxicarbonil)oxi)etoxi)-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

35 Una mezcla de 1-(6-(2-hidroxietoxi)-4-metilpiridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (64 mg, 0,23 mmol, etapa 1 del ejemplo 357), dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,465 ml, 2,03 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (228 mg, 2,03 mmol) en DMF (1 ml) se agita durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se añade con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrae con EtOAc y la capa orgánica se concentra. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 4-50 % de EtOAc en n-hexano para dar 35 mg (32 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,04 (1H, s), 7,90 (1H, dd, J = 7,1, 2,1 Hz), 7,21-7,09 (2H, m), 6,81 (1H, s), 6,67-6,59 (1H, m), 4,64-4,51 (2H, m), 4,46-4,39 (2H, m), 2,13 (3H, s), 1,69 (9H, s), 1,51 (9H, s).

MS (ESI) m/z: 486,5 (M+H)⁺.

45 <Etapa 3>: (2-((5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)etil)carbonato de *tert*-butilo

50 Una mezcla de metanosulfonato de ((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metilo (20 mg, 0,056 mmol, mesilato 3), 3-(6-(2-((*tert*-butoxicarbonil)oxi)etoxi)-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (11 mg, 0,028 mmol, etapa 2 del ejemplo 357) y carbonato de cesio (23 mg, 0,069 mmol) en DMSO (1 ml) se agita durante una noche a 100 °C. La mezcla de reacción se añade con agua. La mezcla resultante se extrae con EtOAc y la capa orgánica se concentra. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 12-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 15 mg (61 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de una goma de color amarillo claro.

MS (ESI) m/z: 704,5 (M+H)⁺.

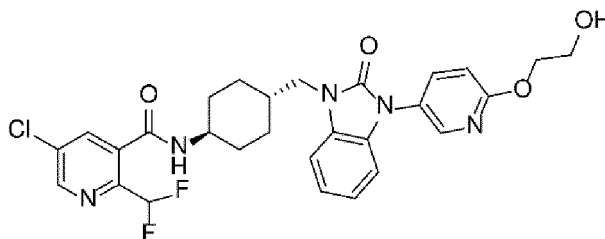
<Etapa 4>: 5-cloro-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(6-(2-hidroxietoxi)-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida

(2-((5-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)-4-metilpiridin-2-il)oxi)etil)carbonato de *tert*-butilo (15 mg, 0,022 mmol, etapa 3 del ejemplo 357) en TFA (1 ml) se agita durante 1 h a ta. Después de que la mezcla de reacción se concentre, el residuo resultante se purifica por LC-MS preparativa para dar 8,3 mg (62 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 365:

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 103}

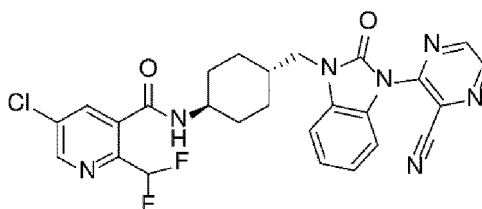


El compuesto del título se prepara con un 30 % de rendimiento (8,7 mg) de una manera similar a la del ejemplo 69 usando el mesilato 4 (20 mg, 0,050 mmol) y el producto intermedio 24 (18 mg, 0,050 mmol) en lugar del mesilato 1 y 1-(6-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)etoxi)piridazin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-ona.

Ejemplo 369:

5-cloro-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-cianopirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida

{Quím. 104}

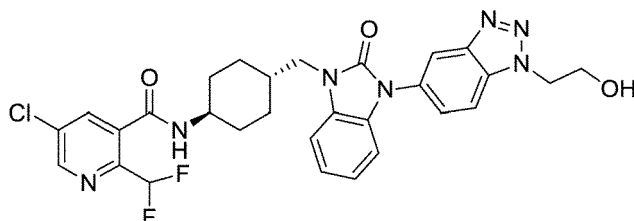


Una mezcla de 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1*r*,4*r*)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (25 mg, 0,057 mmol, producto intermedio 165), 3-cloropirazin-2-carbonitrilo (12 mg, 0,086 mmol), y Cs₂CO₃ (56 mg, 0,17 mmol) en DMSO (0,5 ml) se agita a ta durante 3 h. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por SFC-MS preparativa para dar 2,6 mg (8 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 385:

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 105}



5 Una mezcla de 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (15 mg, 0,034 mmol, producto intermedio 165), 5-bromo-1-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (15 mg, 0,041 mmol, etapa 1 del ejemplo 276), N¹,N²-dimetiletan-1,2-diamina (0,020 ml, 0,190 mmol), Cs₂CO₃ (45 mg, 0,138 mmol) y CuI (16 mg, 0,086 mmol) en DMA (1,5 ml) se agita a 100 °C durante 15 h. La mezcla se vierte en solución acuosa de amoníaco al 28 % (3 ml), se extrae con EtOAc. La
10 capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) para eliminar las impurezas y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 4,0 mg (19,47 % de rendimiento) del compuesto del título.

15 Procedimiento representativo para el método V

La siguiente preparación del ejemplo 408 representa el método V.

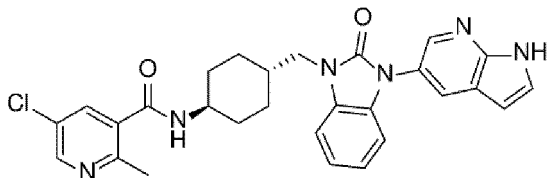
Ejemplo 408:

20

5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 106}

25



<Etapa 1>: 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

30

El compuesto del título se prepara con un 64 % de rendimiento (24 mg) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 3 usando 1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (21 mg, 0,055 mmol, producto intermedio 185) en lugar de 2-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo.

35

MS (ESI) m/z: 645,1 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

40

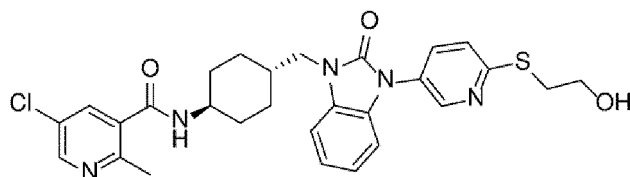
A una solución de 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (24 mg, 0,047 mmol, etapa 1 del ejemplo 408) en diclorometano (0,5 ml) se le añade TFA (1,5 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentra. El residuo en solución acuosa de amoníaco al 28 % (0,5 ml) y amoníaco 2 M en metanol (1,5 ml) se
45 agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 3 mg (11 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 412:

50

5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-hidroxietil)tio)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 107}



- 5 Una mezcla del producto intermedio 54 (53 mg, 0,11 mmol), 2-mercaptoetanol (25 mg, 0,32 mmol) y Cs_2CO_3 (105 mg, 0,32 mmol) en DMSO (1 ml) se agita a 50 °C durante 2 h. A la mezcla se le añade agua, se extrae con EtOAc y se pasa a través de sulfato sódico/gel de sílice aminofuncional. El disolvente se elimina al vacío, el producto en bruto se purifica por SFC-MS preparativa para dar 6,7 mg (11 % de rendimiento) del compuesto del título.

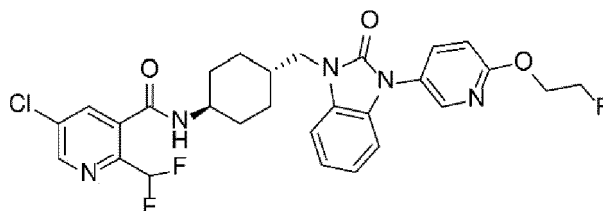
10 Procedimiento representativo para el método W

La siguiente preparación del ejemplo 432 representa el método W.

Ejemplo 432:

- 15 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1R,4R)-4-((3-(6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 108}

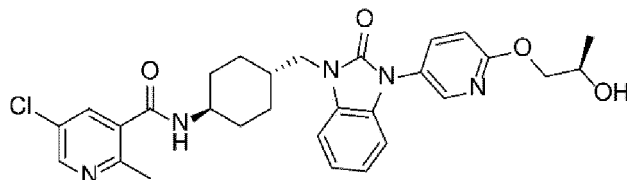


- 25 A una mezcla del producto intermedio 191 (15 mg, 0,028 mmol), 2-fluoroetanol (5,4 mg, 0,085 mmol) en DMF (1 ml) se le añade *tert*-butóxido de potasio (9,5 mg, 0,085 mmol) y se agita a ta durante una noche. A la mezcla se le añade agua, se extrae con EtOAc y se pasa a través de sulfato sódico/gel de sílice aminofuncional. El disolvente se elimina al vacío, el producto en bruto se purifica por SFC-MS preparativa para dar 9,9 mg (61 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 438:

- 30 5-cloro-N-((1R,4R)-4-((3-(6-((R)-2-hidroxipropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 109}



<Etapa 1>: (R)-1-(6-(2-(metoximetoxi)propoxi)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

- 40 El compuesto del título se prepara con un 57 % de rendimiento (43 mg) de una manera similar a la del producto intermedio 183 usando (R)-2-(metoximetoxi)propan-1-ol (52 mg, 0,44 mmol) en lugar de 2-metoxietanol.

MS (ESI) m/z: 329,9 (M+H)⁺.

- 45 <Etapa 2>: 5-cloro-N-((1R,4R)-4-((3-(6-((R)-2-(metoximetoxi)propoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

El compuesto del título se prepara con rendimiento cuantitativo (23 mg) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 3 usando (R)-1-(6-(2-(metoximetoxi)propoxi)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (14 mg, 0,042 mmol, etapa 1 del ejemplo 438) en lugar de 2-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo.

MS (ESI) m/z: 594,1 (M+H)⁺.

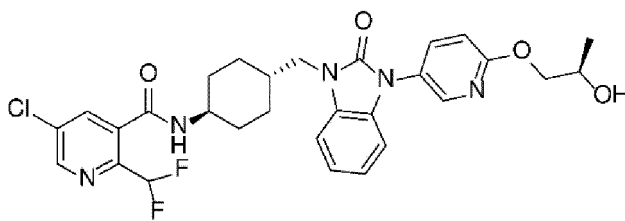
<Etapa 3>: 5-cloro-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-hidroxi-propoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

Una mezcla de 5-cloro-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-(metoximetoxi)propoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida (23 mg, 0,042 mmol, etapa 2 del ejemplo 438) y TFA (1 ml) se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por SFC-MS preparativa para dar 3,4 mg (32 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 439:

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-hidroxi-propoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 110}

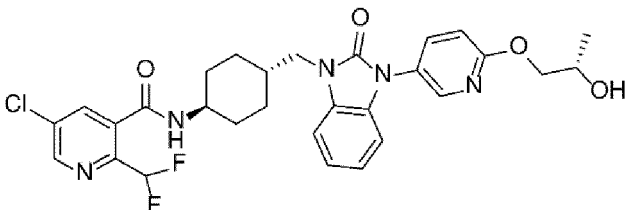


El compuesto del título se prepara con un 30 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 2 y etapa 3 del ejemplo 438 usando el mesilato 4 en lugar del mesilato 1.

Ejemplo 440:

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-hidroxi-propoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 111}



<Etapa 1>: (S)-1-(6-(2-(metoximetoxi)propoxi)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

El compuesto del título se prepara con un 63 % de rendimiento (45 mg) de una manera similar a la del producto intermedio 183 usando (S)-2-(metoximetoxi)propan-1-ol (52 mg, 0,44 mmol) en lugar de 2-metoxietanol.

MS (ESI) m/z: 330,0 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-(metoximetoxi)propoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

El compuesto del título se prepara con un 41 % de rendimiento (10 mg) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 3 usando (S)-1-(6-(2-(metoximetoxi)propoxi)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (14 mg, 0,042 mmol, etapa 1 del ejemplo 440) y el mesilato 4 (17 mg, 0,042 mmol) en lugar de 2-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo y el mesilato 1.

MS (ESI) m/z: 694,1 (M+H)⁺.

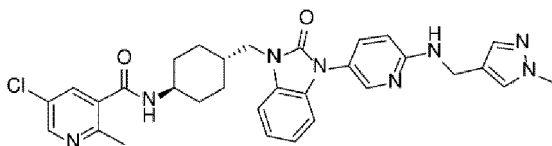
<Etapa 3>: 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-hidroxiopropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

El compuesto del título se prepara con un 55 % de rendimiento (5,3 mg) de una manera similar a la de la etapa 3 del ejemplo 438 usando 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-(metoximetoxi)propoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (10 mg, 0,016 mmol, etapa 2 del ejemplo 440) en lugar de 5-cloro-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-(metoximetoxi)propoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida.

Ejemplo 441:

5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 112}

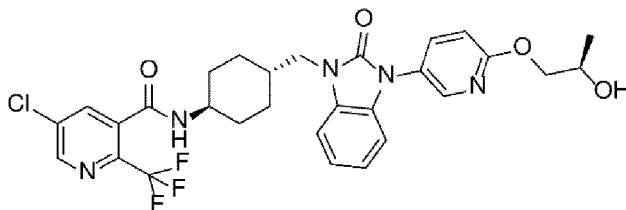


Una mezcla de N-((1r,4r)-4-((3-(6-aminopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida (22 mg, 0,045 mmol, ejemplo 143), 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (4,93 mg, 0,045 mmol) y ácido acético (0,003 ml, 0,045 mmol) en DCM (5 ml) se agita a 40 °C durante 3 h. Después de enfriar a ta, se añade triacetoxi borohidruro de sodio (18,99 mg, 0,09 mmol). La mezcla resultante se agita a ta durante 2 h. Después, la mezcla se vierte sobre agua y la capa acuosa se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre MgSO₄ y se concentra al vacío para dar el producto en bruto. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por SFC-MS preparativa para dar 5,3 mg (20 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 466:

5-cloro-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-hidroxiopropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida

{Quím. 113}

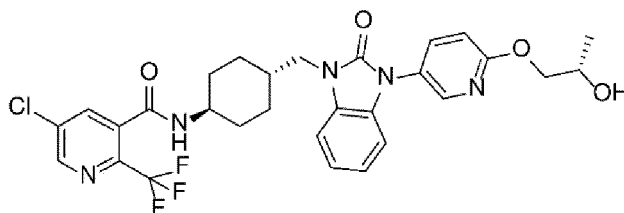


El compuesto del título se prepara con un 29 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 2 y etapa 3 del ejemplo 438 usando el mesilato 3 en lugar del mesilato 1.

Ejemplo 467:

5-cloro-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-hidroxiopropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida

{Quím. 114}

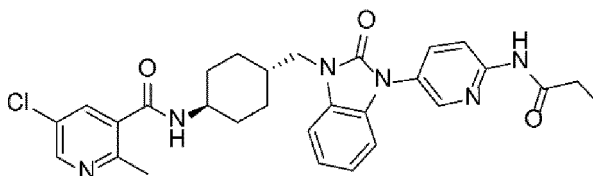


- 5 El compuesto del título se prepara con un 23 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 2 y etapa 3 del ejemplo 440 usando el mesilato 3 en lugar del mesilato 4.

Ejemplo 479:

- 10 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-propionamidopiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 115}



15

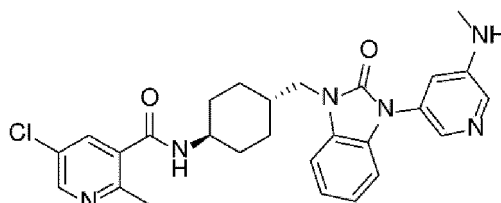
- A una mezcla del ej. 143 (20 mg, 0,041 mmol) y DIEA (15,8 mg, 0,12 mmol) en DCM (1 ml) se le añade cloruro de propionilo (7,5 mg, 0,081 mmol) y se agita a ta durante 1 h. El disolvente se elimina al vacío, el producto en bruto se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 2,5 mg (11 % de rendimiento) del compuesto del título.

20

Ejemplo 487:

- 25 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 116}



30

- Una mezcla de 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (15 mg, 0,038 mmol, etapa 2 del ejemplo 9), (5-bromopiridin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (11 mg, 0,038 mmol), N¹,N²-dimetiletan-1,2-diamina (0,022 ml, 0,207 mmol), Cs₂CO₃ (49 mg, 0,150 mmol) y CuI (18 mg, 0,094 mmol) en DMA (1,5 ml) se agita a 110 °C durante 3,5 h. La mezcla se vierte en solución acuosa de amoniac al 28 % (3 ml), se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) para dar 22 mg de (5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo.

35

- 40 Esta se disuelve en DCM (1 ml). A la mezcla se le añade TFA (1 ml) y la mezcla se agita a ta durante 0,5 h. La mezcla se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 9,8 mg (52 % de rendimiento) del compuesto del título. MS (ESI) m/z: 505,1 (M+H)⁺.

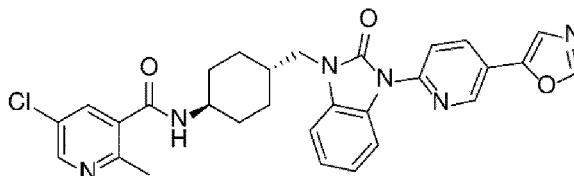
- 45 Procedimiento representativo para el método X

La siguiente preparación del ejemplo 489 representa el método X.

Ejemplo 489:

5-cloro-2-metil-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(5-(oxazol-5-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 117}



Una mezcla de 5-cloro-2-metil-N-((1*r*,4*r*)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (15 mg, 0,038 mmol, etapa 2 del ejemplo 9), 5-(6-cloropiridin-3-il)oxazol (7 mg, 0,038 mmol), Pd₂(dba)₃ (7 mg, 0,0075 mmol), Xantphos (9 mg, 0,015 mmol) y Cs₂CO₃ (25 mg, 0,075 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se agita a 120 °C durante 4,0 h. La mezcla se agita a 130 °C durante 1,5 h. La mezcla se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 4,2 mg (21 % de rendimiento) del compuesto del título.

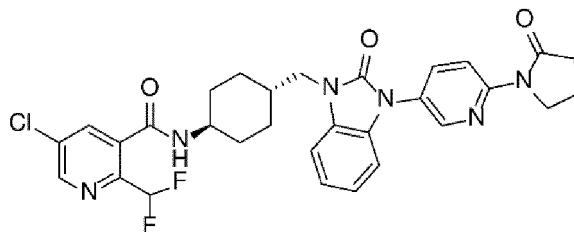
Procedimiento representativo para el método Y

La siguiente preparación del ejemplo 498 representa el método Y.

Ejemplo 498:

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1*r*,4*r*)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 118}

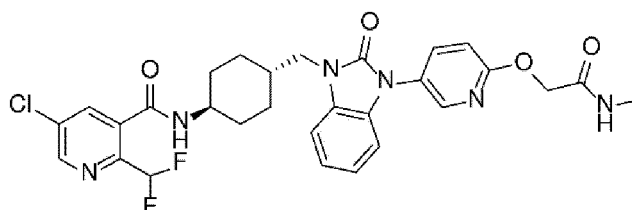


Una mezcla del producto intermedio 209 (20 mg, 0,034 mmol), pirrolidin-2-ona (8,64 mg, 0,102 mmol), CuI (0,65 mg, 0,0034 mmol), DMEDA (0,60 mg, 0,0068 mmol) y K₂CO₃ (33,1 mg, 0,10 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se agita a 100 °C durante 4 h. A la mezcla se le añade agua y se extrae con EtOAc y se pasa a través de sulfato sódico/gel de sílice aminofuncional. El disolvente se elimina mediante flujo de gas N₂, el producto en bruto se purifica por SFC-MS preparativa para dar 4,0 mg (20 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 500:

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(6-(2-(metilamino)-2-oxoetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 119}



<Etapa 1>: 2-((5-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)oxi)acetato de etilo

Una solución del producto intermedio 191 (50 mg, 0,094 mmol), 2-hidroxiacetato de etilo (30 mg 0,28 mmol) y *terc*-butóxido de potasio (32 mg, 0,28 mmol) en THF (2 ml) se agita a ta durante 2 h. El disolvente se elimina mediante flujo de gas N₂, se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido en bruto. El compuesto del título se usa en la etapa siguientes sin más purificación.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,62 (1*H*, d, J = 2,3 Hz), 8,27 (1*H*, d, J = 2,3 Hz), 7,89 (1*H*, d, J = 2,3 Hz), 7,78 (1*H*, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 7,17 (1*H*, td, J = 7,5, 1,1 Hz), 7,11-6,99 (4*H*, m), 6,89 (1*H*, t, J = 54,4 Hz), 6,29 (1*H*, d, J = 8,2 Hz), 4,93 (2*H*, s), 4,25 (2*H*, c, J = 7,2 Hz), 4,00-3,86 (1*H*, m), 3,79 (2*H*, d, J = 6,9 Hz), 2,12 (2*H*, d a, J = 10,1 Hz), 2,01-1,78 (3*H*, m), 1,37-1,14 (7*H*, m).

MS (ESI) m/z: 614,0 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: ácido 2-((5-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)oxi)acético

A una mezcla de 2-((5-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)oxi)acetato de etilo (Etapa 1 del ej. 500) en MeOH (2 ml) se le añade solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (1 ml) y se agita a ta durante 2 h. A la mezcla se le añade ácido clorhídrico 2 M (1 ml), el sólido se precipita. El sólido precipitado se recoge, el compuesto del título se prepara con un 80 % de rendimiento (44 mg, sólido, total: 2 etapas).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) delta 8,83 (1*H*, d, J = 2,7 Hz), 8,67 (1*H*, d, J = 7,8 Hz), 8,33 (1*H*, d, J = 2,7 Hz), 8,16 (1*H*, d, J = 2,3 Hz), 7,95 (1*H*, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,34 (1*H*, d, J = 7,8 Hz), 7,21-6,91 (5*H*, m), 4,90 (2*H*, s), 3,78 (2*H*, d, J = 6,9 Hz), 3,7-3,64 (1*H*, m), 2,01-1,87 (2*H*, m), 1,87-1,67 (3*H*, m), 1,31-1,13 (4*H*, m).

MS (ESI) m/z: 585,9 (M+H)⁺.

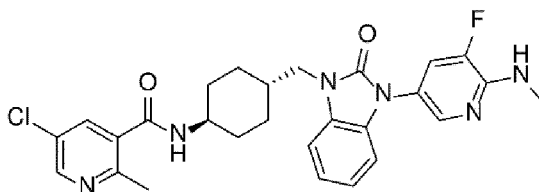
<Etapa 3>: 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(6-(2-(metilamino)-2-oxoetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

Una mezcla de ácido 2-((5-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)oxi)acético (12 mg, 0,020 mmol, etapa 2 del ej. 500), clorhidrato de metanamina (4,2 mg, 0,061 mmol), HBTU (12 mg, 0,033 mmol) y DIEA (7,9 mg, 0,061 mmol) en DMF (1 ml) se agita a ta durante una noche. A la mezcla se le añade bicarbonato sódico acuoso saturado, se extrae con EtOAc y se pasa a través de sulfato sódico. El disolvente se elimina mediante flujo de gas N₂, el producto en bruto se purifica por SFC-MS preparativa para dar 6,5 mg (53 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 552:

5-cloro-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 120}



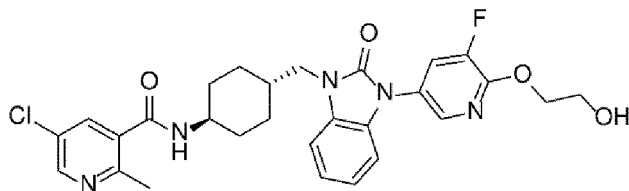
Una mezcla de 5-cloro-2-metil-N-((1*r*,4*r*)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (25 mg, 0,063 mmol, etapa 2 del ejemplo 9), 5-bromo-3-fluoro-N-metilpiridin-2-amina (39 mg, 0,19 mmol), CuI (1,2 mg, 0,0063 mmol), DMEDA (1,1 mg, 0,013 mmol) y K₂CO₃ (26 mg, 0,19 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se agita a 100 °C durante una noche. A la mezcla se le añade agua y solución acuosa de amoníaco al 25 %, se extrae con EtOAc y se pasa a través de sulfato sódico/gel de sílice aminofuncional. El disolvente se elimina mediante flujo de gas N₂, el producto en bruto se purifica por SFC-MS preparativa para dar 24 mg (73 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 553:

5-cloro-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-

il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 121}



5

<Etapa 1>: 5-bromo-3-fluoro-2-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridina

Una mezcla de 5-bromo-2,3-difluoropiridina (200 mg, 1,03 mmol), 2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etanol (166 mg, 1,13 mmol) y Cs_2CO_3 (504 mg, 1,55 mmol) en DMF (2 ml) se agita a ta durante una noche. A la mezcla se le añade cloruro de amonio acuoso saturado, se extrae con EtOAc/n-hexano = 4/1 y se pasa a través de sulfato sódico. El disolvente se elimina al vacío, el producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-20 % de EtOAc en n-hexano, el compuesto del título se prepara con un 82 % de rendimiento (270 mg, aceite).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 7,97 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J = 9,4, 2,1$ Hz), 4,71 (1H, t, $J = 3,6$ Hz), 4,61-4,49 (2H, m), 4,13-4,02 (1H, m), 3,94-3,77 (2H, m), 3,57-3,47 (1H, m), 1,89-1,67 (2H, m), 1,67-1,44 (4H, m).

MS (ESI) m/z: 319,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

<Etapa 2>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-fluoro-6-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

Una mezcla de 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (25 mg, 0,063 mmol, etapa 2 del ejemplo 9), 5-bromo-3-fluoro-2-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridina (30 mg, 0,094 mmol, etapa 1 del ej. 553), CuI (1,2 mg, 0,0063 mmol), DMEDA (1,1 mg, 0,013 mmol) y K_2CO_3 (26 mg, 0,19 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se agita a 100 °C durante una noche. A la mezcla se le añade agua y solución acuosa de amoniaco al 25 %, se extrae con EtOAc y se pasa a través de sulfato sódico/gel de sílice aminofuncional. El disolvente se elimina mediante flujo de gas N_2 , el compuesto del título se prepara en forma de un producto en bruto (38 mg, sólido). El producto se usa en la etapa siguiente sin más purificación.

MS (ESI) m/z: 638,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

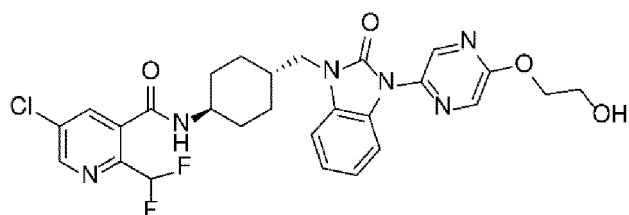
<Etapa 3>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

A la mezcla de 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-fluoro-6-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida (38 mg, en bruto, etapa 2 del ej. 553) en DCM (1 ml) se le añade TFA (1 ml) y se agita a ta durante 1 h. El disolvente se elimina mediante flujo de gas N_2 , el producto en bruto se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por SFC-MS preparativa para dar 25 mg (72 % de rendimiento, total: 2 etapas) del compuesto del título.

Ejemplo 563:

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(2-hidroxietoxi)pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 122}



50

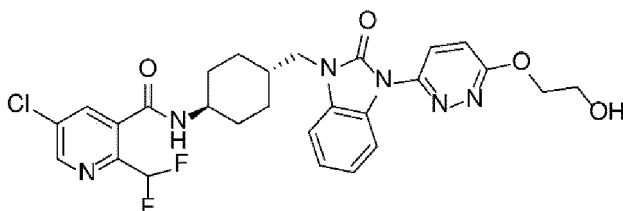
El compuesto del título se prepara con un 33 % de rendimiento (9,4 mg) de una manera similar a la del ejemplo 69 usando el mesilato 4 (20 mg, 0,050 mmol) y el producto intermedio 225 (18 mg, 0,050 mmol) en lugar del mesilato 1 y

1-(6-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridazin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

Ejemplo 564:

- 5 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxietoxi)piridazin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 123}

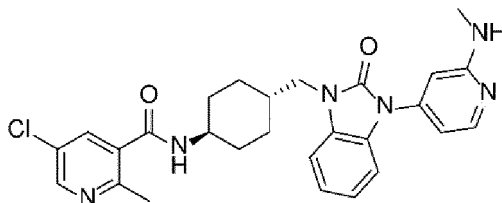


El compuesto del título se prepara con un 30 % de rendimiento (8,6 mg) de una manera similar a la del ejemplo 69 usando el mesilato 4 (20 mg, 0,050 mmol) en lugar del mesilato 1.

15 Ejemplo 573:

5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(metilamino)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

20 {Quím. 124}

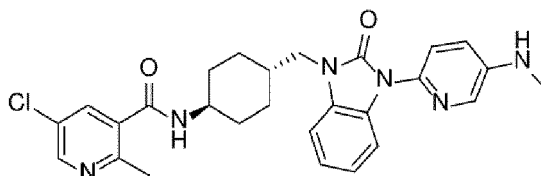


- Una mezcla de 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida (17 mg, etapa 2 del producto intermedio 226), clorhidrato de metilamina (25 mg, 0,37 mmol) y DIEA (0,066 ml, 0,37 mmol) en NMP (0,5 ml) se agita durante 140 min a 220 °C con irradiación con microondas. La mezcla se diluye con cloruro sódico acuoso saturado. La mezcla se extrae con THF. El residuo resultante se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage). El residuo resultante se purifica por LC-MS preparativa para dar 1,6 mg (8 % de rendimiento en 2 etapas a partir de la etapa 2 del producto intermedio 226) del compuesto del título.

Ejemplo 574:

- 35 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(metilamino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 125}



<Etapa 1>: 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-nitropiridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

Una mezcla de 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (30 mg, 0,075 mmol, etapa 2 del ejemplo 9), 2-fluoro-5-nitropiridina (14 mg, 0,098 mmol) y carbonato de cesio (49 mg, 0,15 mmol) en DMSO (1 ml) se agita durante 2 h a 100 °C. La mezcla se diluye con cloruro de amonio acuoso saturado.

El precipitado se recoge y se lava con agua seguido de éter diisopropílico para dar 34 mg (86 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

MS (ESI) m/z: 521,2 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: N-((1r,4r)-4-((3-(5-aminopiridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

Una mezcla de 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-nitropiridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (34 mg, 0,064 mmol, etapa 1 del ejemplo 574), cloruro de estaño (II) (110 mg, 0,58 mmol) en MeOH (1 ml) se agita durante 2 días a ta. La mezcla se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminofuncional eluyendo con MeOH al 100 % para dar 37 mg del compuesto del título en forma de un producto en bruto. El compuesto se usa para la reacción siguiente sin más purificación.

MS (ESI) m/z: 491,1 (M+H)⁺.

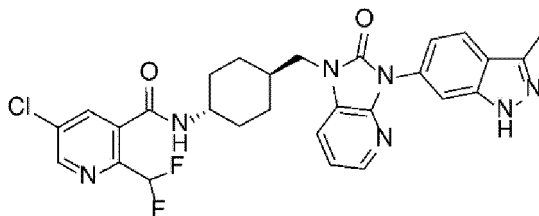
<Etapa 3>: 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(metilamino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

Una mezcla de N-((1r,4r)-4-((3-(5-aminopiridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida (19 mg, etapa 2 del ejemplo 574) y TFA (0,002 ml, 0,003 mmol) en ortoformiato de trietilo (0,5 ml) se agita durante 6 h a 140 °C. Después de que la mezcla se concentre, se añaden EtOH (1 ml) y borohidruro sódico (7,3 mg, 0,19 mmol) al residuo resultante. La mezcla de reacción se agita durante 2 días a ta. Después de que la mezcla se concentre, el residuo resultante se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage). El residuo resultante se purifica por LC-MS preparativa para dar 4,0 mg (25 % de rendimiento en 2 etapas) del compuesto del título.

Ejemplo 575:

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 126}



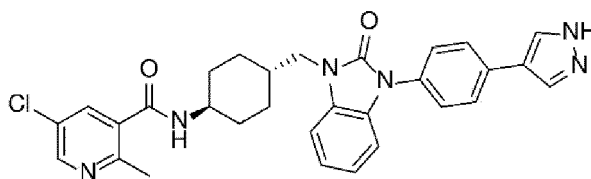
Una solución de 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (20 mg, 0,046 mmol, producto intermedio 214), 3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (16 mg, 0,046 mmol, producto intermedio 227), acetato de cobre (II) (20 mg, 0,11 mmol) y TEA (0,019 ml, 0,14 mmol) en DMA (1 ml) se agita a 100 °C durante una noche. La mezcla se filtra a través de un lecho de celite. El filtrado se diluye con agua, se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra a través de una columna corta de gel de sílice aminofuncional, se concentra. Al residuo en diclorometano (0,5 ml) se le añade TFA (1,5 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage), se concentra. El residuo se purifica por LC-MS preparativa para dar 7,8 mg (26 % de rendimiento) del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 566,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 581:

N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

{Quím. 127}



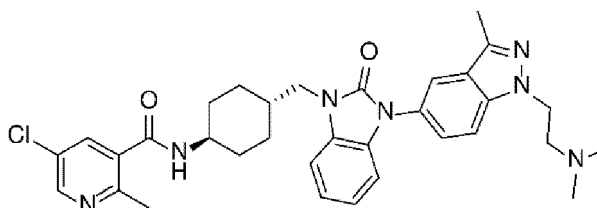
- 5 Una mezcla de 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (20 mg, 0,050 mmol, etapa 2 del ejemplo 9), 4-(4-bromofenil)-1-((2-(tri metilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (18 mg, 0,050 mmol, producto intermedio 230), N¹,N²-dimetiletan-1,2-diamina (0,030 ml, 0,28 mmol), carbonato de cesio (65 mg, 0,20 mmol) y CuI (24 mg, 0,13 mmol) en DMA (1,5 ml) se agita a 120 °C durante una noche. La reacción se inactiva con solución acuosa de amoníaco al 28 %, se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. Al residuo en DCM (0,5 ml) se le añade TFA (1 ml) y la mezcla se agita a ta durante 2,5 h. La mezcla se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 7,7 mg (28 % de rendimiento) del compuesto del título.

15 MS (ESI) m/z: 541,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 588:

- 20 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 128}



- 25 <Etapa 1>: metanosulfonato de 2-(5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-metil-1H-indazol-1-il)etilo

- 30 A una mezcla del ejemplo 230 (226 mg, 0,39 mmol) en DCM (4 ml) se le añade anhídrido metanosulfónico (124 mg, 0,71 mmol) y se agita a ta durante 2 h. A la mezcla se le añade agua, se extrae con DCM y se pasa a través de sulfato sódico. El disolvente se elimina al vacío, el compuesto del título se prepara con un 91 % en forma de un producto en bruto (233 mg, sólido). El producto se usa en la etapa siguiente sin más purificación.

35 MS (ESI) m/z: 651,2 (M+H)⁺.

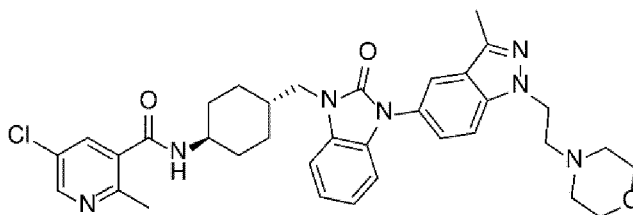
<Etapa 2>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

- 40 Una mezcla de metanosulfonato de 2-(5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3-metil-1H-indazol-1-il)etilo (25 mg, 0,038 mmol, etapa 1 del ej. 588) y amoníaco 2 M en THF (2 ml) se agita a 80 °C durante una noche. El disolvente se elimina mediante flujo de gas N₂, el producto en bruto se purifica por LC-MS preparativa para dar 8,5 mg (37 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 589:

- 45 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1-(2-morfolinoetil)-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 129}

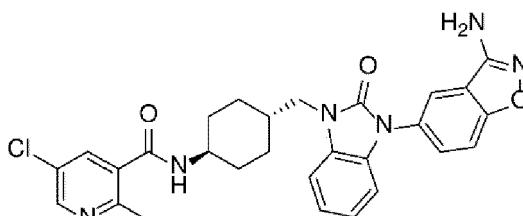


- 5 El compuesto del título se prepara con un 26 % de rendimiento (sólido) de una manera similar a la de la etapa 2 del ejemplo 588 usando morfolina en lugar de dimetilamina.

Ejemplo 591:

- 10 N-((1r,4r)-4-((3-(3-aminobenzo[d]isoxazol-5-yl)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

{Quím. 130}



15

<Etapa 1>: 2-fluoro-5-((2-nitrofenil)amino)benzonitrilo

- 20 Una mezcla de 1-bromo-2-nitrobenceno (163 mg, 0,808 mmol), 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (110 mg, 0,808 mmol), Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0,024 mmol), Xantphos (28 mg, 0,048 mmol) y carbonato de cesio (527 mg, 1,616 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se agita a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-33 % de EtOAc en n-hexano para dar 170 mg (81 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja.

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 9,35 (1H, s a), 8,24 (1H, dd, J = 8,6, 1,4 Hz), 7,57-7,42 (3H, m), 7,32-7,21 (1H, m), 7,10 (1H, dd, J = 8,6, 1,4 Hz), 6,93-6,86 (1H, m). MS (ESI) m/z: 256,3 (M-H)⁻.

<Etapa 2>: 5-((2-aminofenil)amino)-2-fluorobenzonitrilo

- 30 Una solución de 2-fluoro-5-((2-nitrofenil)amino)benzonitrilo (170 mg, 0,661 mmol, etapa 1 del ejemplo 591) en MeOH (7 ml) y THF (7 ml) se evacúa y se vuelve a llenar con gas N₂. A esto se le añade Pd al 10%/C (35 mg). La mezcla se evacúa y se vuelve a llenar con gas N₂ y se agita a ta en atmósfera de H₂. Después de 1 h, la mezcla de reacción se evacúa y se vuelve a llenar con gas N₂ y la mezcla se filtra a través de un lecho de celite. El filtrado se concentra al vacío para dar 146 mg (97 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 7,12-6,97 (3H, m), 6,92-6,87 (1H, m), 6,85-6,76 (3H, m), 5,26 (1H, s a). No se observa una señal debida a NH₂.

- 40 MS (ESI) m/z: 228,3 (M+H)⁺.

<Etapa 3>: 2-fluoro-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzonitrilo

- 45 Una mezcla de 5-((2-aminofenil)amino)-2-fluorobenzonitrilo (146 mg, 0,643 mmol, etapa 2 del ejemplo 591), CDI (208 mg, 1,285 mmol) en THF (5 ml) se agita a ta durante 3,5 h. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El sólido residual se suspende con IPE (5 ml). El sólido obtenido se lava con IPE y EtOAc/n-hexano para dar 100 mg (62 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color beis.

- 50 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,85 (1H, s a), 7,91-7,83 (2H, m), 7,42 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,21-7,10 (3H, m), 7,07-7,03 (1H, m). MS (ESI) m/z: 254,3 (M+H)⁺.

<Etapa 4>: 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

Una mezcla de metanosulfonato de ((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metilo (114 mg, 0,316 mmol, mesilato 1), 2-fluoro-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzonitrilo (80 mg, 0,316 mmol, etapa 3 del ejemplo 591) y carbonato de cesio (309 mg, 0,948 mmol) en DMSO (6 ml) se agita a 80 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-80 % de EtOAc en n-hexano para dar 80 mg (49 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,49 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,90-7,82 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,40 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,30-7,05 (4H, m), 5,56 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,01-3,90 (1H, m), 3,81 (2H, d, J = 6,8 Hz), 2,61 (3H, s), 2,21-2,13 (2H, m), 2,02-1,87 (3H, m), 1,41-1,15 (4H, m). MS (ESI) m/z: 518,3 (M+H)⁺.

