



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 310 751**

(51) Int. Cl.:

C07D 235/08 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04768669 .6**

(96) Fecha de presentación : **24.09.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1670770**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **21.06.2006**

(54) Título: **Derivados de bencimidazol, composiciones que los contienen, su preparación y sus usos.**

(30) Prioridad: **26.09.2003 SE 0302571**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.01.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.01.2009

(73) Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

(72) Inventor/es: **Page, Daniel;**
Liu, Ziping;
Tremblay, Maxime;
Walpole, Christopher y
Yang, Hua

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 310 751 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de bencimidazol, composiciones que los contienen, su preparación y sus usos.

5 **Antecedentes de la invención****1. Campo de la invención**

La invención se refiere a compuestos terapéuticos, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, procedimientos de fabricación de los mismos y usos de los mismos. Particularmente, la presente invención se refiere a compuestos que pueden ser eficaces en el tratamiento del dolor, cáncer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, enfermedad de Alzheimer, trastornos de ansiedad, trastornos gastrointestinales y/o trastornos cardiovasculares.

15 **2. Discusión de la tecnología relevante**

El tratamiento del dolor ha sido estudiado durante muchos años. Se sabe que ligandos de receptores cannabinoides (p. ej., receptor CB₁, receptor CB₂) que incluyen agonistas, antagonistas y agonistas inversos producen alivio del dolor en diversos modelos animales interactuando con los receptores CB₁ y/o CB₂. De manera general, los receptores CB₁ están ubicados predominantemente en el sistema nervioso central, mientras que los receptores CB₂ están ubicados principalmente en la periferia y están restringidos principalmente a las células y tejidos derivados del sistema inmunitario.

Aunque los agonistas del receptor CB₁, tales como Δ⁹-tetrahidrocannabinol (Δ⁹-THC) y anadamida, son útiles en modelos de antinocicepción en animales, tienden a ejercer efectos secundarios indeseados sobre el SCN, p. ej., efectos secundarios psicoactivos, el abuso potencial, dependencia y tolerancia a los fármacos, etc. Se sabe que estos efectos secundarios indeseados son mediados por los receptores de CB₁ ubicados en el SNC. Hay líneas de evidencia, no obstante, que sugieren que los agonistas de CB₁ que actúan en sitios periféricos o con una exposición en el SNC limitada pueden tratar el dolor en seres humanos o animales con un perfil *in vivo* global muy mejorado.

Por tanto, hay una necesidad de nuevos ligandos del receptor CB₁ tales como agonistas que puedan ser útiles en el tratamiento del dolor o el tratamiento de otros síntomas o enfermedades relacionados, con reducidos o mínimos efectos secundarios indeseables sobre el SNC.

35 **Descripción de las realizaciones**

La presente invención proporciona ligandos del receptor CB₁ que pueden ser útiles en el tratamiento del dolor y/o otros síntomas o enfermedades relacionados.

A menos que se especifique de otro modo dentro de esta memoria descriptiva, la nomenclatura usada en esta memoria descriptiva sigue generalmente los ejemplos y reglas establecidas en Nomenclature of Organic Chemistry, Secciones A, B, C, D, E, F, y H, Pergamon Press, Oxford, 1979, que se incorpora por referencia en la presente memoria por sus ejemplos de nombres de estructuras químicas y reglas sobre el nombramiento de estructuras químicas.

“Receptores CB₁/CB₂” significa receptores CB₁ y/o CB₂.

El término “grupo C_{m-n}” o “C_{m-n}”, usado solo o como un prefijo, se refiere a cualquier grupo que tiene m a n átomos de carbono.

El término “hidrocarburo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a cualquier estructura que comprende sólo átomos de carbono e hidrógeno de hasta 14 átomos de carbono. El término “radical hidrocarbonado” o “hidrocarbilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a cualquier estructura como resultado de retirar uno o más hidrógenos de un hidrocarburo.

El término “alquilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales hidrocarbonados monovalentes de cadena lineal o ramificada que comprenden 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. A menos que se especifique de otro modo, “alquilo” incluye generalmente tanto alquilo saturado como alquilo insaturado.

El término “alquilenilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales hidrocarbonados divalentes de cadena lineal o ramificada que comprenden 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, que sirve para unir entre sí dos estructuras.

El término “alquenilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que comprende al menos 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.

ES 2 310 751 T3

El término “alquinilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que comprende al menos 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.

5 El término “cicloalquilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente que contiene anillos que comprende al menos 3 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono. “Cicloalquilo” incluye estructuras hidrocarbonadas tanto monocíclicas como multicíclicas. La estructura hidrocarbonada multicíclica incluye anillos no condensados, condensados y con puente.

10 El término “cicloalquenilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente que contiene anillos que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que comprende al menos 3 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono. “Cicloalquenilo” incluye estructuras hidrocarbonadas tanto monocíclicas como multicíclicas. La estructura hidrocarbonada multicíclica incluye anillos no condensados, condensados y con puente.

15 El término “cicloalquinilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente que contiene anillos que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que comprende al menos 7 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono. “Cicloalquinilo” incluye estructuras hidrocarbonadas tanto monocíclicas como multicíclicas. La estructura hidrocarbonada multicíclica incluye anillos no condensados, condensados y con puente.

20 El término “arilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarbonado que tiene uno o más anillos de carbono poliinsaturados que tienen carácter aromático (p. ej., $4n + 2$ electrones deslocalizados) y que comprenden 5 hasta aproximadamente 14 átomos de carbono, en donde el radical está situado en un carbono del anillo aromático.

El término “grupo no aromático” o “no aromático” usado solo, como sufijo o como prefijo, se refiere a un grupo químico o radical que no contiene un anillo que tiene carácter aromático (p. ej., $4n + 2$ electrones deslocalizados).

30 El término “arileno”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarbonado divalente que tiene uno o más anillos de carbono poliinsaturados que tienen carácter aromático, (p. ej., $4n + 2$ electrones deslocalizados) y que comprende 5 hasta aproximadamente 14 átomos de carbono, que sirve para unir entre sí dos estructuras.

35 El término “heterociclo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a una estructura o molécula que contiene anillos que tiene uno o más heteroátomos multivalentes, seleccionados independientemente entre N, O, P y S, como parte de la estructura del anillo, y que incluye al menos 3 y hasta aproximadamente 20 átomos en el (los) anillo(s). El heterociclo puede ser saturado o insaturado, conteniendo uno o más dobles enlaces, y el heterociclo puede contener más que un anillo. Cuando un heterociclo contiene más que un anillo, los anillos pueden estar condensados o sin condensar. Los anillos condensados se refieren generalmente a al menos dos anillos que comparten dos átomos entre ellos. El heterociclo puede tener carácter aromático o puede no tener carácter aromático.

40 El término “heteroalquilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical formado como resultado de reemplazar uno o más átomos de carbono de un alquilo con uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S.

45 El término “heteroaromático”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a una estructura o molécula que contiene anillos que tiene uno o más heteroátomos multivalentes, seleccionados independientemente entre N, O, P y S, como parte de la estructura del anillo, y que incluye al menos 3 y hasta aproximadamente 20 átomos en el (los) anillo(s), en donde la estructura o molécula que contiene anillos tiene un carácter aromático (p. ej., $4n + 2$ electrones deslocalizados).

El término “grupo heterocíclico” “resto heterocíclico”, “heterocíclico”, o “heterociclo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical derivado de un heterociclo retirando uno o más hidrógenos del mismo.

55 El término “heterocíclilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical derivado de un heterociclo retirando un hidrógeno de un carbono de un anillo del heterociclo.

60 El término “heterociclileno”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical divalente derivado de un heterociclo retirando dos hidrógenos del mismo, que sirve para unir dos estructuras entre sí.

El término “heteroarilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterocíclilo que tiene carácter aromático, en donde el radical del heterocíclilo está situado en un carbono de un anillo aromático del heterocíclilo. Un heteroarilo puede contener tanto anillos aromáticos como no aromáticos en él. Estos anillos pueden estar condensados o unidos entre sí de otro modo.

65 El término “heterocicloalquilo”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterocíclilo que no tiene carácter aromático.

ES 2 310 751 T3

El término “heteroarileno”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclileno que tiene carácter aromático.

El término “heterocicloalquileno”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclileno que no tiene carácter aromático.

El término “de seis miembros”, usado como prefijo, se refiere a un grupo que tiene un anillo que contiene seis átomos en el anillo.

El término “de cinco miembros”, usado como prefijo, se refiere a un grupo que tiene un anillo que contiene cinco átomos en el anillo.

Un heteroarilo anular de cinco miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene cinco átomos en el anillo, en donde 1, 2 ó 3 átomos del anillo se seleccionan independientemente entre N, O y S.

Los ejemplos de heteroarilos anulares de cinco miembros son tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, y 1,3,4-oxadiazolilo.

Un heteroarilo anular de seis miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene seis átomos en el anillo, en donde 1, 2 ó 3 átomos del anillo se seleccionan independientemente entre N, O y S.

Los ejemplos de heteroarilos anulares de seis miembros son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

El término “sustituido”, usado como prefijo, se refiere a una estructura, molécula o grupo, en donde uno o más hidrógenos son reemplazados con uno o más grupos hidrocarbonados C_{1-12} , o uno o más grupos químicos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O, S, F, Cl, Br, I, y P. Los ejemplos de grupos químicos que contienen uno o más heteroátomos incluyen heterociclilo, $-NO_2$, $-OR$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-NHR$, $-NR_2$, $-SR$, $-SO_3H$, $-SO_2R$, $-S(=O)R$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-NRC(=O)R$, oxo ($=O$), imino ($=NR$), tio ($=S$), y oximino ($=N-OR$), en donde cada “R” es un hidrocarbilo C_{1-12} . Por ejemplo, fenilo sustituido se puede referir a nitrofenilo, piridilfenilo, metoxifenilo, clorofenilo, aminofenilo, etc., en donde los grupos nitro, piridilo, metoxi, cloro y amino pueden reemplazar cualquier hidrógeno adecuado en el anillo de fenilo.

El término “sustituido”, usado como un sufijo de una primera estructura, molécula o grupo, seguido de uno o más nombres de grupos químicos, se refiere a una segunda estructura, molécula o grupo, que es un resultado de reemplazar uno o más hidrógenos de la primera estructura, molécula o grupo con el uno o más grupos químicos nombrados. Por ejemplo, un fenilo sustituido por “nitro” se refiere a nitrofenilo.

El término “opcionalmente sustituido” se refiere tanto a grupos, estructuras o moléculas que están sustituidos como a los que no están sustituidos.

Heterociclo incluye, por ejemplo, heterociclos monocíclicos tales como: aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxe-tano, tietano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, dioxolano, sulfolano, 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano, tetrahidrofurano, tiofano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidro-piridina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, tiopirano, 2,3-dihidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dihidropiridina, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, dioxano, homopiperidina, 2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-azepina, homopiperazina, 1,3-dioxepano, 4,7-dihidro-1,3-dioxepina y óxido de hexametileno.

Además, heterociclo incluye heterociclos aromáticos, por ejemplo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tiofe-no, furano, furazano, pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-triazol, tetrazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-triazol, 1,3,4-tiadiazol y 1,3,4-oxadiazol.

Adicionalmente, heterociclo engloba heterociclos policíclicos, por ejemplo, indol, indolina, isoindolina, quinolina, tetrahidroquinolina, isoquinolina, tetrahidroisoquinolina, 1,4-benzodioxano, cumarina, dihidrocumarina, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, isobenzofurano, cromeno, cromano, isocromano, xanteno, fenoxatiina, tiantreno, indolizina, isoindol, indazol, purina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, fenantridina, perimidina, fenantrolina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, 1,2-benzisoxazol, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, bencimidazol, benzotriazol, tioxantina, carbazol, carbolina, acridina, pirlolizidina y quinolizidina.

Además de los heterociclos policíclicos descritos anteriormente, heterociclo incluye heterociclos policíclicos en los que la fusión de anillos entre dos o más anillos incluye más que un enlace común a ambos anillos y más que dos átomos comunes a ambos anillos. Los ejemplos de tales heterociclos con puente incluyen quinuclidina, diazabiciclo [2.2.1]heptano y 7-oxabiciclo[2.2.1]heptano.

Heterociclilo incluye, por ejemplo, heterocíclicos monocíclicos, tales como: aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, aze-tidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, dioxolanilo, sulfo-

ES 2 310 751 T3

lanilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofanilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, tiopiranilo, 2,3-dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dihidropiridinilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, dioxanilo, homopiperidinilo, 2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-azepinilo, homopiperazinilo, 1,3-dioxepanilo, 4,7-dihidro-1,3-dioxepinilo y hexametilenoxidilo. Además, heterocíclico incluye heterocíclicos aromáticos o heteroarilo, por ejemplo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, furazanilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo.

Adicionalmente, heterocíclico abarca heterocíclicos policíclicos (incluyendo tanto aromáticos como no aromáticos), por ejemplo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, 1,4-benzodioxanilo, cumarinilo, dihidrocumarinilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, cromanilo, cromenilo, isocromanilo, xantenilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, indolizínilo, isoindolilo, indazolilo, purínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, fenantridinilo, perrimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, 1,2-benzisoxazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, tioxantinilo, carbazolilo, carbolinilo, acridinilo, pirolizidinilo y quinolizidinilo.

Además de los heterocíclicos policíclicos descritos anteriormente, heterocíclico incluye heterociclos policíclicos en los que la fusión de anillos entre dos o más anillos incluye más que un enlace común a ambos anillos y más que dos átomos comunes a ambos anillos. Los ejemplos de tales heterocíclicos con puente incluyen quinuclidínilo, diazabíciclo [2.2.1]heptilo; y 7-oxabíciclo[2.2.1]heptilo.

El término “alcoxi”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de la fórmula general -O-R, en la que -R se selecciona de un radical hidrocarbonado. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, isobutoxi, ciclopropilmetoxi, aliloxi y propargiloxi.

El término “ariloxi”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de la fórmula general -O-Ar, en la que -Ar es un arilo.

El término “heteroariloxi”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de la fórmula general -O-Ar', en la que -Ar' es un heteroarilo.

El término “amina” o “amino”, usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de la fórmula general -NRR', en la que R y R' se seleccionan independientemente entre hidrógeno o un radical hidrocarbonado.

“Acilo”, usado solo, como un sufijo o prefijo, significa -C(=O)-R, en donde -R es un hidrocarbilo opcionalmente sustituido, hidrógeno, amino o alcoxi. Los grupos acilo incluyen, por ejemplo, acetilo, propionilo, benzoilo, fenilacetilo, carboetoxi y dimetilcarbamoilo.

Halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

“Halogenado”, usado como un prefijo de un grupo, significa que uno o más hidrógenos en el grupo están reemplazados con uno o más halógenos.

“TA” o “ta” significa temperatura ambiente.

Un primer grupo anular que está condensado con un segundo grupo anular significa que el primer anillo y el segundo anillo comparten al menos dos átomos entre ellos.

“Enlace”, “enlazado”, o “enlazamiento”, a menos que se especifique de otro modo, significa enlazado o unido de manera covalente.

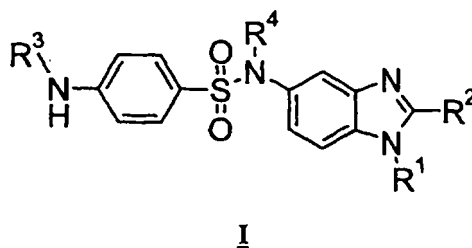
Cuando un primer grupo, estructura, o átomo está conectado directamente a un segundo grupo, estructura o átomo, al menos un átomo del primer grupo, estructura o átomo forma un enlace químico con al menos un átomo del segundo grupo, estructura o átomo.

“Carbono saturado” significa un átomo de carbono en una estructura, molécula o grupo en donde todos los enlaces conectados a este átomo de carbono son enlaces simples. En otras palabras, no hay enlaces dobles o triples conectados a este átomo de carbono y este átomo de carbono adopta generalmente una hibridación orbital atómica sp^3 .

“Carbono insaturado” significa un átomo de carbono en una estructura, molécula o grupo en donde al menos un enlace conectado a este átomo de carbono no es un enlace simple. En otras palabras, hay al menos un enlace doble o triple conectado a este átomo de carbono y este átomo de carbono adopta generalmente una hibridación orbital atómica sp ó sp^2 .

ES 2 310 751 T3

En un aspecto, una realización de la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómeros, enantiómeros o mezclas de los mismos:



en la que:

R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquil-C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquenil-C₄₋₈-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₈ y heterocicloalquilo C₃₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquil-C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquenil-C₄₋₈-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₈ y heterocicloalquilo C₃₋₆ usado en la definición de R¹ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, amino, alquil-C₁₋₆-amino y di-alquil-C₁₋₆-amino;

R² se selecciona entre alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil-C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄ y cicloalquenil-C₄₋₈-alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil-C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄ y cicloalquenil-C₄₋₈-alquilo C₁₋₄ usado en la definición de R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, amino, alquil-C₁₋₆-amino y di-alquil-C₁₋₆-amino;

R³ se selecciona entre -H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y acilo C₁₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y acilo C₁₋₆ usado en la definición de R³ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre CH₃C(=O)-O-, halógeno, ciano, metoxi, etoxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, y heterocicloalquilo C₃₋₆; y

R⁴ se selecciona entre -H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄.

Otra realización de la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I, en la que

R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquenil-C₄₋₆-alquilo C₁₋₄ y heterocicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquenil-C₄₋₆-alquilo C₁₋₄ y heterocicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ usado en la definición de R¹ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, metoxi, etoxi, metilo, hidroxilo, amino, alquil-C₁₋₆-amino y di-alquil-C₁₋₆-amino;

R² se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ y cicloalquenil-C₄₋₆-alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ y cicloalquenil-C₄₋₆-alquilo C₁₋₄ usado en la definición de R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, metoxi, etoxi e hidroxilo;

R³ se selecciona entre -H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y acilo C₁₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y acilo C₁₋₆ usado en la definición de R³ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre CH₃C(=O)-O-, halógeno, metoxi, etoxi, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, y heterocicloalquilo C₃₋₆; y

R⁴ se selecciona entre -H y alquilo C₁₋₃.

Una realización adicional de la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I, en la que R¹ se selecciona entre ciclopentil-metilo, ciclohexil-metilo, ciclobutil-metilo, ciclopropil-metilo, 4,4-difluorociclohexil-metilo, biciclo [2.2.1]hept-5-en-2-il-metilo, tetrahidropiranyl-metilo, tetrahidropiranyl-etilo, tetrahidrofuranil-metilo, morfolinil-metilo, piperidinil-etilo, N-metil-piperidinil-metilo, y piperidinil-metilo;

R² se selecciona entre t-butilo, n-butilo, 2-metil-2-butilo, isopentilo, 2-metoxi-2-propilo, 2-hidroxil-propilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetil, 1-metil-propilo, 1,1-dimetil-propilo, 1,1-dimetil-3-buten-1-ilo, etilo, y 2-propilo;

ES 2 310 751 T3

R^3 se selecciona entre -H, alquilo C_{1-6} y acilo C_{1-6} , en donde dicho alquilo C_{1-6} y acilo C_{1-6} usado en la definición de R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre $CH_3C(=O)-O-$, halógeno, metoxi, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo; y

5 R^4 se selecciona entre -H y metilo.

Una realización adicional más de la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I, en el que

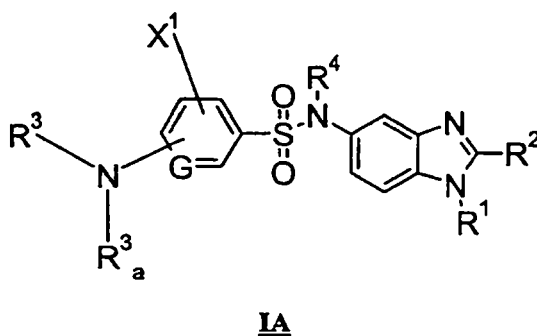
10 R^1 es ciclohexil-metilo, ciclobutil-metilo, ciclopropil-metilo, 4,4-difluorociclohexil-metilo, N-metilpiperidina-2-il-metilo, y tetrahidropiranilmetilo;

R^2 es t-butilo y 1,1-difluoroetilo;

15 R^3 se selecciona entre -H, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, formilo, acetilo, uriedo, N-isopropil-ureido, etilcarbonilo, 2-propilcarbonilo, t-butilcarbonilo, 2-amino-acetilo, 2-metilamino-acetilo, 2-dimetilamino-acetilo, 2-acetilo-acetilo, 2-hidroxil-acetilo, 2-bromo-acetilo, 2-(morfolin-1-il)-acetilo, y 2-(pirrolidin-1-il)-acetilo; y

20 R^4 se selecciona entre -H y metilo.

Otra realización de la invención proporciona un compuesto de la Fórmula IA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómeros, enantiómeros, o mezclas de los mismos:



en la que:

45 G es CH ó N;

X^1 es halógeno;

50 R^1 se selecciona entre alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , cicloalquil- C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalqueno- C_{4-8} -alquilo C_{1-4} , heterocicloalquil- C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-8} y heterocicloalquilo C_{3-6} , en donde dicho alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , cicloalquil- C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalqueno- C_{4-8} -alquilo C_{1-4} , heterocicloalquil- C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{4-8} y heterocicloalquilo C_{3-6} usado en la definición de R^1 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, $CH_3C(=O)-O-$, amino, alquil- C_{1-6} -amino y di-alquil- C_{1-6} -amino;

55 R^2 se selecciona entre alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil- C_{3-10} -alquilo C_{1-4} y cicloalqueno- C_{4-8} -alquilo C_{1-4} , en donde dicho alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil- C_{3-10} -alquilo C_{1-4} y cicloalqueno- C_{4-8} -alquilo C_{1-4} usado en la definición de R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, heteroarilo C_{3-5} , metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, amino, alquil- C_{1-6} -amino y di-alquil- C_{1-6} -amino;

60 R^3 y R^3_a se seleccionan independientemente entre -H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquilo $C_{1-3}-O-C(=O)-$, alquilo $C_{1-6}-HN-C(=O)-$, $H_2N-C(=O)-$ y acilo C_{1-6} , en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y acilo C_{1-6} usado en la definición de R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre $CH_3C(=O)-O-$, halógeno, ciano, metoxi, etoxi, hidroxilo, amino, alquil- C_{1-6} -amino, dialquil- C_{1-6} -amino, y heterocicloalquilo C_{3-6} ; y

65 R^4 se selecciona entre -H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} y cicloalquil- C_{3-6} -alquilo C_{1-4} .

ES 2 310 751 T3

Otra realización de la invención proporciona un compuesto de la Fórmula IA, en la que

G es CH ó N;

5 X¹ es halógeno;

R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquenil-C₄₋₆-alquilo C₁₋₄ y heterocicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquenil-C₄₋₆-alquilo C₁₋₄ y heterocicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ usado en la definición de R¹ está opcionalmente
10 sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, metoxi, etoxi, metilo, hidroxilo, CH₃C(=O)-O-, amino, alquil-C₁₋₆-amino y di-alquil-C₁₋₆-amino;

R² se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ y cicloalquenil-C₄₋₆-alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ y cicloalquenil-C₄₋₆-alquilo C₁₋₄ usado en la definición de R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, heteroarilo C₃₋₅, metoxi, etoxi e hidroxilo;

R³ se selecciona entre -H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₃-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₃-HN-C(=O)-, H₂N-C(=O)- y acilo C₁₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y acilo C₁₋₆ usado en la definición de R³ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre CH₃C(=O)-O-, halógeno, metoxi, etoxi, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, y heterocicloalquilo C₃₋₆; y

R⁴ se selecciona entre -H y alquilo C₁₋₃.

25 Una realización adicional de la invención proporciona un compuesto de la Fórmula IA, en la que G es CH ó N; X¹ es halógeno;

30 R¹ se selecciona entre ciclopentil-metilo, ciclohexil-metilo, ciclobutil-metilo, ciclopropil-metilo, 4,4-difluorociclohexil-metilo, biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il-metilo, tetrahidropiranyl-metilo, tetrahidropiranyl-etilo, tetrahidrofuranil-metilo, morfolinil-metilo, piperidinil-etilo, N-metil-piperidinilmetilo y piperidinil-metilo;

35 R² se selecciona entre t-butilo, n-butilo, 2-metil-2-butilo, isopentilo, 2-metoxi-2-propilo, 2-hidroxio-propilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetil, 1-metil-propilo, 1,1-dimetil-propilo, 1,1-dimetil-3-buten-1-ilo, etilo y 2-propilo;

40 R³ se selecciona entre -H, alquilo C₁₋₆ y acilo C₁₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆ y acilo C₁₋₆ usado en la definición de R³ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre CH₃C(=O)-O-, halógeno, metoxi, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo; y

R⁴ se selecciona entre -H y metilo.

45 Una realización adicional más de la invención proporciona un compuesto de la Fórmula IA, en la que G es CH ó N; X¹ es bromo;

50 R¹ es ciclohexil-metilo, ciclobutil-metilo, 4,4-difluorociclohexano-metilo, N-metilpiperidina-2-il-metilo, y tetrahidropiranyl-metilo;

R² es t-butilo y 1,1-difluoroetilo;

55 R³ se selecciona entre -H, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, formilo, acetilo, uriedo, N-isopropil-ureido, etilcarbonilo, 2-propilcarbonilo, t-butilcarbonilo, 2-amino-acetilo, 2-metilamino-acetilo, 2-dimetilamino-acetilo, 2-acetilo-acetilo, 2-hidroxio-acetilo, 2-bromo-acetilo, 2-(morfolin-1-il)-acetilo y 2-(pirrolidin-1-il)-acetilo; y

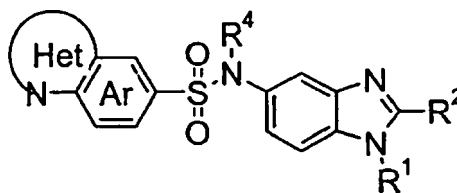
R⁴ se selecciona entre -H y metilo.

60

65

ES 2 310 751 T3

Otra realización de la invención proporciona un compuesto de la Fórmula IB, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómeros, enantiómeros o mezclas de los mismos:



IB

en la que:

R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquil-C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquenil-C₄₋₈-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₈ y heterocicloalquilo C₃₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquil-C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquenil-C₄₋₈-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₈ y heterocicloalquilo C₃₋₆ usado en la definición de R¹ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, amino, alquil-C₁₋₆-amino y di-alquil-C₁₋₆-amino;

R² se selecciona entre alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil-C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄ y cicloalquenil-C₄₋₈-alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil-C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄ y cicloalquenil-C₄₋₈-alquilo C₁₋₄ usado en la definición de R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, amino, alquil-C₁₋₆-amino y di-alquil-C₁₋₆-amino;

“Het” es un anillo heterociclo que contiene nitrógeno (como se muestra en la Fórmula IB) que está condensado con el anillo de fenilo “Ar”, en donde “Het” está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃, halógeno, ciano, metoxi, etoxi, hidroxilo y amino; y

R⁴ se selecciona entre -H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄.

Otra realización de la invención proporciona un compuesto de la Fórmula IB, en la que

R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquenil-C₄₋₆-alquilo C₁₋₄ y heterocicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquenil-C₄₋₆-alquilo C₁₋₄ y heterocicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ usado en la definición de R¹ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, metoxi, etoxi, metilo, hidroxilo, amino, alquil-C₁₋₆-amino y di-alquil-C₁₋₆-amino;

R² se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ y cicloalquenil-C₄₋₆-alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ y cicloalquenil-C₄₋₆-alquilo C₁₋₄ usado en la definición de R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, metoxi, etoxi e hidroxilo;

“Het” es morfolinilo, en donde dicho morfolinilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃, halógeno, ciano, metoxi, etoxi, hidroxilo y amino; y

R⁴ se selecciona entre -H y alquilo C₁₋₃.

Una realización adicional de la invención proporciona un compuesto de la Fórmula IB,

en la que R¹ se selecciona entre ciclopentil-metilo, ciclohexil-metilo, ciclobutil-metilo, ciclopropil-metilo, 4,4-difluorociclohexil-metilo, biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il-metilo, tetrahidropiranyl-metilo, tetrahidropiranyl-etilo, tetrahydrofuranil-metilo, morfolinil-metilo, piperidinil-metilo, N-metil-piperidinil-metilo, y piperidinil-metilo

R² se selecciona entre t-butilo, n-butilo, 2-metil-2-butilo, isopentilo, 2-metoxi-2-propilo, 2-hidroxil-propilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetil, 1-metil-propilo, 1,1-dimetil-propilo, 1,1-dimetil-3-buten-1-ilo, etilo, y 2-propilo;

“Het” es morfolinilo, en donde dicho morfolinilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₃; y

R⁴ se selecciona entre -H y metilo.

ES 2 310 751 T3

Una realización adicional más de la invención proporciona un compuesto de la Fórmula IB, en la que

R¹ es ciclohexil-metilo, ciclobutil-metilo, 4,4-difluorociclohexano-metilo, N-metilpiperidina-2-il-metilo, y tetrahi-dropiranyl-metilo;

R² es t-butilo y 1,1-difluoroetilo;

“Het” es morfolinilo, en donde dicho morfolinilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₃; y

R⁴ se selecciona entre -H y metilo.

Se entenderá que cuando los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales, los compuestos de la invención pueden existir en, y ser aislados como, formas enantioméricas o diastereoméricas, o como una mezcla racémica. La presente invención incluye cualesquiera posibles enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas de los mismos, de un compuesto de la Fórmula I, IA ó IB. Las formas ópticamente activas del compuesto de la invención se pueden preparar, por ejemplo, por separación cromatográfica quiral de un racemato, por síntesis a partir de materiales ópticamente activos o por síntesis asimétrica basada en los procedimientos descritos en adelante.

Se apreciará también que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir como isómeros geométricos, por ejemplo isómeros E y Z de alquenos. La presente invención incluye cualquier isómero geométrico de un compuesto de la Fórmula I, IA ó IB. Se entenderá además que la presente invención abarca los tautómeros de los compuestos de la Fórmula I, IA ó IB.

Debe entenderse también que determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo, hidratadas, así como sin solvatar. Se entenderá además que la presente invención abarca todas las formas solvatadas tales de los compuestos de la Fórmula I, IA ó IB.

Dentro del alcance de la invención también están las sales de los compuestos de la Fórmula I, IA ó IB. De manera general, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se pueden obtener usando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico, por ejemplo una alquilamina con un ácido adecuado, por ejemplo, HCl o ácido acético, para proporcionar un anión fisiológicamente aceptable. También puede ser posible preparar una sal correspondiente de metal alcalino (tal como sodio, potasio o litio) o un metal alcalinotérreo (tal como calcio) tratando un compuesto de la presente invención que tiene un protón adecuadamente ácido, tal como un ácido carboxílico o un fenol, con un equivalente de un hidróxido o alcóxido de un metal alcalino o alcalinotérreo (tal como el etóxido o metóxido), o una amina orgánica adecuadamente básica (tal como colina o meglumina) en un medio acuoso, seguido de técnicas de purificación convencionales.

En una realización, el compuesto de la Fórmula I, IA ó IB anteriores se puede convertir en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente, una sal de adición de ácido tal como un hidrocloreto, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato.

Los autores de la invención han encontrado ahora que los compuestos de la invención tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como moduladores o ligandos tales como agonistas, agonistas parciales, agonistas inversos o antagonistas de receptores CB₁. Más particularmente, los compuestos de la invención exhiben actividad selectiva como agonistas de los receptores CB₁ y son útiles en terapia, especialmente para el alivio de diversos estados de dolor tales como dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor por cáncer, dolor causado por artritis reumatoide, migraña, dolor visceral, etc. Esta lista no se debe interpretar, sin embargo, como exhaustiva. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención son útiles en otros estados de enfermedad en los que está presente o implica una disfunción de los receptores CB₁. Además, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar cáncer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, cáncer, corea de Huntington, enfermedad de Alzheimer, trastornos de ansiedad, trastornos gastrointestinales y trastornos cardiovasculares.