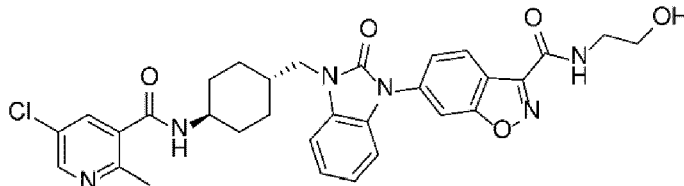
<Etapa 5>: N-((1r,4r)-4-((3-(3-aminobenzo[d]isoxazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

Una mezcla de 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida (50 mg, 0,097 mmol, etapa 4 del ejemplo 591), N-hidroxiacetamida (22 mg, 0,290 mmol) y carbonato potásico (80 mg, 0,579 mmol) en DMF/agua (5/1, 1,8 ml) se agita a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por LC-MS preparativa para dar 8,3 mg (16 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 594:

6-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-hidroxietil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida

{Quím. 131}

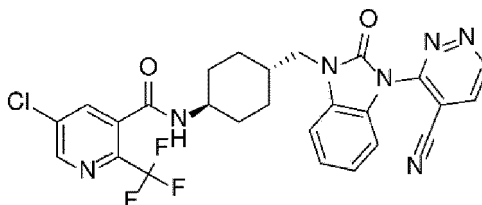


El compuesto del título se prepara con un 48 % de rendimiento (9,8 mg) de una manera similar a la de la etapa 3 del ejemplo 243 usando 2-aminoetanol (53 mg, 0,872 mmol) en lugar de amoniaco.

Ejemplo 595:

5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-cianopiridazin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida

{Quím. 132}



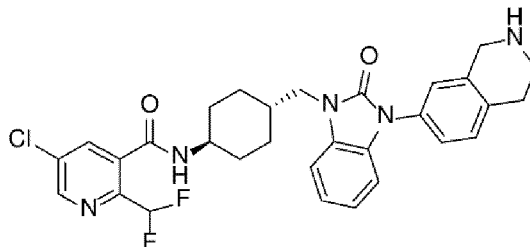
El compuesto del título se prepara con un 24 % de rendimiento (7,4 mg) de una manera similar a la del ejemplo 369 usando 3-cloropiridazin-4-carbonitrilo (12 mg, 0,083 mmol) y 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida (25 mg, 0,055 mmol, producto intermedio 132) en lugar de 3-cloropiridazin-2-carbonitrilo y el producto intermedio 165.

Ejemplo 604:

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-

il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 133}

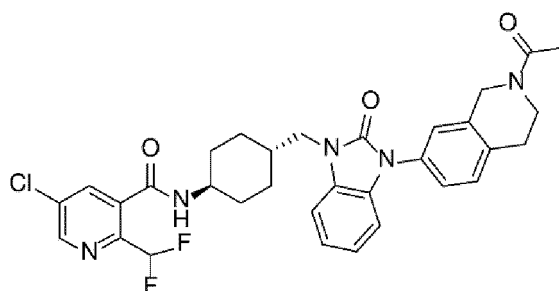


Una mezcla de 7-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (138 mg, 0,21 mmol, producto intermedio 235) y cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (2 ml) en MeOH (1 ml) se agita a ta durante 1 h. La mezcla se concentra para dar 125 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título (sal de HCl) en forma de un sólido de color amarillo claro. Este sólido (25 mg) se purifica por LC-MS preparativa para dar 2,3 mg (9 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 605:

N-((1r,4r)-4-((3-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida

{Quím. 134}

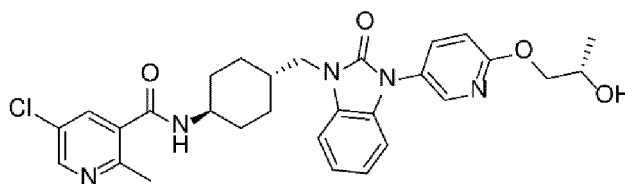


A una mezcla de 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (sal de HCl, 30 mg, 0,050 mmol, ejemplo 604) y TEA (0,028 ml, 0,20 mmol) en DCM (1 ml) se le añade cloruro de acetilo (8 mg, 0,10 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita a 0 °C durante 30 min. Después, la mezcla se inactiva con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por LC-MS preparativa para dar 8,8 mg (29 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 610:

5-cloro-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-hidroxipropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida

{Quím. 135}

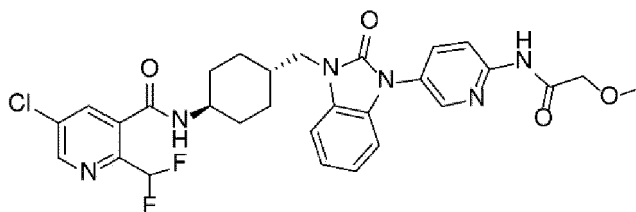


El compuesto del título se prepara con un 53 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 2 y etapa 3 del ejemplo 440 usando el mesilato 1 en lugar del mesilato 4.

Ejemplo 618:

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-metoxiacetamido)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 136}

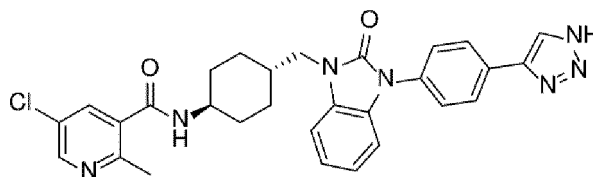


- 10 El compuesto del título se prepara con un 15 % de rendimiento (sólido) de una manera similar a la del ej. 498 usando 2-metoxiacetamida en lugar de pirrolidin-2-ona.

Ejemplo 633:

- 15 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

{Quím. 137}



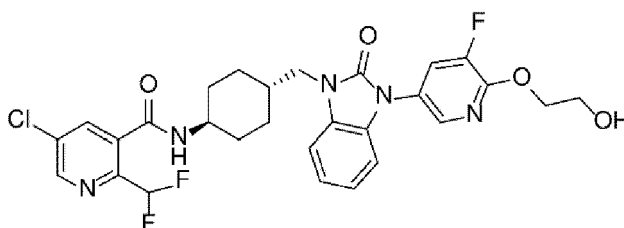
- 20 Una mezcla de 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (15 mg, 0,038 mmol, etapa 2 del ejemplo 9), 4-(4-bromofenil)-1-((2-(tri metilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (13 mg, 0,038 mmol), N¹,N²-dimetiletan-1,2-diamina (0,022 ml, 0,207 mmol), carbonato de cesio (49 mg, 0,150 mmol) y CuI (18 mg, 0,094 mmol) en DMA (1,5 ml) se agita a 120 °C durante 7,5 h. La mezcla se vierte en solución acuosa de amoníaco al 28 % (3 ml), se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) para dar 17 mg de 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida.

- 30 Esta se disuelve en DCM (1 ml). A la mezcla se le añade TFA (1 ml) y la mezcla se agita a ta durante 2,5 h. La mezcla se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 3,8 mg (19 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 638:

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 138}



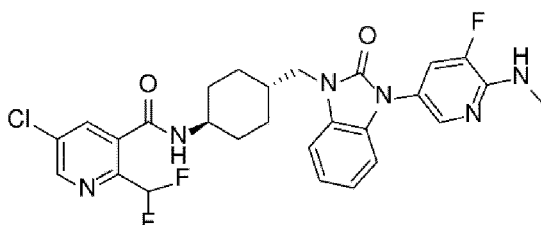
- 45 El compuesto del título se prepara con un 32 % de rendimiento (sólido, total: 2 etapas) de una manera similar a la del ej. 553 usando el producto intermedio 165 en lugar de 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-

benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (etapa 2 del ejemplo 9).

Ejemplo 639:

- 5 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 139}

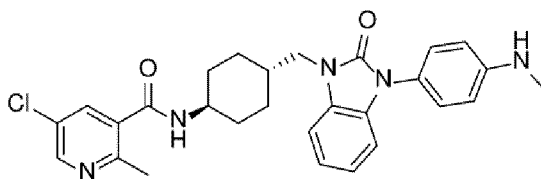


El compuesto del título se prepara con un 34 % de rendimiento (sólido) de una manera similar a la del ej. 552 usando el producto intermedio 165 en lugar de 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (Etapa 2 del ejemplo 9).

Ejemplo 646:

5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 140}



- 25 <Etapa 1>: 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-nitrofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

Una mezcla de 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (19 mg, 0,047 mmol, etapa 2 del ejemplo 9), 1-bromo-4-nitrobenceno (10 mg, 0,047 mmol), N¹,N²-dimetiletan-1,2-diamina (0,028 ml, 0,26 mmol), carbonato de cesio (62 mg, 0,19 mmol) y CuI (23 mg, 0,12 mmol) en DMA (1 ml) se agita durante una noche a 100 °C. La mezcla se vierte en solución acuosa de amoníaco al 28 %, se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 24-100 % de EtOAc en n-hexano para dar 12 mg (50 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) delta 8,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,41 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,84 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,26-7,20 (2H, m), 7,18-7,07 (2H, m), 5,55 (1H, d, J = 8,2 Hz), 4,05-3,88 (1H, m), 3,83 (2H, d, J = 6,9 Hz), 2,61 (3H, s), 2,16 (2H, m), 2,02-1,86 (3H, m), 1,43-1,28 (2H, m), 1,27-1,13 (2H, m).

MS (ESI) m/z: 520,1 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: N-((1r,4r)-4-((3-(4-aminofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

El compuesto del título se prepara en forma de un producto en bruto (18 mg) de una manera similar a la de la etapa 2 del ejemplo 574 usando 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-nitrofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (12 mg, 0,024 mmol, etapa 1 del ejemplo 646) en lugar de 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-nitropiridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida.

MS (ESI) m/z: 490,1 (M+H)⁺.

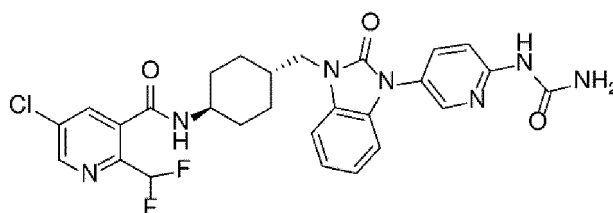
<Etapa 3>: 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

El compuesto del título se prepara con un 14 % de rendimiento en 2 etapas (1,7 mg) de una manera similar a la de la etapa 3 del ejemplo 574 usando N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-aminofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida (18 mg, etapa 2 del ejemplo 646) en lugar de N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(5-aminopiridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida.

Ejemplo 658:

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1*r*,4*r*)-4-((2-oxo-3-(6-ureidopiridin-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 141}

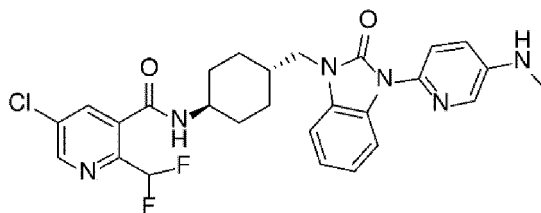


Una mezcla del producto intermedio 207 (30 mg, 0,051 mmol), carbamato de etilo (14 mg, 0,15 mmol), CuI (1,0 mg, 0,0051 mmol), DMEDA (0,9 mg, 0,010 mmol) y K₂CO₃ (21 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se agita a 100 °C durante una noche. A la mezcla se le añade solución acuosa de amoníaco al 28 % y agua, se extrae con EtOAc y se pasa a través de sulfato sódico/gel de sílice aminofuncional. El disolvente se elimina mediante flujo de gas N₂, se obtiene (5-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-2-il)carbamato de etilo en forma de un sólido en bruto. A la mezcla se le añade DMF (1 ml) y NH₄Cl (190 mg, 10,5 mmol) y se agita a 140 °C durante 10 h. A la mezcla se le añade agua, se extrae con EtOAc y se pasa a través de sulfato sódico/gel de sílice aminofuncional. El disolvente se elimina mediante flujo de gas N₂, el producto en bruto se purifica por LC-MS preparativa para dar 4,2 mg (15 % de rendimiento, total: 2 etapas) del compuesto del título.

Ejemplo 660:

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(5-(metilamino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 142}



<Etapa 1>: (6-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo

Una mezcla de 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1*r*,4*r*)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (16 mg, 0,038 mmol, producto intermedio 165), (6-bromopiridin-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (11 mg, 0,038 mmol), N¹,N²-dimetiletan-1,2-diamina (0,022 ml, 0,21 mmol), carbonato de cesio (49 mg, 0,15 mmol) y CuI (18 mg, 0,094 mmol) en DMA (1 ml) se agita durante una noche a 100 °C. La mezcla se vierte en solución acuosa de amoníaco al 28 %, se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra. El residuo resultante se disuelve en DCM y se lava con agua. El disolvente se elimina para dar 27 mg del compuesto del título en forma de un producto en bruto. El compuesto se usa para la reacción siguiente sin más purificación.

MS (ESI) *m/z*: 641,2 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(5-(metilamino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

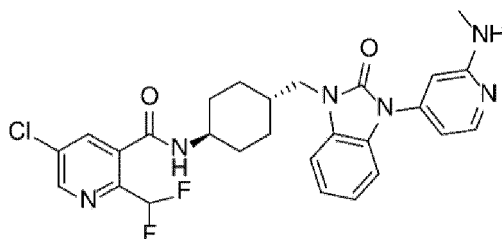
(6-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)piridin-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (27 mg, etapa 1 del ejemplo 660) en TFA (1 ml) se agita durante 1 h a t.a.

Después de que la mezcla de reacción se concentre, el residuo resultante se purifica por LC-MS preparativa para dar 5,7 mg (28 % de rendimiento en 2 etapas) del compuesto del título.

Ejemplo 661:

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(2-(metilamino)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 143}

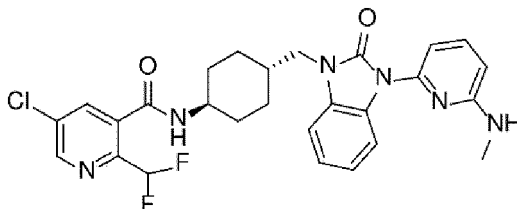


El compuesto del título se prepara con un 24 % de rendimiento (5,0 mg) de una manera similar a la del ejemplo 660 usando (4-bromopiridin-2-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (11 mg, 0,038 mmol) en lugar de (6-bromopiridin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo.

Ejemplo 662:

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(6-(metilamino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 144}

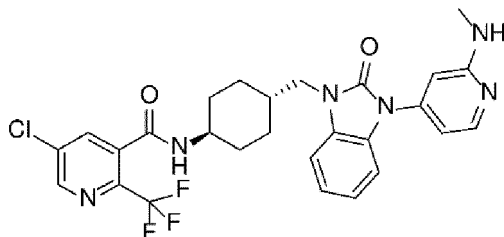


El compuesto del título se prepara con un 33 % de rendimiento (6,7 mg) de una manera similar a la del ejemplo 660 usando (6-bromopiridin-2-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (11 mg, 0,038 mmol) en lugar de (6-bromopiridin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo.

Ejemplo 665:

5-cloro-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(2-(metilamino)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida

{Quím. 145}

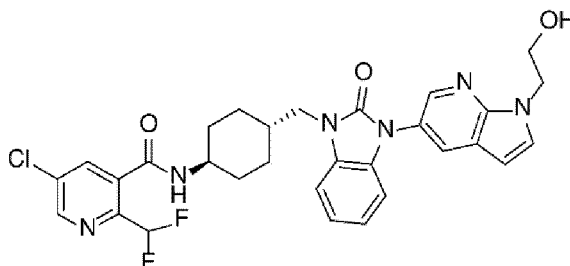


El compuesto del título se prepara con un 20 % de rendimiento (4,2 mg) de una manera similar a la del ejemplo 660 usando 5-cloro-N-((1*r*,4*r*)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida (17 mg, 0,038 mmol, producto intermedio 132) en lugar de 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1*r*,4*r*)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida y (4-bromopiridin-2-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo (11 mg, 0,038 mmol) en lugar de (6-bromopiridin-3-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo.

Ejemplo 666:

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 146}



<Etapa 1>: 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

El compuesto del título se prepara con un 86 % de rendimiento (74 mg) de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 3 usando 1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (48 mg, 0,13 mmol, producto intermedio 185) y el mesilato 4 (50 mg, 0,13 mmol) en lugar de 2-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo y el mesilato 1.

MS (ESI) m/z: 681,1 (M+H)⁺.

<Etapa 2>: 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

A una solución de 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (60 mg, 0,047 mmol, etapa 1 del ejemplo 666) en diclorometano (0,5 ml) se le añade TFA (1,5 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentra. El residuo en solución acuosa de amoníaco al 28 % (0,5 ml) y amoníaco 2 M en metanol (1,5 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentra para dar 60 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 550,9 (M+H)⁺.

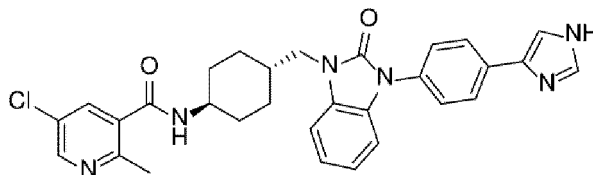
<Etapa 3>: 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

A una solución de 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (15 mg, 0,027 mmol, etapa 2 del ejemplo 666) en DMF (1 ml) se le añade hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 1,1 mg, 0,040 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se le añade (2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (6,4 mg, 0,027 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpe con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml), se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por SFC-MS preparativa para dar 2,2 mg (14 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 667:

N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-imidazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

{Quím. 147}

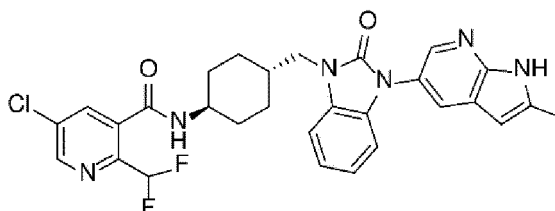


5 El compuesto del título se prepara con un 22 % de rendimiento (6,1 mg) de una manera similar a la del ejemplo 633 usando 4-(4-bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol (18 mg, 0,050 mmol) en lugar de 4-(4-bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-1,2,3-triazol.

Ejemplo 673:

10 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 148}

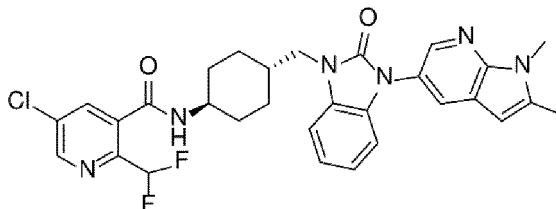


Una solución de 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (20 mg, 0,046 mmol, producto intermedio 165), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (13 mg, 0,032 mmol, producto intermedio 248), acetato de cobre (II) (20 mg, 0,11 mmol), TEA (0,018 ml, 0,13 mmol) en DMA (1 ml) se agita a 100 °C durante una noche. La mezcla se filtra a través de un lecho de celite. El filtrado se diluye con agua (5 ml), se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra a través de una columna corta de gel de sílice aminofuncional, se concentra. Al residuo en diclorometano (0,5 ml) se le añade TFA (1,5 ml, 19,5 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentra. El residuo en solución acuosa de amoníaco al 28 % (0,5 ml) y amoníaco 2 M en metanol (1,5 ml) se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage), se concentra. El residuo se purifica por LC-MS preparativa para dar 3,2 mg (18 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 674:

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1,2-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 149}



40 <Etapa 1>: 1,2-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

El compuesto del título se prepara con un 49 % de rendimiento (60 mg, goma de color amarillo claro) de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 81 usando 5-bromo-1,2-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (101 mg, 0,45 mmol) en lugar de 6-bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina.

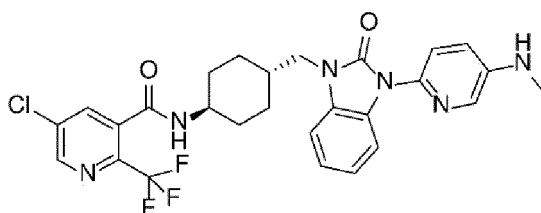
45 <Etapa 2>: 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1,2-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

Una solución de 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (20 mg, 0,046 mmol, producto intermedio 165), 1,2-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (18 mg, 0,046 mmol, etapa 1 del ejemplo 674), acetato de cobre (II) (20 mg, 0,11 mmol), TEA (0,018 ml, 0,13 mmol) en DMA (1 ml) se agita a 100 °C durante una noche. La mezcla se filtra a través de un lecho de celite. El filtrado se diluye con agua, se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 3,8 mg (14 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 692:

5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(metilamino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida

{Quím. 150}

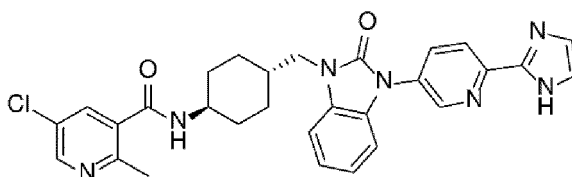


El compuesto del título se prepara con un 26 % de rendimiento (5,5 mg) de una manera similar a la del ejemplo 665 usando (6-bromopiridin-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo (11 mg, 0,038 mmol) en lugar de (4-bromopiridin-2-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo.

Ejemplo 695:

N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-imidazol-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

{Quím. 151}

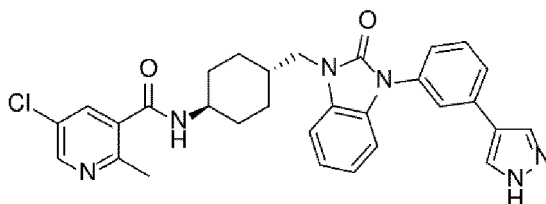


El compuesto del título se prepara con un 23 % de rendimiento (4,7 mg) de una manera similar a la del ejemplo 581 usando 5-bromo-2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)piridina (13,3 mg, 0,038 mmol, producto intermedio 255) en lugar de 4-(4-bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol.

Ejemplo 696:

N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

{Quím. 152}



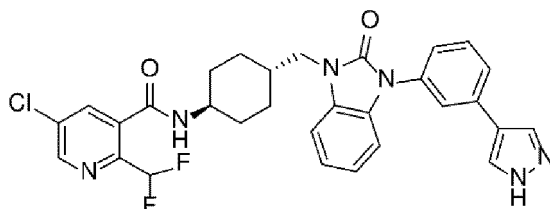
El compuesto del título se prepara con un 10 % de rendimiento (2,0 mg) de una manera similar a la del ejemplo 581

usando 4-(3-bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (14,6 mg, 41 mmol, producto intermedio 256) en lugar de 4-(4-bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol.

Ejemplo 697:

N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida

{Quím. 153}

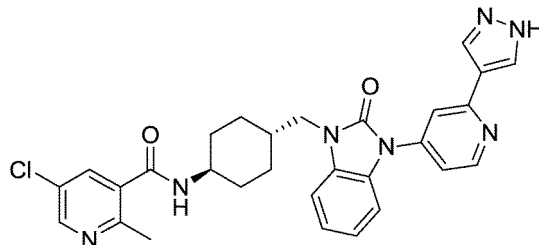


El compuesto del título se prepara con un 12 % de rendimiento (2,5 mg) de una manera similar a la del ejemplo 581 usando 4-(3-bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol (14,6 mg, 0,041 mmol, producto intermedio 256) y el producto intermedio 165 en lugar de 4-(4-bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol y 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida.

Ejemplo 698:

N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

{Quím. 154}

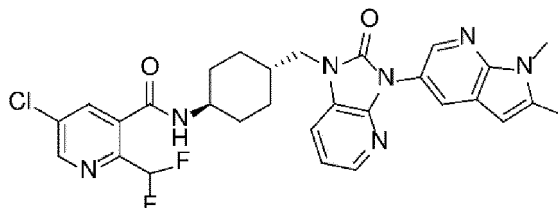


El compuesto del título se prepara de una manera similar a la del ejemplo 660 usando 4-(4-bromopiridin-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (Producto intermedio 257) en lugar de (6-bromopiridin-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo.

Ejemplo 708:

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1,2-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 155}



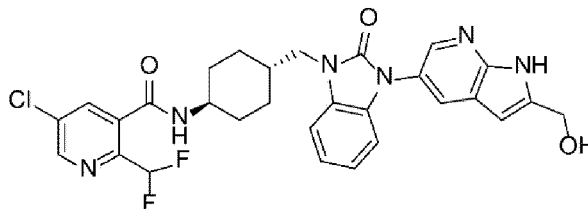
El compuesto del título se prepara con un 7 % de rendimiento (1,8 mg) de una manera similar a la de la etapa 2 del ejemplo 674 usando 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (20 mg, 0,046 mmol, producto intermedio 214) en lugar del producto intermedio 165.

Ejemplo 709:

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(hidroximetil)-1H-pirrol-2-ilo)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo)metil)ciclohexil)nicotinamida

5

{Quím. 156}



10 <Etapa 1>: 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se prepara con un 57 % de rendimiento en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 248 usando 5-bromo-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-bromo-2-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo.

15

MS (ESI) m/z: 432,9 (M+H)⁺.

20 <Etapa 2>: 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se prepara con un 57 % de rendimiento (65 mg, sólido de color pardo) de una manera similar a la de la etapa 2 del ejemplo 674 usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (40 mg, 0,092 mmol, etapa 1 del ejemplo 709) en lugar de 5-bromo-2-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo.

25

MS (ESI) m/z: 739,0 (M+H)⁺.

30 <Etapa 3>: ácido 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol-2-carboxílico

A una mezcla de 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (65 mg, 0,088 mmol, etapa 2 del ejemplo 709) en MeOH (1,5 ml) y THF (1,5 ml) se le añade solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (0,13 ml, 0,26 mmol). La mezcla se agita a 60 °C durante 1,5 h. La mezcla se neutraliza con ácido clorhídrico 2 M y se concentra. El residuo se diluye en agua, se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se filtra. El filtrado se concentra para dar 35 mg (55 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

35

40 MS (ESI) m/z: 725,0 (M+H)⁺.

<Etapa 4>: 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(hidroximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol-2-ilo)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo)metil)ciclohexil)nicotinamida

A una solución de ácido 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol-2-carboxílico (35 mg, 0,048 mmol, etapa 3 del ejemplo 709) en THF (2 ml) se le añade CDI (31 mg, 0,19 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Después, a la mezcla se le añade borohidruro sódico (11 mg, 0,29 mmol) en agua (0,2 ml) a ta. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se inactiva con cloruro de amonio acuoso saturado, se extrae con EtOAc. La capa orgánica se concentra para dar 27 mg (78 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.

50

MS (ESI) m/z: 711,0 (M+H)⁺.

55 <Etapa 5>: 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(hidroximetil)-1H-pirrol-2-ilo)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-ilo)metil)ciclohexil)nicotinamida

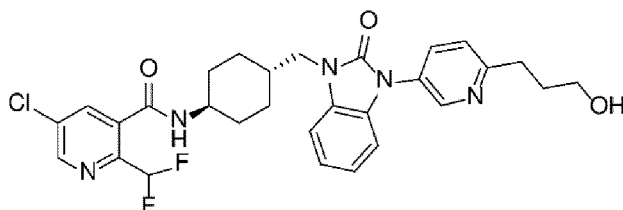
El compuesto del título se prepara con un 6 % de rendimiento (1,7 mg) de una manera similar a la de la etapa 2 del ejemplo 408 usando 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(hidroximetil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-

pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (27 mg, 0,038 mmol, etapa 4 del ejemplo 709) en lugar de 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida.

5 Ejemplo 711:

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-hidroxi)propil)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

10 {Quím. 157}

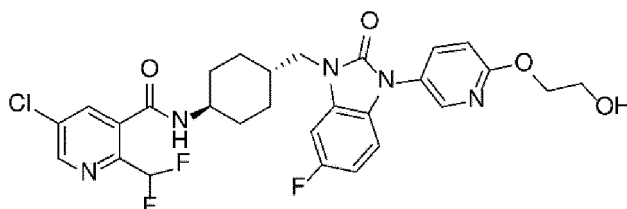


15 Una mezcla de metanosulfonato de ((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metilo (20 mg, 0,050 mmol, mesilato 4), 1-(6-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)propil)piridin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (18 mg, 0,050 mmol, producto intermedio 261) y carbonato de cesio (49 mg, 0,15 mmol) en DMSO (1 ml) se agita a 80 °C durante 1 día. La mezcla se diluye con agua, se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo en TFA (2 ml) se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentra. El residuo se purifica mediante un cartucho de intercambio aniónico fuerte (ISOLUTE (marca registrada) SCX-2, 1 g/6 ml, Biotage) y después se purifica por LC-MS preparativa para dar 4,9 mg (17 % de rendimiento) del compuesto del título.

Ejemplo 712:

25 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 158}



30 <Etapa 1>: 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-2-oxo-3-(6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

35 El compuesto del título se prepara de una manera similar a la de la etapa 1 del producto intermedio 42 usando el producto intermedio 262 en lugar de 1-(6-cloropiridazin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

MS (ESI) m/z: 674,0 (M+H)⁺.

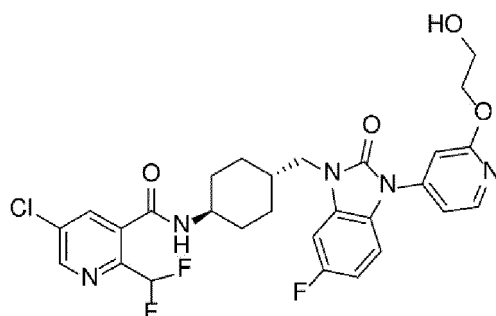
40 <Etapa 2>: 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

45 El compuesto del título se prepara con un 37 % de rendimiento de una manera similar a la de la etapa 2 del ejemplo 260 usando 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-2-oxo-3-(6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida (Etapa 1 del ejemplo 712) en lugar de 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida.

Ejemplo 714:

50 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(2-(2-hidroxietoxi)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 159}

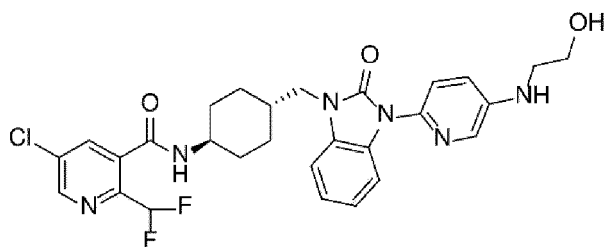


El compuesto del título se prepara en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del ejemplo 712 usando el producto intermedio 263 en lugar del producto intermedio 262.

Ejemplo 715:

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-((2-hidroxietil)amino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 160}



<Etapa 1>: (6-bromopiridin-3-il)(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título se prepara con un 52 % de rendimiento (41 mg, goma incolora) de una manera similar a la de la etapa 1 del ejemplo 276 usando (6-bromopiridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (50 mg, 0,18 mmol) en lugar de 5-bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,35 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,61-7,53 (1H, m), 7,41 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 3,80 (2H, t, $J = 5,3$ Hz), 3,71 (2H, t, $J = 5,3$ Hz), 1,44 (9H, s), 0,86 (9H, s), 0,03 (6H, s).

MS (ESI) m/z : 433,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

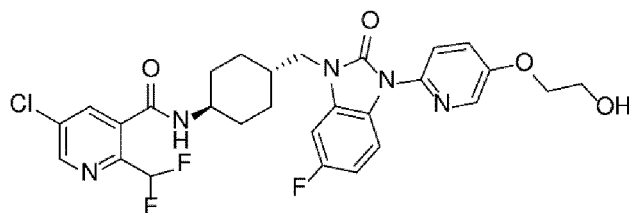
<Etapa 2>: 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-((2-hidroxietil)amino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

El compuesto del título se prepara en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del ejemplo 660 usando (6-bromopiridin-3-il)(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)carbamato de *tert*-butilo (Etapa 1 del ejemplo 715) en lugar de (6-bromopiridin-3-il)(metil)carbamato de *tert*-butilo.

Ejemplo 716:

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(5-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 161}



- 5 El compuesto del título se prepara en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del ejemplo 260 usando el producto intermedio 264 y 2-bromo-5-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridina en lugar del producto intermedio 132 y 5-bromo-3-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol.

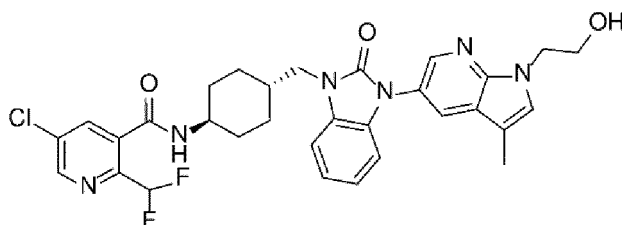
Ejemplo 731:

10

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-hidroxietil)-3-metil-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 162}

15



- El compuesto del título se prepara de una manera similar a la de la etapa 3 del ejemplo 666 usando el ejemplo 456 en lugar de 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida.

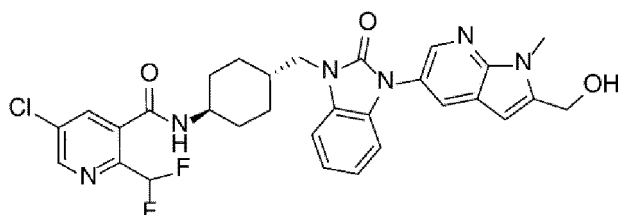
20

Ejemplo 732:

- 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

25

{Quím. 163}



30

El compuesto del título se prepara en 4 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2, etapa 3 y etapa 4 del ejemplo 709 usando 5-bromo-1-metil-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-bromo-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo.

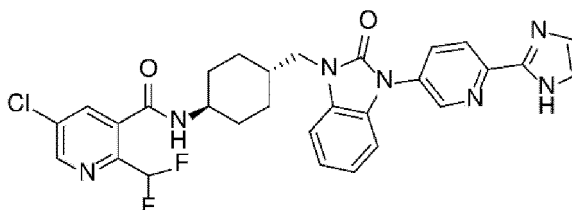
Ejemplo 733:

35

N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-imidazol-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida

40

{Quím. 164}

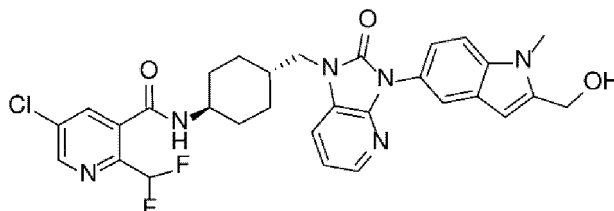


- 5 El compuesto del título se prepara de una manera similar a la del ejemplo 581 usando 5-bromo-2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)piridina (Producto intermedio 255) y el producto intermedio 165 en lugar de 4-(4-bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol y etapa 2 del ejemplo 9.

Ejemplo 734:

5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(hidroximetil)-1-metil-1H-indol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 165}



<Etapa 1>: 1-metil-5-(2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

- 20 El compuesto del título se prepara en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 249 usando 2-bromo-3-nitropiridina y 5-amino-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo en lugar de 3-bromo-2-nitropiridina y 2-cloro-5-metoxianilina. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) delta 11,36 (1H, s a), 7,91 (1H, dd, J = 5,0, 1,8 Hz), 7,89 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,7, 1,8 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,36 (1H, s), 7,08 (1H, dd, J = 7,8, 5,0 Hz), 4,35 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,09 (3H, s), 1,36 (3H, t, J = 7,3 Hz).

MS (ESI) m/z: 336,9 (M+H) $^+$.

<Etapa 2>: 5-(1-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

30 El compuesto del título se prepara de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 3 usando 1-metil-5-(2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (Etapa 1 del ejemplo 734) y el mesilato 4 en lugar de 2-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)benzoato de metilo y el mesilato 1.

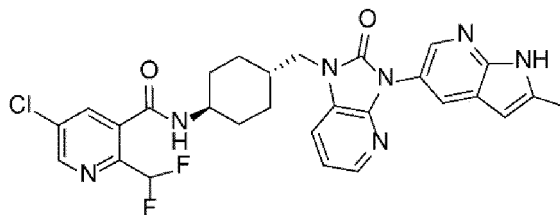
<Etapa 3>: 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(hidroximetil)-1-metil-1H-indol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

40 El compuesto del título se prepara en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 3 y etapa 4 del ejemplo 709 usando 5-(1-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (Etapa 2 del ejemplo 734) en lugar de 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo.

Ejemplo 738:

45 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 166}

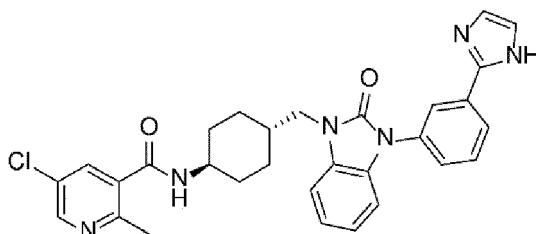


- 5 El compuesto del título se prepara de una manera similar a la del ejemplo 673 usando el producto intermedio 214 en lugar del producto intermedio 165.

Ejemplo 740:

- 10 N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-imidazol-2-yl)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

{Quím. 167}



15

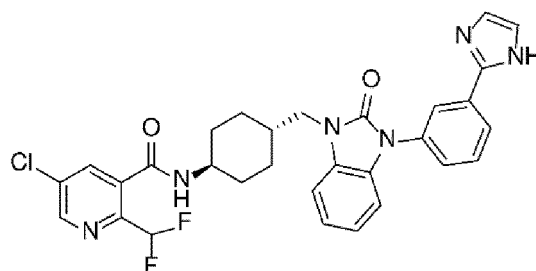
El compuesto del título se prepara de una manera similar a la del ejemplo 581 usando 2-(3-bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol en lugar de 4-(4-bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol.

Ejemplo 741:

20 N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-imidazol-2-yl)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida

25

{Quím. 168}

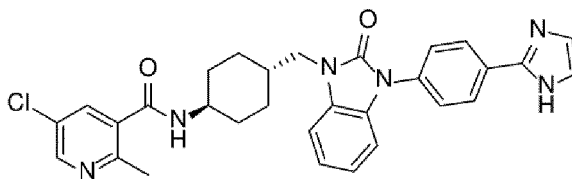


- 30 El compuesto del título se prepara de una manera similar a la del ejemplo 581 usando 2-(3-bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol y el producto intermedio 165 en lugar de 4-(4-bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol y la etapa 2 del ejemplo 9.

Ejemplo 742:

- 35 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-imidazol-2-yl)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida

{Quím. 169}

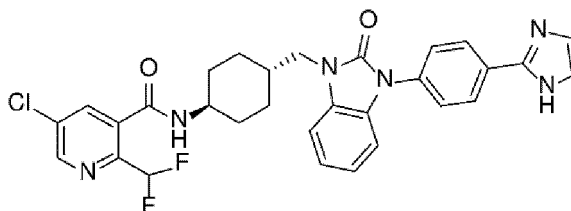


- 5 El compuesto del título se prepara de una manera similar a la del ejemplo 581 usando 2-(4-bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol en lugar de 4-(4-bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol.