Los compuestos de la invención son útiles como inmunomoduladores, especialmente para enfermedades autoinmunes, tales como artritis, para injertos de piel, trasplantes de órganos y necesidades quirúrgicas similares, para enfermedades del colágeno, diversas alergias, para uso como agentes antitumorales y agentes antivirales.

Los compuestos de la invención son útiles en estados de enfermedad donde está presente o implicada la degeneración o disfunción de receptores cannabinoides en ese paradigma. Esto puede implicar el uso de versiones marcadas isotópicamente de los compuestos de la invención en técnicas diagnósticas y aplicaciones de imagen tales como tomografía de emisión de positrones (PET).

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de la diarrea, depresión, ansiedad y trastornos relacionados con el estrés tales como trastornos de estrés post-traumático, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, fobia social y trastorno obsesivo compulsivo, incontinencia urinaria, eyaculación precoz, diversas enfermedades mentales, tos, edema pulmonar, diversos trastornos gastrointestinales, p. ej., constipado, trastornos gastrointestinales funcionales tales como Síndrome del Intestino Irritable y Dispepsia Funcional, enfermedad de Parkinson y otros trastornos motores, lesión cerebral traumática, apoplejía, cardioprotección después del infarto de miocardio, lesión espinal y adición a los fármacos, incluyendo el tratamiento del abuso del alcohol, nicotina, opioides y otras drogas, y para trastornos del sistema nervioso simpático, por ejemplo hipertensión.

ES 2 310 751 T3

Los compuestos de la invención son útiles como agentes analgésicos para el uso durante el cuidado con anestesia general y anestesia monitorizada. A menudo se usan combinaciones de agentes con diferentes propiedades para conseguir un equilibrio de efectos necesarios para mantener el estado anestésico (p. ej. amnesia, analgesia, relajación muscular y sedación). Están incluidos en esta combinación los anestésicos inhalados, hipnóticos, ansiolíticos, bloqueantes neuromusculares y opioides.

También está dentro del alcance de la invención el uso de cualquiera de los compuestos acordes con la Fórmula I, IA ó IB anteriores, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las dolencias discutidas anteriormente.

Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I, IA ó IB, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en la presente memoria, para uso en terapia.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, IA ó IB, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término “terapia” también incluye “profilaxis”, a menos que haya indicaciones específicas a lo contrario. El término “terapéutico” y “terapéuticamente” deben ser interpretados del mismo modo. El término “terapia”, dentro del contexto de la presente invención, engloba además administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, para mitigar bien un estado de enfermedad preexistente, aguda o crónica, o bien una dolencia recurrente. Esta definición también abarca terapias profilácticas para la prevención de dolencias recurrentes y terapia continuada para trastornos crónicos.

Los compuestos de la presente invención son útiles en terapia, especialmente para la terapia de diversos estados de dolor que incluyen, pero no se limitan a: dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor de espalda, dolor por cáncer y dolor visceral.

En el uso para terapia en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, el compuesto de la invención se puede administrar en la forma de una composición farmacéutica convencional por cualquier ruta, que incluye vía oral, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular y por inyección en las articulaciones.

En una realización de la invención, la ruta de administración puede ser oral, intravenosa o intramuscular.

La dosificación dependerá de la ruta de administración, la gravedad de la enfermedad, la edad y peso del paciente y otros factores normalmente considerados por el médico asistente, cuando se determina el régimen individual y nivel de dosificación más apropiado para un paciente particular.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de esta invención, los excipientes inertes, farmacéuticamente aceptables pueden ser bien sólidos o bien líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios.

Un excipiente sólido puede ser una o más sustancias, que pueden actuar también como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, o agentes desintegradores de comprimidos; También puede ser un material encapsulante.

En polvos, el excipiente es un sólido finamente dividido, que está en mezcla con el compuesto finamente dividido de la invención, o el componente activo. En comprimidos, el componente activo se mezcla con el excipiente que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados.

Para preparar composiciones en supositorios, se funde primero una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao y el ingrediente activo se dispersa en ella mediante, por ejemplo, agitación. Después, la mezcla homogénea fundida se vierte en moldes de tamaño conveniente y se deja enfriar y solidificar.

Los excipientes adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares.

El término “composición” también pretende incluir la formulación del componente activo con material encapsulante como excipiente, proporcionando una cápsula en la que el componente activo (con o sin otros excipientes) está rodeado por un excipiente que está así en combinación con él. De manera similar, se incluyen los sellos.

Los comprimidos, polvos, sellos y cápsulas se pueden usar como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral.

Las composiciones en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, las disoluciones en agua estéril o propilenglicol y agua de los compuestos activos pueden ser preparaciones líquidas adecuadas

para administración parenteral. Las composiciones líquidas también se pueden formular en disolución en disoluciones de polietilenglicol acuoso.

Las disoluciones acuosas para administración oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, agentes aromatizantes, estabilizantes y agentes espesantes adecuados como se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral se pueden preparar dispersando el componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso tal como gomas sintéticas y naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y otros agentes de suspensión conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica incluirá preferiblemente de 0,05% a 99% p (por ciento en peso), más preferiblemente de 0,10 a 50% p, del compuesto de la invención, estando todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

Una cantidad terapéuticamente eficaz para la práctica de la presente invención puede ser determinado mediante el uso de criterios conocidos, que incluyen la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, e interpretado dentro del contexto de la enfermedad que se está tratando o que se está previniendo, por alguien con experiencia habitual en la técnica.

Dentro del alcance de la invención está el uso de cualquier compuesto de la Fórmula I, IA ó IB definidos anteriormente para la fabricación de un medicamento.

También está dentro del alcance de la invención el uso de cualquier compuesto de la Fórmula I, IA ó IB para la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor.

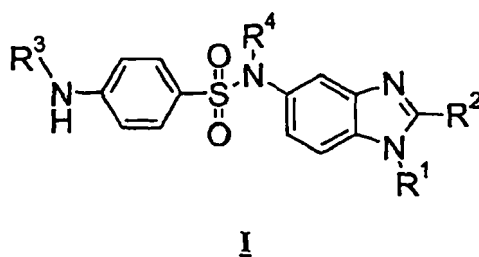
Se proporciona adicionalmente el uso de cualquier compuesto acorde con la Fórmula I, IA ó IB para la fabricación de un medicamento para la terapia de diversos estados de dolor que incluyen, pero no se limitan a: dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor de espalda, dolor por cáncer y dolor visceral. Adicionalmente, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, IA ó IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Particularmente, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, IA ó IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable para terapia, más particularmente para la terapia del dolor.

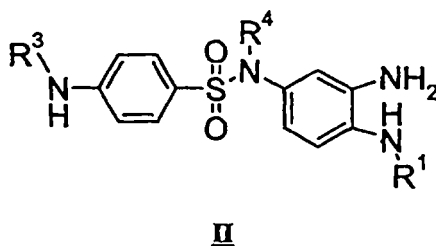
Además, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, IA ó IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable para el uso en cualquiera de las dolencias discutidas anteriormente.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método de preparación de los compuestos de la presente invención.

En una realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la Fórmula I,



que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II,



con un compuesto de R²COX, en presencia de una base, tal como una alquilamina, y opcionalmente un reactivo de acoplamiento, tal como HATU, EDC, seguido de tratamiento con un ácido, tal como HCl, ácido acético;

en donde:

X se selecciona entre Cl, Br, F y OH;

R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquil-C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquenil-C₄₋₈-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₈ y heterocicloalquilo C₃₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquil-C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquenil-C₄₋₈-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₈ y heterocicloalquilo C₃₋₆ usado en la definición de R¹ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, amino, alquil-C₁₋₆-amino y di-alquil-C₁₋₆-amino;

R² se selecciona entre alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil-C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄ y cicloalquenil-C₄₋₈-alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil-C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄ y cicloalquenil-C₄₋₈-alquilo C₁₋₄ usado en la definición de R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, metoxi, etoxi, metilo, hidroxilo y amino;

R³ se selecciona entre -H, alquilo C₁₋₆ y acilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre CH₃C(=O)-O-, halógeno, ciano, metoxi, etoxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino y heterocicloalquilo C₃₋₆; y

R⁴ se selecciona entre -H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄.

Particularmente, la presente invención proporciona un método de preparación de un compuesto de la Fórmula I,

X se selecciona entre Cl, Br, F y OH;

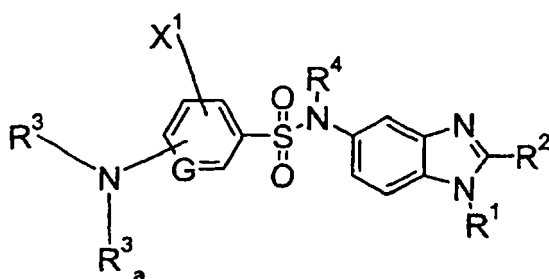
R¹ se selecciona entre ciclopentil-metilo, ciclohexil-metilo, ciclobutil-metilo, tetrahidropiranyl-metilo, tetrahydrofuranil-metilo, morfolinil-metilo, piperdiniletilo, 4,4-difluorociclohexanometilo, N-metil-piperdinilmetilo, y piperdinil-metilo;

R² se selecciona entre t-butilo, n-butilo, 2-metil-2-butilo, isopentilo, 2-metoxi-2-propilo, 2-hidroxipropilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetil, 1-metil-propilo, 1,1-dimetil-propilo, 1,1-dimetil-3-buten-1-ilo, etilo, y 2-propilo;

R³ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ y acilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre CH₃C(=O)-O-, halógeno, metoxi, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, pirrolidinilo, y morfolinilo; y

R⁴ se selecciona entre -H y metilo.

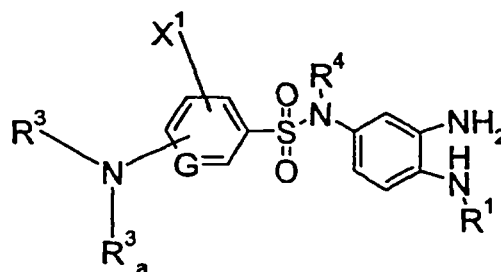
Una realización adicional de la invención proporciona un método de preparación de un compuesto de la Fórmula IA,



IA

que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II,



IIa

con un compuesto de R^2COX , en presencia de una base, tal como una alquilamina, y opcionalmente un reactivo de acoplamiento, seguido de tratamiento con un ácido;

en la que:

X y X^1 se seleccionan independientemente entre Cl, Br, F y OH;

G es CH ó N;

R^1 se selecciona entre alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , cicloalquil- C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquenil- C_{4-8} -alquilo C_{1-4} , heterocicloalquil- C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-8} y heterocicloalquilo C_{3-6} , en donde dicho alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , cicloalquil- C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquenil- C_{4-8} -alquilo C_{1-4} , heterocicloalquil- C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-8} y heterocicloalquilo C_{3-6} usado en la definición de R^1 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, $CH_3C(=O)-O-$, amino, alquil- C_{1-6} -amino y di-alquil- C_{1-6} -amino;

R^2 se selecciona entre alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil- C_{3-10} -alquilo C_{1-4} y cicloalquenil- C_{4-8} -alquilo C_{1-4} , en donde dicho alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil- C_{3-10} -alquilo C_{1-4} y cicloalquenil- C_{4-8} -alquilo C_{1-4} usado en la definición de R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, heteroarilo C_{3-5} , metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, amino, alquil- C_{1-6} -amino y di-alquil- C_{1-4} -amino;

R^3 y R^3_a se seleccionan independientemente entre -H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquilo $C_{1-3}-O-C(=O)-$, alquilo $C_{1-6}-HN-C(=O)-$, $H_2N-C(=O)-$ y acilo C_{1-6} , en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} y acilo C_{1-6} usado en la definición de R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre $CH_3C(=O)-O-$, halógeno, ciano, metoxi, etoxi, hidroxilo, amino, alquil- C_{1-6} -amino, dialquil- C_{1-6} -amino, y heterocicloalquilo C_{3-6} ; y

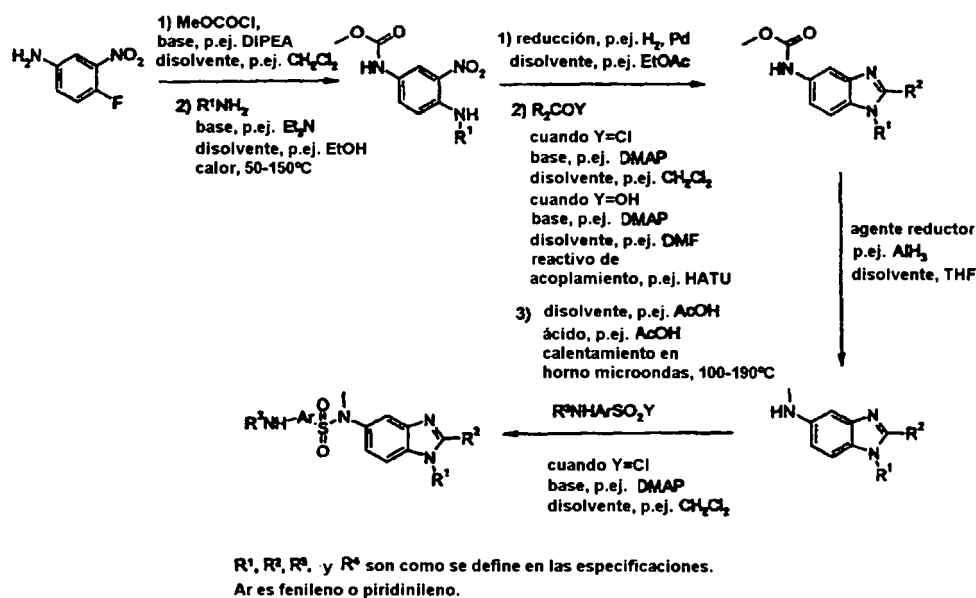
R^4 se selecciona entre -H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} y cicloalquil- C_{3-6} -alquilo C_{1-4} .

(Esquema pasa a página siguiente)

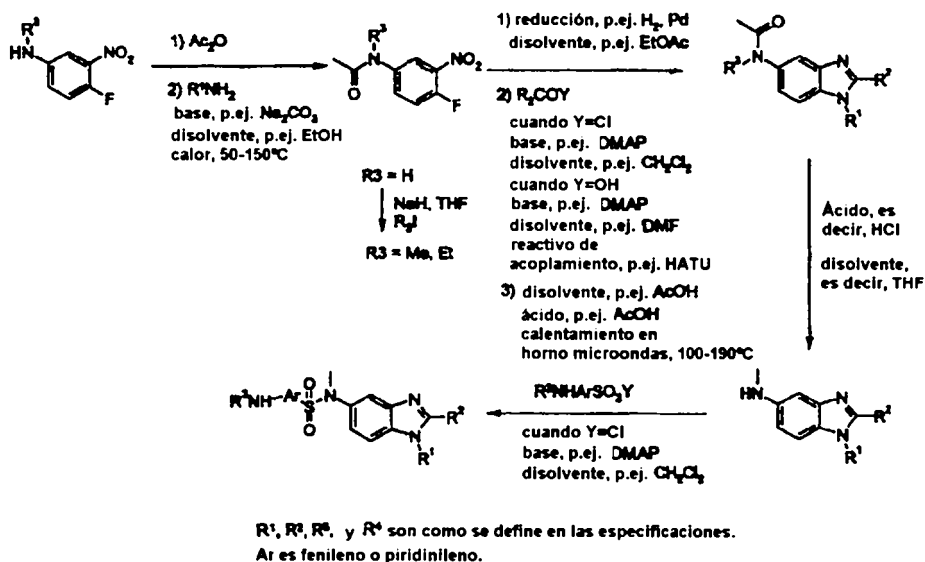
ES 2 310 751 T3

Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar según las rutas sintéticas representadas en los Esquemas 1-7.

Esquema 1

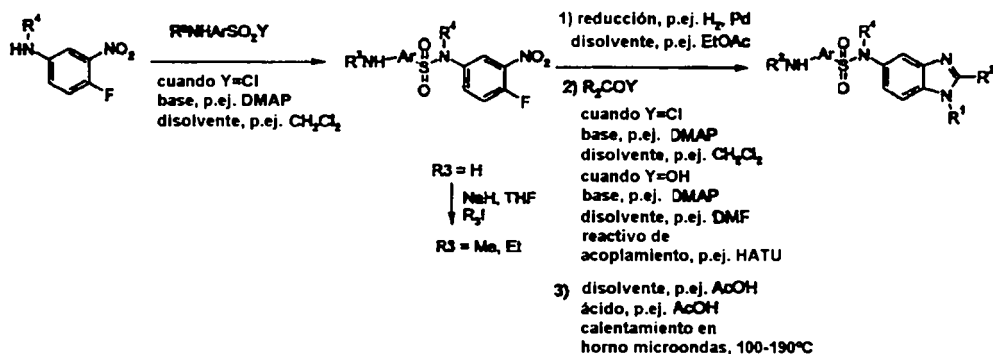


Esquema 2



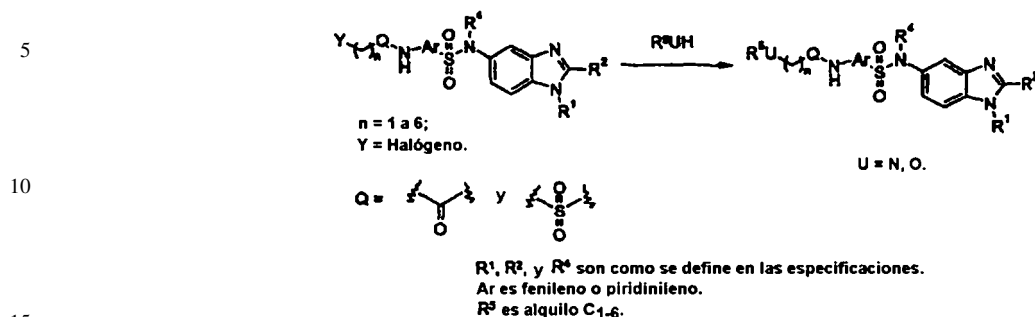
ES 2 310 751 T3

Esquema 3

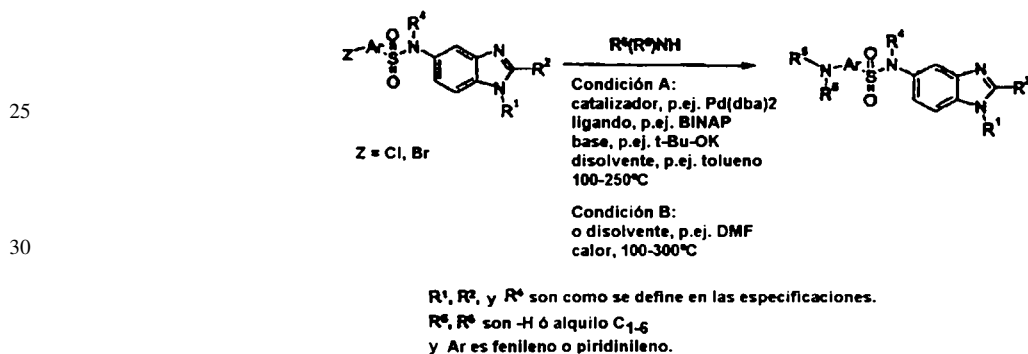


ES 2 310 751 T3

Esquema 6



Esquema 7



Evaluación biológica

Unión con los receptores hCB_1 y hCB_2

Se derriten a 37°C membranas con receptor CB_1 humano de Receptor Biology (hCB_1) o receptor CB_2 humano de BioSignal (hCB_2), se hacen pasar 3 veces a través de una aguja de punta roma de calibre 25, se diluyen en el tampón de unión de cannabinoides (Tris 50 mM, EDTA 2,5 mM, $MgCl_2$ 5 mM, y 0,5 mg/ml de BSA exento de ácidos grasos, pH 7,4) y se distribuyen alícuotas que contienen la cantidad apropiada de proteína en placas de 96 pocillos. La IC_{50} de los compuestos de la invención en hCB_1 y hCB_2 se evalúan a partir de curvas dosis-respuesta de 10 puntos hechas con $^3H\text{-CP55,940}$ a 20000 a 25000 dpm por pocillo (0,17-0,21 nM) en un volumen final de 300 μl . La unión total y no específica se determina en ausencia y presencia de 0,2 μM de HU210 respectivamente. Las placas se agitan en vórtex y se incuban durante 60 minutos a temperatura ambiente, se filtran a través de Unifilters GF/B (remojados previamente en polietilenimina al 0,1%) con el recolector Tomtec o Packard usando 3 ml de tampón de lavado (Tris 50 mM, $MgCl_2$ 5 mM, 0,5 mg de BSA, pH 7,0). Se secan los filtros durante 1 hora a 55°C. La radioactividad (cpm) se cuenta en un TopCount (Packard) después de añadir 65 μl /pocillo de líquido de escintilación MS-20.

Unión de $GTP\gamma S$ con hCB_1 y hCB_2

Se derriten a 37°C membranas con receptor CB_1 humano de Receptor Biology (hCB_1) o receptor CB_2 humano de BioSignal (hCB_2), se hacen pasar 3 veces a través de una aguja de punta roma de calibre 25 y se diluyen en el tampón de unión de $GTP\gamma S$ (Hepes 50 mM, NaOH 20 mM, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, $MgCl_2$ 5 mM, pH 7,4, BSA al 0,1%). La EC_{50} y E_{max} de los compuestos de la invención se evalúan a partir de curvas dosis-respuesta de 10 puntos hechas en 300 μl con la cantidad apropiada de proteína de membrana y 100000-130000 dpm de $GTP\gamma^{35}S$ por pocillo (0,11-0,14 nM). La unión basal y máxima estimulada se determina en ausencia y presencia de 1 μM (hCB_2) o 10 μM (hCB_1) de Win 55,212-2 respectivamente. Las membranas son preincubadas durante 5 minutos con 56,25 μM (hCB_2) o 112,5 μM (hCB_1) de GDP antes de su distribución en placas (15 μM (hCB_2) o 30 μM (hCB_1) de GDP final). Las placas se agitan en vórtex y se incuban durante 60 minutos a temperatura ambiente, se filtran a través de Unifilters GF/B (remojados previamente en agua) con el recolector Tomtec o Packard usando 3 ml de tampón de lavado (Tris 50 mM, $MgCl_2$ 5 mM, NaCl 50 mM, pH 7,0). Se secan los filtros durante 1 hora a 55°C. La radioactividad (cpm) se cuenta en un TopCount (Packard) después de añadir 65 μl /pocillo de líquido de escintilación MS-20. Los estudios sobre antagonistas inversos se hacen de la misma manera, excepto que (a) se hace una curva dosis de agonista-respuesta en

ES 2 310 751 T3

presencia de una concentración constante de antagonista, ó (b) se hace una curva dosis de antagonista-respuesta en presencia de una concentración constante de agonista.

En base a los ensayos anteriores, la constante de disociación (K_i) para un compuesto particular de la invención hacia un receptor particular se determina usando la siguiente ecuación:

$$K_i = IC_{50}/(1+[rad]/K_d),$$

en la que

IC_{50} es la concentración del compuesto de la invención a la cual se ha observado un 50% de desplazamiento;

$[rad]$ es la concentración de un ligando radiactivo patrón o de referencia en ese momento; y

K_d es la constante de disociación del ligando radioactivo hacia el receptor particular.

Usando los ensayos mencionados anteriormente, se mide que la K_i hacia los receptores CB_1 humanos para la mayoría de los compuestos de la invención está en el intervalo de 0,72-7170 nM. Se mide que la K_i hacia los receptores CB_2 humanos para la mayoría de los compuestos de la invención está en el intervalo de aproximadamente 0,36-24,7 nM. Se mide que la EC_{50} hacia los receptores CB_1 humanos para la mayoría de los compuestos de la invención está en el intervalo de aproximadamente 0,85-785 nM. Se mide que la E_{max} hacia los receptores CB_1 humanos para la mayoría de los compuestos de la invención está en el intervalo aproximadamente 39-140%.

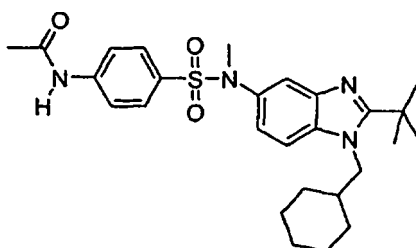
En una realización, se mide que la K_i hacia los receptores CB_1 humanos para la mayoría de los compuestos de la invención está en el intervalo de 0,72-15 nM. Se mide que la K_i hacia los receptores CB_2 humanos para la mayoría de los compuestos de la invención está en el intervalo de aproximadamente 0,36-3 nM. Se mide que la EC_{50} hacia los receptores CB_1 humanos para la mayoría de los compuestos de la invención está en el intervalo de aproximadamente 0,85-25 nM. Se mide que la E_{max} hacia los receptores CB_1 humanos para la mayoría de los compuestos de la invención está en el intervalo de aproximadamente 85-131%.

Ejemplos

La invención será descrita adicionalmente en más detalle por los siguientes Ejemplos, que describen métodos por los que los compuestos de la presente invención se pueden preparar, purificar, analizar y ensayar biológicamente, y que no se deben interpretar como limitantes de la invención.

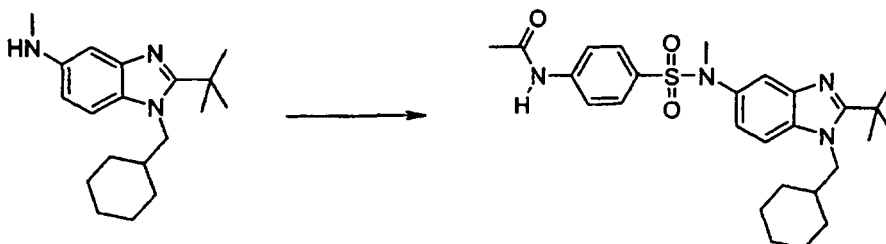
Ejemplo 1

N-(4-[[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)acetamida



Etapas A

N-(4-[[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)acetamida



ES 2 310 751 T3

Se agitaron 2-*tert*-butil-1-(ciclohexilmetil)-*N*-metil-1*H*-bencimidazol-5-amina (40 mg, 0,133 mmol) (para su preparación, véanse las siguientes etapas B, C, D, E y F) y cloruro de 4-acetamidobencenosulfonilo (37 mg, 0,160 mmol) en 3 ml de diclorometano que contenía una cantidad catalítica de DMAP durante una noche a ta. Se evaporó el disolvente. El producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 20-80% de CH₃CN/H₂O y después se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 63 mg (78%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,21 (m, 5 H), 1,61 (m, 3 H), 1,64 (s, 9 H), 1,67 (m, 1 H), 1,75 (m, 2 H), 2,07 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 3,22 (s, 3 H), 4,42 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 7,29 (dd, J=9,08, 2,05 Hz, 1 H), 7,42 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,50 (d, J=1,56 Hz, 1 H), 7,68 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,82 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 497,2; Anál. Calc. para C₂₇H₃₆N₄O₃S + 1,4 TFA + 0,4 H₂O: C, 53,94; H, 5,80; N, 8,44. Encontrado: C, 53,98; H, 5,79; N, 8,50.

Etapla B

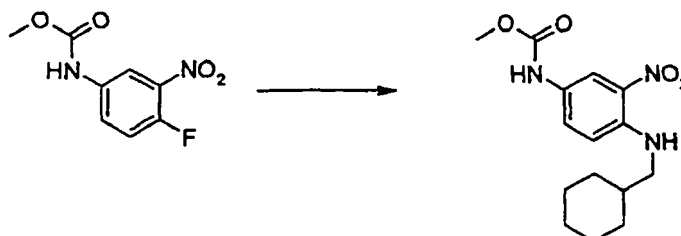
(4-fluoro-3-nitrofenil)carbamato de metilo



Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (13,2 ml, 170,2 mmol) a una disolución en diclorometano (200 ml) frío (0°C) de 4-fluoro-3-nitroanilina (24,15 g, 154,7 mmol) y DIPEA (35 ml, 201 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Después, la disolución se diluyó con 200 ml de diclorometano y se lavó con HCl 2M, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se concentró el disolvente y el producto se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 35,5 g (99%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 3,81 (s, 3 H), 7,02 (s, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 7,72 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J=6,35, 2,64 Hz, 1 H).

Etapla C

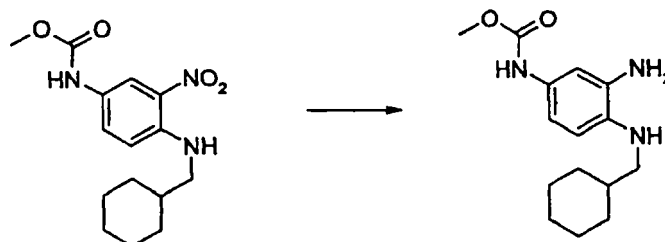
{4-[(ciclohexilmetil)amino]-3-nitrofenil}carbamato de metilo



Se agitaron (4-fluoro-3-nitrofenil)carbamato de metilo (1,00 g, 4,67 mmol) y ciclohexilmetilamina (0,730 ml, 5,60 mmol) en EtOH (20 ml) que contenía TEA (1,0 ml, 7,00 mmol) a 75°C durante 24 h. Se concentró el disolvente. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una disolución de KHSO₄ al 5%, una disolución saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea usando hex:EtOAc 4:1 sobre gel de sílice. Rendimiento: 1,05 g (73%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,04 (ddd, J = 24,02, 12,11, 2,93 Hz, 2 H), 1,25 (m, 3 H), 1,69 (m, 2 H), 1,76 (m, 1 H), 1,79 (m, 1 H), 1,83 (m, 1 H), 1,86 (m, 1 H), 3,14 (dd, J = 6,44, 5,66 Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 6,46 (m, 1 H), 6,84 (d, J = 9,37 Hz, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 8,05 (d, J = 2,54 Hz, 1 H), 8,09 (m, 1 H).

Etapla D

{3-amino-4-[(ciclohexilmetil)amino]fenil}carbamato de metilo

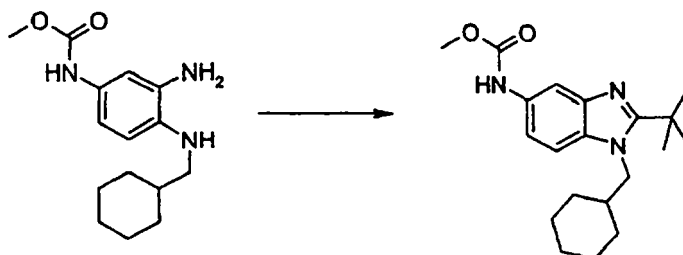


ES 2 310 751 T3

Se disolvió {4-[(ciclohexilmetil)amino]-3-nitrofenil}carbamato de metilo (1,05 g, 3,42 mmol) en 30 ml de EtOAc que contenía una cantidad catalítica de Pd/C al 10%. La disolución se agitó en un aparato de hidrogenación Parr en una atmósfera de H₂ (276 kPa, 40 psi) a ta durante una noche. Se filtró la disolución a través de Celite y se evaporó el disolvente. El producto se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 950 mg (99%); MS (ESI) (M+H)⁺: 277,9.