Ejemplo 743:

- 10 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida

{Quím. 170}



15

El compuesto del título se prepara de una manera similar a la del ejemplo 581 usando 2-(4-bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol y el producto intermedio 165 en lugar de 4-(4-bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol y la etapa 2 del ejemplo 9.

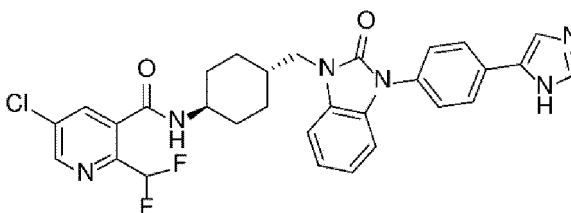
20

Ejemplo 769:

N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-imidazol-5-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida

25

{Quím. 171}

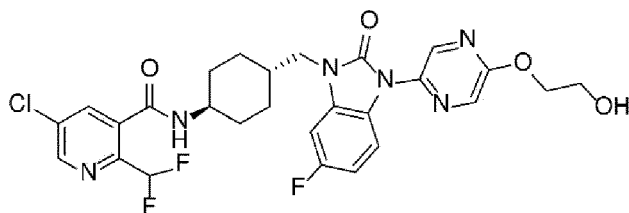


- 30 El compuesto del título se prepara de una manera similar a la del ejemplo 667 usando el producto intermedio 165 en lugar de la etapa 2 del ejemplo 9.

Ejemplo 778:

- 35 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(5-(2-hidroxietoxi)pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 172}

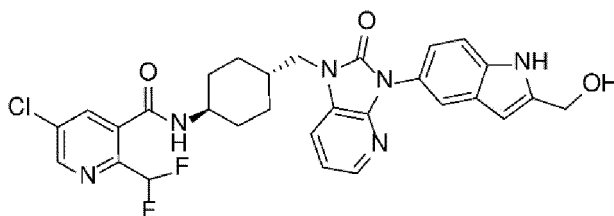


- 5 El compuesto del título se prepara en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del ejemplo 712 usando el producto intermedio 280 en lugar del producto intermedio 262.

Ejemplo 779:

- 10 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(hidroximetil)-1H-indol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)métil)ciclohexil)nicotinamida

{Quím. 173}



15

<Etapa 1>: 5-amino-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)métil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

- 20 El compuesto del título se prepara en 2 etapas de una manera similar a la de la etapa 1 y etapa 2 del producto intermedio 229 usando 5-nitro-1H-indol-2-carboxilato de etilo en lugar de 3-metil-5-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina.

MS (ESI) m/z: 452,8 (M+H)⁺.

- 25 <Etapa 2>: 5-(2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)métil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

El compuesto del título se prepara en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 1, etapa 2 y etapa 3 del producto intermedio 249 usando 2-bromo-3-nitropiridina y 5-amino-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)métil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (Etapa 1 del ejemplo 779) en lugar de 3-bromo-2-nitropiridina y 2-cloro-5-metoxianilina.

- 30 <Etapa 3>: 5-(1-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)métil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)métil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

- 35 El compuesto del título se prepara de una manera similar a la de la etapa 3 del producto intermedio 3 usando 5-(2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)métil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (Etapa 2 del ejemplo 779) y el mesilato 4 en lugar de 2-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)métil)benzoato de metilo y el mesilato 1.

- 40 <Etapa 4>: 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(hidroximetil)-1H-indol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)métil)ciclohexil)nicotinamida

- 45 El compuesto del título se prepara en 3 etapas de una manera similar a la de la etapa 3, etapa 4 y etapa 5 del ejemplo 709 usando 5-(1-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)métil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)métil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (Etapa 3 del ejemplo 779) en lugar de 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)métil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)métil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo.

- Los otros ejemplos en la tabla 2 se preparan de acuerdo con el procedimiento representativo (Método A a Y) descrito en la parte de síntesis de ejemplos usando los reactivos mostrados en la tabla 2. Los reactivos son materiales disponibles en el mercado u obtenidos por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, a menos que se indique otra cosa en la parte de síntesis. Cada estructura química de ejemplo se describe en forma de base libre en la tabla 2.

La MS observada (modo positivo o negativo) y el tiempo de retención por LC-MS de todos los ejemplos se describen en las tablas 3-1 a 3-12.

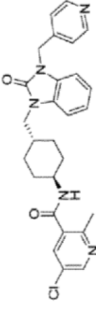
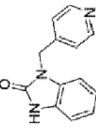
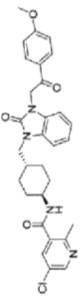
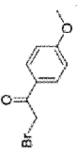
Los datos de la RMN de ^1H de los ejemplos seleccionados se describen en las tablas 4-1 a 4-2

5

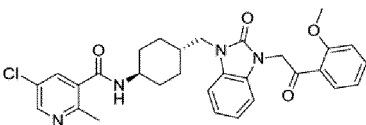
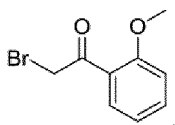
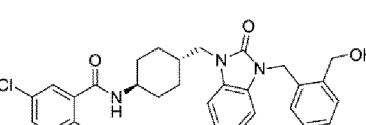
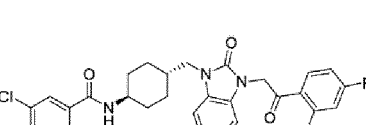
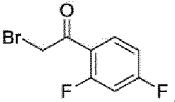
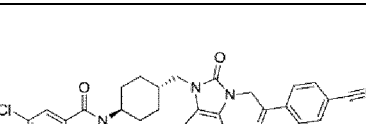
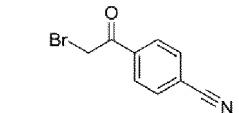
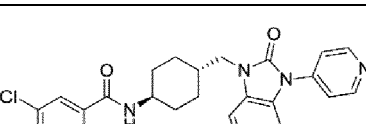
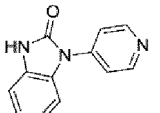
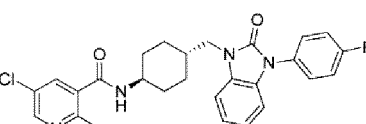
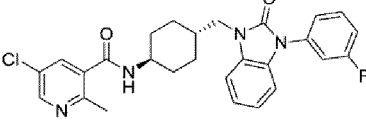
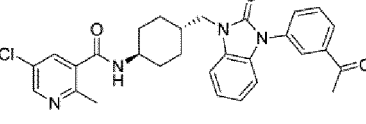
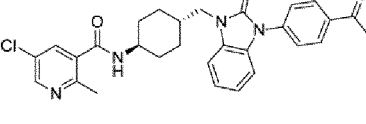
{Tabla 2-1}

Ej.	Estructura	Nombre	Reactivos	Método
1		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 , Mesilato 1	A1
2		N-((1r,4r)-4-((3-bencil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	 , Mesilato 1	A1
3		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 1, Mesilato 1	A1
4		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(metilcarbamoil)bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 2, metanamina 2 M en THF	B
5		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-oxo-2-feniletil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 , Mesilato 1	A1
6		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 , Mesilato 1	A1
7		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 , Mesilato 1	A1

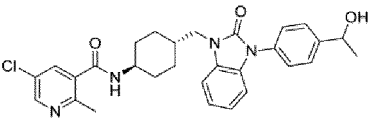
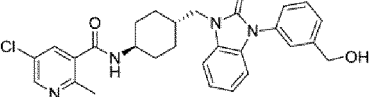
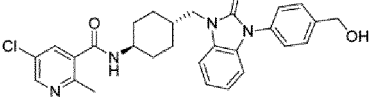
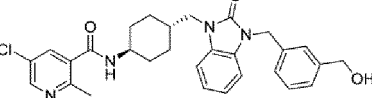
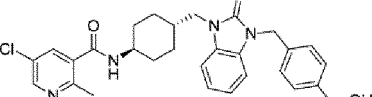
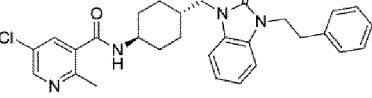
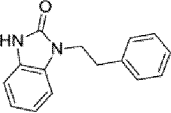
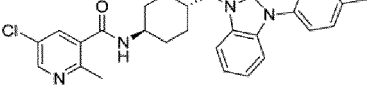
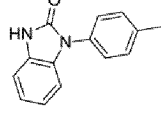
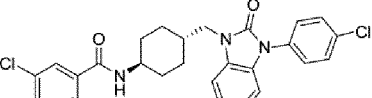
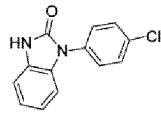
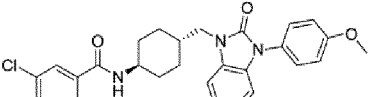
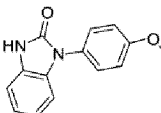
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre	Reactivos	Método
8		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Mesilato 1	A1
9		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	C1

{Tabla 2-2}

10		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 del ej. 9, Etapa 2	C1
11		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(hidroximetil)bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 3	D
12		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(2,4-difluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 ej. 9, Etapa 2	C2
13		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(4-cianofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida		C2
14		5-chloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 , Mesilato 1	A1
15		5-chloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 4, Mesilato 1	A1
16		5-chloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 5, Mesilato 1	A1
17		N-((1r,4r)-4-((3-(3-acetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 6, Mesilato 1	A1
18		N-((1r,4r)-4-((3-(4-acetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 7, Mesilato 1	A1

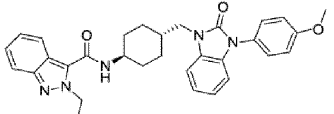
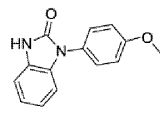
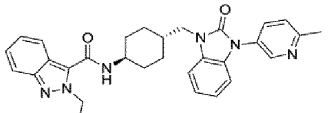
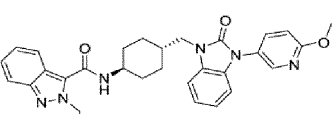
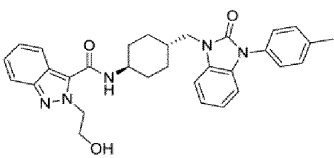
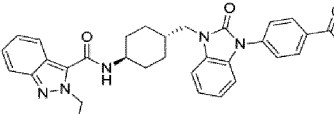
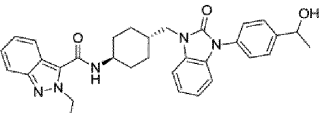
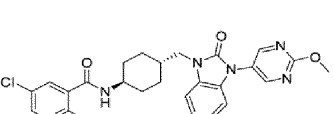
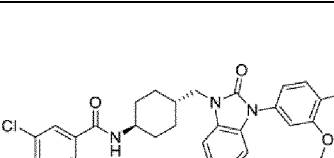
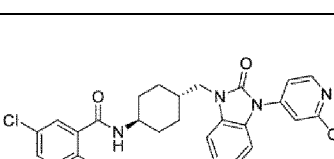
{Tabla 2-3}

19		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-hidroxietil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Ejemplo 18	E
20		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(hidroximetil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 8	D
21		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(hidroximetil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 9	D
22		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(hidroximetil)bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 2	D
23		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(hidroximetil)bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 10	D
24		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Mesilato 1	A1
25		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(p-tolil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Mesilato 1	A1
26		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 Mesilato 1	A1
27		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 Mesilato 1	A1

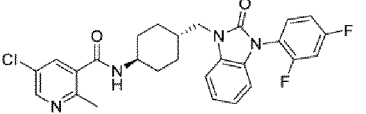
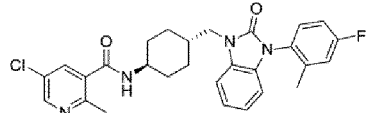
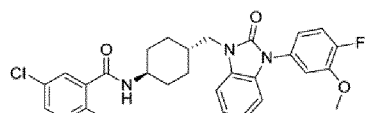
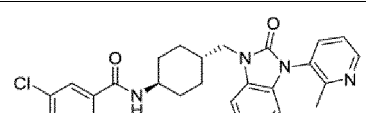
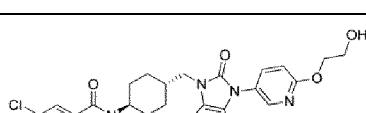
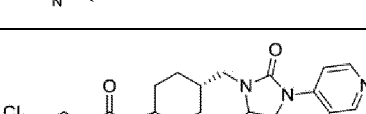
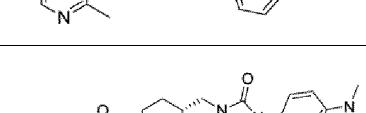
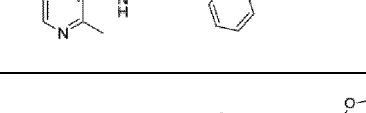
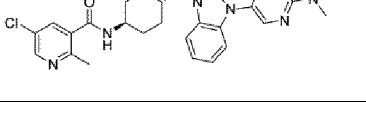
{Tabla 2-4}

28		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida		A1
29		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 11, Mesilato 1	A1
30		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 12, Mesilato 1	A1
31		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 13, Mesilato 1	A1
32		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 14, Mesilato 1	A1
33		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida		A1
34		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida		A1
35		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzodimidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 15, Mesilato 1	A1
36		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 16, Mesilato 1	A1

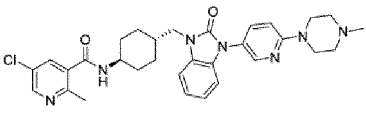
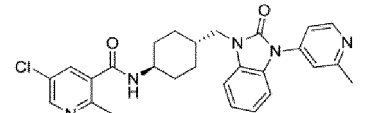
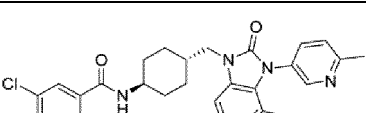
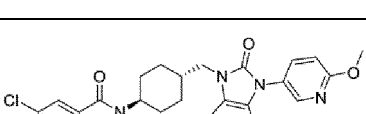
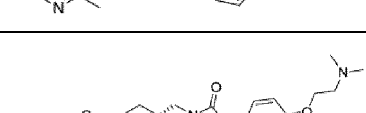
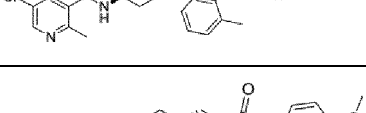
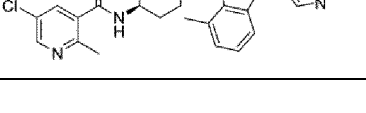
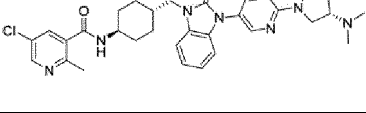
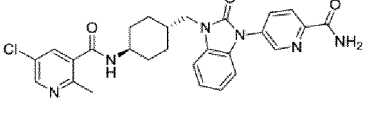
{Tabla 2-5}

37		2-etil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2H-indazol-3-carboxamida	 Mesilato 2	A1
38		2-etil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2H-indazol-3-carboxamida	Producto intermedio 13, Mesilato 2	A1
39		2-etil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2H-indazol-3-carboxamida	Producto intermedio 12, Mesilato 2	A1
40		2-(2-hidroxietil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(p-tolil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2H-indazol-3-carboxamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
41		N-((1r,4r)-4-((3-(4-acetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-etil-2H-indazol-3-carboxamida	Producto intermedio 7, Mesilato 2	A1
42		2-etil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-hidroxietil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2H-indazol-3-carboxamida	Ejemplo 41,	E
43		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 17, Mesilato 1	A1
44		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 18, Mesilato 1	A1
45		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 19, Mesilato 1	A1

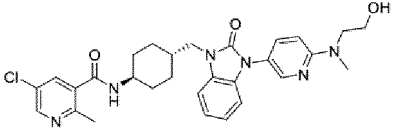
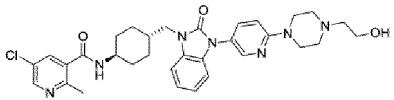
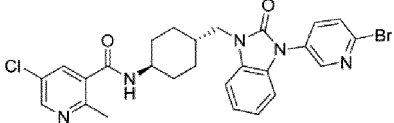
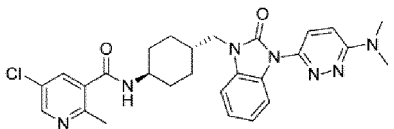
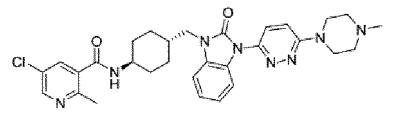
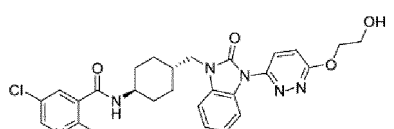
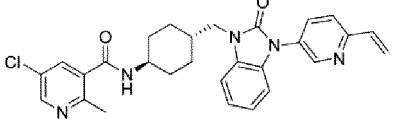
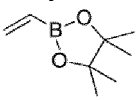
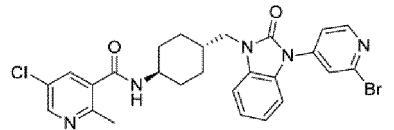
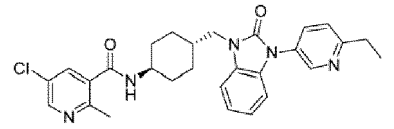
{Tabla 2-6}

46		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,4-difluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 20, Mesilato 1	A1
47		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 21, Mesilato 1	A1
48		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 22, Mesilato 1	A1
49		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metilpiridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 23, Mesilato 1	A1
50		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxi-etoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
51		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 25, Mesilato 1	A1
52		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 26, Mesilato 1	A1
53		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 27, Mesilato 1	A1
54		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-morfolinopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 28, Mesilato 1	A1

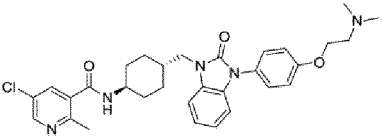
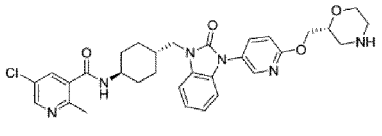
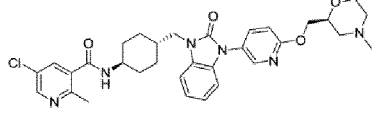
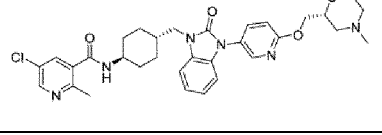
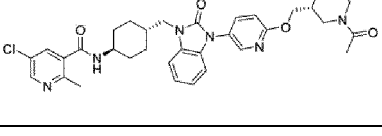
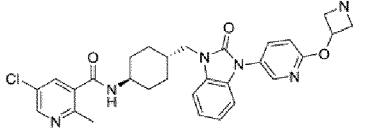
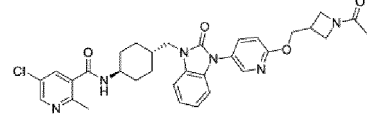
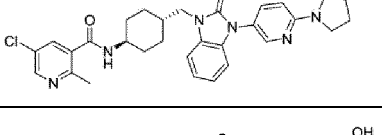
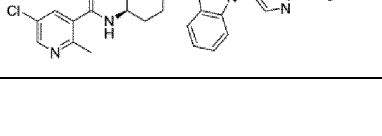
{Tabla 2-7}

55		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 29, Mesilato 1	A1
56		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 30, Mesilato 1	A1
57		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((4-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 31, Mesilato 1	A1
58		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 32, Mesilato 1	A1
59		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 33, Mesilato 1	A1
60		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 34, Mesilato 1	A1
61		5-cloro-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 35, Mesilato 1	A1
62		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
63		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	

{Tabla 2-8}

64		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-hidroxiethyl)(metil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 37, Mesilato 1	A1
65		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 38, Mesilato 1	A1
66		N-((1r,4r)-4-((3-(6-bromopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 39, Mesilato 1	A1
67		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(dimetilamino)piridazin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 40, Mesilato 1	A1
68		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 41, Mesilato 1	A1
69		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxiethyl)piridazin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
70		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-vinilpiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Ej. 66, 	F
71		N-((1r,4r)-4-((3-(2-bromopiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 43, Mesilato 1	A1
72		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-etilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Ej. 70	G

{Tabla 2-9}

73		5-cloro-N-((1R,4R)-4-((3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 44, Mesilato 1	A1
74		5-cloro-2-metil-N-((1R,4R)-4-((3-(6-((R)-morfolin-2-ilmetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
75		5-cloro-2-metil-N-((1S,4R)-4-((3-(6-(((S)-4-metilmorfolin-2-il)metoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 46	H
76		5-cloro-2-metil-N-((1R,4R)-4-((3-(6-(((R)-4-metilmorfolin-2-il)metoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Ex74	H
77		N-((1R,4R)-4-((3-(6-(((R)-4-acetilmorfolin-2-il)metoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
78		N-((1R,4R)-4-((3-(6-((1-acetilazetidín-3-il)oxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
79		N-((1R,4R)-4-((3-(6-((1-acetilazetidín-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
80		5-cloro-N-((1S,4R)-4-((3-(6-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 49, Mesilato 1	A1
81		5-cloro-N-((1R,4R)-4-((3-(6-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 50, Mesilato 1	A1

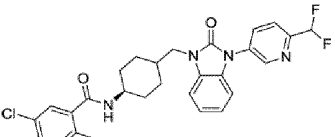
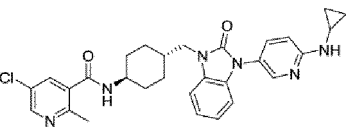
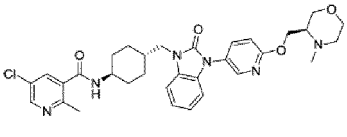
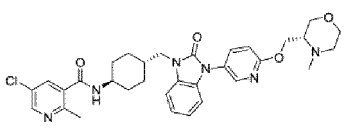
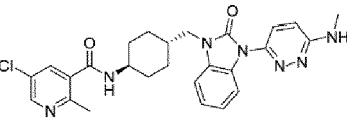
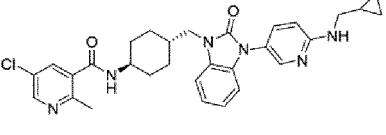
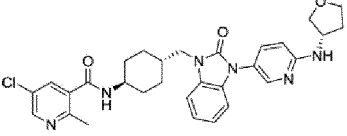
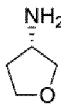
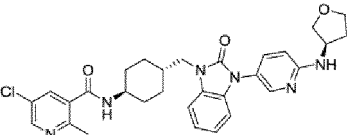
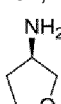
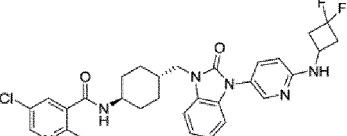
{Tabla 2-10}

82		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-vinilpiridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Ej. 71, 	F
83		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-etilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Ej. 82	G
84		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridiri-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Ej. 66, 	F
85		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1',2',3',6'-tetrahidro[2,4'-bipiridin]-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
86		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 51, Mesilato 1	A2
87		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 52, Mesilato 1	A2
88		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 53, Mesilato 1	A1
89		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-fenilpiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Ej. 66, 	I
90		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(hidroximetil)fenil)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Ej. 66, 	I

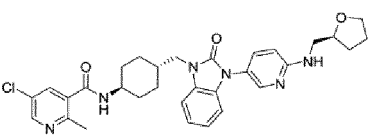
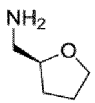
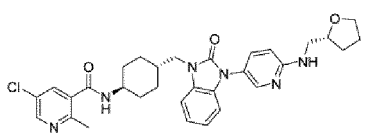
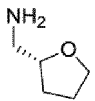
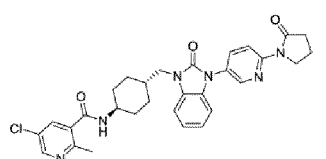
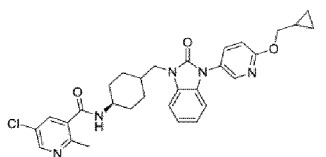
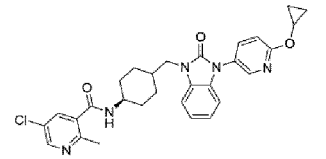
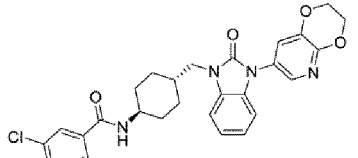
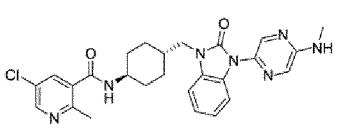
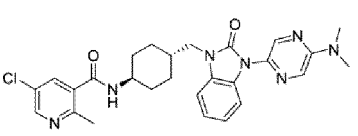
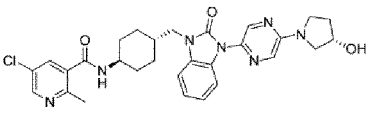
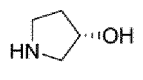
{Tabla 2-11}

91		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)methy)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 54, clorhidrato de metanamina	J
92		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(etilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 54, clorhidrato de etanamina	J
93		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-hidroxietil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Ej. 66, 	K
94		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((3-hidroxipropil)(metil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Ej. 66, 	K
95		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Ej. 66, 	K
96		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Ej. 66, 	K
97		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
98		N-((1r,4r)-4-((3-(6-(acetamidopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
99		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 54, 	L

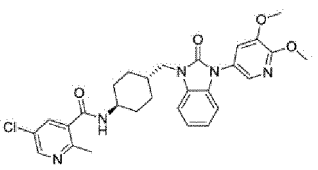
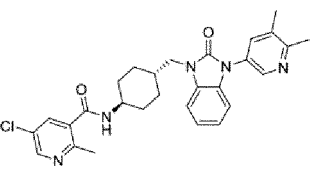
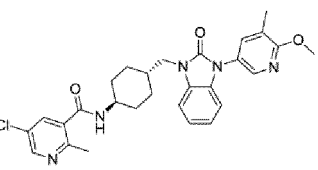
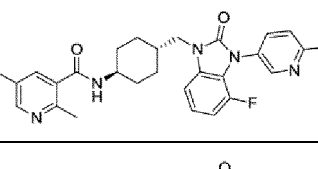
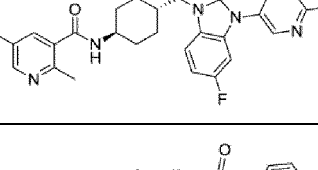
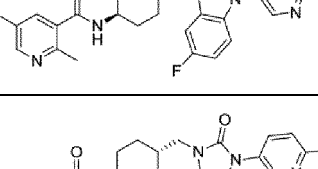
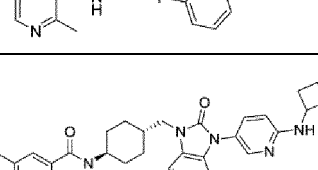
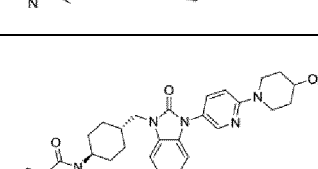
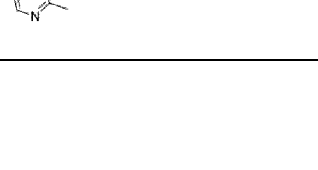
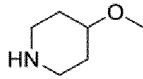
{Tabla 2-12}

100		5-cloro-N-((4-((3-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	100
101		5-cloro-N-((1R,4r)-4-((3-(6-(ciclopropilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
102		5-cloro-2-metil-N-((1R,4r)-4-((3-(6-(((R)-4-metilmorfolin-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
103		5-cloro-2-metil-N-((1S,4r)-4-((3-(6-(((S)-4-metilmorfolin-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
104		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(metilamino)piridazin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
105		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((ciclopropilmetil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 54, 	M
106		5-cloro-2-metil-N-((1S,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 54, 	M
107		5-cloro-2-metil-N-((1R,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 54, 	M
108		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((3,3-difluorociclobutil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 54, clorhidrato de 3,3-difluorociclobutanamina	M

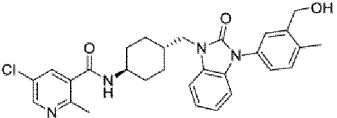
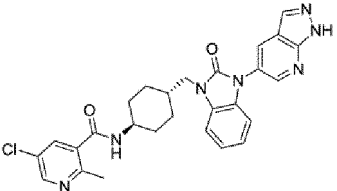
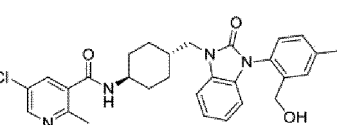
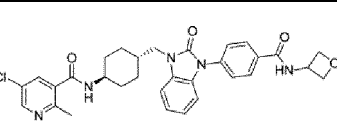
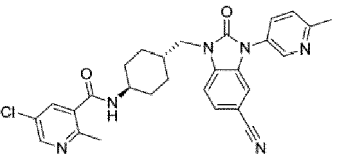
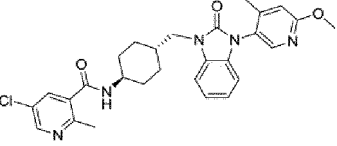
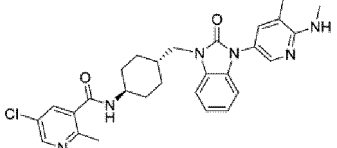
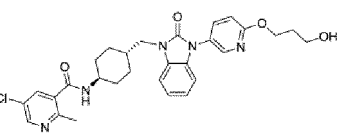
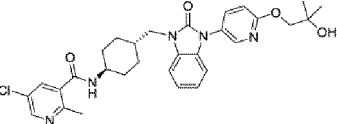
{Tabla 2-13}

109		5-cloro-2-metil-N-((1S,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((S)-tetrahydrofuran-2-yl)methyl)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 54, 	M
110		5-cloro-2-metil-N-((1R,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((R)-tetrahydrofuran-2-yl)methyl)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 54, 	M
111		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
112		5-cloro-N-4-((3-(6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 54, ciclopropilmetanol	N
113		5-cloro-N-4-((3-(6-(ciclopropoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 54, ciclopropanol	N
114		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 56, Mesilato 1	A1
115		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(metilamino)pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 57, clorhidrato de metanamina	M
116		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(dimetilamino)pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 57, clorhidrato de dimetilamina	M
117		5-cloro-N-((1S,4r)-4-((3-(5-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 57, 	M

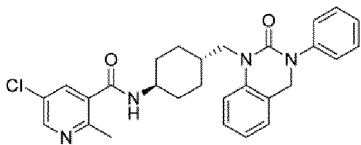
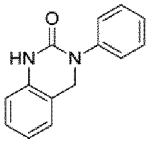
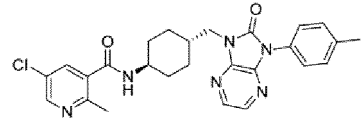
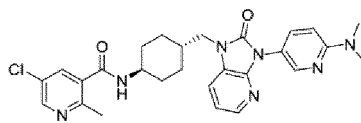
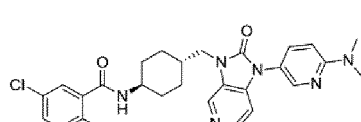
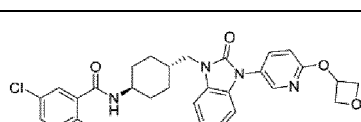
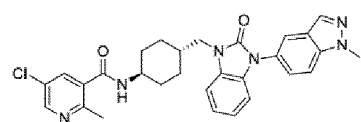
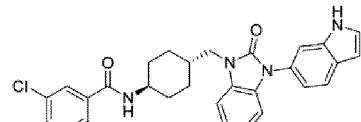
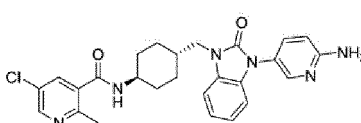
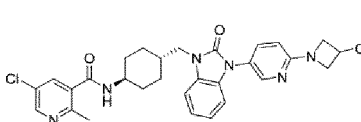
{Tabla 2-14}

118		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 58, Mesilato 1	A2
119		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 59, Mesilato 1	A2
120		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 60, Mesilato 1	A2
121		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((4-fluoro-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 61, Mesilato 1	A2
122		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((5-fluoro-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 62, Mesilato 1	A2
123		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 63, Mesilato 1	A2
124		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((7-fluoro-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 64, Mesilato 1	A2
125		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(ciclobutilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 54, ciclobutanamina	L
126		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 54, 	L

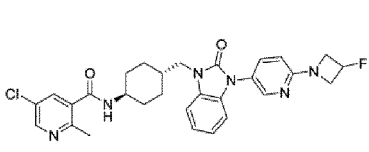
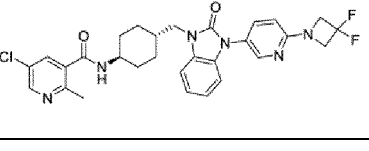
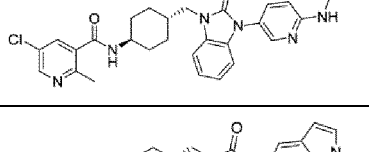
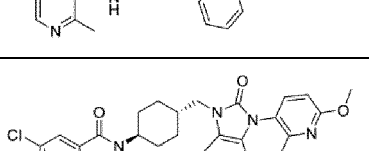
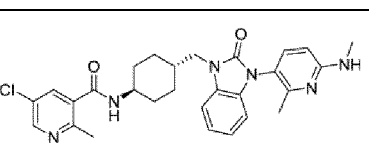
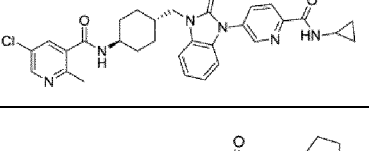
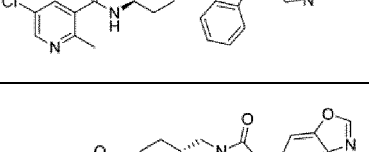
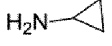
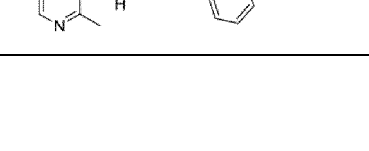
{Tabla 2-15}

127		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 65	D
128		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
129		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 66	D
130		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(oxetan-3-ilcarbamoil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
131		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((5-ciano-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 67, Mesilato 1	A2
132		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 68, Mesilato 1	A2
133		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 69, Mesilato 1	A2
134		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-hidroxipropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
135		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	

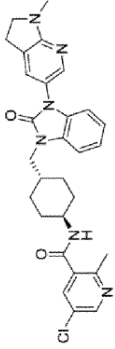
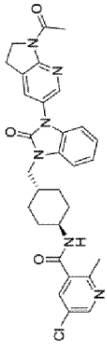
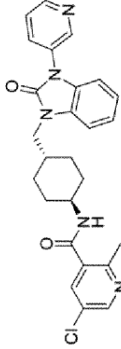
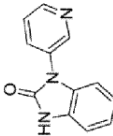
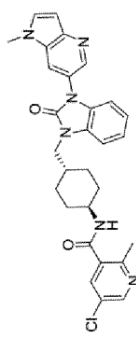
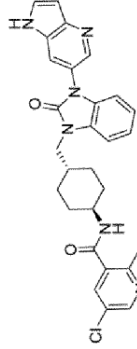
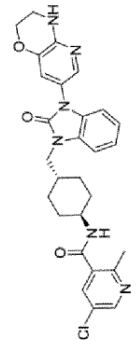
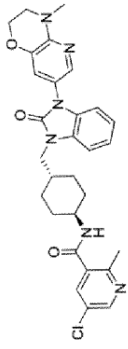
{Tabla 2-16}

136		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Mesilato 1 	A1
137		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(p-tolil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 70 Mesilato 1	A1
138		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 71 Mesilato 1	A1
139		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 72 Mesilato 1	A1
140		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(oxetan-3-iloxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
141		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 73 Mesilato 1	A2
142		N-((1r,4r)-4-((3-(1H-indol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-chloro-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 74 Mesilato 1	A2
143		N-((1r,4r)-4-((3-(6-aminopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
144		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-metoxiazetidín-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 75 Mesilato 1	A2

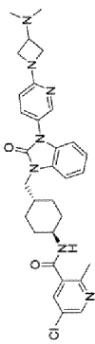
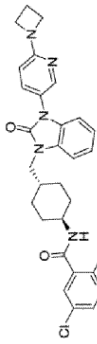
{Tabla 2-17}

145		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-fluoroazetidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 76 Mesilato 1	A2
146		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 77 Mesilato 1	A2
147		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(oxetan-3-ilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 78 Mesilato 1	A1
148		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 79 Mesilato 1	A2
149		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
150		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
151		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-ciclopropilpicolinamida	Producto intermedio 36 	Q
152		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
153		N-((1r4r)-4-((3-(benzo[d]oxazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 80 Mesilato 1	A1

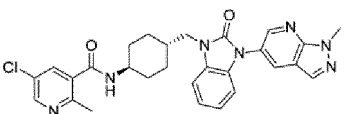
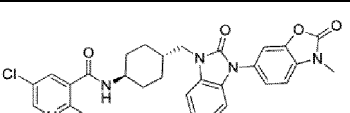
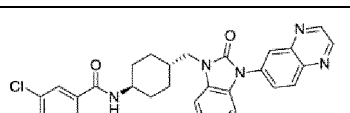
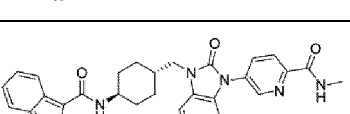
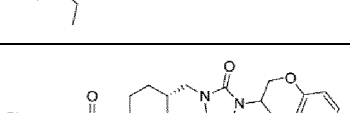
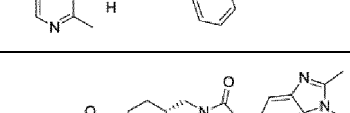
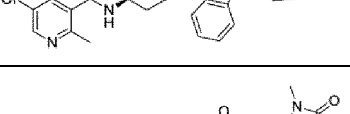
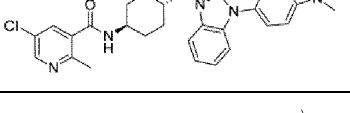
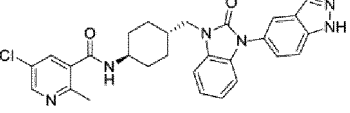
{Tabla 2-18}

154		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
155		N-((1r,4r)-4-((3-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
156		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Mesilato 1	A1
157		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-pirrol-3,2-b)piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 81, Mesilato 1	A1
158		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1H-pirrol-3,2-b)piridin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 82, Mesilato 1	0
159		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
160		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Ej. 159	H