Etapa E

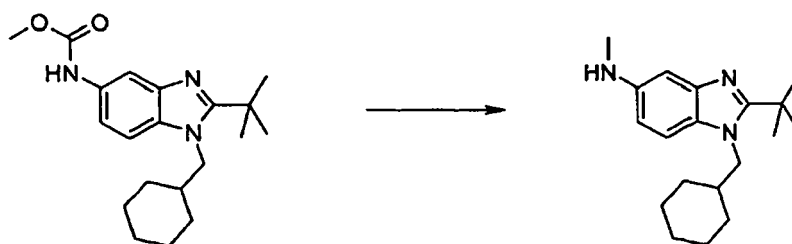
[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]carbamato de metilo



Se disolvieron {3-amino-4-[(ciclohexilmetil)amino]fenil}carbamato de metilo (950 mg, 3,43 mmol) y DMAP (100 mg, 0,858 mmol) en 25 ml de diclorometano. Se añadió gota a gota cloruro de trimetilacetilo (0,460 ml, 3,77 mmol) y se agitó la disolución a ta durante 1 h. Se concentró el disolvente. El residuo se dividió en dos partes y cada una de ellas se disolvió en 3 ml de AcOH glacial en un tubo sellado. Se calentaron las disoluciones a 150°C usando un instrumento de microondas Smith Synthesizer de Personal Chemistry durante tres intervalos de 30 min (3 X 30 min). Se combinaron los dos tubos y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea usando diclorometano:éter dietílico 3:1. Rendimiento: 656 mg (56%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,08 (m, 2 H), 1,18 (m, 3 H), 1,54 (s, 9 H), 1,65 (m, 1 H), 1,69 (m, 2 H), 1,73 (dd, J = 5,96, 3,22 Hz, 2 H), 2,02 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 4,10 (d, J = 7,42 Hz, 2 H), 6,64 (m, 1 H), 7,25 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 7,59 (d, J = 1,76 Hz, 1 H).

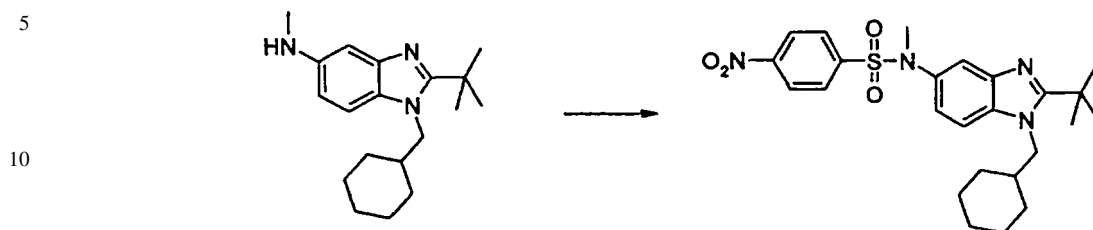
Etapa F

2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-*N*-metil-1*H*-bencimidazol-5-amina



Se disolvió [2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]carbamato de metilo (650 mg, 1,89 mmol) en 20 ml de THF a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota HCl 1M/éter (2,65 ml, 2,65 mmol) y se agitó la disolución a 0°C durante 15 min. Después se añadió lentamente LiAlH₄ (360 mg, 9,45 mmol) y se agitó la disolución a ta durante una noche. La mezcla de reacción se calmó a 0°C por adición de MeOH (5 ml) seguido de agua (10 ml). La disolución se diluyó con EtOAc y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente y el producto se usó directamente para la Etapa A sin purificación adicional. Rendimiento: 544 mg (96%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,08 (s, 2 H), 1,17 (m, 3 H), 1,54 (s, 9 H), 1,64 (m, 2 H), 1,67 (m, 2 H), 1,72 (m, 2 H), 2,02 (m, 1 H), 2,87 (s, 3 H), 4,06 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 6,60 (dd, J=8,69, 2,25 Hz, 1 H), 7,00 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,12 (d, J=8,59 Hz, 1 H).

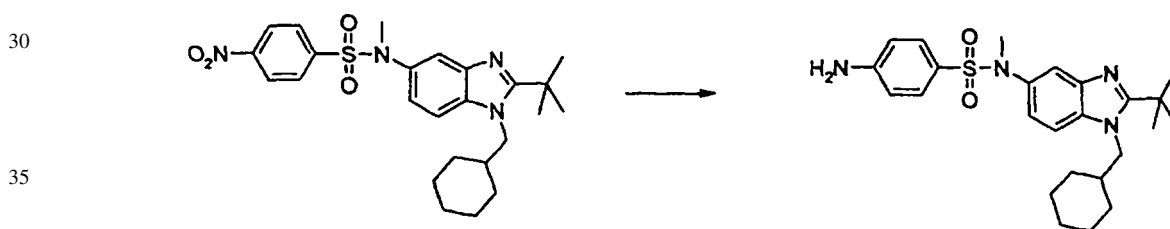
Ejemplo 2

N-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metil-4-nitrobenceno-sulfonamida

15 Siguiendo el procedimiento para la Etapa A en el Ejemplo 1, usando 2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-*N*-metil-1*H*-bencimidazol-5-amina (253 mg, 0,845 mmol) (preparado según los procedimientos en el Ejemplo 1, Etapas B-F), cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo (245 mg, 1,10 mmol) y DMAP (catalítico) en 20 ml de DCM. La disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando hexanos:EtOAc 2:1 como eluyente para proporcionar el producto del título. Rendimiento: 380 mg (93%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,09 (m, 2 H), 1,21 (m, 3 H), 1,54 (s, 9 H), 1,64 (m, 1 H), 1,67 (m, 1 H), 1,71 (m, 1 H), 1,76 (m, 2 H), 2,03 (m, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 4,12 (d, *J*=7,23 Hz, 2 H), 7,18 (m, *J*=8,98 Hz, 2 H), 7,30 (d, *J*=8,98 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J*=9,18 Hz, 2 H), 8,30 (d, *J*=9,18 Hz, 2 H).

20

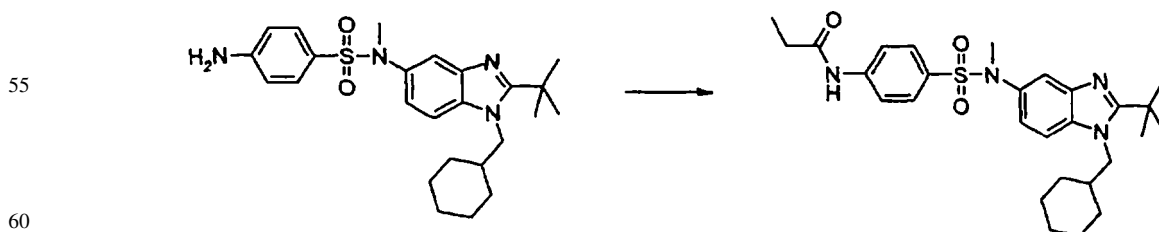
Ejemplo 3

4-Amino-*N*-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbencenosulfonamida

40 Se disolvió *N*-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metil-4-nitrobencenosulfonamida (375 mg, 0,774 mmol) (preparada según el procedimiento en el Ejemplo 2) en 20 ml de EtOH que contenía una cantidad catalítica de Pd/C al 10%. La disolución se agitó en un aparato de hidrogenación Parr en una atmósfera de H₂ (276 kPa, 40 psi) a ta durante 3 h. Se filtró la disolución a través de Celite y se concentró el disolvente. Rendimiento: 332 mg (94%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,22 (m, 6 H), 1,60 (m, 1 H), 1,64 (s, 9 H), 1,67 (m, 1 H), 1,75 (m, 2 H), 2,08 (m, 1 H), 3,17 (s, 3 H), 4,42 (d, *J*=7,42 Hz, 2 H), 6,56 (d, *J*=8,79 Hz, 2 H), 7,14 (d, *J*=8,79 Hz, 2 H), 7,32 (dd, *J*=8,98, 1,95 Hz, 1 H), 7,49 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J*=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 455,0; Anál. Calc. para C₂₅H₃₄N₄O₂S + 1,5 TFA + 0,4 H₂O: C, 53,14; H, 5,78; N, 8,85. Encontrado: C, 53,10; H, 5,67; N, 8,92.

45

Ejemplo 4

N-(4-[[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonyl]fenil)propanamida

65 Se agitaron 4-amino-*N*-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbencenosulfonamida (50 mg, 0,110 mmol) y cloruro de propionilo (0,012 ml, 0,143 mmol) en 3 ml de DCM que contenía una cantidad catalítica de DMAP a ta durante 12 h. Se concentró el disolvente y el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa usando 20-80% de CH₃CN/H₂O y después se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 68 mg (99%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,16 (t, *J*=7,62 Hz, 3 H), 1,21 (m, 5 H), 1,60 (m, 2 H), 1,64 (s, 9 H), 1,67 (m, 1 H), 1,75 (m, 2 H), 2,07 (m, 1 H), 2,38 (q, *J*=7,62 Hz, 2 H), 3,22

ES 2 310 751 T3

(s, 3 H), 4,42 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 7,29 (dd, J=9,08, 2,05 Hz, 1 H), 7,42 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,49 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,69 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,81 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 511,2; Anál. Calc. para C₂₈H₃₈N₄O₃S + 1,5 TFA + 0,2 H₂O: C, 54,33; H, 5,87; N, 8,18. Encontrado: C, 54,32; H, 5,84; N, 8,25.

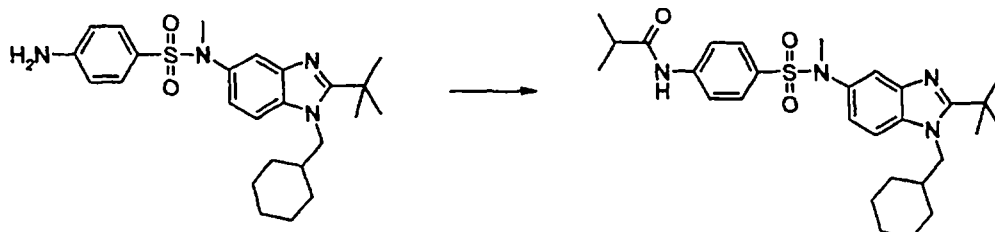
5

Ejemplo 5

N-(4-[[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)-2-metilpropanamida

10

15



20

25

Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 4, usando 4-amino-*N*-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbencenosulfonamida (50 mg, 0,110 mmol), cloruro de isobutirilo (0,015 ml, 0,143 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP en 3 ml de DCM. Rendimiento: 73 mg (99%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,15 (d, J=6,83 Hz, 6 H), 1,21 (m, 5 H), 1,62 (m, 2 H), 1,64 (s, 9 H), 1,67 (m, 1 H), 1,75 (m, 2 H), 2,08 (m, 1 H), 2,61 (dt, J=13,82, 6,86 Hz, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 4,42 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 7,29 (dd, J=8,98, 1,95 Hz, 1 H), 7,42 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,50 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 7,71 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,82 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 525,3; Anál. Calc. para C₂₉H₄₀N₄O₃S + 1,7 TFA + 0,3 H₂O: C, 53,75; H, 5,89; N, 7,74. Encontrado: C, 53,75; H, 5,87; N, 7,73.

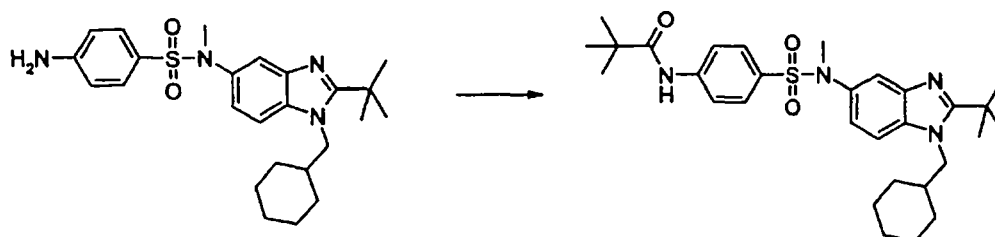
30

Ejemplo 6

N-(4-[[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)-2,2-dimetilpropanamida

35

40



45

50

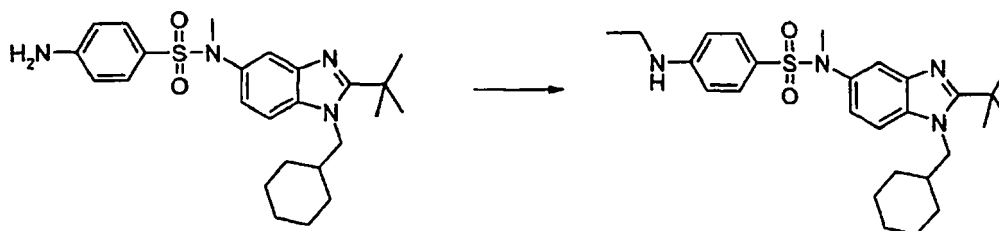
Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 4, usando 4-amino-*N*-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbencenosulfonamida (50 mg, 0,110 mmol), cloruro de isobutirilo (0,018 ml, 0,143 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP en 3 ml de DCM. Rendimiento: 76 mg (99%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,21 (m, 5 H), 1,26 (s, 9 H), 1,62 (m, 2 H), 1,64 (s, 9 H), 1,67 (m, 1 H), 1,75 (m, 2 H), 2,07 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 4,42 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 7,29 (dd, J=9,08, 2,05 Hz, 1 H), 7,42 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,49 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,73 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,82 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 539,2; Anál. Calc. para C₃₀H₄₂N₄O₃S + 1,4 TFA + 0,5 H₂O: C, 55,69; H, 6,33; N, 7,92. Encontrado: C, 55,70; H, 6,31; N, 7,92.

Ejemplo 7

N-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-4-(etilamino)-*N*-metilbencenosulfonamida

55

60



65

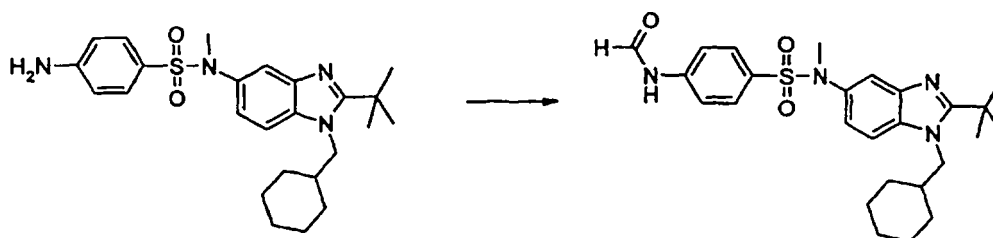
Se disolvieron 4-amino-*N*-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbencenosulfonamida (55 mg, 0,121 mmol), carbonato de cesio (78 mg, 0,242 mmol) y yoduro de etilo (0,011 ml, 0,133 mmol) en 1 ml de DMF en un tubo sellado inundado con nitrógeno. Se calentó la disolución a 125°C en un instrumento de microon-

ES 2 310 751 T3

das SmithSynthesizer de Personal Chemistry durante 10 min. Se añadieron otros 0,133 mmol (0,011 ml) de yoduro de etilo y se calentó la disolución durante otros 10 min. Después este procedimiento se repitió 3 veces más. Después se concentró el disolvente. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se concentró el disolvente y el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa usando 20-80% de CH₃CN/H₂O y después se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 39 mg (54%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,19 (t, J=7,23 Hz, 3 H), 1,23 (m, 5 H), 1,62 (m, 2 H), 1,64 (s, 9 H), 1,67 (m, 1 H), 1,75 (m, 2 H), 2,08 (m, 1 H), 3,10 (q, J=7,23 Hz, 2 H), 3,17 (s, 3 H), 4,43 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 6,52 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,18 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,32 (dd, J=8,98, 1,95 Hz, 1 H), 7,51 (d, J=2,15 Hz, 1 H), 7,81 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 483,3; Anál. Calc. para C₂₇H₃₈N₄O₂S + 1,8 TFA: C, 53,43; H, 5,83; N, 8,14. Encontrado: C, 53,51; H, 5,81; N, 8,13.

Ejemplo 8

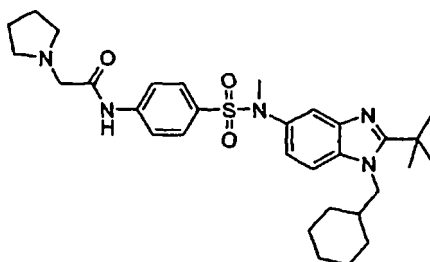
N-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-4-(formilamino)-*N*-metilbencenosulfonamida



Se calentó 4-amino-*N*-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbencenosulfonamida (45 mg, 0,099 mmol) en 1 ml de ácido fórmico en un tubo sellado a 125°C durante 15 min usando un instrumento de microondas SmithSynthesizer de Personal Chemistry. Se concentró el disolvente y el producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 20-80% CH₃CN/H₂O y después se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 61 mg (99%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,21 (m, 5 H), 1,62 (m, 2 H), 1,64 (s, 9 H), 1,67 (m, 1 H), 1,75 (m, 2 H), 2,08 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 4,42 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 7,29 (dd, J=8,98, 1,95 Hz, 1 H), 7,45 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,50 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,70 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,82 (d, J=8,98 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 483,0; Anál. Calc. para C₂₆H₃₄N₄O₃S + 1,4 TFA + 0,5 H₂O: C, 53,11; H, 5,63; N, 8,60. Encontrado: C, 53,02; H, 5,62; N, 8,71.