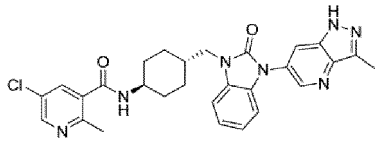
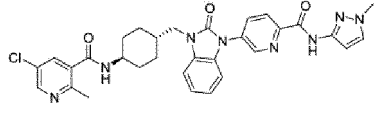
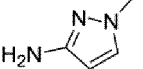
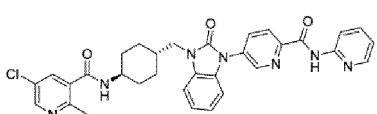
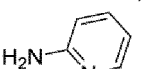
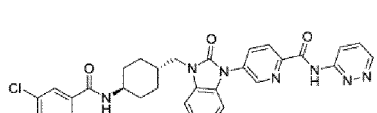
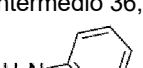
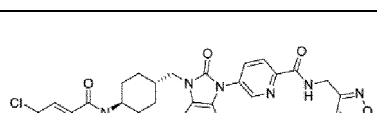
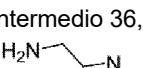
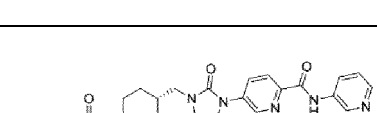
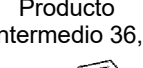
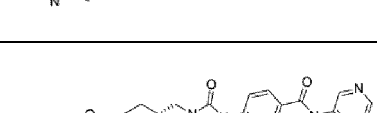
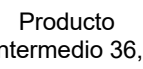
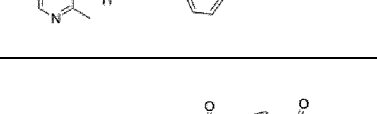
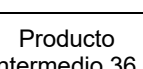
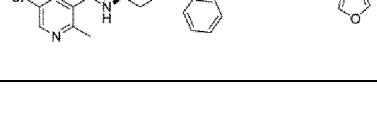
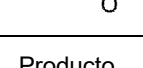
(continuación)

161		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzod[<i>d</i>]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilcotinamida	Producto intermedio 54, 	P
162		N-((1r,4r)-4-((3-(6-(azetidín-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzod[<i>d</i>]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilcotinamida	Producto intermedio 54, 	P

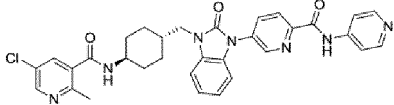
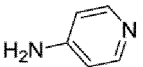
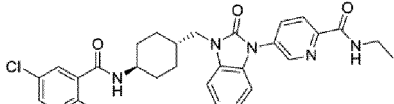
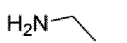
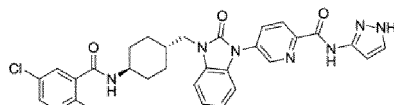
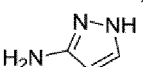
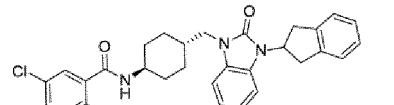
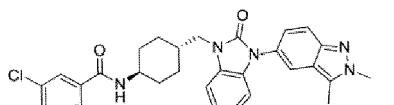
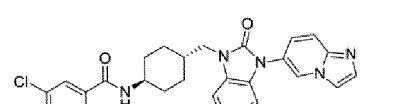
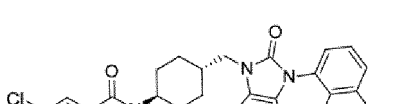
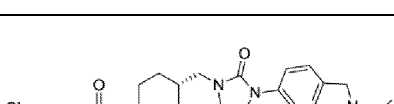
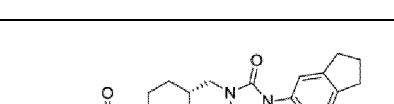
{Tabla 2-19}

163		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 84, Mesilato 1	A1
164		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 85, Mesilato 1	A1
165		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinoxalin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 86, Mesilato 1	A1
166		2-etil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2H-indazol-3-carboxamida	Producto intermedio 87, Mesilato 2	A1
167		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(croman-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 88, Mesilato 1	A1
168		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1',2'-dimetil-2-oxo-1'H-[1,5'-bibenzo[d]imidazol]-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 89, Mesilato 1	A1
169		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1',3'-dimetil-2,2'-dioxo-2',3'-dihidro-1'H-[1,5'-bibenzo[d]imidazol]-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 90, Mesilato 1	A1
170		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 91, Mesilato 1	O
171		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metilbenzo[d]isoxazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 92, Mesilato 1	A1

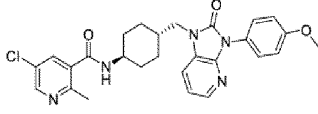
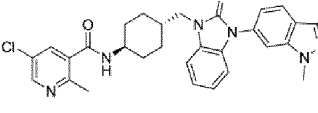
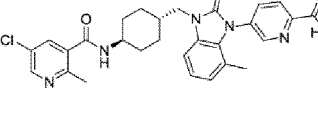
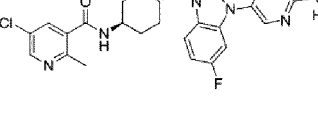
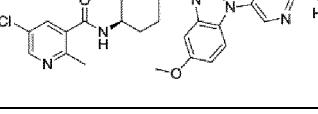
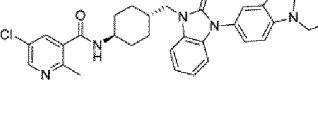
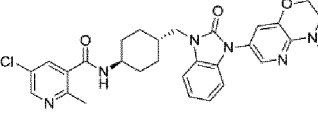
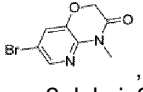
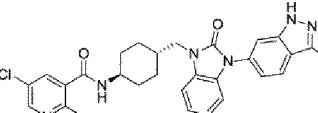
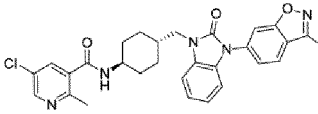
{Tabla 2-20}

172		5-cloro-2-metil-N-(((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
173		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)methyl)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)picolinamida	Producto intermedio 36, 	Q
174		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)methyl)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(piridin-2-il) picolinamida	Producto intermedio 36, 	Q
175		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)methyl)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(piridazin-3-il) picolinamida	Producto intermedio 36, 	Q
176		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)methyl)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(isoxazol-3-ilmetil)picolinamida	Producto intermedio 36, 	Q
177		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)methyl)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(piridin-3-il)picolinamida	Producto intermedio 36, 	Q
178		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)methyl)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(pirimidin-5-il) picolinamida	Producto intermedio 36, 	Q
179		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)methyl)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(oxazol-4-ilmetil) picolinamida	Producto intermedio 36, 	Q
180		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)methyl)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-((4-metiltiazol-2-il)methyl)picolinamida	Producto intermedio 36, 	Q

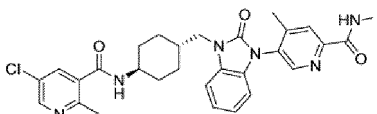
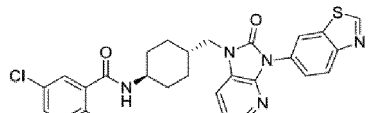
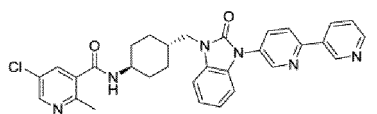
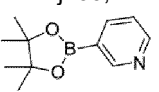
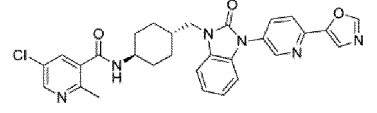
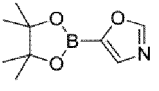
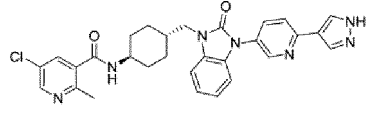
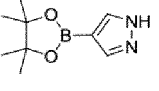
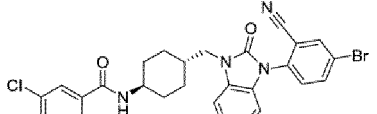
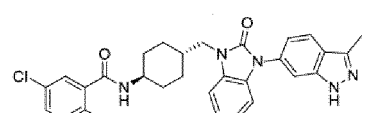
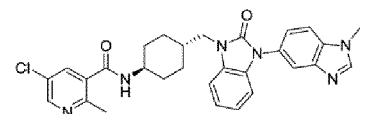
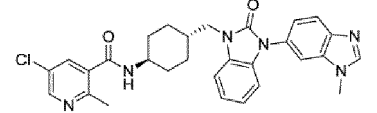
{Tabla 2-21}

181		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(piridin-4-il)picolinamida	Producto intermedio 36, 	Q
182		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-etilpicolinamida	Producto intermedio 36, 	Q
183		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1H-pirazol-3-il)picolinamida	Producto intermedio 36, 	Q
184		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 94, Mesilato 1	A1
185		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-dimetil-2H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 95, Mesilato 1	A1
186		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 96, Mesilato 1	A1
187		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinazolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 97, Mesilato 1	A1
188		N-((1r,4r)-4-((3-(2-acetilisoindolin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
189		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 98, Mesilato 1	A1

{Tabla 2-22}

190		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 99, Mesilato 1	A1
191		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1,3-dimetil-1H-indazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 100, Mesilato 1	A1
192		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 101, Mesilato 1	A1
193		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 102, Mesilato 1	A1
194		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 103, Mesilato 1	A1
195		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(ciclopropilmetil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 104, Etapa 2 del ej. 9	R
196		5-chloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 , Etapa 2 del ej. 9	R
197		N-((1r,4r)-4-((3-(3-amino-1H-indazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
198		N-((1r,4r)-4-((3-(3-aminobenzo[d]isoxazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	

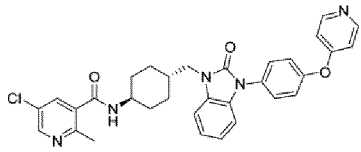
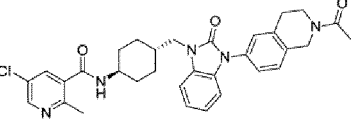
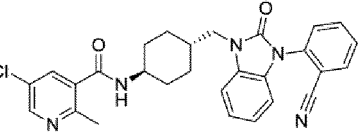
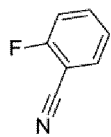
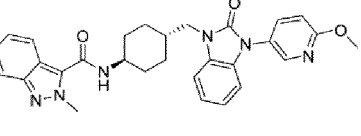
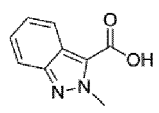
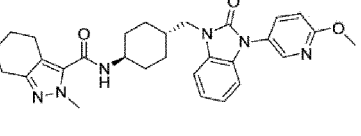
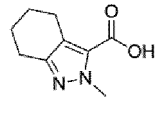
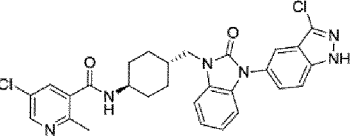
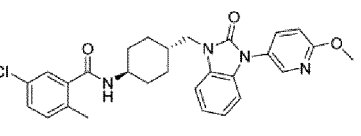
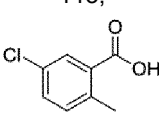
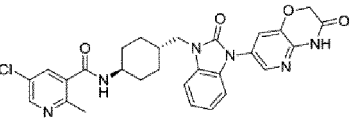
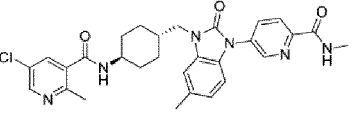
{Tabla 2-23}

199		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,4-dimetilpicolinamida	Producto intermedio 105, Mesilato 1	A1
200		N-(((1r,4r)-4-((3-(benzo[d]tiazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 106, Mesilato 1	A1
201		N-(((1r,4r)-4-((3-([2,3'-bipiridin]-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Ej. 66, 	I
202		5-cloro-2-metil-N-(((1r,4r)-4-((3-(6-(oxazol-5-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Ej. 66, 	I
203		N-(((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Ej. 66, 	I
204		N-(((1r,4r)-4-((3-(4-bromo-2-cianofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	 , Etapa 2 del ej. 9	R
205		5-cloro-2-metil-N-(((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 107, Mesilato 1	O
206		5-cloro-2-metil-N-(((1r,4r)-4-((1'-metil-2-oxo-1'H-[1,5'-bibenzo[d]imidazol]-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 108, Mesilato 1	A1
207		5-cloro-2-metil-N-(((1r,4r)-4-((3'-metil-2-oxo-3'H-[1,5'-bibenzo[d]imidazol]-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 109, Mesilato 1	A1

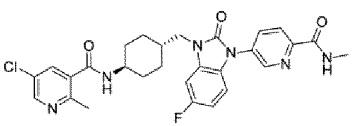
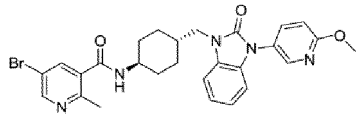
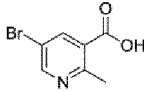
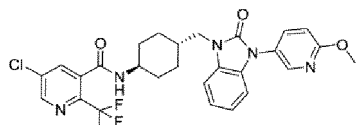
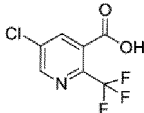
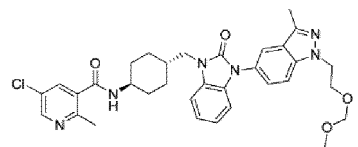
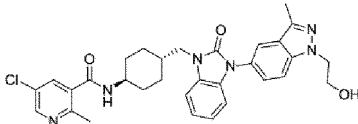
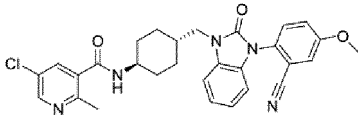
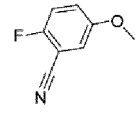
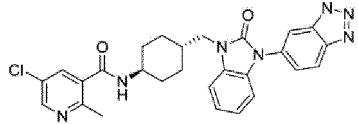
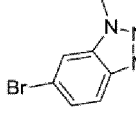
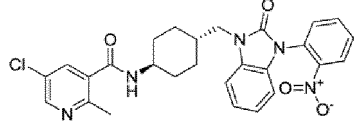
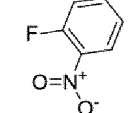
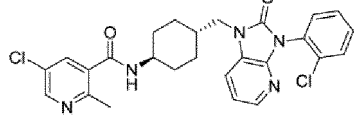
{Tabla 2-24}

208		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-chloro-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 , Etapa 2 del ej. 9	R
209		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2',3'-dimetil-2-oxo-3'H-[1,5'-bibenzo[d]imidazol]-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 , Etapa 2 del ej. 9	R
210		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-chloro-1H-indazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
211		N-((1r,4r)-4-((1-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 110, Mesilato 1	A1
212		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 111, Mesilato 1	S
213		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 2 del ej. 9, Etapa	R
214		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Ej. 66, 	I
215		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrooxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 2 del ej. 9, Etapa	T
216		N-((1r,4r)-4-((3-(6'-amino-[2,3'-bipiridin]-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Ej. 66, 	I

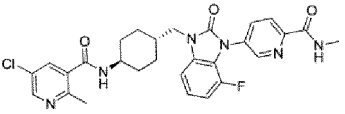
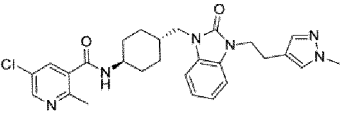
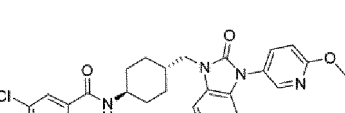
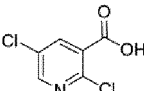
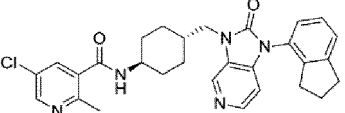
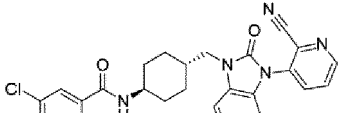
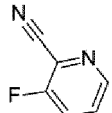
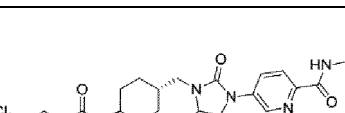
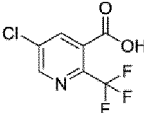
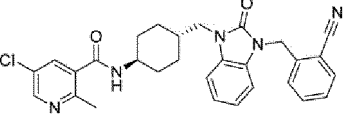
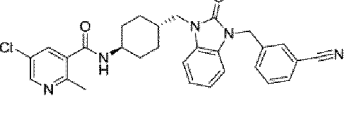
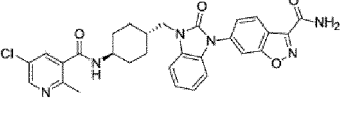
{Tabla 2-25}

217		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(4-(piridin-4-iloxi)fenil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 112, Mesilato 1	A1
218		N-((1r,4r)-4-((3-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
219		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cianofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 'Etapa 2 del ej. 9	U
220		N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida	Producto intermedio 113, 	Q
221		N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxamida	Producto intermedio 113, 	Q
222		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cloro-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
223		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilbenzamida	Producto intermedio 113, 	Q
224		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
225		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 114, Mesilato 1	A1

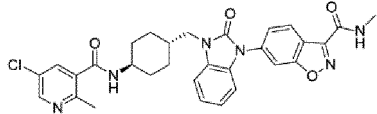
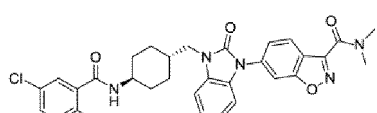
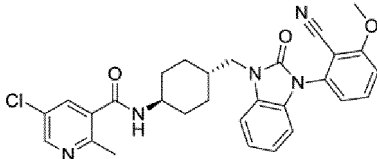
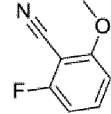
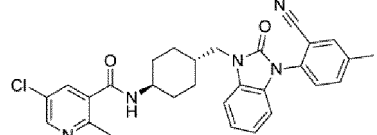
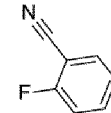
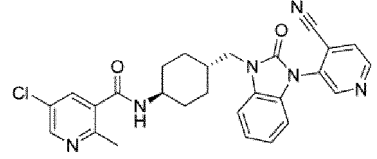
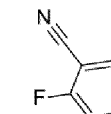
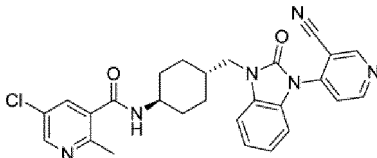
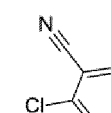
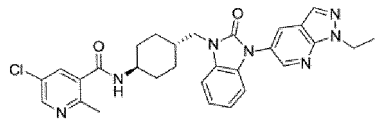
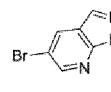
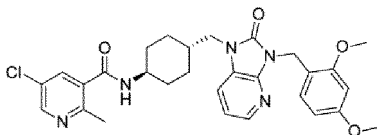
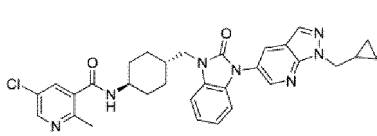
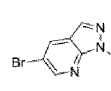
{Tabla 2-26}

226		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 115, Mesilato 1	A1
227		5-bromo-N-(((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridil-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 113, 	Q
228		5-cloro-N-(((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil) nicotinamida	Producto intermedio 113, 	Q
229		5-cloro-N-(((1r,4r)-4-((3-(1-(2-(metoximetoxi)etil)-3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 116, Mesilato 1	A1
230		5-cloro-N-(((1r,4r)-4-((3-(1-(2-hidroxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
231		5-cloro-N-(((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	U
232		5-cloro-2-metil-N-(((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
233		5-cloro-2-metil-N-(((1r,4r)-4-((3-(2-nitrofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	U
234		5-cloro-N-(((1r,4r)-4-((3-(2-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 117, Mesilato 1	A1

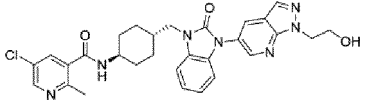
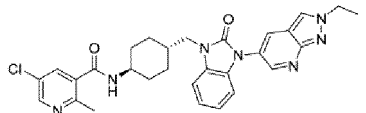
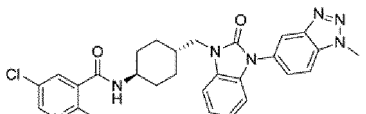
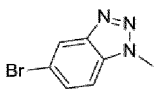
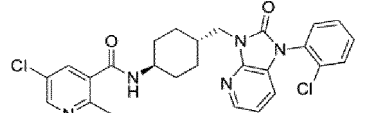
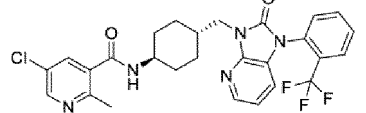
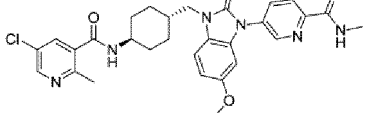
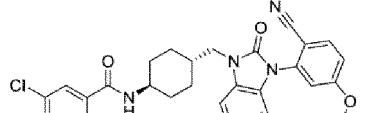
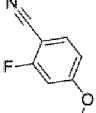
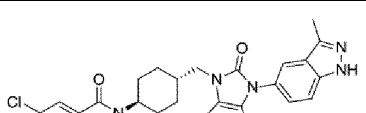
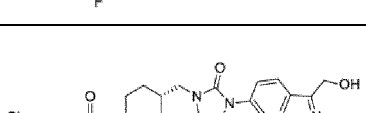
{Tabla 2-27}

235		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-etilnicotinamido)ciclohexil)metil)-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-enzo[d]imidazol-1-il)-N-etilpicolinamida	Producto intermedio 118, Mesilato 1	A1
236		5-cloro-2-metil-N-(((1r,4r)-4-((3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 119, Mesilato 1	A1
237		2,5-dicloro-N-(((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 113, 	Q
238		5-cloro-N-(((1r,4r)-4-((1-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 120, Mesilato 1	A1
239		5-cloro-N-(((1r,4r)-4-((3-(2-cianopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	U
240		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 121, 	Q
241		5-cloro-N-(((1r,4r)-4-((3-(2-cianobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
242		5-cloro-N-(((1r,4r)-4-((3-(3-cianobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
243		6-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	

{Tabla 2-28}

244		6-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinannido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
245		6-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
246		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-3-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	U
247		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-4-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	U
248		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-cianopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	U
249		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cianopiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	U
250		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
251		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,4-dimetoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 122, Mesilato 1	A1
252		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R

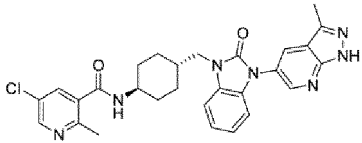
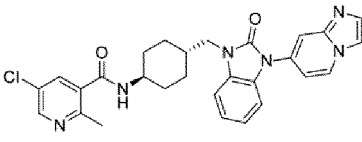
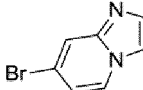
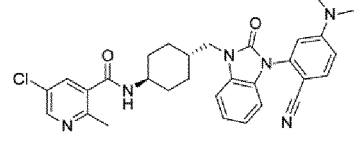
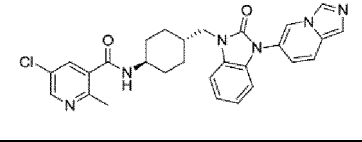
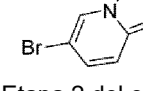
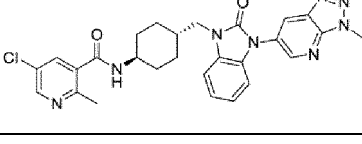
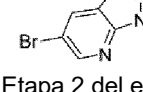
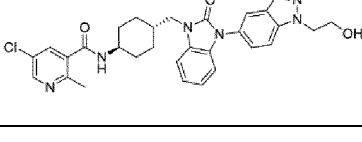
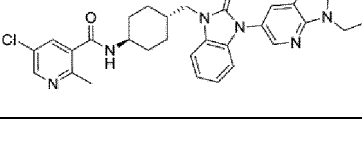
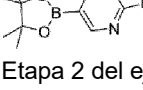
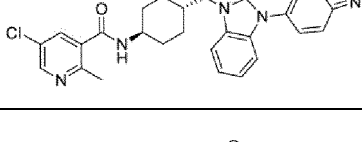
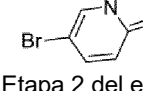
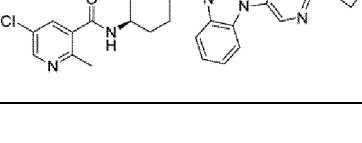
{Tabla 2-29}

253		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
254		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-etil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 123, Etapa 2 del ej. 9	R
255		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
256		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-clorofenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 124, Mesilato 1	A1
257		5-chloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 125, Mesilato 1	A1
258		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 126, Mesilato 1	A1
259		5-chloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	U
260		5-chloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
261		5-chloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(hidroximetil)benzo[d]isoxazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	

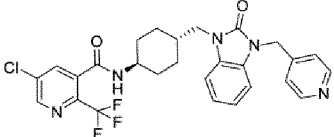
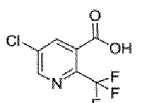
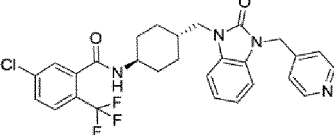
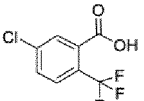
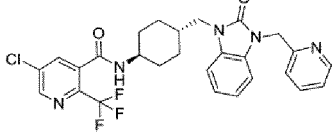
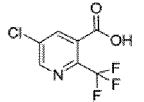
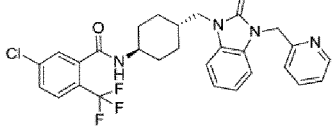
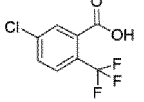
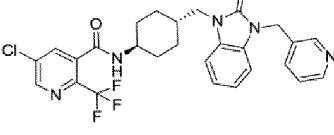
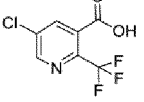
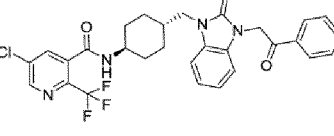
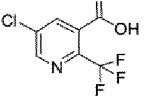
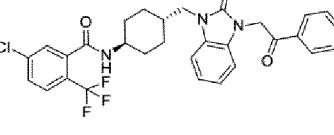
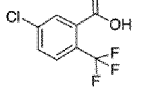
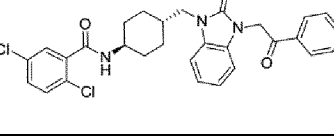
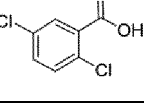
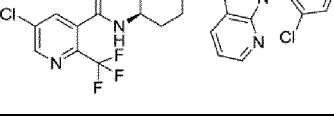
{Tabla 2-30}

262		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cloropiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida		R
263		N-((1r,4r)-4-((3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
264		N-((1r,4r)-4-((3-(benzo[d]oxazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida		T
265		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 127, 	Q
266		5-cloro-2-ciclopropil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)benzamida	Producto intermedio 127, 	Q
267		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)benzamida	Producto intermedio 127, 	Q
268		5-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)benzamida	Producto intermedio 127, 	Q
269		2,5-dicloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)benzamida	Producto intermedio 127, 	Q
270		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)benzamida	Producto intermedio 127, 	Q

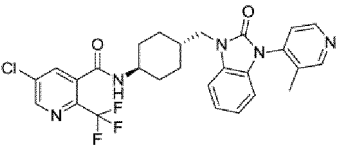
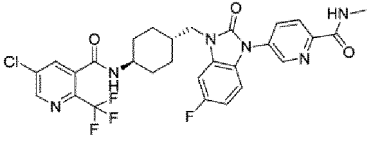
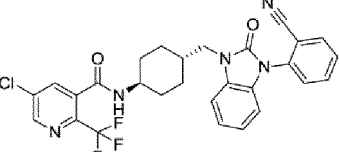
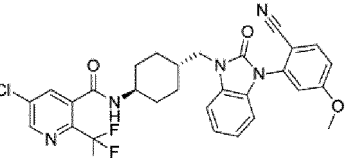
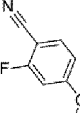
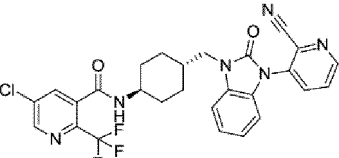
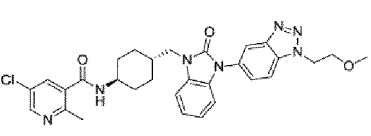
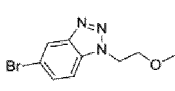
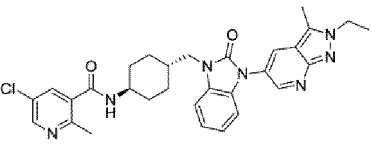
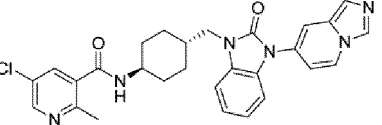
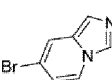
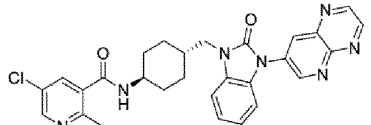
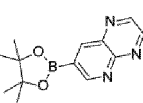
{Tabla 2-31}

271		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
272		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
273		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-5-(dimetilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
274		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(imidazo[1,5-a]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
275		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
276		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-hidroxietil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
277		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-etil-2-oxo-2,3-dihidrooxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	T
278		N-((1r,4r)-4-((3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
279		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-ciclobutilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	

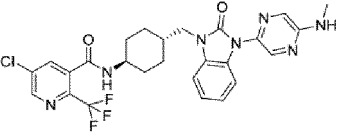
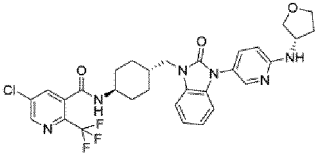
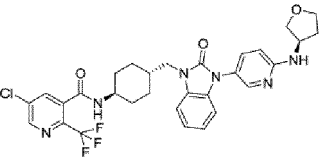
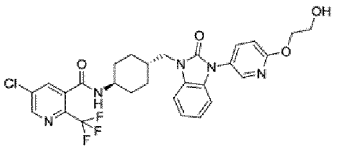
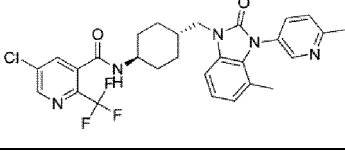
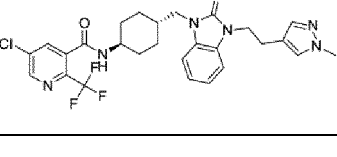
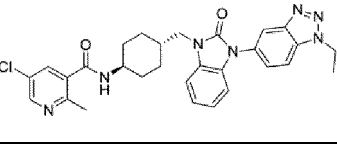
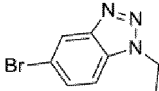
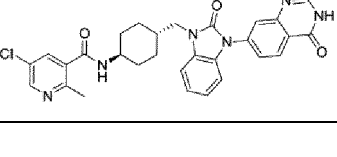
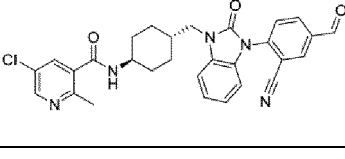
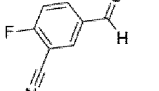
{Tabla 2-32}

280		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-4-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 128, 	Q
281		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-4-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)benzamida	Producto intermedio 128, 	Q
282		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-2-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 129, 	Q
283		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-2-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)benzamida	Producto intermedio 129, 	Q
284		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-3-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 130, 	Q
285		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-oxo-2-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 131, 	Q
286		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-oxo-2-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)benzamida	Producto intermedio 131, 	Q
287		2,5-dicloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-oxo-2-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)benzamida	Producto intermedio 131, 	Q
288		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 117, Mesilato 3	A1

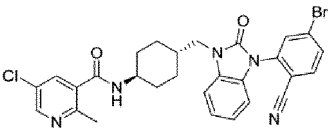
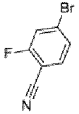
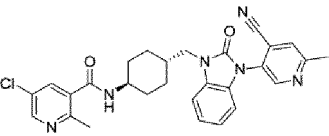
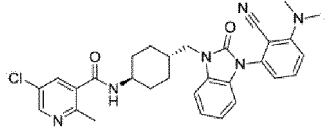
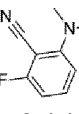
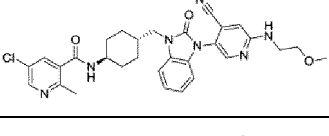
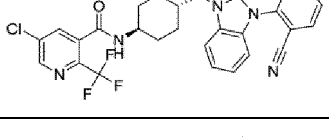
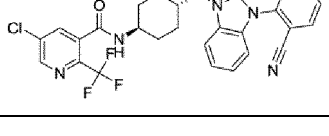
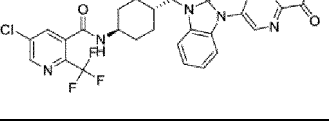
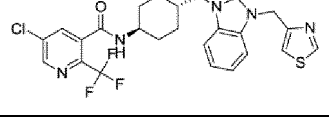
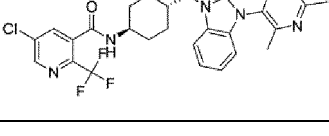
{Tabla 2-33}

289		5-chloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 25, Mesilato 3	A1
290		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 115, Mesilato 3	A1
291		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cianofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	 Producto intermedio 132	U
292		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	 Producto intermedio 132	U
293		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cianopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	 Producto intermedio 132	U
294		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
295		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-etil-3-metil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 133, Etapa 2 del ej. 9	R
296		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(imidazo[1,5-a]piridin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
297		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(pirido[2,3-b]pirazin-7-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	T

{Tabla 2-34}

298		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(metilamino)pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 134, Mesilato 3	A1
299		5-cloro-N-((1S,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 135, Mesilato 3	A1
300		5-cloro-N-((1R,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 136, Mesilato 3	A1
301		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
302		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((4-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 31, Mesilato 3	A1
303		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 119, Mesilato 3	A1
304		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-etil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
305		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
306		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-4-formilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	U

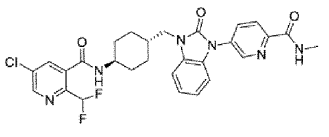
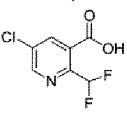
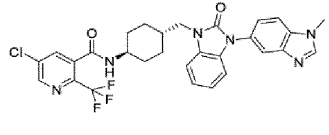
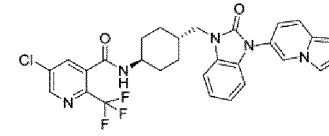
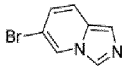
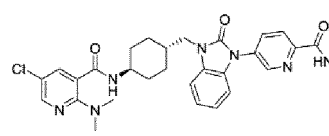
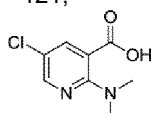
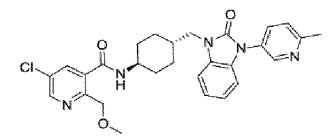
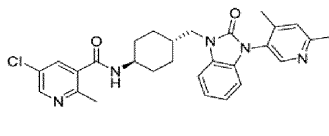
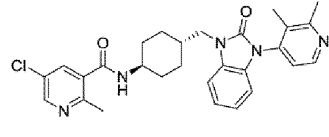
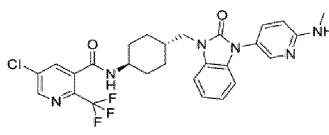
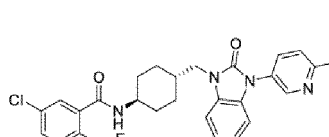
{Tabla 2-35}

307		N-((1r,4r)-4-((3-(5-bromo-2-cianofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	U
308		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-ciano-6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
309		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-3-(dimetilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	U
310		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-ciano-6-((2-metoxietil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
311		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-cianopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 137, Mesilato 3	A1
312		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cianopiridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 138, Mesilato 3	A1
313		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,4-dimetilpicolinamida	Producto intermedio 105, Mesilato 3	A1
314		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(tiazol-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 139, Mesilato 3	A1
315		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 14, Mesilato 3	A1

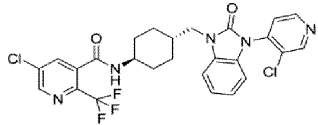
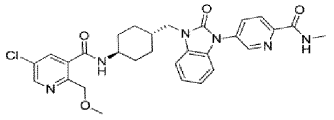
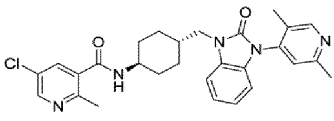
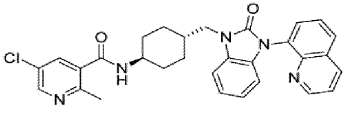
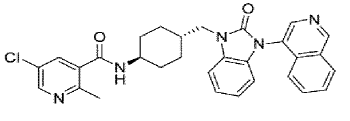
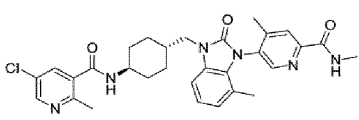
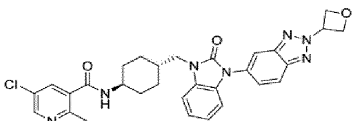
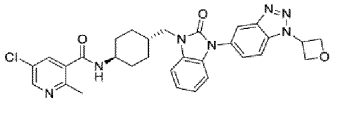
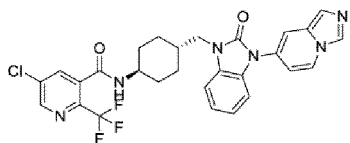
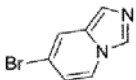
{Tabla 2-36}

316		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 30, Mesilato 3	A1
317		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-ciclopropilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 121,	B
318		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 140, Mesilato 1	A1
319		N-((1r,4r)-4-((3-(4-aminopirido[3,2-d]pirimidin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
320		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	, Etapa 2 del ej. 9	U
321		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(2-metoxietil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 121, Producto intermedio 141	B
322		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-ciclobutilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 121, Producto intermedio 142	B
323		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 113,	Q
324		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 127,	Q

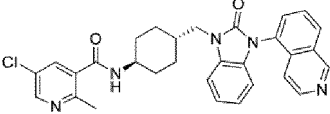
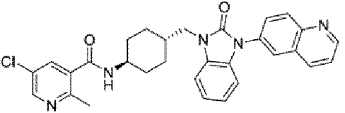
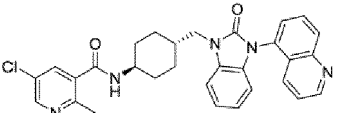
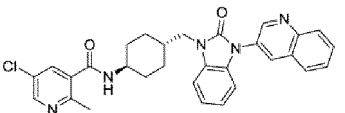
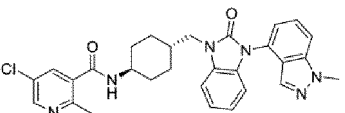
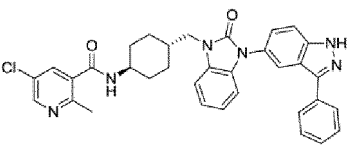
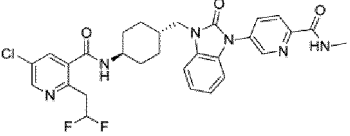
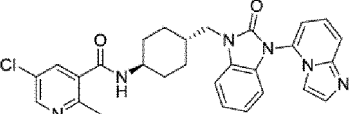
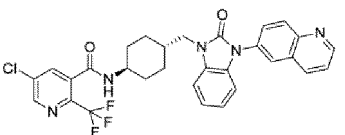
{Tabla 2-37}

325		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 121, 	Q
326		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1'-metil-2-oxo-1'H-[1,5'-bibenzo[d]imidazol]-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 108, Mesilato 3	A1
327		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(imidazo[1,5-a]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	 Producto intermedio 132	R
328		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(dimetilamino)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 121, 	B
329		5-cloro-2-(metoximetil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 127, Producto intermedio 143	Q
330		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 144, Mesilato 1	A1
331		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-dimetilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 145, Mesilato 1	A1
332		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 146, Mesilato 3	A1
333		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 26, Mesilato 3	A1

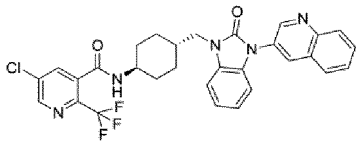
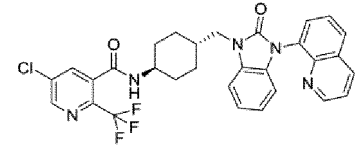
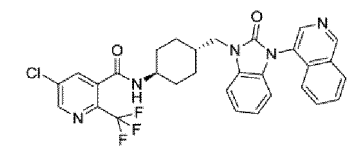
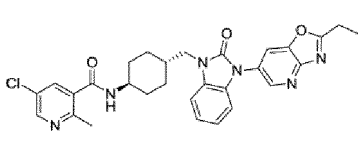
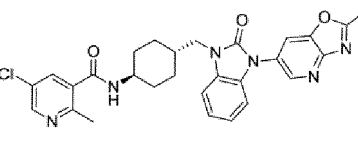
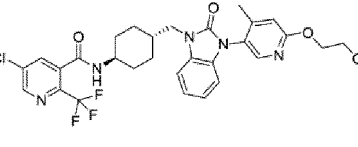
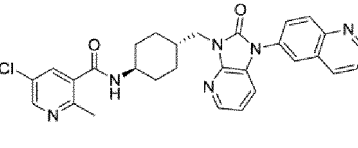
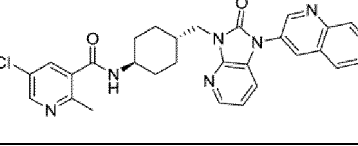
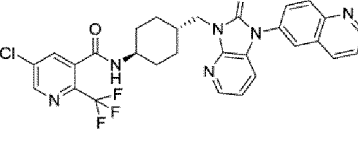
{Tabla 2-38}

334		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cloropiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 147, Mesilato 3	A1
335		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(metoximetil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 121, Producto intermedio 143	Q
336		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,5-dimetilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 148, Mesilato 1	A1
337		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-8-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 149, Mesilato 1	A1
338		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(isoquinolin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 150, Mesilato 1	A1
339		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,4-dimetilpicolinamida	Producto intermedio 151, Mesilato 1	A1
340		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(oxetan-3-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 152, Etapa 2 del ej. 9	T
341		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 153, Etapa 2 del ej. 9	T
342		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(imidazo[1,5-a]piridin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	 Producto intermedio 132	R

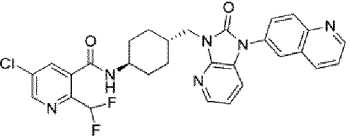
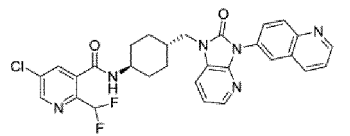
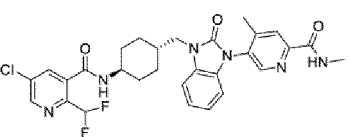
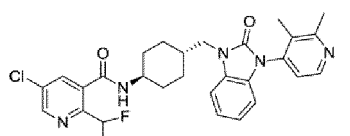
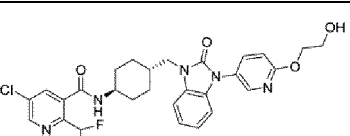
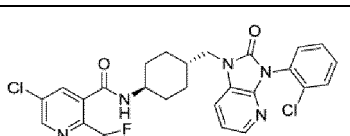
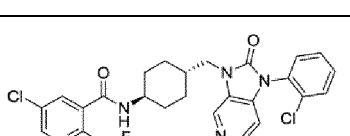
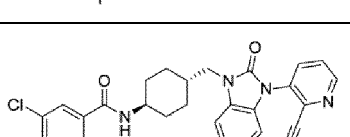
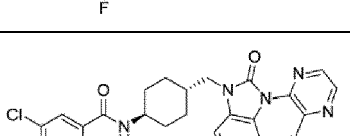
{Tabla 2-39}

343		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(isoquinolin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 154, Mesilato 1	A1
344		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 155, Mesilato 1	A1
345		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 156, Mesilato 1	A1
346		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 157, Mesilato 1	A1
347		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-indazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 158, Mesilato 1	A1
348		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
349		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(2,2-difluoroetil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 159, Producto intermedio 121	B
350		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 160, Mesilato 1	A1
351		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 155, Mesilato 3	A1

{Tabla 2-40}

352		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 157, Mesilato 3	A1
353		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-8-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 149, Mesilato 3	A1
354		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(isoquinolin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 150, Mesilato 3	A1
355		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-etiloxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
356		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metiloxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
357		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxietoxi)-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
358		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-1-(quinolin-6-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 161, Mesilato 1	A1
359		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-1-(quinolin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 162, Mesilato 1	A1
360		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-1-(quinolin-6-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 161, Mesilato 3	A1

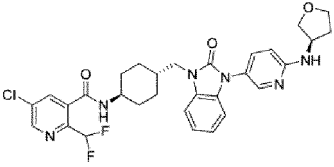
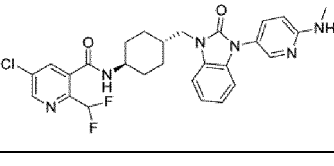
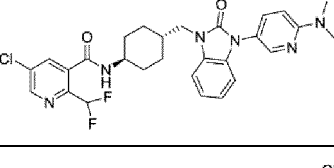
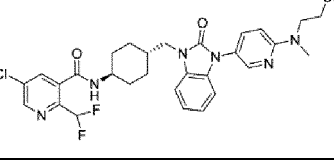
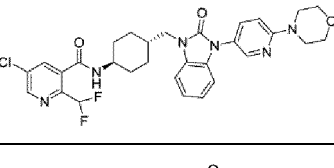
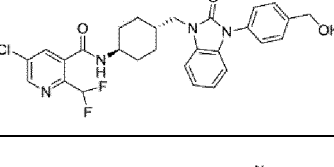
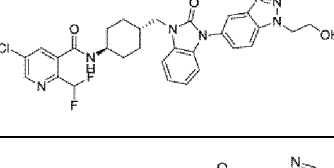
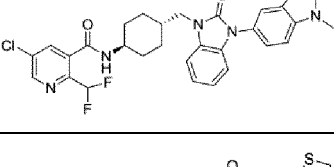
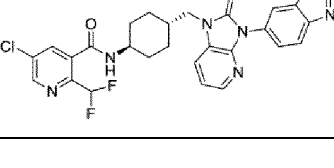
{Tabla 2-41}

361		5-cloro-2-(difluorometil)-N-(((1r,4r)-4-((2-oxo-1-(quinolin-6-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 161, Mesilato 4	A 1
362		5-cloro-2-(difluorometil)-N-(((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-6-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 163, Mesilato 4	A 1
363		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,4-dimetilpicolinamida	Producto intermedio 105, Mesilato 4	A 1
364		5-chloro-2-(difluorometil)-N-(((1r,4r)-4-(((3-(2,3-dimetilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 145, Mesilato 4	A 1
365		5-chloro-2-(difluorometil)-N-(((1r,4r)-4-(((3-(6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
366		5-chloro-N-(((1r,4r)-4-(((3-(2-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 117, Mesilato 4	A 1
367		5-chloro-N-(((1r,4r)-4-(((1-(2-clorofenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 164, Mesilato 4	A 1
368		5-chloro-N-(((1r,4r)-4-(((3-(2-cianopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida	 Producto intermedio 165	U
369		5-chloro-N-(((1r,4r)-4-(((3-(3-cianopirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	

{Tabla 2-42}

370		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 166, Mesilato 1	A1
371		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(isoquinolin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 167, Mesilato 1	A1
372		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1S,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 135, Mesilato 4	A1
373		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-cianopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 137, Mesilato 4	A1
374		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-indazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 158, Mesilato 4	A1
375		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cianopiridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 138, Mesilato 4	A1
376		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 14, Mesilato 4	A1
377		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metilpyridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 30, Mesilato 4	A1
378		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((1-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 120, Mesilato 4	A1

{Tabla 2-43}

379		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1R,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((R)-tetrahydrofuran-3-il)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 136, Mesilato 4	A1
380		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 146, Mesilato 4	A1
381		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 26, Mesilato 4	A1
382		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 37, Mesilato 4	A1
383		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-morfolinopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 28, Mesilato 4	A1
384		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(hidroximetil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 168, Mesilato 4	A1
385		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-hidroxietil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
386		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((1'-metil-2-oxo-1'H-[1,5'-bibenzo[d]imidazol]-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 108, Mesilato 4	A1
387		N-((1r,4r)-4-((3-(benzo[d]tiazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 106, Mesilato 4	A1

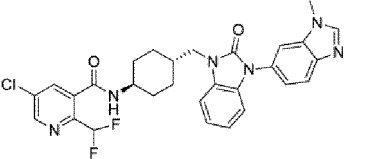
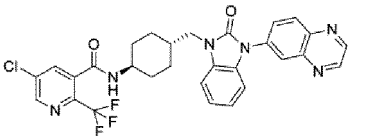
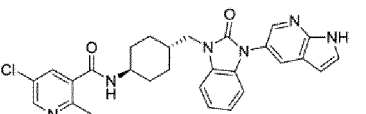
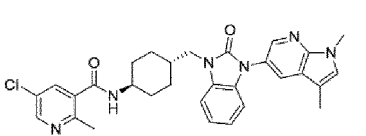
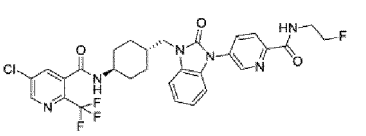
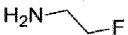
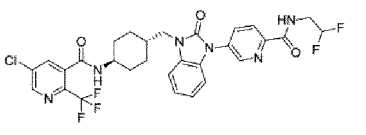
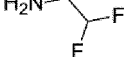
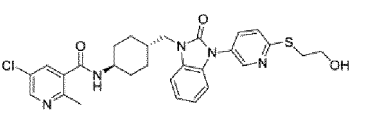
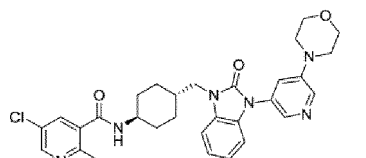
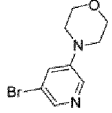
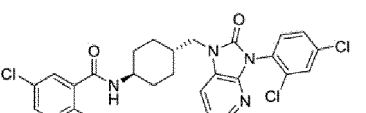
{Tabla 2-44}

388		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 99, Mesilato 4	A1
389		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(p-tolil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 169, Mesilato 4	A1
390		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 126, Mesilato 4	A1
391		5-chloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(metilamino)pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 134, Mesilato 4	A1
392		5-chloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 155, Mesilato 4	A1
393		N-((1r,4r)-4-((3-(1,8-naftiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 170, Mesilato 4	A1
394		5-chloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinazolin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 171, Mesilato 4	A1
395		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 172, Mesilato 1	A1
396		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(isoquinolin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 173, Mesilato 1	A1

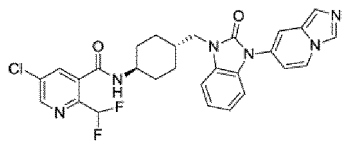
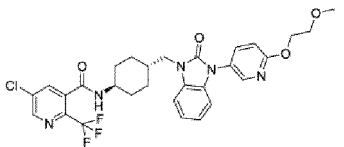
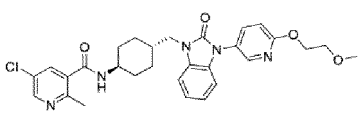
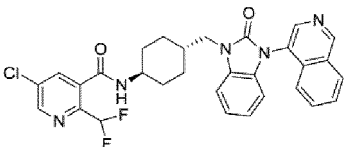
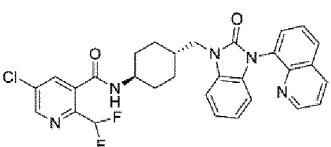
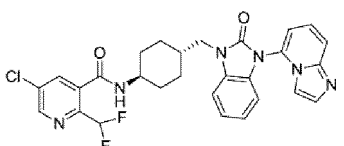
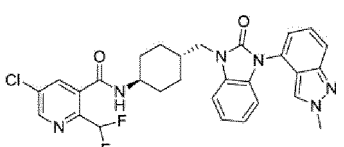
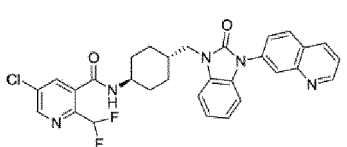
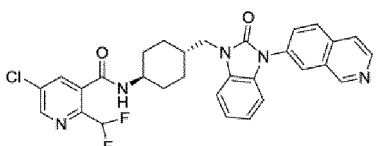
{Tabla 2-45}

397		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(isoquinolin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 167, Mesilato 4	A1
398		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(isoquinolin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 167, Mesilato 3	A1
399		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 174, Mesilato 4	A1
400		N-((1r,4r)-4-((3-(4-acetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 175, Mesilato 4	A1
401		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 176, Mesilato 1	A1
402		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-etoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 177, Mesilato 1	A1
403		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida	Producto intermedio 178, NH ₃	Q
404		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,1-dimetil-1H-indol-2-carboxamida	Producto intermedio 178, MeNH ₂	Q
405		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N,1-trimetil-1H-indol-2-carboxamida	Producto intermedio 178, Me ₂ NH	Q

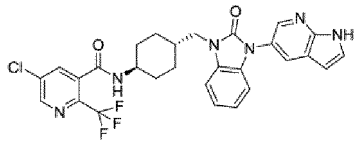
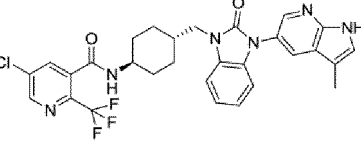
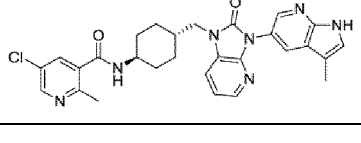
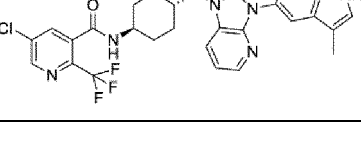
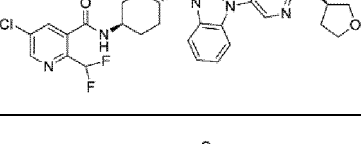
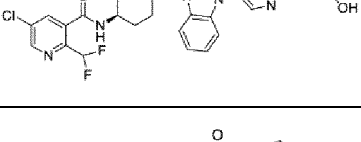
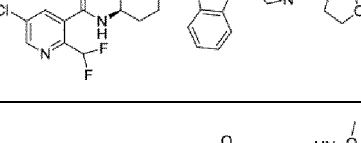
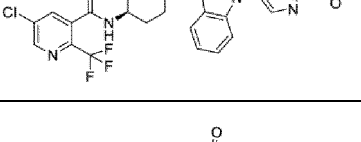
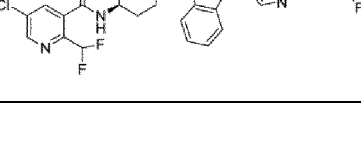
{Tabla 2-46}

406		5-cloro-2-((difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3'-metil-2-oxo-3'H-[1,5'-bibenzo[d]imidazol]-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 109, Mesilato 4	A1
407		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinoxalin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 179, Mesilato 3	A1
408		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos Método V	
409		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1,3-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 213, Mesilato 1	A1
410		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-fluoroetil)picolinamida	Producto intermedio 180, 	Q
411		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2,2-difluoroetil)picolinamida	Producto intermedio 180, 	Q
412		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-hidroxietil)tio)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
413		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-morfolinopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
414		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,4-diclorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 181, Mesilato 1	A1

{Tabla 2-47}

415		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(imidazo[1,5-a]piridin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 182, Mesilato 4	A1
416		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 183, Mesilato 3	A1
417		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 183, Mesilato 1	A1
418		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(isoquinolin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 150, Mesilato 4	A1
419		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-8-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 149, Mesilato 4	A1
420		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 160, Mesilato 4	A1
421		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metil-2H-indazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 184, Mesilato 4	A1
422		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 172, Mesilato 4	A1
423		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(isoquinolin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 173, Mesilato 4	A1

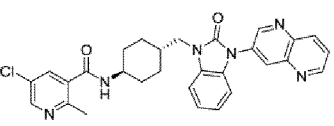
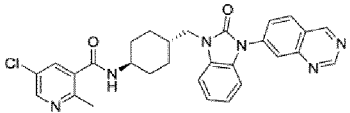
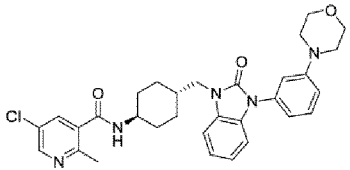
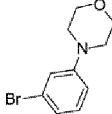
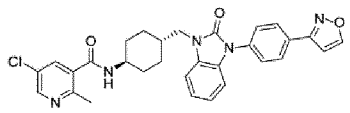
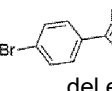
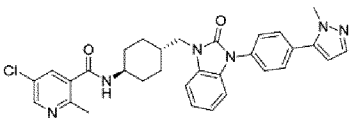
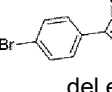
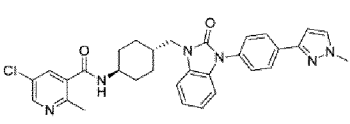
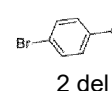
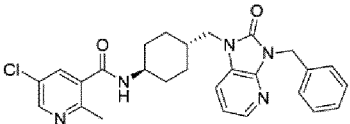
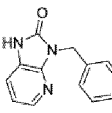
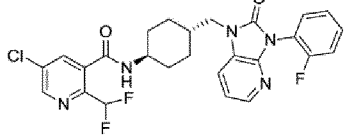
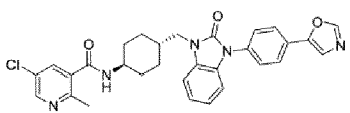
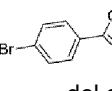
{Tabla 2-48}

424		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 185, Mesilato 3	V
425		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 186, Mesilato 3	V
426		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 187, Mesilato 1	V
427		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 187 Mesilato 3	V
428		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1R,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 188, Mesilato 4	A1
429		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 189, Mesilato 4	A1
430		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1S,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 190, Mesilato 4	A1
431		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metoxipicolinamida	Producto intermedio 180, $\text{H}_2\text{N}-\text{O}$	Q
432		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 191, $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{F}$	W

{Tabla 2-49}

433		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1R,4R)-4-((3-(6-(2-morfolinoetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 191, 	W
434		N-((1R,4R)-4-((3-(6-(2-amino-2-oxoetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 191, 	W
435		5-cloro-2-metil-N-((1R,4R)-4-((3-(4-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 192, 	J
436		5-cloro-2-metil-N-((1R,4R)-4-((2-oxo-3-(6-(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 193, Mesilato 1	A1
437		5-cloro-N-((1R,4R)-4-((3-(6-(2,2-difluoroetil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 194, Mesilato 1	A1
438		5-cloro-N-((1R,4R)-4-((3-(6-((R)-2-hidroxipropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
439		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1R,4R)-4-((3-(6-((R)-2-hidroxipropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
440		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1S,4R)-4-((3-(6-((S)-2-hidroxipropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
441		5-cloro-2-metil-N-((1R,4R)-4-((3-(6-(((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	

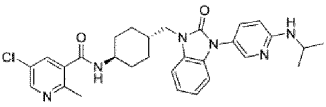
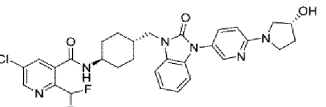
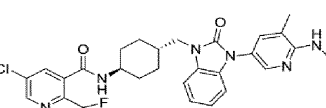
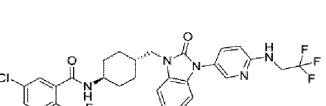
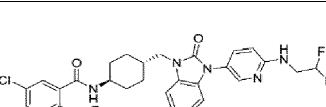
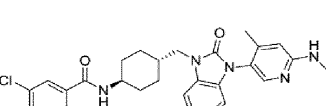
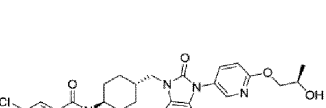
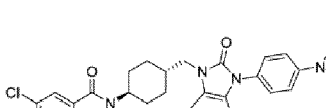
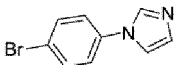
{Tabla 2-50}

442		N-((1r,4r)-4-((3-(1,5-naftiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 195, Mesilato 1	A1
443		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinazolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 196, Mesilato 1	A1
444		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-morfolinofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
445		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(isoxazol-3-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
446		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzol-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
447		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
448		N-((1r,4r)-4-((3-bencil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	 Mesilato 1	A1
449		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 197, Mesilato 4	A1
450		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(oxazol-5-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R

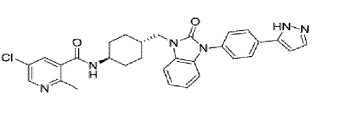
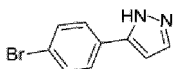
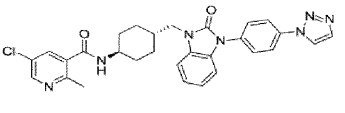
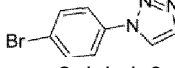
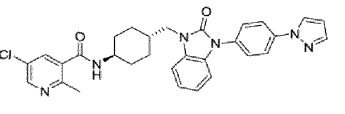
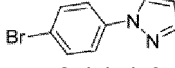
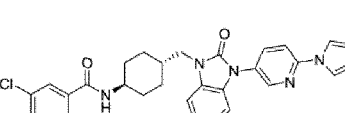
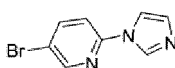
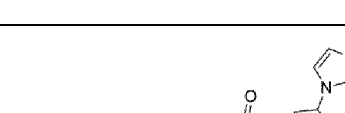
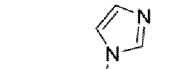
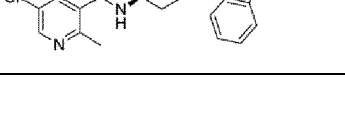
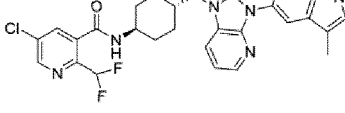
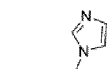
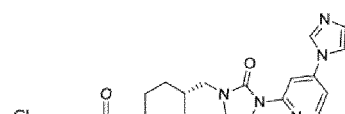
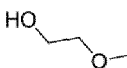
{Tabla 2-51}

451		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(oxazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
452		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloro-4-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 198, Mesilato 4	A1
453		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 199, Mesilato 4	A1
454		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloro-5-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 200, Mesilato 4	A1
455		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 185, Mesilato 4	V
456		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 186, Mesilato 4	V
457		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 201, Mesilato 4	V
458		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-fenoxietil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 202, Mesilato 4	A1
459		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,4-diclorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 181, Mesilato 4	A1

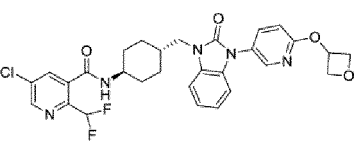
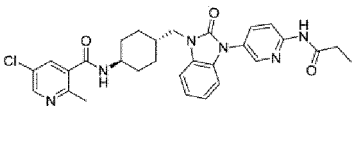
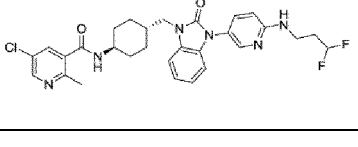
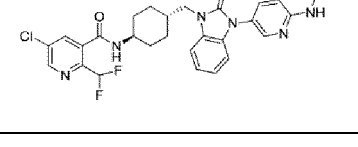
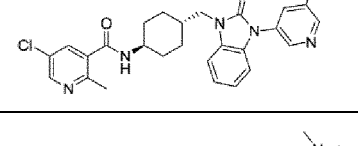
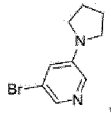
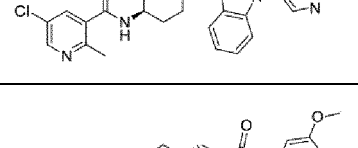
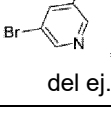
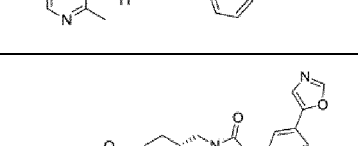
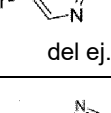
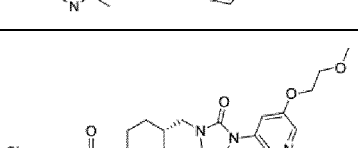
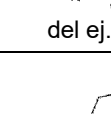
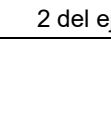
{Tabla 2-52}

460		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(isopropilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 203, Mesilato 1	A1
461		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1R,4r)-4-((3-(6-(R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 50, Mesilato 4	A1
462		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 69, Mesilato 4	A1
463		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 193, Mesilato 4	A1
464		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2,2-difluoroetil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 194, Mesilato 4	A1
465		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 204, H ₂ N	J
466		5-cloro-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-hidroxipropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
467		5-cloro-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-hidroxipropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
468		N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R

{Tabla 2-53}

469		N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
470		N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
471		N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
472		N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
473		N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
474		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 187, Mesilato 4	V
475		N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida	 Producto intermedio 165	X
476		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-morfolinopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Producto intermedio 165	R
477		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Producto intermedio 191	N

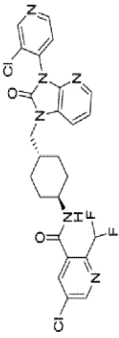
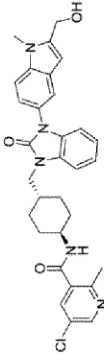
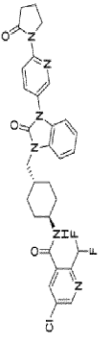
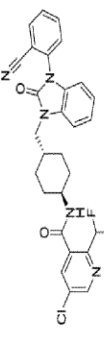
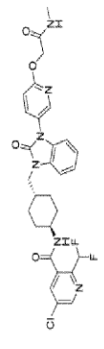
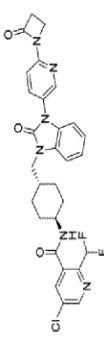
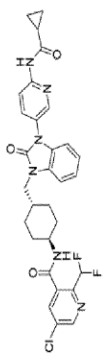
{Tabla 2-54}

478		5-cloro-2-((difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(oxetan-3-iloxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Producto intermedio 191	N
479		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-propionamidopiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
480		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((3,3-difluoropropil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 205, Mesilato 1	A1
481		5-cloro-2-((difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(oxetan-3-ilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 78, Mesilato 4	A1
482		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 , Etapa 2 del ej. 9	R
483		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 , Etapa 2 del ej. 9	R
484		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 , Etapa 2 del ej. 9	R
485		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(oxazol-5-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 , Etapa 2 del ej. 9	R
486		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 , Etapa 2 del ej. 9	R

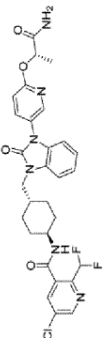
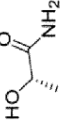
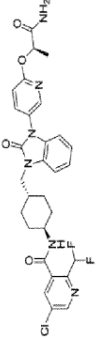
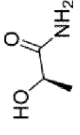
{Tabla 2-55}

487		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
488		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(oxazol-5-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida		R
489		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(oxazol-5-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida		X
490		5-(3-(((1r,4r)-4-(2-cloro-5-(trifluorometil)benzamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzol[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 121, 	Q
491		N-metil-5-(3-(((1r,4r)-4-(2-metil-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida	Producto intermedio 121, 	Q
492		N-metil-5-(3-(((1r,4r)-4-(5-metil-2-(trifluorometil)benzamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida	Producto intermedio 121, 	Q
493		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(etilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 191, 	J
494		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1,3-dimetil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 213, Mesilato 4	A 1
495		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinoxalin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 179, Mesilato 4	A 1

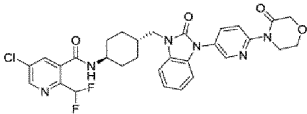
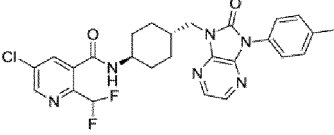
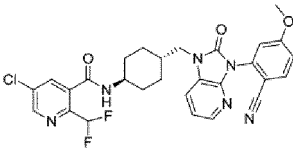
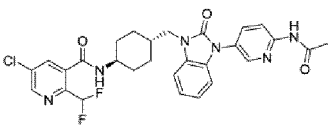
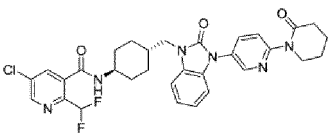
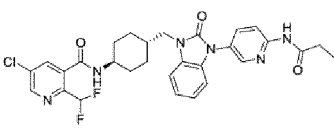
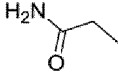
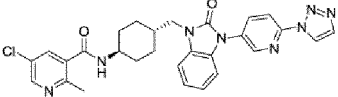
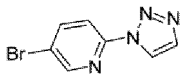
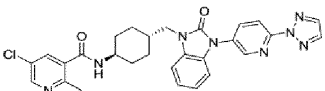
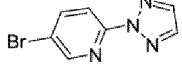
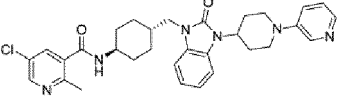
{Tabla 2-56}

496		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cloropiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 206, Mesilato 4	A1
497		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(hidroximetil)-1-metil-1H-indol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 178	D
498		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 207, 	Y
499		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cianofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida	 , Producto intermedio 165	U
500		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(metilamino)-2-oxoetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	Y
501		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxoazetidin-1-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 207, 	
502		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(ciclopropanocarbóxamido)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 207, 	Y

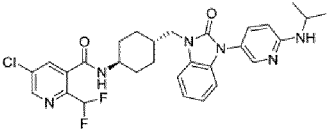
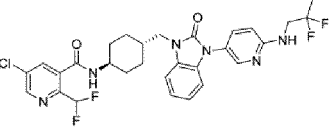
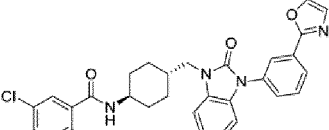
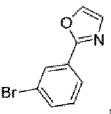
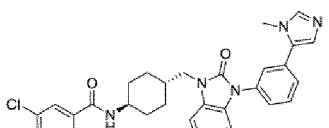
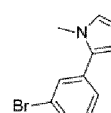
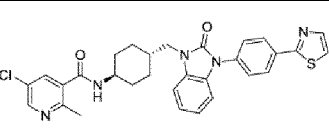
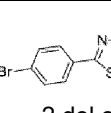
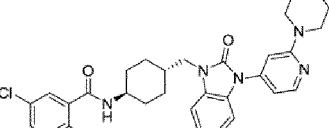
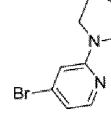
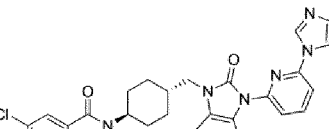
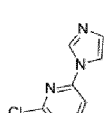
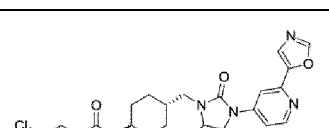
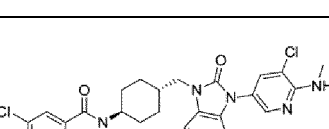
(continuación)

503		N-((1S,4r)-4-((3-(6-(((S)-1-amino-1-oxopropan-2-yl)oxi)pyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida		W
504		N-((1R,4r)-4-((3-(6-(((R)-1-amino-1-oxopropan-2-yl)oxi)pyridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida		W

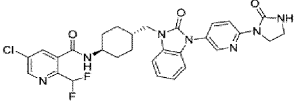
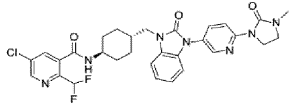
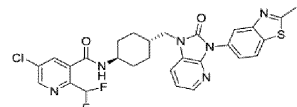
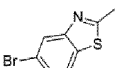
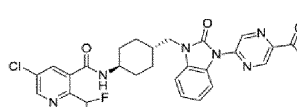
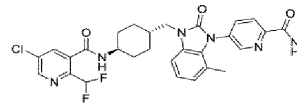
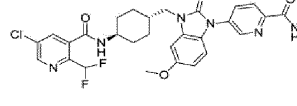
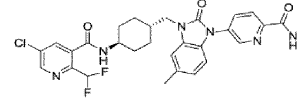
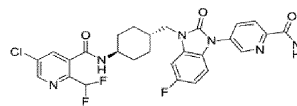
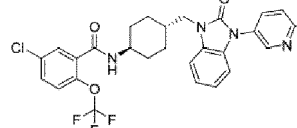
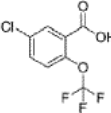
{Tabla 2-57}

505		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(3-oxomorfolino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 207, 	Y
506		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(p-tolil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 70, Mesilato 4	A1
507		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 208, Mesilato 4	A1
508		N-((1r,4r)-4-((3-(6-acetamidopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 207, 	Y
509		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 207, 	Y
510		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-propionamidopiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 207, 	Y
511		N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
512		N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
513		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1-(piridiri-3-il)piperidin-4-y)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 209, Mesilato 1	A1

{Tabla 2-58}

514		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(isopropilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 203, Mesilato 4	A1
515		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2,2-difluoropropil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 210, Mesilato 4	A1
516		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(oxazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 , Etapa 2 del ej. 9	R
517		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 , Etapa 2 del ej. 9	R
518		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(4-(tiazol-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 , Etapa 2 del ej. 9	R
519		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-morfolinopiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 , Etapa 2 del ej. 9	R
520		N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	 , Etapa 2 del ej. 9	X
521		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(oxazol-5-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 211, Etapa 2 del ej. 9	R
522		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-cloro-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 212, Mesilato 1	A1

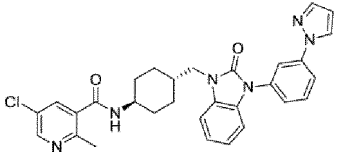
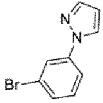
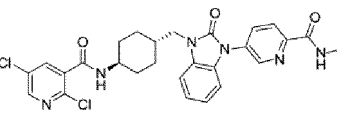
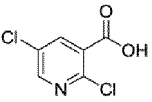
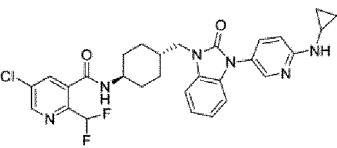
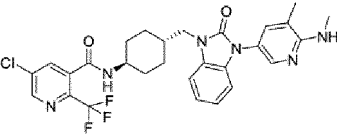
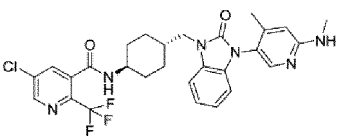
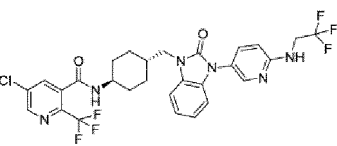
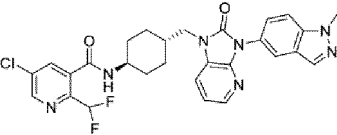
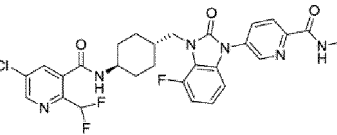
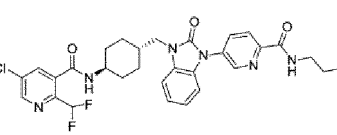
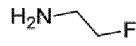
{Tabla 2-59}

523		5-cloro-2-(difluorometil)-N-(((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 207, 	Y
524		5-cloro-2-(difluorometil)-N-(((1r,4r)-4-((3-(6-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 207, 	Y
525		5-cloro-2-(difluorometil)-N-(((1r,4r)-4-((3-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Producto intermedio 214	R
526		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpirazin-2-carboxamida	Producto intermedio 215, Mesilato 4	A1
527		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 101, Mesilato 4	A1
528		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 103, Mesilato 4	A1
529		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 114, Mesilato 4	A1
530		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 115, Mesilato 4	A1
531		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(trifluorometoxi)benzamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 121, 	Q

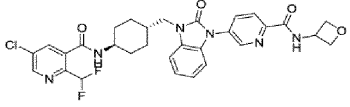
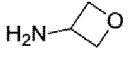
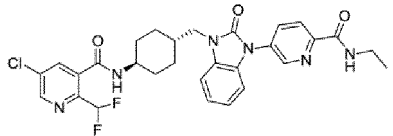
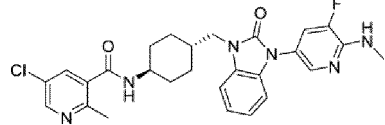
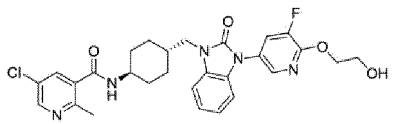
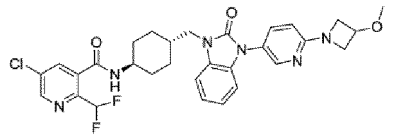
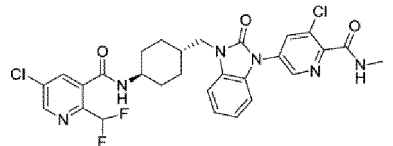
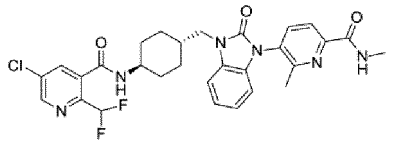
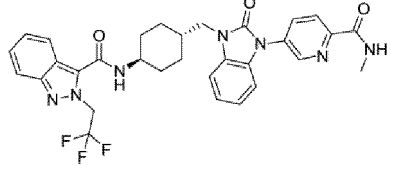
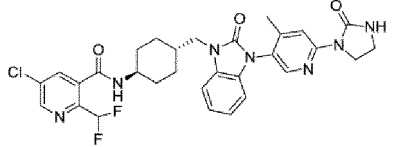
{Tabla 2-60}

532		N-metil-5-(3-(((1r,4r)-4-(2-metil-5-(trifluorometil)benzamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida	Producto intermedio 121, 	Q
533		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometoxi)benzamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 121, 	Q
534		5-(3-(((1r,4r)-4-(2-amino-5-cloronicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 121, 	Q
535		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-bromo-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 121, 	Q
536		N-((1r,4r)-4-((3-(2-(2H-9,2,3-triazol-2-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	 , Etapa 2 del ej. 9	R
537		N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	 , Etapa 2 del ej. 9	R
538		N-((1r,4r)-4-((3-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	 , Etapa 2 del ej. 9	R
539		N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-imidazol-1-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	 , Etapa 2 del ej. 9	R
540		N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	 , Etapa 2 del ej. 9	R

{Tabla 2-61}

541		N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-pirazol-1-yl)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
542		5-(3-(((1r,4r)-4-(2,5-dicloronicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 121, 	Q
543		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(ciclopropilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 216, Mesilato 4	A1
544		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 69, Mesilato 3	A1
545		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 217, Mesilato 3	A1
546		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 193, Mesilato 3	A1
547		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 218, Mesilato 4	A1
548		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-4-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 219, Mesilato 4	A1
549		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-fluoroetil)picolinamida	Producto intermedio 220, 	Q