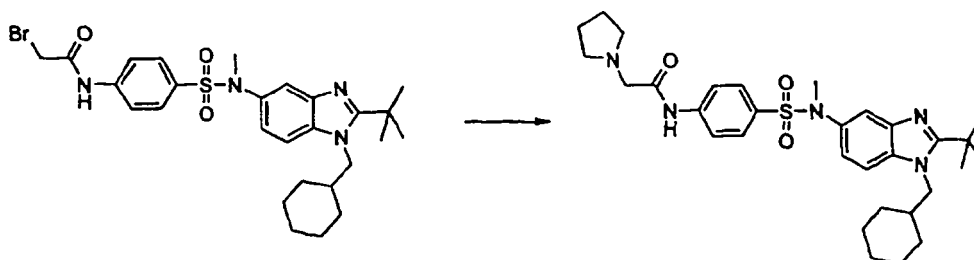
Ejemplo 9

N-(4-[[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonyl]fenil)-2-pirrolidin-1-ilacetamida



Etapas A

N-(4-[[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonyl]fenil)-2-pirrolidin-1-ilacetamida

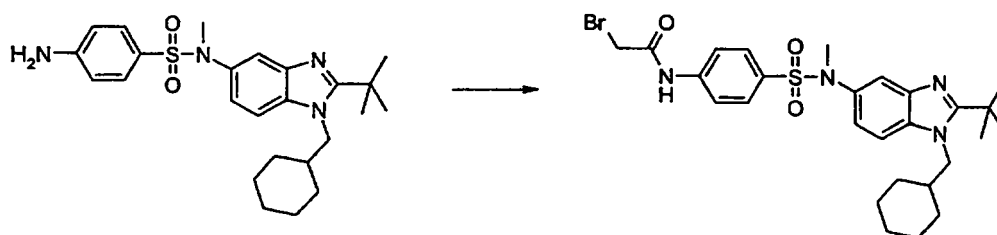


ES 2 310 751 T3

Se disolvieron 2-bromo-*N*-(4-[[[2-*tert*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonyl]fenil)acetamida (42 mg, 0,0730 mmol) y pirrolidina (0,030 ml, 0,365 mmol) en 1 ml de DMF en un tubo sellado. Se calentó la disolución a 125°C en un instrumento de microondas SmithSynthesizer de Personal Chemistry durante 15 min. Se concentró el disolvente. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se concentró el disolvente y el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa usando 20-80% de CH₃CN/H₂O y después se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 51 mg (88%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,24 (m, 5 H), 1,63 (m, 2 H), 1,67 (s, 11 H), 1,70 (m, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 2,09 (m, 2 H), 2,17 (m, 2 H), 3,19 (m, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 3,78 (m, 1 H), 4,27 (s, 2 H), 4,44 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 7,28 (dd, J=8,98, 1,95 Hz, 1 H), 7,53 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,59 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,77 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,82 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 566,2; Anál. Calc. para C₃₁H₄₃N₅O₃S + 2,7 TFA + 0,4 H₂O: C, 49,63; H, 5,32; N, 7,95. Encontrado: C, 49,63; H, 5,33; N, 7,93.

Etapa B

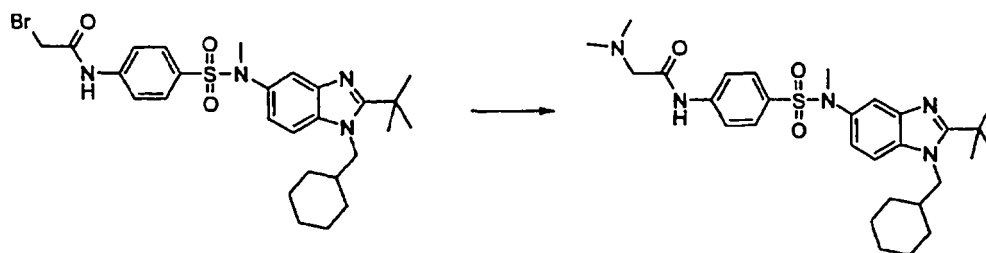
2-Bromo-*N*-(4-[[[2-*tert*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonyl]fenil)acetamida



Se disolvió 4-amino-*N*-[2-*tert*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbencenosulfonamida (155 mg, 0,341 mmol) en 5 ml de DCM que contenía una cantidad catalítica de DMAP. Se añadió cloruro de bromoacetilo (0,035 ml, 0,409 mmol) y se agitó la disolución a ta durante 3 h. La disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando EtOAc 50-75% en hexanos como eluyente para proporcionar el producto del título. Rendimiento: 175 mg (89%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,09 (m, 1 H), 1,12 (m, 1 H), 1,15 (m, 1 H), 1,19 (d, J=8,59 Hz, 2 H), 1,54 (s, 9 H), 1,65 (m, 1 H), 1,68 (m, 1 H), 1,72 (m, 1 H), 1,75 (m, 2 H), 2,04 (m, 1 H), 3,21 (d, J=1,17 Hz, 3 H), 4,04 (s, 1 H), 4,12 (m, 2 H), 4,22 (s, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,57 (m, 2 H), 7,66 (t, J=8,49 Hz, 2 H), 8,44 (d, J=8,40 Hz, 1 H).

Ejemplo 10

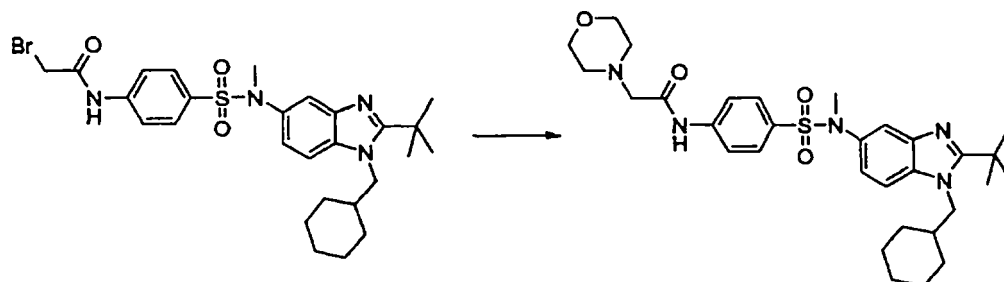
*N*¹-(4-[[[2-*tert*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonyl]fenil)-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida



Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 9, usando 2-bromo-*N*-(4-[[[2-*tert*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonyl]fenil)acetamida (40 mg, 0,0695 mmol), hidrocloreto de dimetilamina (0,030 mg, 0,348 mmol) y DIPEA (0,060 ml, 0,348 mmol) en 1 ml de DMF. Rendimiento: 35 mg (77%); ¹N MR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,24 (m, 5 H), 1,64 (m, 2 H), 1,67 (s, 9 H), 1,70 (m, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 2,10 (m, 1 H), 3,00 (s, 6 H), 3,27 (s, 3 H), 4,18 (s, 2 H), 4,45 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 7,29 (dd, J=8,98, 1,95 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,60 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,77 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,82 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 540,3; Anál. Calc. para C₂₉H₄₁N₅O₃S + 2,9 TFA + 0,5 H₂O: C, 47,53; H, 5,15; N, 7,96. Encontrado: C, 47,57; H, 5,11; N, 7,99.

Ejemplo 11

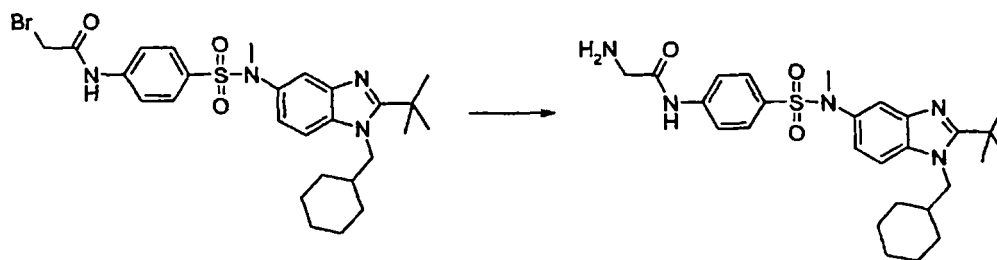
N-(4-[[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}fenil)-2-morfolin-4-ilacetamida



Seguendo el procedimiento para el Ejemplo 9, usando 2-bromo-*N*-(4-[[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}fenil)acetamida (56 mg, 0,0973 mmol) y morfolina (0,045 ml, 0,486 mmol) en 1 ml de DMF. Rendimiento: 15 mg (26%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,24 (m, 5 H), 1,64 (m, 2 H), 1,67 (s, 9 H), 1,70 (m, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 2,11 (m, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 3,42 (m, 4 H), 3,96 (m, 4 H), 4,17 (s, 2 H), 4,45 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 7,29 (dd, J=8,98, 2,15 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=9,18 Hz, 2 H), 7,60 (d, J=1,56 Hz, 1 H), 7,77 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,83 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 582,2; Anál. Calc. para C₃₁H₄₃N₅O₄S + 3,2 TFA + 0,2 H₂O: C, 47,27; H, 4,94; N, 7,37. Encontrado: C, 47,23; H, 4,92; N, 7,49.

Ejemplo 12

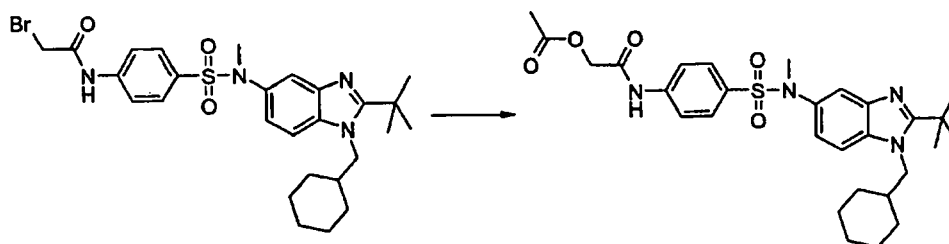
*N*¹-(4-[[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}fenil)glicinamida



Seguendo el procedimiento para el Ejemplo 9, usando 2-bromo-*N*-(4-[[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}fenil)acetamida (37 mg, 0,0608 mmol) e hidróxido de amonio (acuoso al 28%) (0,5 ml, exceso) en 1 ml de DMF. Rendimiento: 28 mg (74%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,24 (m, 5 H), 1,64 (m, 2 H), 1,67 (s, 9 H), 1,70 (m, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 2,10 (m, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 3,89 (s, 2 H), 4,44 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 7,30 (dd, J= 8,98,1,95 Hz, 1 H), 7,53 (d, J=9,18 Hz, 2 H), 7,58 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,76 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,82 (d, J=9,18 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 512,0; Anál. Calc. para C₂₇H₃₇N₅O₃S + 2,6 TFA + 1,6 H₂O: C, 46,21; H, 5,15; N, 8,37. Encontrado: C, 46,22; H, 5,09; N, 8,43.

Ejemplo 13

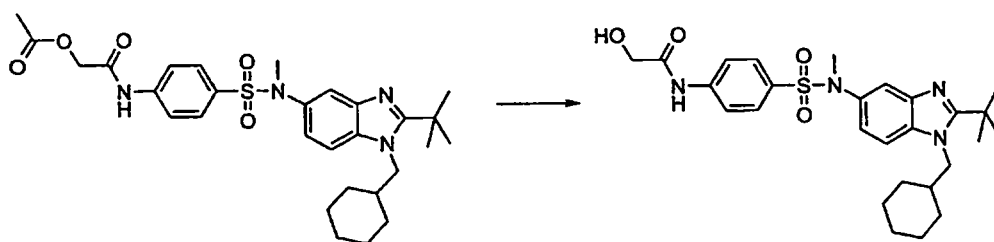
Acetato de 2-[4-[[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}fenil)amino]-2-oxoe-tilo



Seguendo el procedimiento para el Ejemplo 9, usando 2-bromo-*N*-(4-[[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}fenil)acetamida (50 mg, 0,0869 mmol) y acetato de sodio (35 mg, 0,434 mmol) en 2 ml de DMF. El producto se usó directamente para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 48 mg (99%); MS (ESI) (M+H)⁺: 555,2.

Ejemplo 14

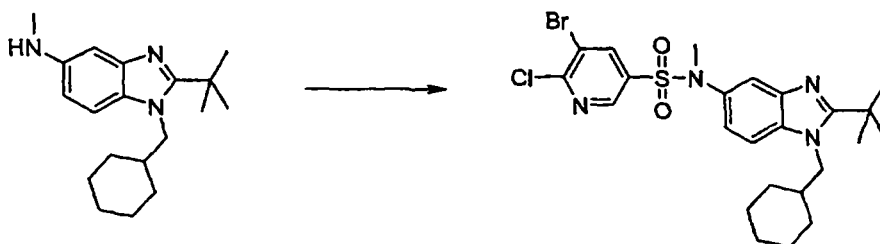
N-(4-[[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)-2-hidroxiacetamida



Se llevó a reflujo acetato de 2-[[4-[[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil]amino]-2-oxoetilo (48 mg, 0,0869 mmol) en 2 ml de EtOH que contenía LiOH 1M (0,5 ml, exceso) durante 2 h. Se concentró el disolvente y el residuo se disolvió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se concentró el disolvente y el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa usando 20-80% de CH₃CN/H₂O y después se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 16 mg (29%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,24 (m, 5 H), 1,63 (m, 2 H), 1,67 (s, 9 H), 1,71 (m, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 2,10 (m, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 4,13 (s, 2 H), 4,45 (d, J = 7,62 Hz, 2 H), 7,31 (dd, J=9,08, 2,05 Hz, 1 H), 7,49 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,53 (d, J = 1,95 Hz, 1 H), 7,83 (m, 3 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 513,0.

Ejemplo 15

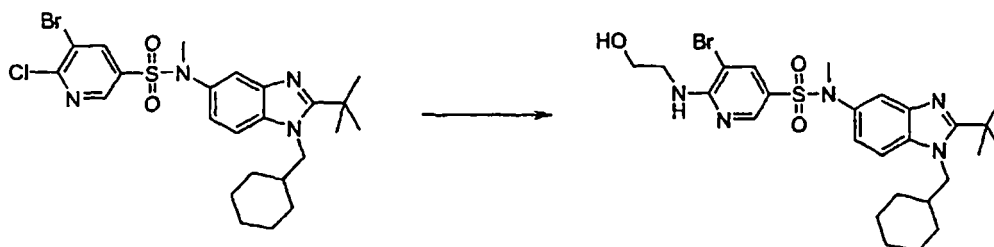
5-Bromo-*N*-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-6-cloro-*N*-metilpiridina-3-sulfonamida



Se agitaron 2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-*N*-metil-1*H*-bencimidazol-5-amina (para su preparación, véase el Ejemplo 1) (80 mg, 0,267 mmol) y cloruro de 3-bromo-2-cloro-piridina-5-sulfonilo (95 mg, 0,320 mmol) en 3 ml de DCM que contenía una cantidad catalítica de DMAP a ta durante una noche. La disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea usando hexanos:EtOAc 2:1 como eluyente. Rendimiento: 127 mg (86%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,09 (m, 1 H), 1,11 (m, 1 H), 1,15 (m, 1 H), 1,18 (m, 1 H), 1,20 (m, 1 H), 1,54 (s, 9 H), 1,64 (m, 1 H), 1,67 (m, 1 H), 1,70 (m, 1 H), 1,75 (m, 2 H), 2,02 (m, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 4,13 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 7,12 (dd, J=8,79, 1,56 Hz, 1 H), 7,31 (m, 2 H), 8,06 (d, J=2,15 Hz, 1 H), 8,41 (d, J=2,15 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 553,0; Anál. Calc. para C₂₄H₃₀N₄O₂SClBr + 0,1 H₂O: C, 51,87; H, 5,48; N, 10,08. Encontrado: C, 52,01; H, 5,54; N, 9,83.