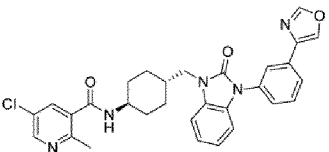
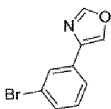
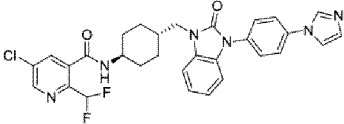
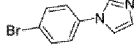
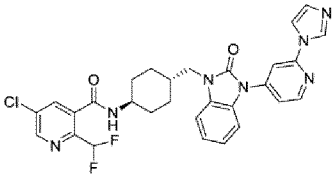
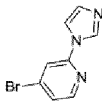
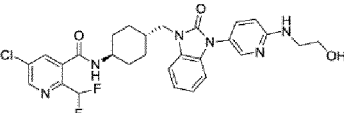
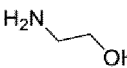
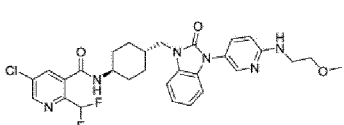
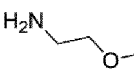
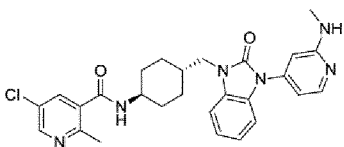
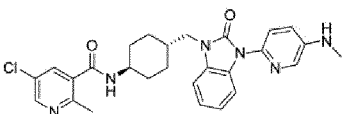
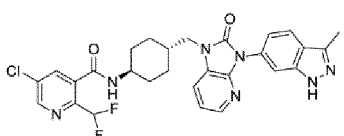
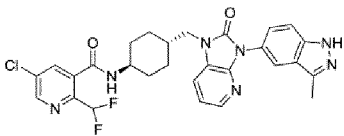
{Tabla 2-62}

550		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(oxetan-3-il)picolinamida	Producto intermedio 220, 	Q
551		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-etilpicolinamida	Producto intermedio 220, 	Q
552		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
553		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-fluoro-6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
554		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-metoxiazetidín-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 75, Mesilato 4	A1
555		3-cloro-5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 221, Mesilato 4	A1
556		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,6-dimetilpicolinamida	Producto intermedio 222, Mesilato 4	A1
557		N-((1r,4r)-4-((3-(6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-3-carboxamida	Producto intermedio 121, Producto intermedio 223	Q
558		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metil-6-(2-oxoimidazolidín-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 224, 	Y

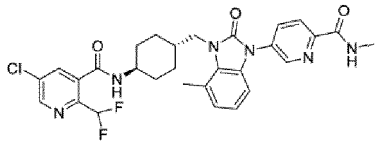
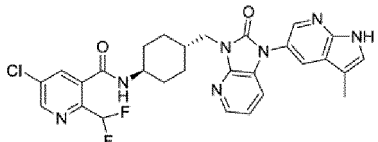
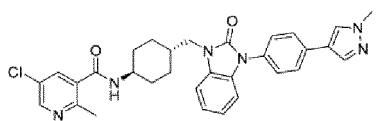
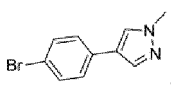
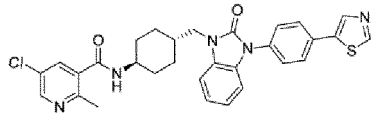
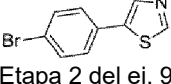
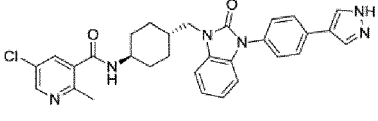
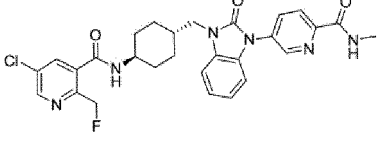
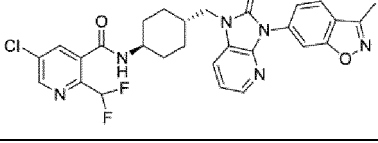
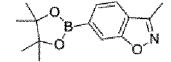
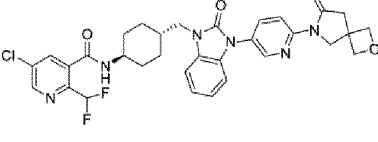
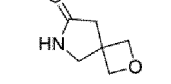
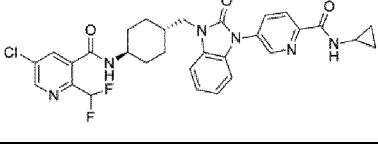
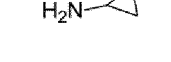
{Tabla 2-63}

559		N-((1r,4r)-4-((3-(6-acetamido-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 224, 	Y
560		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metil-6-propionamidopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 224, 	Y
561		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metil-6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 224, 	Y
562		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 102, Mesilato 4	A 1
563		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(2-hidroxietoxi)pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
564		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxietoxi)piridazin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
565		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(ciclopropilamino)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 121, 	Q
566		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-morfolinofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Producto intermedio 165	R
567		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Producto intermedio 165	R

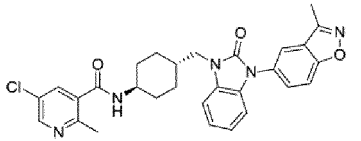
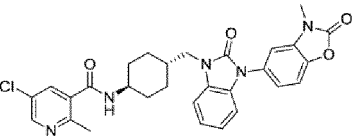
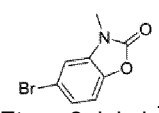
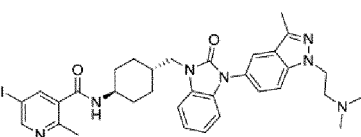
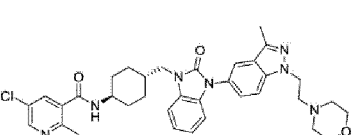
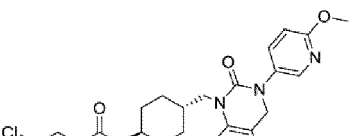
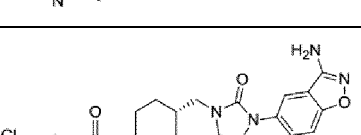
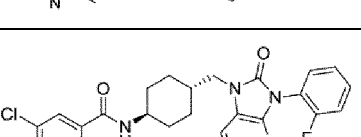
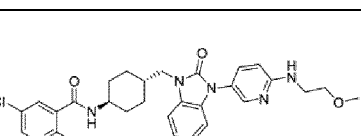
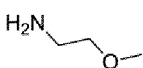
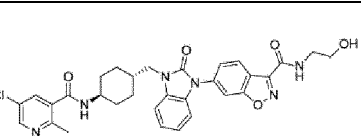
{Tabla 2-64}

568		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-oxazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
569		N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida	 Producto intermedio 165	R
570		N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida	 Producto intermedio 165	R
571		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-hidroxi)etil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 191, 	L
572		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-metoxi)etil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 191, 	L
573		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(metilamino)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
574		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(metilamino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
575		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
576		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 111, Mesilato 4	S

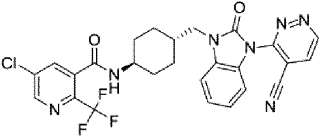
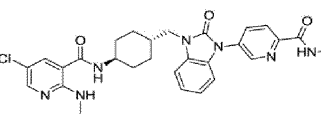
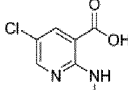
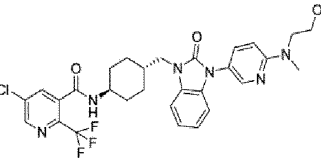
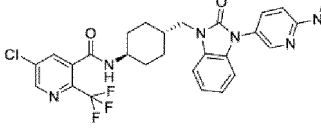
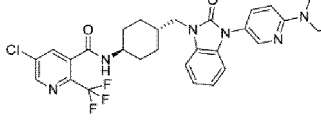
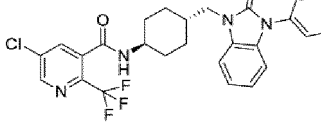
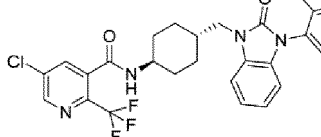
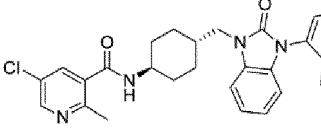
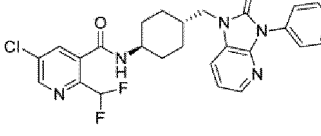
{Tabla 2-65}

577		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 228, Mesilato 4	A1
578		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((1-(3-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 229, Mesilato 4	V
579		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
580		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(4-(tiazol-5-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
581		N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
582		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(fluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 121, Producto intermedio 231	Q
583		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metilbenzo[d]isoxazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 214, 	T
584		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(7-oxo-2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 207, 	Y
585		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-ciclopropilpicolinamida	Producto intermedio 220, 	Q

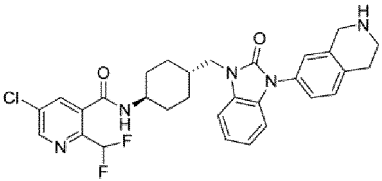
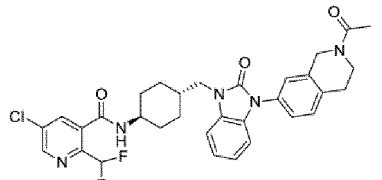
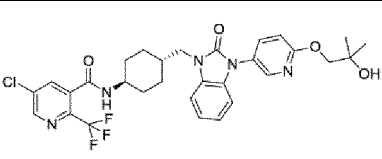
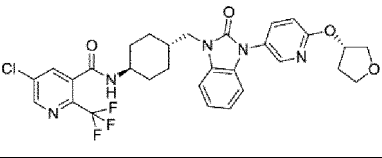
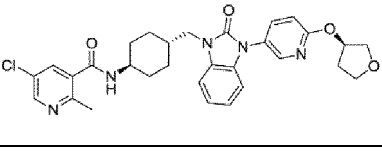
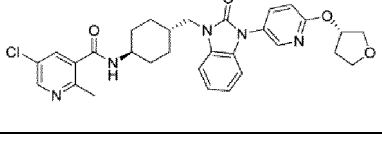
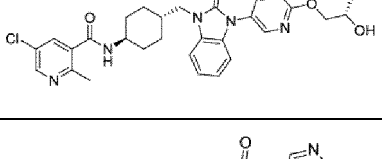
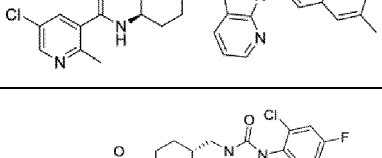
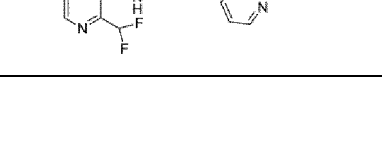
{Tabla 2-66}

586		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 232, Mesilato 1	A1
587		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
588		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)methyl)cyclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
589		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1-(2-morfolinoetil)-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)methyl)cyclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
590		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)methyl)cyclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 233, Mesilato 1	A1
591		N-((1r,4r)-4-((3-(3-aminobenzo[d]isoxazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)methyl)cyclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
592		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)methyl)cyclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 197, Mesilato 1	A1
593		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-metoxietil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)methyl)cyclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 54, 	L
594		6-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)methyl)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-hidroxiethyl)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	

{Tabla 2-67}

595		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-cianopiridazin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
596		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(metilamino)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 121, 	Q
597		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-hidroxietyl)(metil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 37, Mesilato 3	A1
598		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-morfolinopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 28, Mesilato 3	A1
599		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 29, Mesilato 3	A1
600		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 144, Mesilato 3	A1
601		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-dimetilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 145, Mesilato 3	A1
602		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metil-2H-indazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 184, Mesilato 1	A1
603		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 234, Mesilato 4	A1

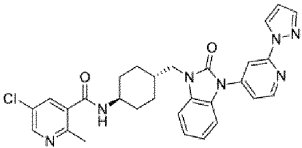
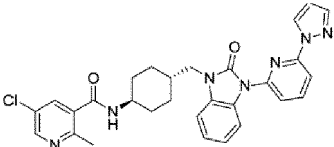
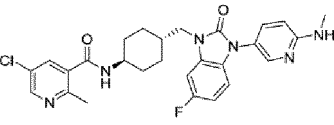
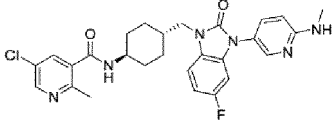
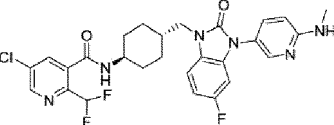
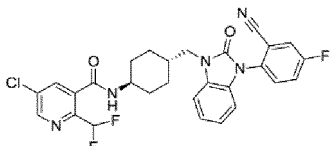
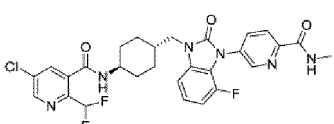
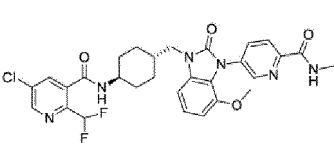
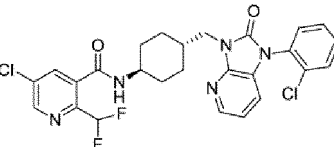
{Tabla 2-68}

604		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
605		N-((1r,4r)-4-((3-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
606		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 189, Mesilato 3	A1
607		5-cloro-N-((1S,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 190, Mesilato 3	A1
608		5-cloro-2-metil-N-((1R,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 188, Mesilato 1	A1
609		5-cloro-2-metil-N-((1S,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 190, Mesilato 1	A1
610		5-cloro-N-((1S,4r)-4-((3-(6-(((S)-2-hidroxipropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
611		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilquinolin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 236, Mesilato 1	A1
612		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 237, Mesilato 4	A1

{Tabla 2-69}

613		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cloro-4-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 238, Mesilato 4	A1
614		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2,2-difluoropropil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 210, Mesilato 1	A1
615		5-cloro-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 50, Mesilato 3	A1
616		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloro-4-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 198, Mesilato 3	A1
617		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 199, Mesilato 3	A1
618		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-metoxiacetamido)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
619		5-chloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 71, Mesilato 4	A1
620		5-chloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cianofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 239, Mesilato 4	A1
621		5-chloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxiacetamido)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 207,	Y

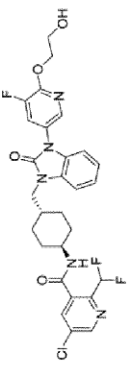
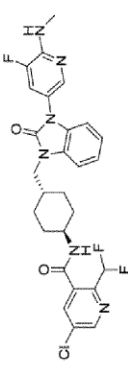
{Tabla 2-70}

622		N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1H-pirazol-1-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
623		N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
624		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 240, Mesilato 1	A1
625		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((5-fluoro-3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 241, Mesilato 1	A1
626		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((5-fluoro-3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 241, Mesilato 4	A1
627		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-4-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida	 Producto intermedio 165	U
628		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 118, Mesilato 4	A1
629		5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-7-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 242, Mesilato 4	A1
630		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-clorofenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 124, Mesilato 4	A1

{Tabla 2-71}

631		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 243, Mesilato 4	A1
632		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-cloro-5-fluorofenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 244, Mesilato 4	A1
633		N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	R
634		N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 214	
635		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(oxazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Etapa 2 del ej. 9	R
636		N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Etapa 2 del ej. 9	R
637		N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Etapa 2 del ej. 9	R

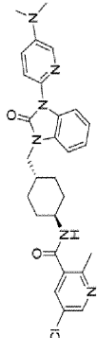
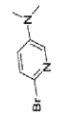
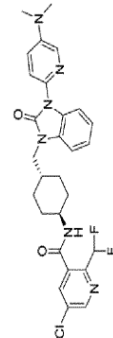
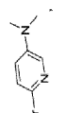
(continuación)

638		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-fluoro-6-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos
639		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos

{Tabla 2-72}

640		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxoimidazolidin-1-yl)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)métil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida		Y
641		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxopirrolidin-1-yl)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)métil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida		Y
642		N-((1r,4r)-4-((3-(6-acetamidopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)métil)ciclohexil)-5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamida		Y
643		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-propionamidopiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)métil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida		Y
644		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-metiltiureido)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)métil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida		Y
645		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)métil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida		R
646		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)métil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida		Véase la parte de síntesis de ejemplos

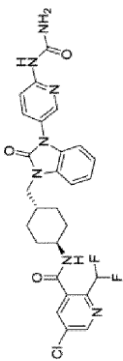
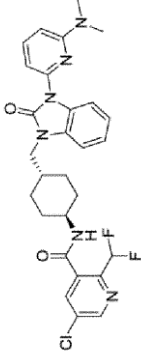
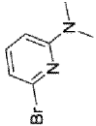
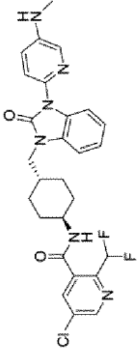
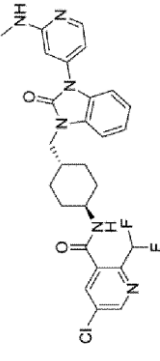
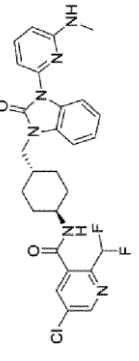
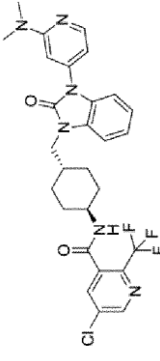
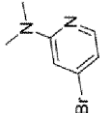
(continuación)

647		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(dimetilamino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R	
648		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(dimetilamino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida		 Producto intermedio 165	R

{Tabla 2-73}

649		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida		R
650		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 intermedio 165	R
651		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Etapla 2 del ej. 9	R
652		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Etapla 2 del ej. 9	R
653		N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metiluro	 Etapla 2 del ej. 9	R
654		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Etapla 2 del ej. 9	R
655		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Etapla 2 del ej. 9	X
656		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Etapla 2 del ej. 9	R
657		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 intermedio 165	R

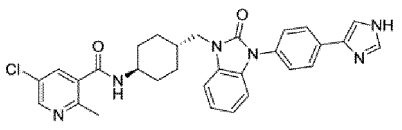
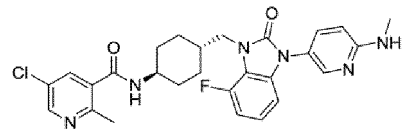
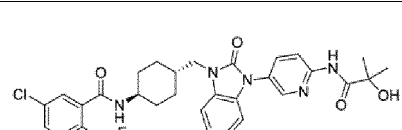
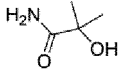
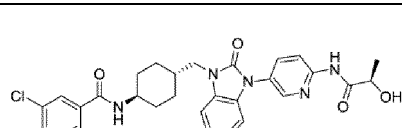
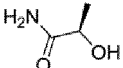
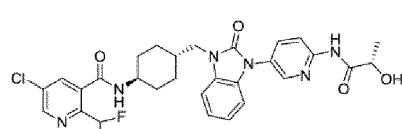
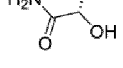
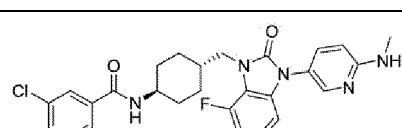
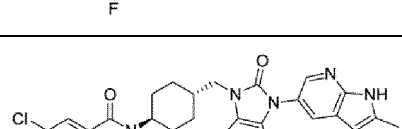
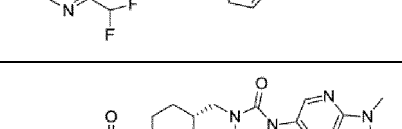
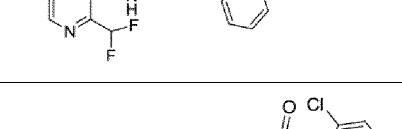
{Tabla 2-74}

658		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-ureidopiridin-3-yl)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
659		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(d)metilamino)piridin-2-yl)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)ciclohexil)nicotinamida		R  , Producto intermedio 165
660		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(metilamino)piridin-2-yl)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
661		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(metilamino)piridin-4-yl)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
662		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(metilamino)piridin-2-yl)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
663		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(dimetilamino)piridin-4-yl)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida		R  Producto intermedio 132

(continuación)

664		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-metoxietil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida		L
665		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(metilamino)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
666		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	

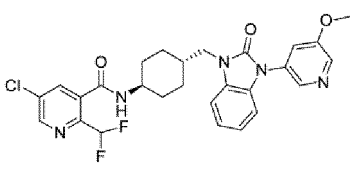
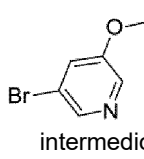
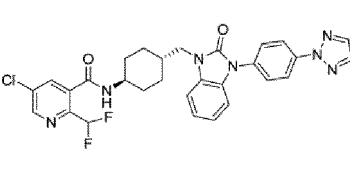
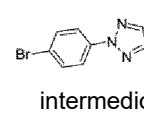
{Tabla 2-75}

667		N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-imidazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
668		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((7-fluoro-3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida	Producto intermedio 247, Mesilato 1	A1
669		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 207, 	Y
670		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-hidroxipropanamido)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 207, 	Y
671		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-hidroxipropanamido)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 207, 	Y
672		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((7-fluoro-3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 247, Mesilato 4	A1
673		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
674		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1,2-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
675		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 249, Mesilato 4	A1

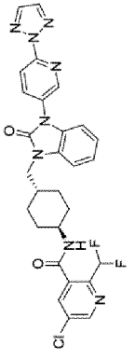
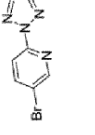
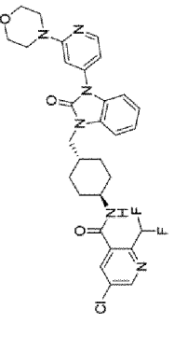
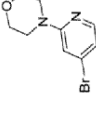
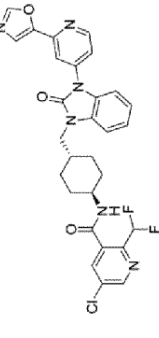
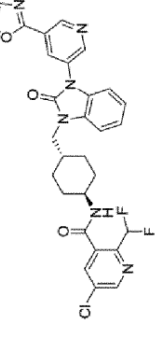
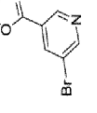
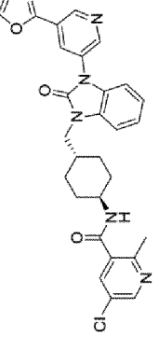
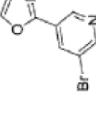
{Tabla 2-76}

676		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-cloro-5-fluorofenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 250, Mesilato 4	A1
677		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 251, Mesilato 4	A1
678		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Etapa 2 del ej. 9	R
679		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 , Etapa 2 del ej. 9	R
680		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 , Etapa 2 del ej. 9	X
681		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 , Producto intermedio 165	R
682		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 , Producto intermedio 165	R

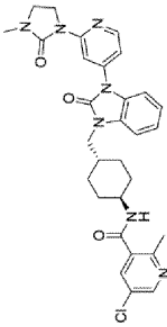
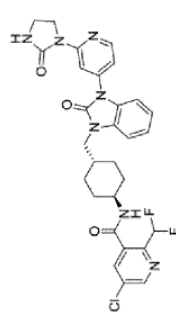
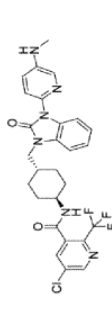
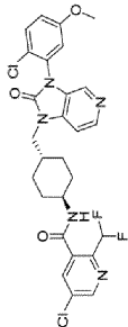
(continuación)

683		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r, 4r)-4-((3-(5-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 , Producto intermedio 165	R
684		N-((1r,4r)-4-((3-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida	 , Producto intermedio 165	R

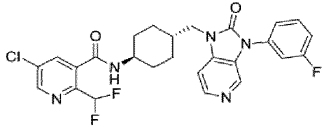
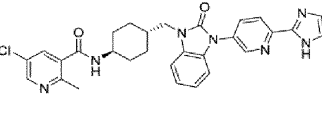
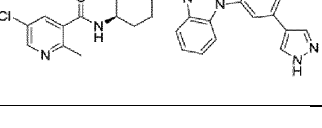
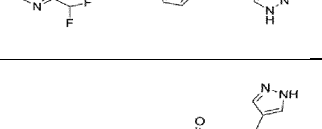
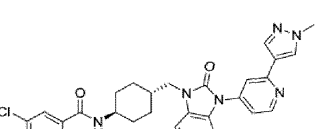
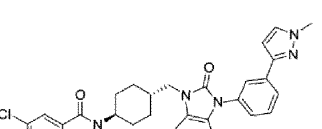
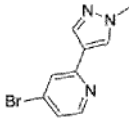
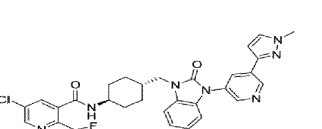
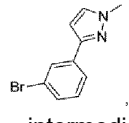
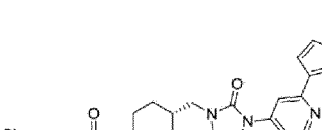
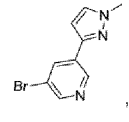
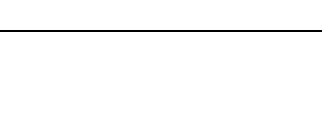
{Tabla 2-77}

685		N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida		R
686		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-morfolinopiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida		R
687		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(oxazol-5-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 211, Producto intermedio 165	R
688		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida		R
689		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida		R

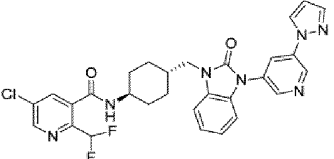
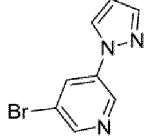
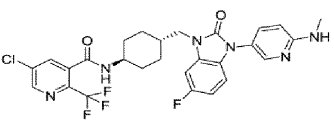
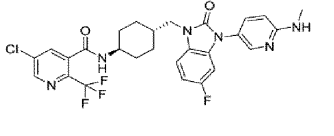
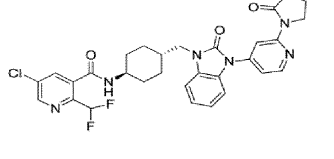
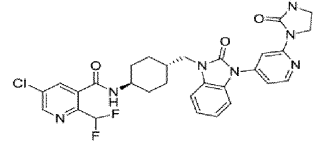
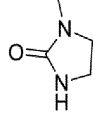
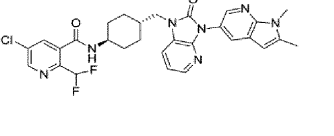
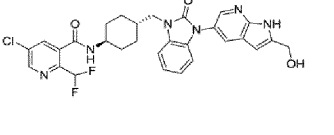
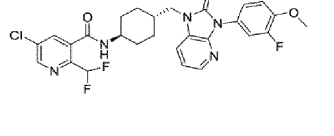
(continuación)

690		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-{3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il})piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 252, 	Y
691		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-{2-oxoimidazolidin-1-il})piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 252, 	Y
692		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(metilamino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	A1
693		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 253, Mesilato 4	

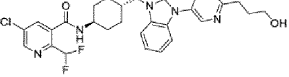
{Tabla 2-78}

694		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 254, Mesilato 4	A1
695		N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-imidazol-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
696		N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
697		N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
698		N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
699		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Producto intermedio 165	R
700		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Producto intermedio 165	R
701		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Producto intermedio 165	R
702		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 258, Producto intermedio 165	R

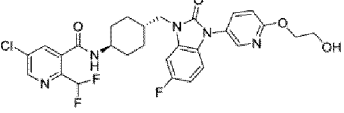
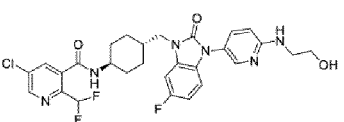
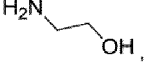
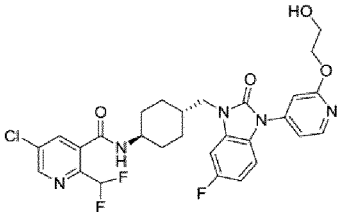
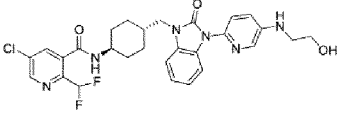
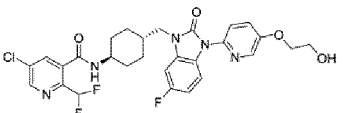
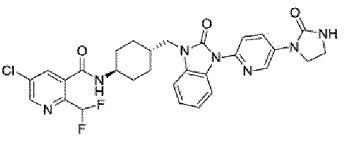
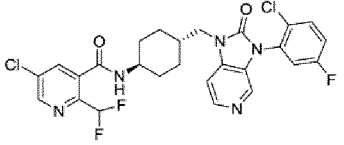
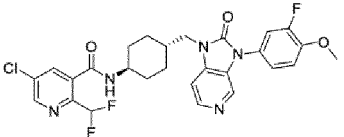
{Tabla 2-79}

703		N-((1r,4r)-4-((3-(5(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida	 Producto intermedio 195	R
704		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 240, Mesilato 3	A1
705		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((5-fluoro-3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 241, Mesilato 3	A1
706		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Producto intermedio 259,	Y
707		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Producto intermedio 259,	Y
708		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1,2-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
709		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(hidroximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
710		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 260, Mesilato 4	A1

(continuación)

711		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-hidroxiopropil)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos

{Tabla 2-80}

Ej.	Estructura	Nombre	Reactivos	Método
712		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
713		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(6-((2-hidroxietil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Producto intermedio 262	K
714		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(2-(2-hidroxietoxi)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
715		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-((2-hidroxietil)amino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
716		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(5-(2-hidroxietoxi)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
717		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(5-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Producto intermedio 265	R
718		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloro-5-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 266, Mesilato 4	A1
719		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 267, Mesilato 4	A1

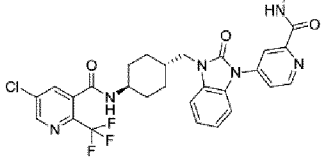
(continuación)

720		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 268, Mesilato 4	A1

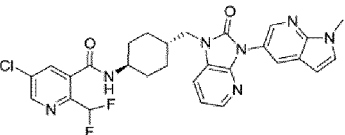
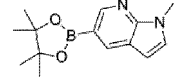
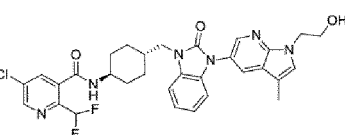
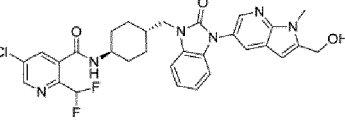
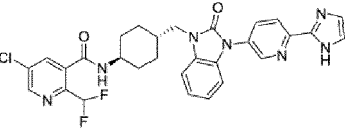
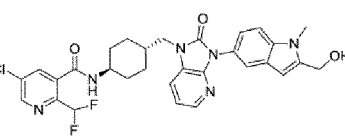
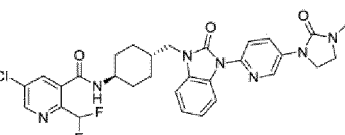
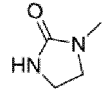
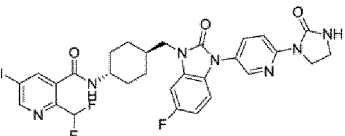
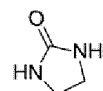
{Tabla 2-81}

721		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 269, Mesilato 4	A1
722		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 270, Mesilato 4	A1
723		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 271, Mesilato 4	A1
724		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 272, Mesilato 4	A1
725		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 273, Mesilato 4	A1
726		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 274, Mesilato 4	A1
727		4-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 275, Mesilato 4	A1
728		4-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 275, Mesilato 1	A1

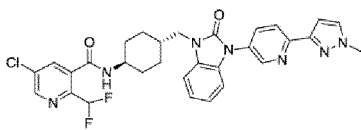
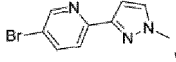
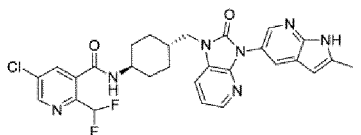
(continuación)

729		4-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida	Producto intermedio 275, Mesilato 3	A1

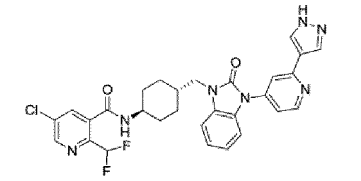
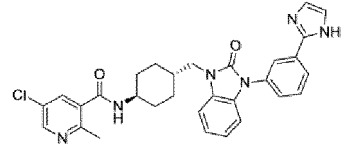
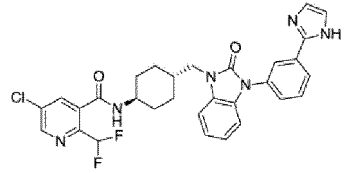
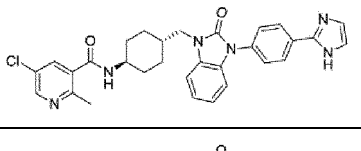
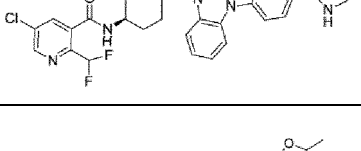
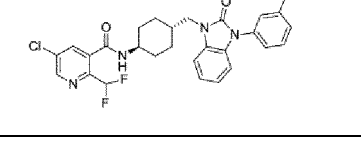
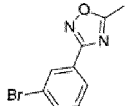
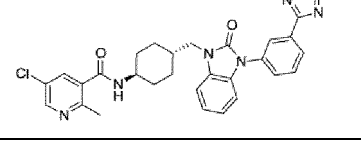
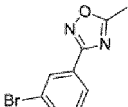
{Tabla 2-82}

730		5-cloro-2-(difluorometil)-N-(((1r,4r)-4-((3-(1-(2-hidroxi)etil)-3-metil-1H-pirrol-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Producto intermedio 214	T
731		5-cloro-2-(difluorometil)-N-(((1r,4r)-4-((3-(1-(2-hidroxi)etil)-3-metil-1H-pirrol-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
732		5-cloro-2-(difluorometil)-N-(((1r,4r)-4-((3-(2-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
733		N-(((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-imidazol-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
734		5-cloro-2-(difluorometil)-N-(((1r,4r)-4-((3-(2-(hidroximetil)-1-metil-1H-indol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
735		5-cloro-2-(difluorometil)-N-(((1r,4r)-4-((3-(5-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Producto intermedio 265	R
736		5-cloro-2-(difluorometil)-N-(((1r,4r)-4-((6-fluoro-2-oxo-3-(6-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Producto intermedio 262	U

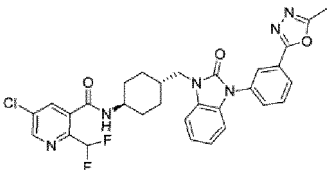
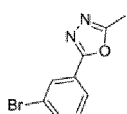
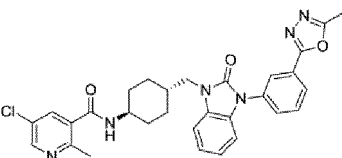
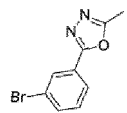
(continuación)

737		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r, 4r)-4-((3-(6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Producto intermedio 165	R
738		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r, 4r)-4-((3-(2-metil-1H-pirrol-2-il)piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	

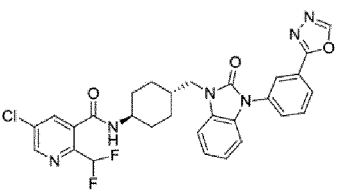
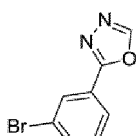
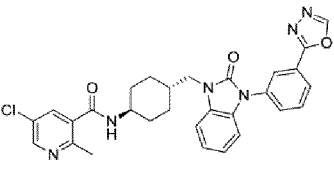
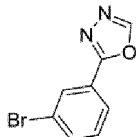
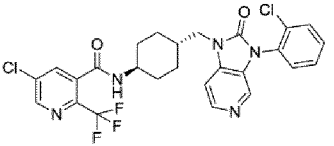
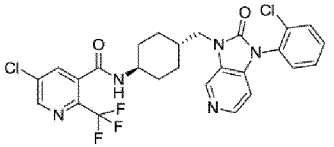
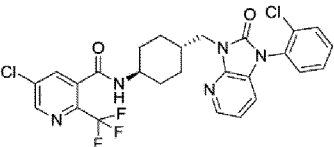
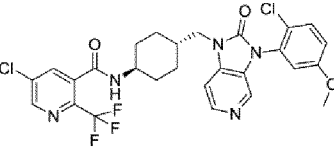
{Tabla 2-83}

739		N-((1r, 4r)-4-((3-(2-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 257, Producto intermedio 165	R
740		N-((1r, 4r)-4-((3-(3-(1H-imidazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
741		N-((1r, 4r)-4-((3-(3-(1H-imidazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
742		N-((1r, 4r)-4-((3-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
743		N-((1r, 4r)-4-((3-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
744		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r, 4r)-4-((3-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 165, 	R
745		5-chloro-2-metil-N-((1r, 4r)-4-((3-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Etapas 2 del ej. 9, 	R

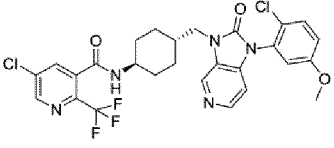
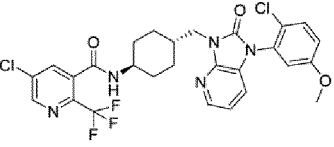
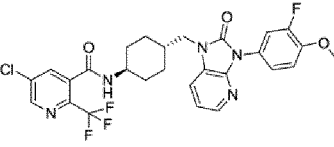
(continuación)

746		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 165, 	R
747		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Etapla 2 del ej. 9, 	R

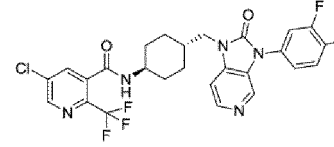
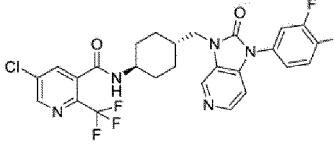
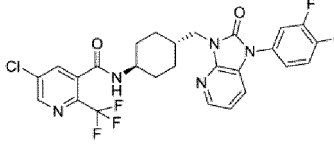
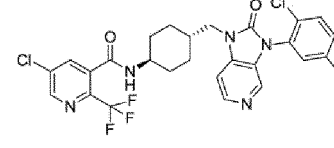
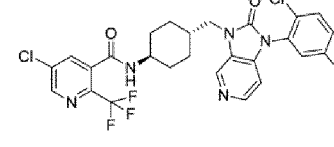
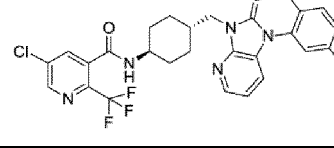
{Tabla 2-84}

748		N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 165, 	R
749		N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida	Etapla 2 del ej. 9, 	R
750		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 269, Mesilato 3	A1
751		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-clorofenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 164, Mesilato 3	A1
752		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-clorofenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 124, Mesilato 3	A1
753		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 253, Mesilato 3	A1

(continuación)

754		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 243, Mesilato 3	A1
755		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 249, Mesilato 3	A1
756		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 260, Mesilato 3	A1