Ejemplo 16

5-Bromo-*N*-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-6-[(2-hidroxietyl)amino]-*N*-metilpiridina-3-sulfonamida

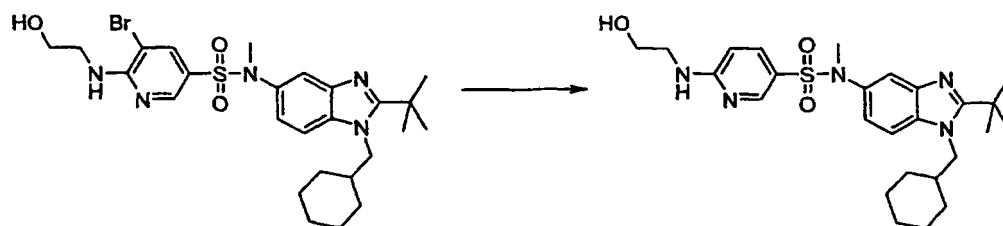


ES 2 310 751 T3

Se disolvieron 5-bromo-*N*-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-6-cloro-*N*-metilpiridina-3-sulfonamida (50 mg, 0,0903 mmol) y etanolamina (0,025 ml, 0,451 mmol) en 2 ml de DMF. Se calentó la disolución a 120°C durante 30 min usando un instrumento de microondas SmithSynthesizer de Personal Chemistry. Se evaporó el disolvente. El producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-60% de CH₃CN/H₂O y se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 45 mg (72%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,25 (m, 5 H), 1,65 (m, 2 H), 1,68 (s, 9 H), 1,71 (m, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 2,11 (m, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 3,61 (t, J=5,37 Hz, 2 H), 3,70 (t, J=5,47 Hz, 2 H), 4,47 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 7,38 (dd, J=9,08, 2,05 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=2,15 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=1,56 Hz, 1 H), 7,89 (d, J=8,98 Hz, 1 H), 8,09 (d, J=2,15 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 578,3; Anál. Calc. para C₂₆H₃₈N₅O₃SBr + 1,9 TFA + 0,2 H₂O: C, 44,69; H, 5,07; N, 8,74. Encontrado: C, 44,71; H, 5,13; N, 8,74.

Ejemplo 17

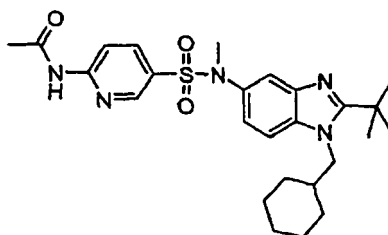
N-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-6-[(2-hidroxietyl)amino]-*N*-metilpiridina-3-sulfonamida



Se disolvió 5-bromo-*N*-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-6-[(2-hidroxietyl)amino]-*N*-metilpiridina-3-sulfonamida (55 mg, 0,0794 mmol) en 15 ml de EtOH que contenía una cantidad catalítica de Pd/C al 10%. La disolución se agitó en una atmósfera de H₂ (276 kPa, 45 psi) usando un aparato de hidrogenación Parr a ta durante 5 h. Se filtró la disolución a través de Celite y se evaporó el disolvente. El producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-60% de CH₃CN/H₂O y se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 31 mg (64%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,24 (m, 5 H), 1,64 (m, 2 H), 1,68 (s, 9 H), 1,71 (m, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 2,12 (m, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 3,49 (t, J=5,57 Hz, 2 H), 3,70 (t, J=5,57 Hz, 2 H), 4,47 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 6,63 (d, J=9,18 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J=8,98, 1,95 Hz, 1 H), 7,47 (d, J=7,42 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 7,88 (d, J=8,98 Hz, 1 H), 8,01 (d, J=2,34 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 500,3; Anál. Calc. para C₂₆H₃₇N₅O₃S + 2,5 TFA + 1,7 H₂O: C, 45,67; H, 5,30; N, 8,59. Encontrado: C, 45,69; H, 5,32; N, 8,43.

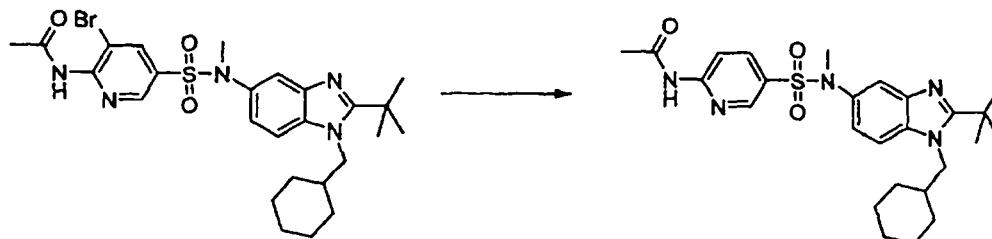
Ejemplo 18

N-(5-[[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonyl]piridin-2-il)acetamida



Etapa A

N-(5-[[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonyl]piridin-2-il)acetamida

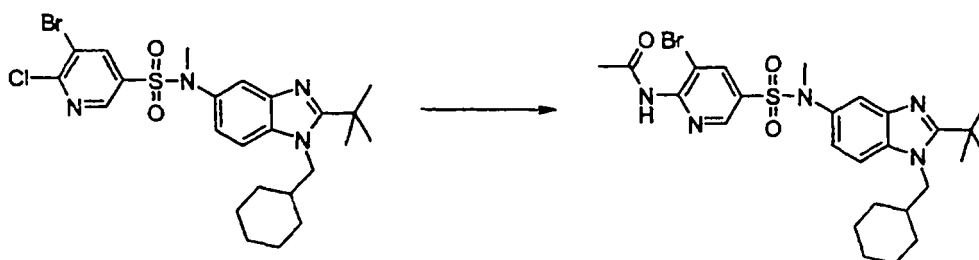


ES 2 310 751 T3

Seguendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 17 usando *N*-(3-bromo-5-[[[2-*tert*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]piridin-2-il)acetamida (véase la Etapa B para su preparación) (16 mg, 0,0278 mmol). El producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-60% de CH₃CN/H₂O y se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 13 mg (76%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,24 (m, 5 H), 1,64 (m, 2 H), 1,67 (s, 9 H), 1,70 (m, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 2,11 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 3,30 (s, 1 H), 4,46 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 7,36 (dd, J=8,98, 2,15 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J=8,89, 2,25 Hz, 1 H), 7,87 (d, J=8,98 Hz, 1 H), 8,25 (d, J=8,98 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 498,2; Anál. Calc. para C₂₆H₃₅N₅O₃S + 2,0 TFA + 1,0 H₂O: C, 48,45; H, 5,29; N, 9,42. Encontrado: C, 48,37; H, 5,16; N, 9,64.

Etapa B

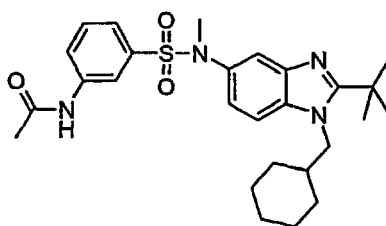
N-(3-Bromo-5-[[[2-*tert*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]piridin-2-il)acetamida



Se disolvió 5-bromo-*N*-[2-*tert*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-6-cloro-*N*-metilpiridina-3-sulfonamida (87 mg, 0,157 mmol) en 2 ml de DMF que contenía amoníaco (28% p/v en agua) (1 ml). Se calentó la disolución a 120°C durante 30 min usando un instrumento de microondas de Personal Chemistry. Se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente. El producto se disolvió en 2 ml de DCE que contenía una cantidad catalítica de DMAP. Se añadió cloruro de acetilo (0,055 ml, 0,785 mmol) y se calentó la disolución a 120°C durante 30 min un instrumento de microondas de Personal Chemistry. La disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea usando hexanos:EtOAc 1:1 como eluyente. Rendimiento: 16 mg (18%); MS (ESI) (M+H)⁺: 578,28.

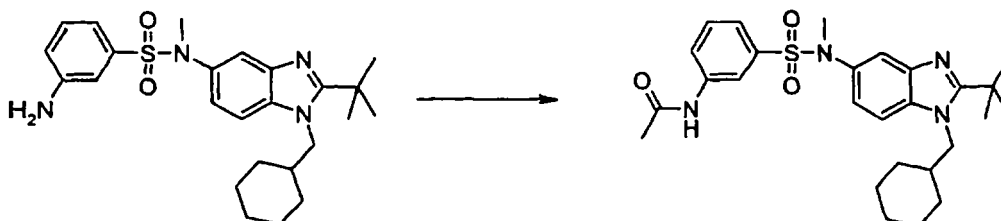
Ejemplo 19

N-(3-[[[2-*tert*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)acetamida



Etapa A

N-(3-[[[2-*tert*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)acetamida

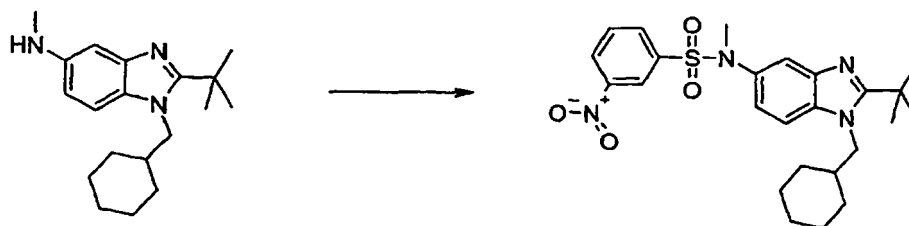


ES 2 310 751 T3

Se agitaron 3-amino-*N*-[2-*tert*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbencenosulfonamida (véase la Etapa B y C para su preparación) (40 mg, 0,0880 mmol) y cloruro de acetilo (0,008 ml, 0,106 mmol) en 2 ml de DCM que contenía una cantidad catalítica de DMAP a ta durante 1 h. Se evaporó el disolvente. El producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-60% de CH₃CN/H₂O y se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 38 mg (71%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,24 (m, 5 H), 1,65 (m, 2 H), 1,68 (s, 9 H), 1,71 (m, 1 H), 1,77 (m, 2 H), 2,07 (s, 3 H), 2,11 (m, 1 H), 3,28 (s, 3 H), 4,46 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 7,32 (m, 2 H), 7,47 (t, J=8,01 Hz, 1 H), 7,59 (m, 2 H), 7,84 (d, J=8,98 Hz, 1 H), 7,93 (t, J=1,86 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 497,2; Anál. Calc. para C₂₇H₃₆N₄O₃S + 1,7 TFA + 0,5 H₂O: C, 52,20; H, 5,58; N, 8,01. Encontrado: C, 52,14; H, 5,48; N, 8,08.

Etapa B

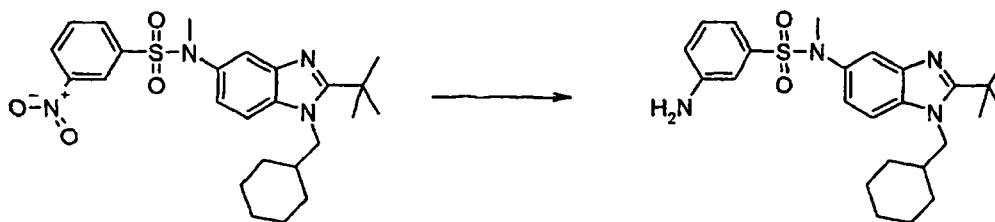
N-[2-*tert*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metil-3-nitro-bencenosulfonamida



Se agitaron 2-*tert*-butil-1-(ciclohexilmetil)-*N*-metil-1*H*-bencimidazol-5-amina (50 mg, 0,167 mmol) y cloruro de 3-nitrofenilsulfonilo (44 mg, 0,200 mmol) en 3 ml de DCM que contenía una cantidad catalítica de DMAP a ta durante una noche. La disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea usando hexanos:EtOAc 1:1 como eluyente. Rendimiento: 75 mg (94%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,09 (m, 1 H), 1,11 (m, 1 H), 1,15 (m, 1 H), 1,18 (m, 1 H), 1,21 (m, 1 H), 1,53 (s, 9 H), 1,64 (m, 1 H), 1,67 (m, 1 H), 1,72 (m, 1 H), 1,76 (m, 1 H), 2,03 (m, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 4,12 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 7,18 (m, 2 H), 7,31 (d, J=8,40 Hz, 1 H), 7,67 (t, J=8,01 Hz, 1 H), 7,91 (m, 1 H), 8,39 (t, J=1,76 Hz, 1 H), 8,43 (ddd, J=8,10, 2,25, 0,98 Hz, 1 H).

Etapa C

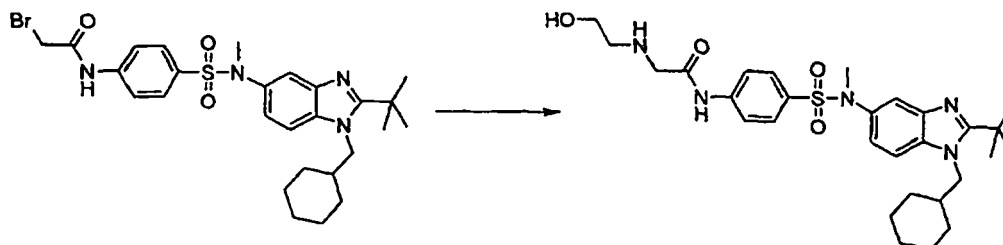
3-Amino-*N*-[2-*tert*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metil-bencenosulfonamida



Se disolvió *N*-[2-*tert*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metil-3-nitrobencenosulfonamida (72 mg, 0,149 mmol) en 15 ml de EtOH que contenía una cantidad catalítica de Pd/C al 10%. La disolución se agitó en una atmósfera de H₂ (310 kPa, 45 psi) usando un aparato de hidrogenación Parr a ta durante 6 h. Se filtró la disolución a través de Celite y se evaporó el disolvente. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea usando hexanos:EtOAc 1:1 como eluyente. Rendimiento: 43 mg (63%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,08 (m, 1 H), 1,11 (m, 1 H), 1,15 (m, 1 H), 1,18 (m, 1 H), 1,20 (m, 1 H), 1,54 (s, 9 H), 1,65 (m, 1 H), 1,68 (m, 1 H), 1,71 (m, 1 H), 1,75 (m, 2 H), 2,03 (m, 1 H), 3,22 (s, 3 H), 3,82 (m, 2 H), 4,11 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 6,83 (ddd, J=8,01, 2,44, 0,88 Hz, 1 H), 6,90 (t, J=1,95 Hz, 1 H), 6,97 (m, 1 H), 7,22 (m, 2 H), 7,28 (m, 1 H), 7,33 (m, 1 H).

Ejemplo 20

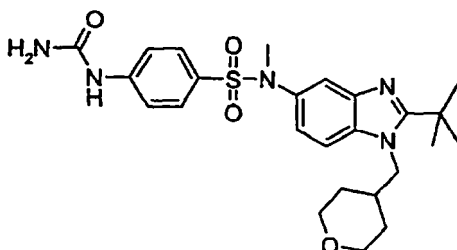
*N*¹-(4-{[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonyl}fenil)-*N*²-(2-hidroxietil)glicina-*mida*



Se calentaron 2-bromo-*N*-(4-{[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonyl}fenil)acetamida (para su preparación, véase el Ejemplo 9, Etapa B) (56 mg, 0,0973 mmol) y etanolamina (0,030 ml, 0,487 mmol) en 1 ml de DMF a 125°C durante 15 min usando un instrumento de microondas de Personal Chemistry. Se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente. El producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-70% de CH₃CN/H₂O y se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 20 mg (31%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,24 (m, 5 H), 1,63 (m, 2 H), 1,67 (s, 9 H), 1,70 (m, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 2,11 (m, 1 H), 3,24 (s, 2 H), 3,27 (m, 3 H), 3,85 (m, 2 H), 4,07 (s, 2 H), 4,45 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 7,31 (dd, J=9,08, 2,05 Hz, 1 H), 7,53 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,59 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,77 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,84 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 556,3.

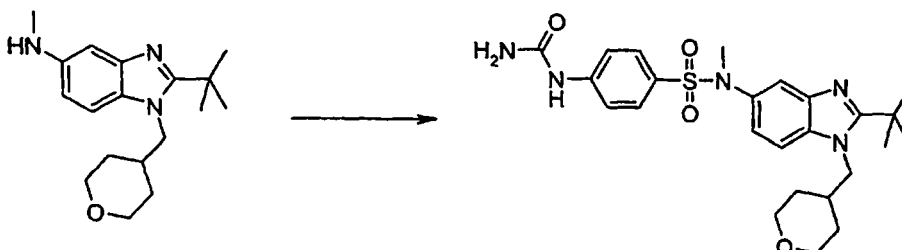
Ejemplo 21

4-[(Aminocarbonil)amino]-*N*-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbencenosulfonamida



Etapa A

4-[(Aminocarbonil)amino]-*N*-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbencenosulfonamida



Se agitaron 2-*terc*-butil-*N*-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-amina (véanse las siguientes etapas B, C, D, E y F para su preparación) (30 mg, 0,0995 mmol) y cloruro de 4-ureido-bencenosulfonilo (28 mg, 0,119 mmol) en 3 ml de DMF que contenía una cantidad catalítica de DMAP a ta durante 4 h. Se evaporó el disolvente. El producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-70% de CH₃CN/H₂O y se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 24 mg (39%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,50-1,55 (m, 2 H), 1,56-1,63 (m, 2 H), 1,67 (s, 9 H), 2,32-2,40 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 3,34 (dt, J=11,42, 2,34 Hz, 2 H), 3,92 (d, J=3,12 Hz, 1 H), 3,95 (d, J=3,12 Hz, 1 H), 4,51 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 7,32 (ddd, J=9,03, 2,00,

ES 2 310 751 T3

0,88 Hz, 1 H), 7,38 (d, $J=8,20$ Hz, 2 H), 7,49-7,54 (m, 3 H), 7,88 (d, $J=8,98$ Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 500,0; Anál. Calc. para C₂₅H₃₃N₅O₄S + 1,7 TFA + 0,6 H₂O: C, 48,43; H, 5,14; N, 9,94. Encontrado: C, 48,44; H, 5,04; N, 10,04.

Etapa B

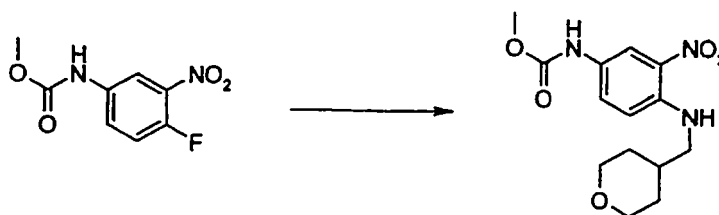
(4-fluoro-3-nitrofenil)carbamato de metilo



Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (13,2 ml, 170,2 mmol) a una disolución en diclorometano (200 ml) frío (0°C) de 4-fluoro-3-nitroanilina (24,15 g, 154,7 mmol) y DIPEA (35 ml, 201 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Después la disolución se diluyó con 200 ml de diclorometano y se lavó con HCl 2M, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se concentró el disolvente y el producto se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 35,5 g (99%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 3,81 (s, 3 H), 7,02 (s, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 7,72 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H), 8,17 (dd, $J=6,35, 2,64$ Hz, 1 H).

Etapa C

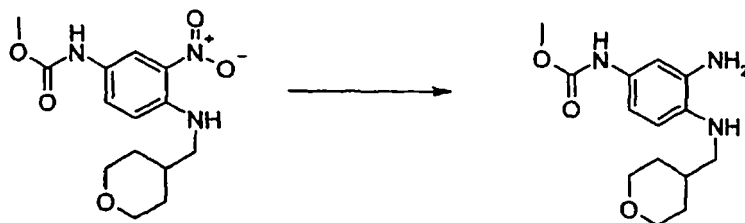
{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}carbamato de metilo



Se agitaron (4-fluoro-3-nitrofenil)carbamato de metilo (2,0 g, 9,32 mmol) y 4-aminometiltetrahidropirano (1,28 g, 11,2 mmol) en 50 ml de EtOH que contenía TEA (2,0 ml, 14,0 mmol) a 75°C durante 48 h. Se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con KHSO₄ acuoso al 5%, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea usando hexanos:EtOAc 1:1 como eluyente. Rendimiento: 2,53 g (88%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,42 (ddd, $J=25,24, 12,06, 4,49$ Hz, 2 H), 1,73 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H), 1,76 (d, $J=1,95$ Hz, 1 H), 1,88-2,01 (m, 1 H), 3,22 (dd, $J=6,74, 5,57$ Hz, 2 H), 3,42 (td, $J=11,86, 2,05$ Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 4,01 (d, $J=4,30$ Hz, 1 H), 4,04 (d, $J=3,51$ Hz, 1 H), 6,48 (br s, 1 H), 6,85 (d, $J=9,37$ Hz, 1 H), 7,65 (br s, 1 H), 8,03-8,09 (m, 2 H).

Etapa D

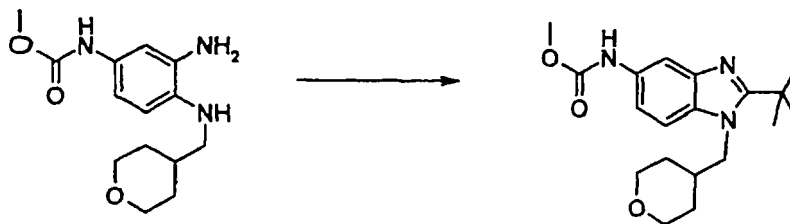
{3-amino-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}carbamato de metilo



Se disolvió {3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}carbamato de metilo (2,53 g, 8,18 mmol) en 50 ml de EtOAc que contenía una cantidad catalítica de Pd/C al 10%. La disolución se agitó en una atmósfera de H₂ (276 kPa, 40 psi) usando un aparato de hidrogenación Parr durante una noche a ta. Se filtró la disolución a través de Celite y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2,29 g (99%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,40 (ddd, $J=25,09, 12,01, 4,49$ Hz, 2 H), 1,70-1,74 (m, 1 H), 1,74-1,77 (m, 1 H), 1,81-1,92 (m, 1 H), 2,99 (d, $J=6,64$ Hz, 2 H), 3,34 (br s, 2 H), 3,41 (dt, $J=11,81, 2,15$ Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,99 (d, $J=3,51$ Hz, 1 H), 4,02 (d, $J=3,51$ Hz, 1 H), 6,38 (br s, 1 H), 6,55-6,60 (m, 1 H), 6,62-6,68 (m, 1 H), 6,95 (br s, 1 H).

Etapa E

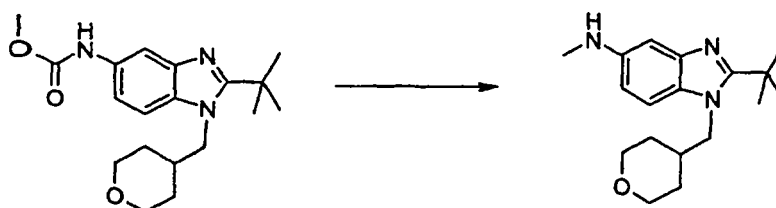
[2-*tert*-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]carbamato de metilo



Se disolvieron {3-amino-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil}carbamato de metilo (2,29 g, 8,20 mmol) y DMAP (0,20 g, 1,64 mmol) en 75 ml de DCM. Se añadió gota a gota cloruro de trimetilacetilo (1,10 ml, 9,02 mmol) y se agitó la disolución a ta durante 2 h. La disolución se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El residuo se disolvió en 25 ml de AcOH y se calentó a 125°C durante 1 h usando un instrumento de microondas de Personal Chemistry. Se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea usando hexanos:acetona 4:3 como eluyente. Rendimiento: 1,81 g (64%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,48-1,54 (m, 4 H) 1,56 (s, 9 H), 2,23-2,35 (m, 1 H) 3,27-3,35 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,96 (t, *J*=2,93 Hz, 1 H), 3,99 (t, *J*=3,03 Hz, 1 H), 4,18 (d, *J*=7,42 Hz, 2 H), 6,63 (br s, 1 H) 7,24-7,28 (m, 1 H), 7,41 (br s, 1 H), 7,61 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H).

Etapa F

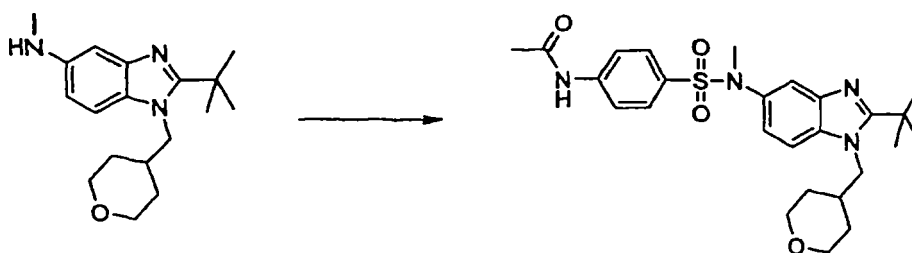
2-*tert*-butil-*N*-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-amina



Se disolvió [2-*tert*-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]carbamato de metilo (1,80 g, 5,21 mmol) en 75 ml de THF a 0°C. Se añadió gota a gota HCl 1M/éter (7,3 ml, 7,29 mmol) y se agitó la disolución a 0°C durante 15 min. Se añadió lentamente LiAlH₄ (988 mg, 26,1 mmol) y se agitó la disolución a ta durante una noche. La reacción se calmó a 0°C por la adición de MeOH (5 ml) seguido de agua (10 ml) y se dejó en agitación la disolución a ta durante 30 min. Se añadió Na₂SO₄ anhidro (10 g) y se agitó la disolución a ta durante otros 30 min. Se filtró la disolución y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,54 g (98%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,49-1,53 (m, 4 H), 1,53-1,57 (m, 9 H), 2,22-2,32 (m, 1 H), 2,87 (s, 3 H), 3,26-3,35 (m, 2 H), 3,95 (t, *J*=3,03 Hz, 1 H), 3,97-4,00 (m, 1 H), 4,13 (d, *J*=7,42 Hz, 2 H), 6,61 (dd, *J*=8,59, 2,15 Hz, 1 H), 6,99 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H).

Ejemplo 22

N-(4-{[[2-*tert*-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}fenil)acetamida



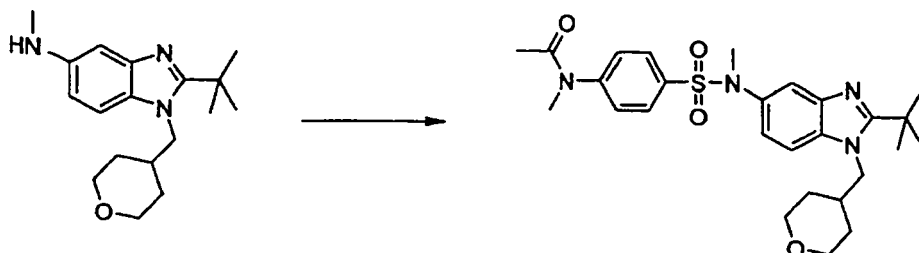
Se agitaron 2-*tert*-butil-*N*-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-amina (200 mg, 0,663 mmol) y cloruro de *N*-acetilsulfanililo (186 mg, 0,796 mmol) en 10 ml de DCM que contenía DMAP (16 mg, 0,133 mmol) a ta durante 48 h. La disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente. El producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-60% de

ES 2 310 751 T3

CH₃CN/H₂O y se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 353 mg (87%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,51-1,57 (m, 2 H), 1,56-1,65 (m, 2 H), 1,68 (s, 9 H), 2,14 (s, 3 H), 2,32-2,41 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,35 (td, J=11,47, 2,64 Hz, 2 H), 3,93 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 3,96 (d, J=3,71 Hz, 1 H), 4,52 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 7,32 (dd, J=8,98, 2,15 Hz, 1 H), 7,45 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,54 (d, J=1,56 Hz, 1 H), 7,71 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,88 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 499,0.

Ejemplo 23

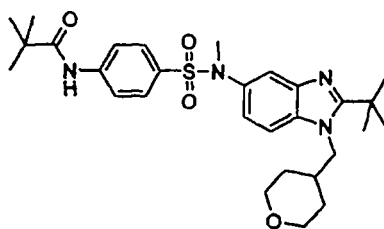
N-(4-[[[2-*terc*-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)-*N*-metil-acetamida



Se agitaron 2-*terc*-butil-*N*-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-amina (37 mg, 0,123 mmol) y cloruro de *N*-acetilsulfanililo (37 mg, 0,160 mmol) en 5 ml de DCM que contenía DMAP (catalítico) a ta durante una noche. La disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se hizo pasar el producto a través de un tapón de gel de sílice usando EtOAc como eluyente y se evaporó el disolvente. El producto se disolvió en 5 ml de DMF a 0°C y se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite) (7 mg, 0,185 mmol) seguido de yodometano (0,012 ml, 0,185 mmol). La disolución se agitó a ta durante 2 h. Se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente. El producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-60% de CH₃CN/H₂O y se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 28 mg (36%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,51-1,57 (m, 2 H), 1,57-1,64 (m, 2 H), 1,69 (s, 9 H), 2,00 (br s, 3 H), 2,32-2,41 (m, 1 H), 3,29-3,30 (m, 6 H), 3,32-3,39 (m, 2 H), 3,93 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 3,96 (d, J=3,51 Hz, 1 H), 4,53 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 7,34 (dd, J=8,98, 1,95 Hz, 1 H), 7,48 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,59-7,65 (m, 3 H), 7,90 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 513,0; Anál. Calc. para C₂₇H₃₆N₄O₄S + 2,3 TFA + 0,2 H₂O: C, 48,75; H, 5,01; N, 7,20. Encontrado: C, 48,69; H, 4,97; N, 7,39.

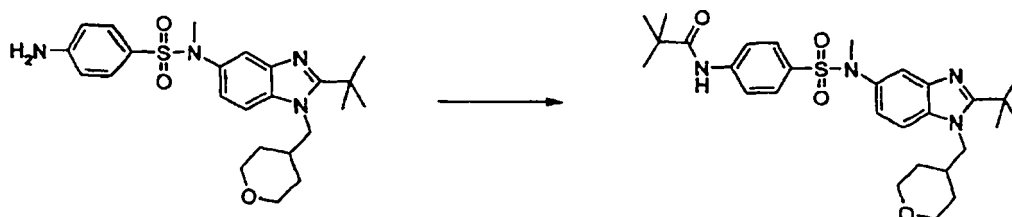
Ejemplo 24

N-(4-[[[2-*terc*-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)-2,2-dimetil-propanamida



Etapa A

N-(4-[[[2-*terc*-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)-2,2-dimetilpropanamida

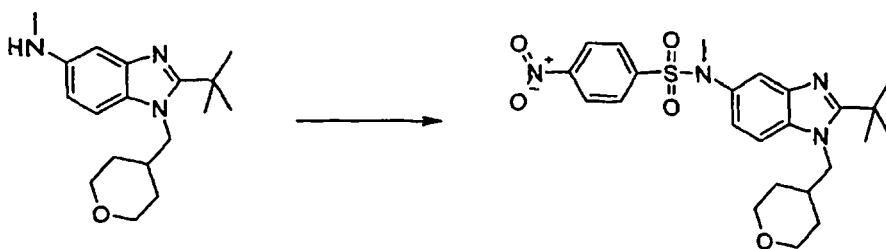


ES 2 310 751 T3

Se agitaron 4-amino-*N*-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbencenosulfonamida (véanse las siguientes Etapas B y C para su preparación) (375 mg, 0,821 mmol) y cloruro de trimetilacetilo (0,120 ml, 0,985 mmol) en 20 ml de DCM que contenía una cantidad catalítica de DMAP a ta durante 3 h. La disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-75% de CH₃CN/H₂O y se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 445 mg (83%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,29 (s, 9 H), 1,50-1,56 (m, 2 H), 1,57-1,65 (m, 2 H), 1,67 (s, 9 H), 2,32-2,40 (m, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 