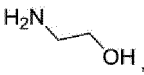
{Tabla 2-85}

757		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 267, Mesilato 3	A1
758		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 272, Mesilato 3	A1
759		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 270, Mesilato 3	A1
760		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloro-5-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 266, Mesilato 3	A1
761		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-cloro-5-fluorofenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 244, Mesilato 3	A1
762		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-cloro-5-fluorofenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 250, Mesilato 3	A1

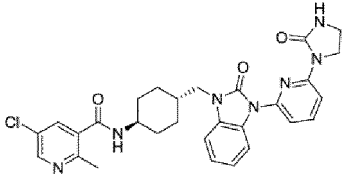
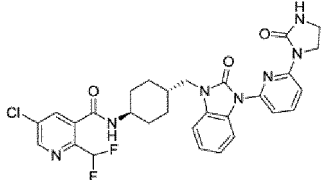
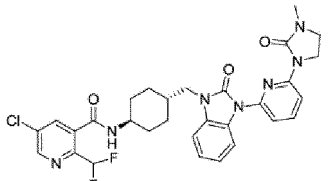
(continuación)

763		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 273, Mesilato 3	A1
764		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 271, Mesilato 3	A1
765		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 274, Mesilato 3	A1

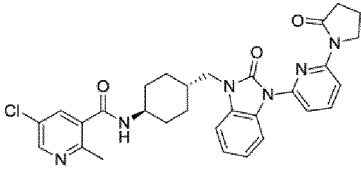
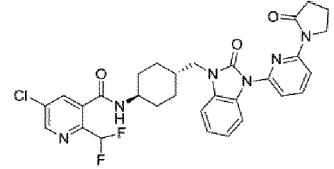
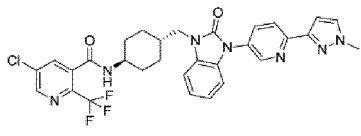
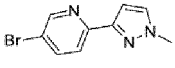
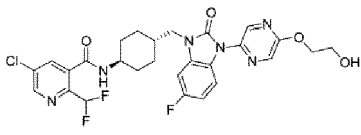
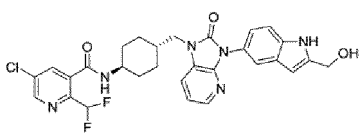
{Tabla 2-86}

766		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	Producto intermedio 268, Mesilato 3	A1
767		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Producto intermedio 265	R
768		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((1-(3-fluorofenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	Producto intermedio 276, Mesilato 4	A1
769		N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-imidazol-5-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
770		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-hidroxi-etil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	 Producto intermedio 246	K
771		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Producto intermedio 277	R

(continuación)

772		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxoimidazolidin-1-yl)piridin-2-yl)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Producto intermedio 278	R
773		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxoimidazolidin-1-yl)piridin-2-yl)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Producto intermedio 279	R
774		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-yl)piridin-2-yl)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Producto intermedio 279	R

{Tabla 2-87}

775		5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxopirrolidin-1-yl)piridin-2-yl)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Producto intermedio 278	R
776		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxopirrolidin-1-yl)piridin-2-yl)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)ciclohexil)nicotinamida	 Producto intermedio 279	R
777		5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-metil-1H-pirazol-3-yl)piridin-3-yl)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida	 Producto intermedio 132	R
778		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(5-(2-hidroxietoxi)pirazin-2-yl)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	
779		5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(hidroximetil)-1H-indol-5-yl)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-yl)metil)ciclohexil)nicotinamida	Véase la parte de síntesis de ejemplos	

{Tabla 3-1}

Ej.	m/z	Tr (min)
1	475	1,90
2	489,1	1,88
3	497,1	1,66
4	546,1	1,55
5	517	1,77
6	490	1,62
7	490	1,55
8	490,1	1,53
9	547,1	1,78
10	547,1	1,82
11	519	1,64
12	553	1,82
13	542	1,72
14	476,1	1,59
15	493	1,89
16	493	1,91
17	517	1,79
18	517	1,80
19	519,1	1,66
20	505	1,61
21	505	1,59
22	519,1	1,60
23	519,1	1,58
24	503	1,90
25	489	1,98
26	509	2,00
27	505,1	1,87
28	543	2,03
29	544	1,88
30	506,1	1,78
31	490,1	1,65
32	504,1	1,66
33	493,2	1,84
34	505,2	1,82
35	556,1	1,86

(continuación)

Ej.	m/z	Tr (min)
36	520,2	1,89
37	524,3	2,01
38	509,3	1,81
39	525,2	1,94
40	524,2	1,90
41	536,2	1,94
42	538,2	1,81
43	507,2	1,63
44	535,2	1,78
45	506,2	1,81
46	511,1	1,86
47	507,2	1,92
48	523,2	1,87
49	490,1	1,60
50	536,1	1,53
51	490,2	1,62
52	519,3	1,80
53	563,3	1,81
54	561,3	1,74
55	574,4	1,70
56	490,3	1,67
57	504,3	1,68
58	520,2	1,81
59	577,3	1,60
60	520,2	1,86
61	588,4	1,67
62	519,3	1,49
63	533,3	1,57
64	549,3	1,58
65	604,4	1,52
66	554,2	1,83

{Tabla 3-2}

Ej.	m/z	Tr (min)
67	520,3	1,68
68	575,4	1,62

(continuación)

Ej.	m/z	Tr (min)
69	537,3	1,50
70	502,3	1,78
71	554,2	1,85
72	504,3	1,77
73	562,3	1,63
74	591,3	1,50
75	605,4	1,70
76	605,4	1,70
77	633,4	1,59
78	589,3	1,57
79	603,3	1,57
80	561,3	1,54
81	561,3	1,53
82	502,3	1,77
83	504,3	1,77
84	558,4	1,77
85	557,4	1,45
86	516,3	1,85
87	560,4	1,70
88	479,2	1,55
89	552,3	1,99
90	582,3	1,77
91	505,2	1,61
92	519,2	1,71
93	535,3	1,46
94	563,3	1,63
95	575,3	1,64
96	575,3	1,60
97	542,3	1,86
98	533,2	1,55
99	591,3	1,55
100	526,3	1,76
101	531,3	1,74
102	605,4	1,70
103	605,4	1,70
104	506,2	1,52
105	545,3	1,82

(continuación)

Ej.	m/z	Tr (min)
106	561,3	1,62
107	561,3	1,62
108	581,3	1,80
109	575,3	1,71
110	575,3	1,71
111	559,3	1,72
112	546,2	2,00
113	532,1	1,85
114	534,2	1,62
115	506,2	1,61
116	520,2	1,82
117	562,3	1,52
118	536,2	1,76
119	504,2	1,73
120	520,2	1,94
121	508,2	1,67
122	508,2	1,68
123	508,2	1,68
124	508,2	1,73
125	545,2	1,86
126	589,2	1,87
127	519,1	1,71
128	516	1,50
129	519,1	1,75
130	574,1	1,57
131	515	1,59
132	520,1	1,82

{Tabla 3-3}

Ej.	m/z	Tr (min)
133	519,1	1,69
134	550,1	1,58
135	564,1	1,67
136	488,2	1,90
137	490,2	1,81

(continuación)

Ej.	m/z	Tr (min)
138	519,2	1,58
139	519,2	1,48
140	547,2	1,73
141	528,2	1,75
142	513,2	1,83
143	490,2	1,48
144	560,2	1,70
145	548,2	1,73
146	566,2	1,82
148	528,2	1,78
149	519,2	1,86
150	518,2	1,68
151	558,2	1,69
152	516,2	1,58
153	515,2	1,72
154	530,2	1,74
155	558,2	1,68
156	475,2	1,58
157	529,0	1,63
158	515,0	1,52
159	533,1	1,60
160	547,0	1,78
161	574,1	1,62
162	531,1	1,76
163	530,0	1,67
164	546,1	1,71
165	527,1	1,71
166	552,1	1,73
167	531,1	1,97
168	543,2	1,62
169	559,1	1,65
170	529,0	1,66
172	530,1	1,50
173	599,2	1,68
174	596,1	1,91
175	597,1	1,67
176	600,1	1,63

(continuación)

Ej.	m/z	Tr (min)
177	596,1	1,67
178	597,1	1,74
179	600,1	1,57
180	630,1	1,71
181	596,1	1,68
182	547,1	1,67
183	585,1	1,56
184	515,1	2,02
185	543,1	1,68
186	515,1	1,52
187	527,1	1,60
188	558,1	1,58
189	516,1	1,90
190	506,1	1,66
191	543,1	1,84
192	547,2	1,60
193	551,1	1,59
194	563,2	1,57
195	586,2	1,91
196	561,1	1,72
197	530,1	1,47
198	531,1	1,61
199	547,2	1,59
200	533,1	1,58

{Tabla 3-4}

Ej.	m/z	Tr (min)
201	553,1	1,69
202	543,1	1,63
203	542,1	1,50
204	578,1	1,90
205	529,2	1,69
206	529,2	1,57
207	529,2	1,56
208	563,2	2,00

(continuación)

Ej.	m/z	Tr (min)
209	543,2	1,59
210	549,2	1,85
211	594,0	1,85
212	530,1	1,45
213	543,1	1,81
214	556,1	1,60
215	547,2	1,66
216	568,2	1,58
217	568,2	1,80
218	572,2	1,64
219	500,1	1,74
220	511,2	1,86
221	515,2	1,89
222	549,1	1,79
223	505,2	2,00
224	547,2	1,52
225	547,3	1,67
226	551,2	1,61
227	550,1	1,83
228	560,2	1,93
229	617,3	1,82
230	573,2	1,61
231	530,2	1,80
232	530,1	1,66
233	520,1	1,79
234	510,1	1,66
235	551,2	1,60
236	507,2	1,55
237	526,2	1,88
238	516,2	1,75
239	501,2	1,64
240	587,3	1,72
241	514,2	1,80
242	514,2	1,78
243	559,2	1,64
244	573,2	1,75
245	587,3	1,78

(continuación)

Ej.	m/z	Tr (min)
246	530,2	1,76
247	514,2	1,85
248	501,2	1,60
249	501,2	1,59
250	544,2	1,79
251	550,3	1,75
252	570,3	1,90
253	560,2	1,49
254	544,2	1,55
255	530,2	1,65
256	510,1	1,77
257	544,2	1,92
258	563,3	1,57
259	530,2	1,78
260	583,2	1,79
261	546,2	1,63
262	510,2	1,69
263	531,2	1,55
264	516,2	1,72
265	544,2	1,81
266	515,3	1,95

{Tabla 3-5}

Ej.	m/z	Tr (min)
267	489,3	1,88
268	523,3	1,86
269	509,2	1,87
270	543,3	1,90
271	530,2	1,55
272	515,2	1,54
273	543,2	1,83
274	515,2	1,58
275	531,2	1,62
276	560,2	1,57
277	561,2	1,77
278	516,2	1,51

(continuación)

Ej.	m/z	Tr (min)
279	530,2	1,96
280	544,1	1,69
281	543,2	1,78
282	544,2	1,70
283	543,2	1,79
284	544,1	1,78
285	571,2	1,90
286	570,2	1,97
287	536,1	1,96
288	564,1	1,81
289	544,2	1,77
290	605,2	1,75
291	554,2	1,87
292	584,2	1,90
293	555,2	1,78
294	574,3	1,69
295	558,3	1,58
296	515,2	1,57
297	528,2	1,52
298	560,2	1,77
299	615,3	1,76
300	615,3	1,76
301	590,3	1,68
302	558,3	1,84
303	561,3	1,71
304	544,3	1,74
305	543,2	1,48
306	528,2	1,70
307	578,1	1,90
308	515,3	1,68
309	543,3	1,85
310	574,3	1,69
311	555,2	1,75
312	555,2	1,82
313	601,3	1,75
314	550,2	1,76
315	558,2	1,83

(continuación)

Ej.	m/z	Tr (min)
316	544,2	1,81
317	559,2	1,78
318	544,2	1,74
319	543,2	1,46
320	544,2	1,72
321	577,3	1,68
322	573,3	1,85
323	542,2	1,88
324	526,2	1,75
325	569,3	1,67
326	583,3	1,72
327	569,3	1,73
328	562,3	1,76
329	520,3	1,69
330	504,2	1,68
331	504,3	1,67
332	559,3	1,76

{Tabla 3-6}

Ej.	m/z	Tr (min)
333	573,3	1,94
334	564,2	1,83
335	563,3	1,61
336	504,2	1,69
337	526,2	1,78
338	526,2	1,74
339	561,3	1,65
340	572,3	1,63
341	572,3	1,74
342	569,3	1,72
343	526,2	1,69
344	526,2	1,76
345	526,2	1,71
346	526,2	1,83
347	529,3	1,79
348	591,3	1,91

(continuación)

Ej.	m/z	Tr (min)
349	583,2	1,72
350	515,2	1,56
351	580,2	1,89
352	580,2	1,95
353	580,2	1,90
354	580,2	1,87
355	545,2	1,70
356	531,1	1,59
357	604,2	1,71
358	527,2	1,61
359	527,2	1,69
360	581,2	1,76
361	563,2	1,69
362	563,2	1,66
363	583,2	1,69
364	540,2	1,75
365	572,2	1,62
366	546,0	1,75
367	546,0	1,67
368	537,1	1,72
369	538,1	1,77
370	526,2	1,74
371	526,2	1,74
372	597,2	1,70
373	537,1	1,69
374	565,2	1,86
375	537,1	1,76
376	540,2	1,76
377	526,1	1,74
378	552,2	1,82
379	597,2	1,70
380	541,1	1,70
381	555,1	1,89
382	585,2	1,66
383	597,2	1,83
384	541,1	1,68
385	596,3	1,66

(continuación)

Ej.	m/z	Tr (min)
386	565,2	1,66
387	569,1	1,69
388	542,2	1,75
389	526,2	1,85
390	599,2	1,66
391	542,2	1,71
392	562,2	1,83
393	563,1	1,61
394	563,1	1,71
395	526,1	1,78
396	526,2	1,74
397	562,1	1,83
398	580,2	1,88

{Tabla 3-7}

Ej.	m/z	Tr (min)
399	560,1	1,79
400	554,1	1,73
401	590,2	1,90
402	520,1	1,77
403	571,2	1,63
404	585,2	1,72
405	599,2	1,75
406	565,1	1,66
407	581,2	1,86
408	515,2	1,63
409	543,2	1,89
410	619,2	1,78
411	637,1	1,83
412	552,2	1,62
413	561,2	1,61
414	544,1	1,82
415	551,2	1,66
416	604,3	1,90
417	550,3	1,77
418	562,2	1,81

(continuación)

Ej.	m/z	Tr (min)
419	562,2	1,85
420	551,2	1,65
421	565,2	1,77
422	562,2	1,86
423	562,2	1,83
424	569,2	1,76
425	583,2	1,85
426	530,2	1,53
427	584,2	1,68
428	598,3	1,86
429	600,3	1,76
430	598,2	1,86
431	603,1	1,68
432	574,1	1,87
433	641,2	1,76
434	585,1	1,53
435	519,2	1,64
436	573,2	1,81
437	555,1	1,74
438	550,1	1,61
439	586,2	1,70
440	586,2	1,70
441	585,2	1,59
442	527,0	1,63
443	527,1	1,63
444	560,1	1,86
445	542,0	1,88
446	555,1	1,81
447	555,1	1,83
448	490,1	1,75
449	530,0	1,72
450	542,0	1,81
451	542,0	1,87
452	560,0	1,84
453	576,0	1,78
454	564,0	1,79
455	551,1	1,72

(continuación)

Ej.	m/z	Tr (min)
456	565,1	1,80
457	552,0	1,54
458	556,1	1,82
459	580,0	1,89
460	533,1	1,82
461	597,1	1,62
462	555,1	1,78
463	609,1	1,87
464	591,1	1,81

{Tabla 3-8}

Ej.	m/z	Tr (min)
465	555,1	1,73
466	604,1	1,75
467	604,1	1,75
468	541,1	1,65
469	541,1	1,69
470	542,1	1,68
471	541,1	1,86
472	542,1	1,60
473	542,1	1,63
474	566,1	1,62
475	578,1	1,78
476	597,1	1,70
477	586,1	1,85
478	584,1	1,81
479	547,1	1,66
480	569,1	1,76
481	583,1	1,64
482	545,1	1,86
483	519,1	1,70
484	506,0	1,66
485	543,1	1,60
486	550,1	1,64
487	505,1	1,57
488	542,0	1,81
489	543,1	1,84

(continuación)

Ej.	m/z	Tr (min)
490	586,1	1,82
491	567,1	1,65
492	566,1	1,77
493	555,1	1,88
494	579,1	1,95
495	563,0	1,80
496	547,0	1,59
497	558,1	1,70
498	595,1	1,81
499	536,0	1,82
500	599,1	1,60
501	581,1	1,74
502	595,1	1,78
503	599,1	1,62
504	599,1	1,62
505	611,1	1,70
506	527,0	1,89
507	567,0	1,69
508	569,0	1,64
509	609,1	1,75
510	583,1	1,74
511	543,1	1,69
512	543,1	1,67
513	559,1	1,71
514	569,1	1,88
515	605,1	1,85
516	542,0	1,88
517	555,1	1,66
518	558,0	1,97
519	561,1	1,77
520	542,0	1,72
521	543,1	1,64
522	539,0	1,83
523	596,0	1,64
524	610,1	1,78
525	583,0	1,77
526	570,1	1,76

(continuación)

Ej.	m/z	Tr (min)
527	583,1	1,70
528	599,1	1,67
529	583,1	1,76
530	587,1	1,69

{Tabla 3-9}

Ej.	m/z	Tr (min)
531	602,1	1,88
532	566,2	1,83
533	584,1	1,82
534	534,0	1,65
535	631,1	1,75
536	543,1	1,69
537	542,1	1,70
538	542,0	1,95
539	541,1	1,66
540	543,1	1,81
541	541,1	1,88
542	553,0	1,66
543	567,1	1,82
544	573,1	1,83
545	573,1	1,79
546	627,0	1,91
547	566,0	1,64
548	587,0	1,74
549	601,0	1,73
550	611,0	1,62
551	583,0	1,76
552	523,0	1,72
553	554,0	1,61
554	597,1	1,79
555	603,0	1,69
556	583,0	1,70
557	606,0	1,83
558	610,0	1,67
559	583,0	1,66

(continuación)

Ej.	m/z	Tr (min)
560	597,0	1,76
561	609,0	1,82
562	587,0	1,69
563	573,0	1,67
564	573,0	1,59
565	574,0	1,92
566	596,0	1,92
567	591,1	1,74
568	542,0	1,85
569	577,1	1,73
570	578,0	1,72
571	571,1	1,54
572	585,1	1,73
573	505,0	1,64
574	505,0	1,69
575	566,0	1,60
576	566,0	1,55
577	583,0	1,74
578	566,0	1,67
579	555,1	1,78
580	558,0	1,87
581	541,0	1,65
582	551,1	1,61
583	567,0	1,80
584	637,1	1,69
585	595,0	1,77
586	530,2	1,85
587	546,2	1,72
588	600,2	1,68
589	642,3	1,76
590	520,2	1,81
591	531,2	1,62
592	494,2	1,63
593	549,0	1,65
594	603,3	1,58
595	556,2	1,74
596	548,3	1,85

{Tabla 3-10}

Ej.	m/z	Tr (min)
597	603,4	1,72
598	615,4	1,88
599	628,4	1,81
600	558,2	1,83
601	558,3	1,82
602	529,3	1,69
603	546,1	1,92
604	566,2	1,51
605	608,3	1,74
606	618,3	1,82
607	616,3	1,91
608	562,3	1,78
609	562,3	1,78
610	550,1	1,61
611	541,2	1,79
612	564,0	1,78
613	560,0	2,01
614	569,1	1,79
615	615,1	1,68
616	578,1	1,89
617	594,0	1,83
618	563,1	1,64
619	556,0	1,68
620	537,0	1,66
621	585,1	1,54
622	542,0	1,93
623	542,0	2,02
624	523,0	1,65
625	523,0	1,65
626	559,0	1,73
627	554,0	1,84
628	587,0	1,69
629	599,0	1,67
630	545,9	1,85
631	576,0	1,72

(continuación)

Ej.	m/z	Tr (min)
632	564,0	1,70
633	542,0	1,62
634	579,0	1,62
635	542,0	1,83
636	542,0	1,71
637	542,0	1,87
638	590,0	1,69
639	559,0	1,80
640	614,0	1,70
641	613,1	1,86
642	587,0	1,70
643	601,0	1,79
644	584,1	1,62
645	546,0	1,88
646	504,0	1,81
647	519,0	1,86
648	555,0	1,92
649	519,0	1,82
650	555,0	1,89
651	555,0	1,85
652	556,0	1,66
653	542,0	1,89
654	556,0	1,68
655	556,0	1,71
656	556,0	1,80
657	592,1	1,87
658	570,0	1,52
659	555,0	2,08
660	541,0	1,77
661	541,0	1,72
662	541,0	1,90

{Tabla 3-11}

Ej.	m/z	Tr (min)
663	573,0	1,94
664	603,0	1,78

(continuación)

Ej.	m/z	Tr (min)
665	559,0	1,78
666	595,0	1,67
667	541,0	1,56
668	523,0	1,70
669	613,0	1,70
670	599,0	1,62
671	599,0	1,62
672	559,0	1,77
673	565,0	1,78
674	579,0	1,93
675	576,0	1,87
676	563,9	1,86
677	560,0	1,82
678	555,0	1,79
679	556,0	1,57
680	556,0	1,62
681	591,1	1,85
682	592,1	1,66
683	542,0	1,74
684	578,0	1,98
685	579,0	1,75
686	597,1	1,84
687	579,0	1,73
688	579,0	1,76
689	543,0	1,69
690	574,0	1,73
691	596,0	1,66
692	559,0	1,83
693	576,0	1,69
694	530,0	1,67
695	542,0	1,56
696	541,0	1,66
697	577,0	1,73
698	542,0	1,51
699	592,1	1,71
700	591,1	1,91
701	592,1	1,74

(continuación)

Ej.	m/z	Tr (min)
702	592,1	1,78
703	578,1	1,78
704	577,1	1,78
705	577,1	1,78
706	595,0	1,83
707	610,1	1,81
708	580,0	1,74
709	581,0	1,55
710	560,0	1,79
711	570,1	1,57
712	590,1	1,64
713	589,1	1,56
714	590,1	1,66
715	571,2	1,55
716	590,1	1,68
717	596,1	1,63
718	564,0	1,67
719	560,1	1,64
720	560,1	1,73
721	546,0	1,64
722	560,1	1,78
723	560,1	1,64
724	560,1	1,65
725	560,2	1,73
726	560,2	1,65
727	569,1	1,69
728	533,2	1,60

{Tabla 3-12}

Ej.	m/z	Tr (min)
729	587,1	1,74
730	566,2	1,66
731	609,2	1,74
732	595,1	1,64
733	578,2	1,62
734	595,1	1,57

(continuación)

Ej.	m/z	Tr (min)
735	610,2	1,76
736	614,1	1,66
737	592,2	1,74
738	566,1	1,59
739	578,1	1,57
740	541,1	1,59
741	577,1	1,68
742	541,1	1,55
743	577,1	1,63
744	593,1	1,97
745	557,1	1,91
746	593,1	1,80
747	557,1	1,72
748	579,1	1,77
749	543,1	1,68
750	564,0	1,70
751	564,1	1,71
752	564,1	1,89
753	594,0	1,73
754	594,0	1,75
755	594,1	1,93
756	578,1	1,83
757	578,1	1,69
758	578,1	1,70
759	578,1	1,84
760	582,0	1,73
761	582,1	1,74
762	582,1	1,91
763	578,1	1,79
764	578,1	1,70
765	578,1	1,71
766	578,1	1,80
767	595,1	1,78
768	530,1	1,85
769	577,1	1,62
770	589,2	1,59
771	559,2	1,69

(continuación)

Ej.	m/z	Tr (min)
772	560,2	1,65
773	596,2	1,73
774	610,2	1,88
775	559,2	1,84
776	595,2	1,91
777	610,2	1,80

{Tabla 4-1}

Ej. 3	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) delta 8,53 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,39 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,25-7,19 (2H, m), 7,10-7,01 (2H, m), 3,82 (2H, dd, J = 11,4, 2,7 Hz), 3,77-3,62 (5H, m), 3,22 (2H, t, J = 11,4 Hz), 2,46 (3H, s), 2,10-1,98 (1H, m), 1,94-1,58 (5H, m), 1,51-1,40 (2H, m), 1,35-1,12 (6H, m).
Ej. 21	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) delta 8,53 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,41 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,55-7,45 (4H, m), 7,33 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,14 (1H, dt, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,09-6,98 (2H, m), 5,32 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,58 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,78 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,78-3,65 (1H, m), 2,47 (3H, s), 1,98-1,69 (5H, m), 1,29-1,12 (4H, m).
Ej. 31	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) delta 8,64 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,39 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,35 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,16 (1H, td, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,11-7,01 (2H, m), 3,78 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,78-3,63 (1H, m), 2,56 (3H, s), 2,47 (3H, s), 1,98-1,70 (5H, m), 1,31-1,14 (4H, m).
Ej. 50	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) delta 8,48 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,17 (1H, td, J = 7,7, 1,4 Hz), 7,12-7,05 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,66 (1H, d, J = 8,2 Hz), 4,53-4,50 (2H, m), 4,20-3,90 (3H, m), 3,81 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,16 (1H, t, J = 5,5 Hz), 2,61 (3H, s), 2,15 (2H, d a, J = 9,6 Hz), 2,00-1,84 (3H, m), 1,40-1,15 (4H, m).
Ej. 59	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) delta 8,53 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,39 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,27 (1H, dd, J = 2,7, 0,9 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,81 (1H, J = 7,8 Hz), 4,49-4,31 (2H, m), 3,73 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,78-3,64 (1H, m), 3,73 (2H, d, J = 5,9 Hz), 2,47 (3H, s), 2,22 (6H, s), 1,83 (3H, s), 1,97-1,68 (5H, m), 1,29-1,12 (4H, m).
Ej. 63	RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,84 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,10 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 8,05-7,95 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,25-7,05 (4H, m), 5,65-5,55 (1H, m), 4,02-3,90 (1H, m), 3,83 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,08 (3H, d, J = 5,0 Hz), 2,62 (3H, s), 2,20-2,13 (2H, m), 2,01-1,87 (3H, m), 1,42-1,15 (4H, m).
Ej. 70	RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,81 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,52 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,23-7,07 (4H, m), 6,89 (1H, dd, J = 17,1, 11,0 Hz), 6,26 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,57 (1H, a), 5,56 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,06-3,91 (1H, m), 3,82 (2H, d, J = 6,7 Hz), 2,61 (3H, s), 2,16 (2H, d a, J = 11,6 Hz), 2,00-1,90 (3H, m), 1,39-1,17 (4H, m).
Ej. 81	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) delta 8,53 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,41 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,30 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 7,8, 6,9 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 7,8, 6,9 Hz), 6,88 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,58 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,00 (1H, d, J = 3,7 Hz), 4,42 (1H, s a), 3,76 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,80-3,64 (1H, m), 3,60-3,47 (4H, m), 2,47 (3H, s), 2,10-1,99 (1H, m), 1,99-1,70 (6H, m), 1,29-1,15 (4H, m).
Ej. 170	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) delta 8,53 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,40 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,86 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,7, 1,8 Hz), 7,33 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,13 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,04 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 3,88-3,66 (3H, m), 2,53-2,48 (3H, m), 2,47 (3H, s), 2,00-1,70 (5H, m), 1,32-1,12 (4H, m). No se observa una señal debida a NH.

{Tabla 4-2}

Ej. 171	RMN de ^1H (CDCl_3) delta 8,49 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,80-7,75 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 8,5, 1,6 Hz), 7,23-7,17 (2H, m), 7,15-7,07 (2H, m), 5,58 (1H, d, J = 8,2 Hz), 4,03-3,90 (1H, m), 3,84 (2H, d, J = 6,9 Hz), 2,64 (3H, s), 2,61 (3H, s), 2,23-2,09 (2H, m), 2,04-1,87 (3H, m), 1,43-1,29 (2H, m), 1,29-1,15 (2H, m).
Ej. 172	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 8,62 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,41 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,80 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,38 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,21-7,15 (1H, m), 7,13-7,04 (2H, m), 3,81 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,78-3,66 (1H, m), 2,59 (3H, s), 2,47 (3H, s), 2,01-1,70 (5H, m), 1,32-1,15 (4H, m). No se observa una señal debida a NH.
Ej. 199	RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,50 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,49 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,00 (1H, d a, J = 5,0 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,23-7,18 (1H, m), 7,11-7,06 (2H, m), 6,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,57 (1H, d a, J = 8,2 Hz), 4,01-3,91 (1H, m), 3,84 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,07 (3H, d, J = 5,0 Hz), 2,61 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,24-2,15 (2H, m), 2,03-1,88 (3H, m), 1,41-1,18 (4H, m).
Ej. 288	RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,68 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 5,2, 1,4 Hz), 7,90 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,65-7,58 (1H, m), 7,55-7,42 (3H, m), 7,30-7,24 (1H, m), 7,08 (1H, dd, J = 7,8, 5,2 Hz), 5,60 (1H, d, J = 8,2 Hz), 4,05-3,91 (1H, m), 3,91-3,72 (2H, m), 2,28-2,09 (2H, m), 2,09-1,83 (3H, m), 1,43-1,13 (4H, m).
Ej. 296	RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) delta 8,49 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,18 (1H, s), 8,06 (1H, dt, J = 7,5, 1,0 Hz), 7,64 (1H, t, J = 1,0 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,51 (1H, s), 7,22-7,16 (2H, m), 7,16-7,10 (1H, m), 7,08 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 7,5, 2,1 Hz), 5,60 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,02-3,90 (1H, m), 3,82 (2H, d, J = 6,9 Hz), 2,61 (3H, s), 2,21-2,11 (2H, m), 2,02-1,85 (3H, m), 1,42-1,13 (4H, m).
Ej. 301	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 8,67 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,88 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,20-7,14 (1H, m), 7,12-7,00 (3H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,70-5,63 (1H, m), 4,55-4,51 (2H, m), 4,03-3,90 (3H, m), 3,80 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,11 (1H, t, J = 5,9 Hz), 2,20-2,11 (2H, m), 2,00-1,87 (3H, m), 1,40-1,15 (4H, m).
Ej. 325	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 8,90 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,87 (1H, c a, J = 5,0 Hz), 8,83 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,66 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,27-8,20 (2H, m), 8,15 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,39 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,21 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,15 (1H, t, J = 54,0 Hz), 7,11 (1H, t, J = 7,8 Hz), 3,80 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,78-3,65 (1H, m), 2,86 (3H, d, J = 5,0 Hz), 2,00-1,71 (5H, m), 1,32-1,15 (4H, m).
Ej. 365	RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 8,64 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,17 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,13-7,00 (3H, m), 6,97 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,86 (1H, t, J = 54,9 Hz), 5,92 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,57-4,50 (2H, m), 4,05-3,92 (3H, m), 3,81 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,12 (1H, t, J = 5,9 Hz), 2,20-2,10 (2H, m), 2,01-1,87 (3H, m), 1,40-1,17 (4H, m).

Ensayos farmacológicos

- 5 Las actividades inhibitorias *in vitro* e *in vivo* de los compuestos de esta invención frente a CRHR2 o CRHR1 se determinan mediante los siguientes procedimientos.

Ensayo funcional de AMPc para CRHR1 y CRHR2 humanos

- 10 La capacidad de los compuestos de esta invención para inhibir cualquiera de CRHR2 o CRHR1 se evalúa mediante la producción de adenosin monofosfato cíclico (AMPc) 3',5' en células que usan el kit de ensayo de AMPc LANCE *Ultra* (PARKIN/ELMER), que están diseñados basándose en el inmunoensayo homogéneo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET).
- 15 Las células CHO-K1 (ovario de hámster chino) que expresan de forma estable CRHR2-alfa humano (DiscoverRX, Cat. 95-0048C2) o CRHR1-beta humano (DiscoverRX, Cat. 95-0047C2) se cultivan en medios F12 de HAM suplementados con suero fetal bovino (FBS) al 10 %, 100 unidades/ml de penicilina, 100 microg/ml de higromicina y 0,5 microg/ml de geneticina a 37 °C en una incubadora humidificada al 5 % de CO_2 al 80 % de confluencia. Después de 7 horas de tratamiento de inanición en medios de cultivo que contienen 0,1 % de FBS, las células se lavan con solución salina equilibrada de Hanks (HBSS) y se crioconservan.
- 20

Para el ensayo de AMPc, las células congeladas se descongelan y se lavan con HBSS, seguido de resuspensión en tampón de ensayo (HBSS que contiene 0,1 % de albúmina de suero bovino, isobutilmetilxantina 0,5 mM y Hepes 5 mM, pH 7,4) a la concentración adecuada para el ensayo. Las suspensiones celulares se sembraron en microplacas de 384 pocillos (Greiner Bio-One) a una densidad de 4000 células por pocillo. Después de preincubar las células con varias concentraciones de los compuestos durante 30 min a 25 °C, se añade un tampón de ensayo que contiene la

25

concentración CE_{80} de cada agonista y las células se incuban durante 30 min a 25 °C. La urocortina2 humana (Peptide Institute) y CRF (Peptide Institute) se usan como agonistas para CRHR2 y CRHR1, respectivamente. Para la terminación del ensayo, el trazador AMPc marcado con europio y los anticuerpos AMPc marcados con tinte *ULight* (marca registrada), ambos preparados con el reactivo de detección de AMPc *Lance-Ultra* (Perkin Elmer) se añaden en la placa y se incuban durante 60 min a 25 °C. Después de la incubación, la señal TR-FRET se detecta por el lector de placas EnVision (PerkinElmer). Los valores de CI_{50} para los compuestos se calculan a partir de las curvas de dosis-respuesta ajustando el porcentaje de inhibición usando XLfit (ID Business Solutions).

Todos los compuestos probados muestran menos de aproximadamente 1 microM de CI_{50} contra CRHR2 en los ensayos anteriores. Los compuestos preferibles muestran menos de aproximadamente 0,3 microM de CI_{50} contra CRHR2 en los ensayos anteriores.

Los compuestos con CI_{50} contra CRHR2 <0,3 microM son:

Ejemplo 2, 5, 9, 10, 12, 13, 15, 18, 25, 27, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 44, 45, 46, 50, 52, 53, 54, 55, 57, 58, 62, 63, 64, 66, 67, 70, 72, 82, 84, 86, 89, 90, 91, 92, 94, 95, 96, 97, 101, 105, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 115, 116, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 130, 133, 134, 140, 141, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 474, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 537, 539, 541, 542, 543, 544, 545, 547, 548, 549, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 576, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 593, 624, 625, 626, 627, 628, 630, 631, 633, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 643, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 690, 691, 692, 693, 695, 696, 697, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 712, 713, 715, 717, 718, 720, 721, 722, 724, 725, 726, 730, 731, 732, 733, 735, 736, 737, 743, 748, 767, 772, 773, 774, 776 y 777.

Los compuestos de la esta invención muestran actividad preferible, que muestran el uso práctico anteriormente mencionado.

Todos los compuestos probados muestran menos de aproximadamente 3 microM de CI_{50} contra CRHR1 en los ensayos anteriores. Los compuestos preferibles muestran menos de aproximadamente 1 microM de CI_{50} contra CRHR1 en los ensayos anteriores.

Los compuestos con CI_{50} contra CRHR1 <1 microM son:

Ejemplo 3, 15, 18, 21, 25, 27, 30, 31, 32, 34, 43, 45, 50, 59, 61, 62, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 73, 74, 80, 81, 91, 92, 94 y 136.

Análisis de ecocardiograma de ratones cargados con agonista CRHR2

Se adquirieron ratones C57BL/6 macho de 8 semanas de edad de Charles River Japan y se alojaron en grupos de 6 por jaula con un ciclo de 12 h de luz/oscuridad con acceso a alimento y agua a voluntad. En estado consciente, la ecocardiografía transtorácica se realiza con el sistema de imágenes Vivo1100 (FUJIFILM VisualSonics). El diámetro sistólico final del ventrículo izquierdo (LVD) y el diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo (LVDd) se miden para calcular el porcentaje de acortamiento fraccional (% FS) en modo M. El % FS se calcula mediante la siguiente ecuación: $\% FS = (LVDd - LVDs) / LVDd \times 100$. Después de medir el % FS, los animales son anestesiados con una mezcla anestésica (medetomidina, midazolam, butorfanol) y una bomba osmótica Alzet (marca registrada) (DURECT) que libera urocortina 2 de ratón (Peptide Institute) a una velocidad de infusión de 0,11 microl/h (100 ng/g/día) se implanta por vía subcutánea en la espalda. Dos días después de la implantación, se examina el aumento del % FS inducido por urocortina 2, los animales se seleccionan para evaluación y se aleatorizan para que sean casi iguales en todos los grupos. Los compuestos de la invención o sus vehículos se administran de forma sistémica. El valor posterior de % FS se mide en un punto de tiempo apropiado después de la administración del compuesto. El análisis estadístico se realiza por métodos paramétricos.

Ensayo de unión a dofetilida humana

Se preparan células HEK293S transfectadas con HERG humano y se cultivan en las instalaciones de los presentes inventores. Las células recogidas se suspenden en Tris-HCl 50 mM (pH 7,4 a 4 °C) y se homogeneizan usando un Polytron PT 1200 manual ajustado a potencia máxima durante 20 s en hielo. Los homogeneizados se centrifugan a 48.000 x g a 4 °C durante 20 min. Después se resuspenden los sedimentos, se homogeneizan y se centrifugan una vez más del mismo modo. Los sedimentos finales se resuspenden en un volumen adecuado de Tris-HCl 50 mM, KCl 10 mM, MgCl₂ 1 mM (pH 7,4 a 4 °C), se homogeneizaron, se separan en alícuotas y se almacenan a -80 °C hasta su uso. Se usa una alícuota de fracciones de membrana para la determinación de la concentración de proteínas usando un kit de ensayo de proteínas BCA (PIERCE) y un lector de placas ARVOsx (Wallac). Los ensayos de unión se llevan a cabo en un volumen total de 30 microl en placas de 384 pocillos. La actividad se mide mediante PHERAstar (BMG LABTECH) usando tecnología de polarización de fluorescencia. Se incuban diez microl de compuestos de ensayo con 10 microl de ligando de fluorescencia (derivado de dofetilida etiquetado con Cy3B 6 nM) y 10 microl de homogeneizado de membrana (6 microgramo de proteína) durante 120 minutos a temperatura ambiente. La unión no específica se determina mediante E4031 10 microM a la concentración final.

Todos los compuestos de la invención probados muestran valores de CI₅₀ más altos en la unión a dofetilida humana que los valores de CI₅₀ en el ensayo FRET de CRHR1 y/o CRHR2. Los altos valores de CI₅₀ en las actividades de unión a dofetilida dan lugar a una reducción del riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos.

Ensayo de estabilidad metabólica:

Semivida en microsomas hepáticos humanos (HLM)

Los compuestos de ensayo (1 microM) se incuban con MgCl₂ 3,3 mM y 0,78 mg/ml de HLM (HL101) o 0,74 mg/ml de HLM (Gentest UltraPool 150) en tampón fosfato potásico 100 mM (pH 7,4) a 37 °C en la placa de 96 pocillos profundos. La mezcla de reacción se dividió en dos grupos, un grupo sin P450 y un grupo de P450. NADPH solo se añade a la mezcla de reacción del grupo P450. (También se usa un sistema de generación de NADPH en lugar de NADPH). Se recoge una alícuota de muestras del grupo de P450 en los puntos de tiempo de 0, 10, 30 y 60 min, en donde el punto de tiempo de 0 min indicó el tiempo cuando se añadió el NADPH en la mezcla de reacción del grupo de P450. Se recoge una alícuota de muestras del grupo de no P450 en los puntos de tiempo de -10 y 65 min. Las alícuotas recogidas se extraen con solución de acetonitrilo que contiene un patrón interno. La proteína precipitada se centrifuga en una centrifugadora (2000 rpm, 15 min). La concentración de compuesto en el sobrenadante se mide mediante un sistema CL/EM/EM.

El valor de la semivida se obtiene representando el logaritmo neperiano de la relación del área máxima de los compuestos/patrón interno frente al tiempo. La pendiente de la línea de mejor ajuste a través de los puntos proporciona la velocidad del metabolismo (k). Esto se convierte en un valor de semivida que usa las siguientes ecuaciones: Semivida = ln 2/k

Los compuestos de la presente invención muestran una estabilidad preferible, que muestran el uso práctico anteriormente mencionado.

Ensayo de interacción fármaco-fármaco

Este método implica esencialmente determinar el porcentaje de inhibición de la formación de metabolitos de sondas (Tacrina (Sigma A3773-1G) 2 microM, Dextrometorfano (Sigma D-9684) 5 microM, Diclofenaco (Sigma-6899-10D G) 5 microM y Midazolam (ULTRAFINE UC-429) 2 microM) a 3 microM de cada compuesto.

De manera más específica, el ensayo se lleva a cabo como sigue. Los compuestos (60 microM, 10 microl) se preincuban en 170 microl de mezcla que incluye 0,1 mg de proteína/ml de microsomas hepáticos humanos, tampón fosfato potásico 100 mM (pH 7,4), MgCl₂ 1 mM y sondas como sustrato durante 5 min. La reacción se inicia añadiendo 20 microl de NADPH 10 mM (20 microl de sistema generador de NADPH, que consiste en NADP⁺ 10 mM, ácido DL-isocítrico 50 mM y 10 U/ml de isocítrico deshidrogenasa, también se usa). La placa de ensayo se incubaba a 37 °C. Se añade acetonitrilo a la solución incubada en el momento adecuado (por ejemplo, 8 min). La concentración de metabolitos en el sobrenadante se mide mediante un sistema CL/EM/EM. El grado de interacción fármaco-fármaco se interpreta en función del % de generación de metabolitos en la presencia o ausencia del compuesto de ensayo.

Los compuestos de la presente invención muestran resultados preferibles, que muestran el uso práctico anteriormente mencionado.

Ensayo de unión a proteínas plasmáticas

La unión a proteínas plasmáticas del compuesto de ensayo (1 microM) se mide mediante el método de diálisis en equilibrio usando un equipo de tipo placa de 96 pocillos. HTD96a (marca registrada), membranas de celulosa

regeneradas (corte de peso molecular de 12.000-14.000, 22 mm x 120 mm) se remojan durante una noche en agua destilada, después durante 15 minutos en etanol al 30 % y, finalmente, durante 20 minutos en tampón de diálisis (suero salino tamponado con fosfato de Dulbecco, pH 7,4). Se usa plasma congelado de ser humano, ratas Sprague-Dawley y perros Beagle. Se monta el equipo de diálisis y se añaden 150 microl de plasma reforzado con compuesto a un lado de cada pocillo y 150 microl de tampón de diálisis al otro lado de cada pocillo. Después de 4 horas de incubación a 37 °C a 150 rpm, se muestrean alícuotas de plasma y tampón. Se extraen el compuesto en plasma y tampón con 300 microl de acetonitrilo que contenía compuestos de patrón interno para su análisis. La concentración del compuesto se determina mediante análisis CL/EM/EM.

10 La fracción del compuesto no unido se calcula mediante la siguiente ecuación (A) o (B):

{Mat. 1}

$$(A)fu = 1 - \{ ([plasma]_{eq} - [tampón]_{eq}) / ([plasma]_{eq}) \}$$

15 en donde $[plasma]_{eq}$ y $[tampón]_{eq}$ son las concentraciones del compuesto en plasma y tampón, respectivamente.

{Mat. 2}

$$20 \quad (B) fu(\%) = \frac{Cb/Cis,b \times 4}{Cp/Cis,p \times 4/3} \times 100$$

en donde C_p es el área máxima del compuesto en la muestra de plasma;

Cis,p es el área máxima del patrón interno en la muestra de plasma;

25 Cbp es el área máxima del compuesto en la muestra de tampón;

Cis,b es el área máxima del patrón interno en la muestra de tampón;

4 y 4/3 es la recíproca de la velocidad de dilución en plasma y tampón, respectivamente. Los compuestos de la presente invención muestran una unión preferible a proteínas plasmáticas, que muestran el uso práctico anteriormente mencionado.

30

Estudio de solubilidad acuosa en equilibrio

La solución en DMSO (2 microlitros, 30 mM) de cada compuesto se dispensa en cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo de vidrio. Se añade solución tampón de fosfato de sodio (50 mM, 198 microlitros, pH 6,5) a cada pocillo y la mezcla se incuba a 37 °C con agitación rotatoria durante 24 horas. Después de centrifugar a 2000 g durante 5 minutos, se filtra el sobrenadante a través de la membrana de policarbonato Isopore. La concentración de las muestras se determina mediante el método JJ de gradiente HPLC general. Pharm. Sci.2006, 95, 2115-2122).

35

Los compuestos de esta invención muestran una solubilidad acuosa preferible, que muestran el uso práctico anteriormente mencionado.

40

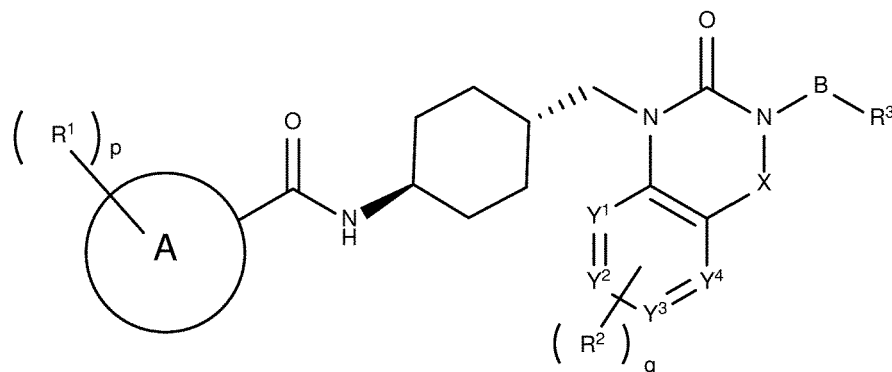
{Aplicabilidad industrial}

Los derivados de urea cíclica condensados de la presente invención son útiles en el tratamiento de un amplio espectro de trastornos en los que está implicado CRHR1 y/o CRHR2.

45

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) siguiente:



(I)

en la que:

A es arilo o heteroarilo;

R¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) alquilo C₁₋₆, (4) cicloalquilo C₃₋₇, (5) -O-alquilo C₁₋₆, (6) alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, (7) -NHalquilo C₁₋₆, (8) -N(alquilo C₁₋₆)₂ y (9) -NHcicloalquilo C₃₋₇, en donde el alquilo C₁₋₆, el cicloalquilo C₃₋₇, el -O-alquilo C₁₋₆, el alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, el -NHalquilo C₁₋₆, el -N(alquilo C₁₋₆)₂ o el -NHcicloalquilo C₃₋₇ están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno e hidroxilo; o dos R¹ pueden formar un anillo cicloalquilo de 5 a 7 miembros;

p es 1, 2 o 3;

R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) hidroxilo, (4) alquilo C₁₋₆, (5) -O-alquilo C₁₋₆ y (6) -CN;

q es 1, 2 o 3;

Y¹, Y², Y³ e Y⁴ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en CH, CR² y N, el número de átomos de nitrógeno es de dos como máximo al mismo tiempo;

X es un enlace químico o CH₂;

B es un enlace químico, -alquilenos C₁₋₃-, -alquilenos C₁₋₃-O- o -CH₂-(C=O)-;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) arilo, (2) heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, (3) heteroarilo bicíclico insaturado o parcialmente saturado, de 8 a 10 miembros, con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, (4) heterociclilo de 5 a 6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S y (5) arilo bicíclico insaturado o parcialmente saturado de 8 a 10 miembros; en donde el arilo, el heteroarilo de 5 a 6 miembros, el heteroarilo bicíclico insaturado o parcialmente saturado, de 8 a 10 miembros, el heterociclilo de 5 a 6 miembros o el arilo bicíclico insaturado o parcialmente saturado, de 8 a 10 miembros están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁴;

R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) hidroxilo, (4) alquilo C₁₋₆, (5) -O-alquilo C₁₋₆, (6) alquilenos C₂₋₆, (7) cicloalquilo C₃₋₇, (8) -O-cicloalquilo C₃₋₇, (9) cicloalquil C₃₋₇alcoxi C₁₋₆, (10) -(C=O)-R⁵, (11) -(C=O)-NR⁵R⁶, (12) -NR⁵(C=O)R⁶, (13) -NR⁵R⁶, (14) arilo, (15) heterociclilo que es anillo heterocíclico parcialmente insaturado o saturado, de 4 a 7 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, (16) -O-heterociclilo, (17) heterociclilalquilo C₁₋₆, (18) heterociclilalcoxi C₁₋₆, (19) -NR⁵-S(O)₂R⁶, (20) -S(O)₂-R⁵, (21) -CN, (22) nitro, (23) heteroarilo, (24) -O-heteroarilo, (25) -S-alquilo C₁₋₆, (26) -O-alquil C₁₋₆-(C=O)-NR⁵R⁶ y (27) -(C=O)-NR⁵Oalquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, el -O-alquilo C₁₋₆, el cicloalquilo C₃₋₇, el -O-cicloalquilo C₃₋₇ o el -S-alquilo C₁₋₆ están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, -NR⁵R⁶, -O-alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₇, en donde el arilo, el heterociclilo, el -O-heterociclilo, el heterociclilalquilo C₁₋₆, el heterociclilalcoxi C₁₋₆, el heteroarilo o el -O-

heteroarilo, están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆ y $-(C=O)-R^5$;

R⁵ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno y (2) alquilo C₁₋₆;

R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

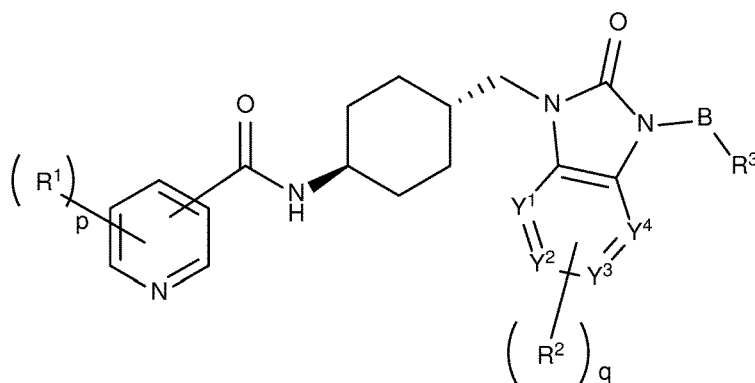
(1) hidrógeno, (2) alquilo C₁₋₆, (3) cicloalquilo C₃₋₇, (4) heterociclilo, (5) cicloalquil C₃₋₇alquilo C₁₋₆, (6) heterocicilalquilo C₁₋₆, (7) arilo, (8) arilalquilo C₁₋₆, (9) heteroarilo y (10) heteroarilalquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, el cicloalquilo C₃₋₇, el heterociclilo, el cicloalquil C₃₋₇alquilo C₁₋₆, el heterocicilalquilo C₁₋₆, el arilo, el arilalquilo C₁₋₆, el heteroarilo o el heteroarilalquilo C₁₋₆ están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxialcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆, $-NR^7R^8$ y $-(C=O)-NR^7R^8$; o R⁵ puede formar un anillo de 4 a 7 miembros con R⁶ que puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un carbonilo; o R⁵ puede formar un anillo espiro de 7 a 11 miembros con R⁶ que puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un carbonilo; en donde el anillo de 4 a 7 miembros o el anillo espiro de 7 a 11 miembros están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxilo C₁₋₆;

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno y (2) alquilo C₁₋₆; o R⁷ puede formar un anillo de 4 a 7 miembros con R⁸ que puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un carbonilo; en donde el anillo de 4 a 7 miembros están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la fórmula (II) siguiente de acuerdo con la reivindicación 1:



(II)

en la que:

R¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) alquilo C₁₋₆, (4) cicloalquilo C₃₋₇, (5) $-O$ -alquilo C₁₋₆, (6) alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, (7) $-N$ Halquilo C₁₋₆, (8) $-N$ (alquilo C₁₋₆)₂ y (9) $-NH$ cicloalquilo C₃₋₇, en donde el alquilo C₁₋₆, el cicloalquilo C₃₋₇, el $-O$ -alquilo C₁₋₆, el alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, el $-N$ Halquilo C₁₋₆, el $-N$ (alquilo C₁₋₆)₂ o el $-NH$ cicloalquilo C₃₋₇ están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno e hidroxilo; o dos R¹ pueden formar un anillo cicloalquilo de 5 a 7 miembros;

p es 1, 2 o 3;

R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (4) alquilo C₁₋₆ y (6) $-CN$;

q es 1, 2 o 3;

Y^1 , Y^2 , Y^3 e Y^4 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en CH, CR^2 y N, el número de átomos de nitrógeno es de dos como máximo al mismo tiempo;

B es un enlace químico, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2-(C=O)-$;

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) arilo, (2) heteroarilo de 5 a 6 miembros con 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, (3) heteroarilo bicíclico insaturado o parcialmente saturado, de 8 a 10 miembros, con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, (4) heterociclilo de 5 a 6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S y (5) arilo bicíclico insaturado o parcialmente saturado de 8 a 10 miembros; en donde el arilo, el heteroarilo de 5 a 6 miembros, el heteroarilo bicíclico insaturado o parcialmente saturado, de 8 a 10 miembros, el heterociclilo de 5 a 6 miembros o el arilo bicíclico insaturado o parcialmente saturado, de 8 a 10 miembros están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R^4 ;

R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) hidroxilo, (4) alquilo C_{1-6} , (5) -O-alquilo C_{1-6} , (6) alqueno C_{2-6} , (7) cicloalquilo C_{3-7} , (8) -O-cicloalquilo C_{3-7} , (9) cicloalquil C_{3-7} alcoxilo C_{1-6} , (10) $-(C=O)-R^5$, (11) $-(C=O)-NR^5R^6$, (12) $-NR^5(C=O)R^6$, (13) $-NR^5R^6$, (14) arilo, (15) heterociclilo que es anillo heterocíclico parcialmente insaturado o saturado, de 4 a 7 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, (16) -O-heterociclilo, (17) heterocicilalquilo C_{1-6} , (18) heterocicilalcoxilo C_{1-6} , (19) $-NR^5-S(O)_2R^6$, (20) $-S(O)_2-R^5$, (21) -CN, (22) nitro, (23) heteroarilo, (24) -O-heteroarilo, (25) -S-alquilo C_{1-6} , (26) -O-alquil $C_{1-6}-(C=O)-NR^5R^6$ y (27) $-(C=O)-NR^5O$ alquilo C_{1-6} , en donde el alquilo C_{1-6} , el -O-alquilo C_{1-6} , el cicloalquilo C_{3-7} , el -O-cicloalquilo C_{3-7} o el -S-alquilo C_{1-6} están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, $-NR^5R^6$, -O-alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-7} , en donde el arilo, el heterociclilo, el -O-heterociclilo, el heterocicilalquilo C_{1-6} , el heterocicilalcoxilo C_{1-6} , el heteroarilo o el -O-heteroarilo, están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} y $-(C=O)-R^5$;

R^5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno y (2) alquilo C_{1-6} ;

R^6 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) alquilo C_{1-6} , (3) cicloalquilo C_{3-7} , (4) heterociclilo, (5) cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6} , (6) heterocicilalquilo C_{1-6} , (7) arilo, (8) arilalquilo C_{1-6} , (9) heteroarilo y (10) heteroarilalquilo C_{1-6} , en donde el alquilo C_{1-6} , el cicloalquilo C_{3-7} , el heterociclilo, el cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6} , el heterocicilalquilo C_{1-6} , el arilo, el arilalquilo C_{1-6} , el heteroarilo o el heteroarilalquilo C_{1-6} están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxilo C_{1-6} , $-NR^7R^8$ y $-(C=O)-NR^7R^8$; o R^5 puede formar un anillo de 4 a 7 miembros con R^6 que puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un carbonilo; en donde el anillo de 4 a 7 miembros están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y haloalcoxilo C_{1-6} ;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno y (2) alquilo C_{1-6} ; o R^7 puede formar un anillo de 4 a 7 miembros con R^8 que puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un carbonilo; en donde el anillo de 4 a 7 miembros están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

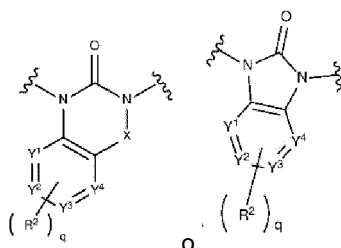
3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2: en donde:

R^1 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

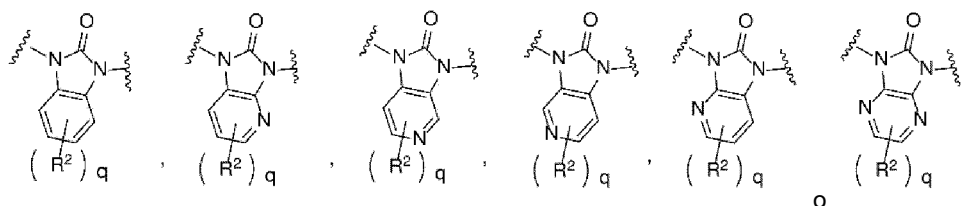
(1) hidrógeno, (2) halógeno y (3) alquilo C_{1-6} ; en donde el alquilo C_{1-6} está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno e hidroxilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3: en donde:



es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4: en donde:

B es un enlace químico o -CH₂-;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) fenilo, (2) heteroarilo de 5 a 6 miembros seleccionado entre pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina y (3) heteroarilo bicíclico insaturado o parcialmente saturado, de 8 a 10 miembros, con 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N, y S seleccionado entre indol, pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[2,3-c]piridina, indazol, pirazolo[3,4-b]piridina, pirazolo[4,3-b]piridina, benzoxazol y 2,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridina, en donde el fenilo, el heteroarilo de 5 a 6 miembros o el heteroarilo bicíclico insaturado o parcialmente saturado de 8 a 10 miembros están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre R⁴;

R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) hidroxilo, (4) alquilo C₁₋₆, (5) -O-alquilo C₁₋₆, (7) cicloalquilo C₃₋₇, (8) -O-cicloalquilo C₃₋₇, (10) -(C=O)-R⁵, (11) -(C=O)-NR⁵R⁶, (13) -NR⁵R⁶, (14) arilo y (23) heteroarilo en donde el alquilo C₁₋₆, el -O-alquilo C₁₋₆, el cicloalquilo C₃₋₇ o el -O-cicloalquilo C₃₋₇ están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno e hidroxilo; en donde el arilo o el heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ y -(C=O)-R⁵;

R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno, (2) alquilo C₁₋₆, (3) cicloalquilo C₃₋₇, (4) heterociclilo, (5) cicloalquil C₃₋₇alquilo C₁₋₆, (6) heterocicilalquilo C₁₋₆, (7) arilo, (8) arilalquilo C₁₋₆, (9) heteroarilo y (10) heteroarilalquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆, el cicloalquilo C₃₋₇, el heterociclilo, el cicloalquil C₃₋₇alquilo C₁₋₆, el heterocicilalquilo C₁₋₆, el arilo, el arilalquilo C₁₋₆, el heteroarilo o el heteroarilalquilo C₁₋₆ están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxialcoxilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆, -NR⁷R⁸ y -(C=O)-NR⁷R⁸; o R⁵ puede formar un anillo de 4 a 7 miembros con R⁶ que puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un carbonilo; en donde el anillo de 4 a 7 miembros está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxilo C₁₋₆;

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno y (2) alquilo C₁₋₆; o R⁷ puede formar un anillo de 4 a 7 miembros con R⁸ que puede contener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un carbonilo; en donde el anillo de 4 a 7 miembros está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 5 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
N-((1r,4r)-4-((3-bencil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(metilcarbamoil)bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
10 il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-oxo-2-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
15 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
20 metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(2-metoxifenil)-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(hidroximetil)bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
metilnicotinamida;
25 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(4-difluorofenil)-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-
2-metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(4-cianofenil)-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
metilnicotinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
30 il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
metilnicotinamida;
35 N-((1r,4r)-4-((3-(3-acetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-
metilnicotinamida;
N-((1r,4r)-4-((3-(4-acetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-
metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-hidroxietil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
40 metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(hidroximetil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(hidroximetil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
metilnicotinamida;
45 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(hidroximetil)bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(hidroximetil)bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
metilnicotinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-fenetil-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
50 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(p-tolil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
metilnicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
metilnicotinamida;
55 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
60 metilnicotinamida;
5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
metilnicotinamida;
65 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
metilnicotinamida;

- 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 2-etil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2H-indazol-3-carboxamida;
 2-etil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2H-indazol-3-carboxamida;
 2-etil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2H-indazol-3-carboxamida;
 2-(2-hidroxietyl)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(p-tolil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2H-indazol-3-carboxamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(4-acetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-etil-2H-indazol-3-carboxamida;
 2-etil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-hidroxietyl)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2H-indazol-3-carboxamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,4-difluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxietyloxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-metoxietyl)(metil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-morfolinopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((4-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-il)-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-hidroxietyl)(metil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-bromopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;

- 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(dimetilamino)piridazin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxietoxi)piridazin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-vinilpiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(2-bromopiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-etilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-morfolin-2-ilmetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-4-metilmorfolin-2-il)metoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-4-metilmorfolin-2-il)metoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-4-acetilmorfolin-2-il)metoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-((1-acetilazetidin-3-il)oxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-((1-acetilazetidin-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-vinilpiridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-etilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1',2',3',6'-tetrahidro-[2,4'-bipiridin]-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-fenilpiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(hidroximetil)fenil)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(etilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-hidroxietil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((3-hidroxi-propil)(metil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-acetamidopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;

- 5-cloro-N-(4-((3-(6-(difluorometil)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(ciclopropilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1R,4r)-4-((3-(6-(((R)-4-metilmorfolin-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1S,4r)-4-((3-(6-(((S)-4-metilmorfolin-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(metilamino)piridazin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((ciclopropilmetil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1S,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1R,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((3,3-difluorociclobutil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1S,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1R,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-(4-((3-(6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-(4-((3-(6-(ciclopropoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(metilamino)pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(dimetilamino)pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1S,4r)-4-((3-(5-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((4-fluoro-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((5-fluoro-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((7-fluoro-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(ciclobutilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(oxetan-3-ilcarbamoil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((5-ciano-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;

- 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-hidroxipropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(p-tolil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(oxetan-3-iloxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(1H-indol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-etilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-aminopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-metoxiazetidín-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-fluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(oxetan-3-ilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-ciclopropilpícolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(benzo[d]oxazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida y
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en:
- N-((1r,4r)-4-((3-(bencil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-oxo-2-feniletíl)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(2-metoxifenil)-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(2,4-difluorofenil)-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(4-cianofenil)-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(4-acetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;

- 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(p-tolil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,4-difluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-morfolinopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((4-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-bromopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(dimetilamino)piridazin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-vinilpiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-etilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-vinilpiridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-fenilpiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(hidroximetil)fenil)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(etilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((3-hidroxipropil)(metil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-

- il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(difluorometoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(ciclopropilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((ciclopropilmetil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1R,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((3,3-difluorociclobutil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1S,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1R,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-4-((3-(6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-4-((3-(6-ciclopropoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(metilamino)pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(dimetilamino)pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5,6-dimetoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((4-fluoro-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((5-fluoro-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((7-fluoro-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(ciclobutilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(oxetan-3-ilcarbamoil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-hidroxipropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 trans-5-cloro-2-metil-N-4-((3-(6-(oxetan-3-iloxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 trans-5-cloro-2-metil-N-4-((3-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 trans-5-cloro-N-4-((3-(6-(3-metoxiazetidina-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 trans-5-cloro-N-4-((3-(6-(3-fluoroazetidina-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 trans-5-cloro-N-4-((3-(6-(3,3-difluoroazetidina-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 trans-5-cloro-2-metil-N-4-((3-(6-(oxetan-3-ilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;

il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 trans-5-cloro-2-metil-N-(4-((3-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 trans-5-cloro-N-(4-((3-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 5 metilnicotinamida;
 trans-5-cloro-2-metil-N-(4-((3-(2-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 trans-5-(3-(4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-ciclopropilpicolinamida;
 10 trans-5-cloro-N-(4-((3-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 trans-N-(4-((3-(benzo[d]oxazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 trans-5-cloro-2-metil-N-(4-((3-(1-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 15 trans-N-(4-((3-(1-acetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 20 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 25 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-(dimetilamino)azetidín-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 30 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(azetidín-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 35 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinoxalin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 2-etil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2H-indazol-3-carboxamida;
 40 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(croman-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1',2'-dimetil-2-oxo-1'H-[1,5'-bibenzo[d]imidazol]-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1',3'-dimetil-2,2'-dioxo-2',3'-dihidro-1'H-[1,5'-bibenzo[d]imidazol]-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 45 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metilbenzo[d]isoxazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 50 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)picolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(piridin-2-il)picolinamida;
 55 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(piridazin-3-il)picolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(isoxazol-3-il)picolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(piridin-3-il)picolinamida;
 60 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(pirimidin-5-il)picolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(oxazol-4-il)metilpicolinamida;
 65 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-((4-metiltiazol-2-il)metil)picolinamida;

- 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(piridin-4-il)picolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-etilpicolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(1H-pirazol-3-il)picolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-dimetil-2H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinazolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(2-acetilisoindolin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1,3-dimetil-1H-indazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(ciclopropilmetil)-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(3-amino-1H-indazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(3-aminobenzo[d]isoxazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,4-dimetilpicolinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(benzo[d]tiazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-([2,3'-bipiridin]-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(oxazol-5-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(4-bromo-2-cianofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((1'-metil-2-oxo-1'H-[1,5'-bibenzo[d]imidazol]-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3'-metil-2-oxo-3'H-[1,5'-bibenzo[d]imidazol]-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cloro-1-metil-1H-indazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2',3'-dimetil-2-oxo-3'H-[1,5'-bibenzo[d]imidazol]-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cloro-1H-indazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((1-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrooxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-

- benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6'-amino-[2,3'-bipiridin]-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(4-(piridin-4-iloxi)fenil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cianofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carboxamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cloro-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilbenzamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-(3-((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-bromo-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-(metoximetoxi)etil)-3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-hidroxietil)-3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-nitrofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 2,5-dicloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cianopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cianobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cianobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 6-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida;
 6-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida;
 6-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N-dimetilbenzo[d]isoxazol-3-carboxamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-3-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-4-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-cianopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-

metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cianopiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 5 il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,4-dimetoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 10 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-idroxietyl)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-etil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 15 il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-clorofenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-1-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-
 il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-(3-((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-
 20 N-metilpicolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 (trifluorometil)nicotinamida;
 25 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(idroximetil)benzo[d]isoxazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cloropiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(2-aminobenzo[d]oxazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-
 30 metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(benzo[d]oxazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-
 metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 (trifluorometil)nicotinamida;
 35 5-cloro-2-ciclopropil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)benzamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)benzamida;
 5-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 40 (trifluorometil)benzamida;
 2,5-dicloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)benzamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 (trifluorometil)benzamida;
 45 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-5-(dimetilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-
 50 2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(imidazo[1,5-a]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-
 1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 55 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-idroxietyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-etil-2-oxo-2,3-dihidrooxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-
 60 cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-ciclobutilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 (trifluorometil)nicotinamida;
 65 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 (trifluorometil)benzamida;

- 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)benzamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-oxo-2-feniletile)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-oxo-2-feniletile)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)benzamida;
 2,5-dicloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-oxo-2-feniletile)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)benzamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cianofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cianopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-etil-3-metil-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(imidazo[1,5-a]piridin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(pirido[2,3-b]pirazin-7-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(metilamino)pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1S,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1R,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-idroxi-etoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((4-metil-3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-etil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-4-formilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(5-bromo-2-cianofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-ciano-6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-3-(dimetilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-ciano-6-((2-metoxietil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-cianopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cianopiridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,4-dimetilpicolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(tiazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;

- 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-((1r,4r)-4-(5-cloro-2-ciclopropilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(4-aminopirido[3,2-d]pirimidin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(3-(trifluorometil)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(2-metoxietil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-((1r,4r)-4-(5-cloro-2-ciclobutilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1'-metil-2-oxo-1'H-[1,5'-bibenzo[d]imidazol]-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(imidazo[1,5-a]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(dimetilamino)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-2-(metoximetil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-dimetilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cloropiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(metoximetil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,5-dimetilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-8-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(isoquinolin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,4-dimetilpicolinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(oxetan-3-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(oxetan-3-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(imidazo[1,5-a]piridin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(isoquinolin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-indazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

- 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(3-fenil-1H-indazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(2,2-difluoroetil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-8-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(isoquinolin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-etiloxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metiloxazolo[4,5-b]piridin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxietoxi)-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-1-(quinolin-6-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-1-(quinolin-3-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-1-(quinolin-6-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-1-(quinolin-6-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-6-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,4-dimetilpicolinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-dimetilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-clorofenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cianopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cianopirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(isoquinolin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1S,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-cianopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-indazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cianopiridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((1-(2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1R,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

- 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-hidroxi-etil)(metil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-morfolinopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(hidroximetil)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-hidroxi-etil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((1'-metil-2-oxo-1'H-[1,5'-bibenzo[d]imidazol]-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(benzo[d]tiazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(p-tolil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(metilamino)pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(1,8-naftiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinazolin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(isoquinolin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(isoquinolin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(isoquinolin-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(4-acetilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-etoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,1-dimetil-1H-indol-2-carboxamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,N,1-trimetil-1H-indol-2-carboxamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3'-metil-2-oxo-3'H-[1,5'-bibenzo[d]imidazol]-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinoxalin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1,3-dimetil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-fluoroetil)picolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2,2-difluoroetil)picolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-hidroxi-etil)tio)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-morfolinopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,4-diclorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;

- 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(imidazo[1,5-a]piridin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(isoquinolin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-8-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metil-2H-indazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(isoquinolin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1S,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metoxipicolinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-morfolinoetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-amino-2-oxoetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2,2-difluoroetil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-hidroxi-propoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-hidroxi-propoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-hidroxi-propoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(1,5-naftiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinazolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-morfolinofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(isoxazol-3-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

N-((1r,4r)-4-((3-bencil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metil-nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-
 il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(oxazol-5-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 5 il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(oxazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloro-4-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 (difluorometil)nicotinamida;
 10 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 (difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloro-5-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 (difluorometil)nicotinamida;
 15 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-
 benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-
 il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 20 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-fenoxietil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-
 il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,4-diclorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 (difluorometil)nicotinamida;
 25 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(isopropilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-
 2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-
 benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-
 1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 30 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-
 benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2,2-difluoroetil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-
 1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 35 5-cloro-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-2-hidroxi-propoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-hidroxi-propoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 40 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-
 metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-pirazol-5-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-
 metilnicotinamida;
 45 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-
 metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-
 metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-
 metilnicotinamida;
 50 N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-
 2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-
 b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 55 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-
 2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-morfolinopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 60 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(oxetan-3-iloxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-propionamidopiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((3,3-difluoropropil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 65 il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(oxetan-3-ilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-

- il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(oxazol-5-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(oxazol-5-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(oxazol-5-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(2-cloro-5-(trifluorometil)benzamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 N-metil-5-(3-(((1r,4r)-4-(2-metil-5-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida;
 N-metil-5-(3-(((1r,4r)-4-(5-metil-2-(trifluorometil)benzamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(etilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1,3-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(quinoxalin-6-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cloropiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(hidroximetil)-1-metil-1H-indol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cianofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-(metilamino)-2-oxoetoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxoazetidin-1-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(ciclopropanocarboxamido)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 N-((1S,4r)-4-((3-(6-(((S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 N-((1R,4r)-4-((3-(6-(((R)-1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(3-oxomorfolino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(p-tolil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]pirazin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(acetamidopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-propionamidopiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1-(piridin-3-il)piperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(isopropilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-

- il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2,2-difluoropropil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(oxazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(4-(tiazol-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-morfolinopiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(oxazol-5-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-cloro-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpirazin-2-carboxamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(trifluorometoxi)benzamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 N-metil-5-(3-(((1r,4r)-4-(2-metil-5-(trifluorometil)benzamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)picolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometoxi)benzamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(2-amino-5-cloronicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-bromo-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-imidazol-1-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-pirazol-1-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(2,5-dicloronicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(ciclopropilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metil-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-

il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-4-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-fluoroetil)picolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(oxetan-3-il)picolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-etilpicolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-fluoro-6-(2-hidroxi-etoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-metoxiazetidín-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 3-cloro-5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N,6-dimetilpicolinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-indazol-3-carboxamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metil-6-(2-oxoimidazolidín-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(acetamido-4-metilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metil-6-propionamidopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-metil-6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(2-hidroxi-etoxi)pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxi-etoxi)piridazin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-morfolinofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(oxazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1H-imidazol-1-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-hidroxi-etil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-metoxietil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(metilamino)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(metilamino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-4-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((1-(3-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(4-(tiazol-5-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-

il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-
 metilnicotinamida;
 5-((3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(fluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-
 5 metilpicolinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metilbenzo[d]isoxazol-6-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-
 il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(7-oxo-2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-
 1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 10 5-((3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-
 N-ciclopropilpicolinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metilbenzo[d]isoxazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 15 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-
 benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-(dimetilamino)etil)-3-metil-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-metil-1-(2-morfolinoetil)-1H-indazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-
 1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 20 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-3,4-dihidroquinazolin-1(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-
 metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(3-aminobenzo[d]isoxazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-
 2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 25 metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-metoxietil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 6-((3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-(2-
 hidroxietil)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida;
 30 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-cianopiridazin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 (trifluorometil)nicotinamida;
 5-((3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(metilamino)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-
 metilpicolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 35 il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-morfolinopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 (trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 40 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4,6-dimetilpiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 (trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2,3-dimetilpiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 (trifluorometil)nicotinamida;
 45 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metil-2H-indazol-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(4-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 (difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-
 1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 50 N-((1r,4r)-4-((3-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1S,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 55 il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1R,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-
 1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1S,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-
 1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 60 5-cloro-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-hidroxi-propoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-metilquinolin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-
 il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-
 65 (difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-cloro-4-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-

- (difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2,2-difluoropropil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1R,4r)-4-((3-(6-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloro-4-metilfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-metoxiacetamido)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cianofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxiacetamido)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1H-pirazol-1-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((5-fluoro-3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((5-fluoro-3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-ciano-4-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-7-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-clorofenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-cloro-5-fluorofenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(oxazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-fluoro-6-(2-hidroxi-etoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-fluoro-6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-acetamidopiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-propionamidopiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-metilureido)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(4-(metilamino)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-

- il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(dimetilamino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(dimetilamino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-ureidopiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(dimetilamino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(metilamino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(metilamino)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(metilamino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-metoxietil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(metilamino)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirrol-2-il)piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-imidazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((7-fluoro-3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((R)-2-hidroxi-2-metilpropanamido)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1S,4r)-4-((3-(6-((S)-2-hidroxi-2-metilpropanamido)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((7-fluoro-3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metil-1H-pirrol-2-il)piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1,2-dimetil-1H-pirrol-2-il)piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazol-4,5-il)piridin-3-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-cloro-5-fluorofenil)-2-oxo-1H-imidazol-4,5-il)piridin-3-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazol-4,5-il)piridin-3-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-morfolinopiridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(oxazol-5-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(metilamino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-imidazol-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((5-fluoro-3-(6-(metilamino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1,2-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(hidroximetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-hidroxipropil)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-

- benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(6-((2-hidroxietyl)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(2-(2-hidroxietyl)amino)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-((2-hidroxietyl)amino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(5-(2-hidroxietyl)amino)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(5-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloro-5-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 4-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 4-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-metilnicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 4-(3-(((1r,4r)-4-(5-cloro-2-(trifluorometil)nicotinamido)ciclohexil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metilpicolinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(1-(2-hidroxietyl)-3-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1H-imidazol-2-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-(hidroximetil)-1-metil-1H-indol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(5-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-2-oxo-3-(6-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(2-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(2-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-imidazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1H-imidazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-imidazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;

- il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((3-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5 N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-metilnicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-clorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-clorofenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-clorofenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-cloro-5-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-cloro-5-fluorofenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-cloro-5-fluorofenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((1-(3-fluorofenil)-2-oxo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-3(2H)-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 N-((1r,4r)-4-((3-(4-(1H-imidazol-5-il)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-5-cloro-2-(difluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-((2-hidroxietil)amino)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)piridin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-metil-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((2-oxo-3-(6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida;
 5-cloro-N-((1r,4r)-4-((3-(6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)-2-(trifluorometil)nicotinamida;
 5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1r,4r)-4-((6-fluoro-3-(5-(2-hidroxietoxi)pirazin-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-

benzo[d]imidazol-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida y
5-cloro-2-(difluorometil)-N-((1*r*,4*r*)-4-((3-(2-(hidroximetil)-1*H*-indol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-1-il)metil)ciclohexil)nicotinamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
9. La composición farmacéutica como se describe en la reivindicación 8, que además comprende otro agente farmacológicamente activo.
- 10 10. Un compuesto descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de una afección o de un trastorno en los que están implicados CRHR1 y/o CRHR2.
- 15 11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicha afección o dicho trastorno se seleccionan entre el grupo que consiste en: trastornos gastrointestinales, trastornos de depresión mayor, trastornos esquizofrénicos, enfermedades neurodegenerativas, dolor, disfunción del apetito y la ingesta de alimentos, trastornos del sueño, trastornos cognitivos, tolerancia a y dependencia a diversas sustancias, inflamación, problemas de fertilidad, disfunciones sexuales y partos prematuros y trastornos urogenitales no inflamatorios, trastornos alérgicos, trastornos de la activación de los mastocitos, síndrome de Cushing, emesis, trastornos gastrointestinales, lesión
- 20 neurotóxica, pérdida del cabello, enfermedad cardíaca y combinaciones de los mismos.
12. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad cardíaca se selecciona entre el grupo que consiste en: insuficiencia cardíaca aguda y crónica, enfermedad cardiovascular, hipertensión, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria y aneurisma aórtico abdominal.
- 25 13. Un proceso para preparar una composición farmacéutica, en donde el proceso comprende mezclar un compuesto descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables.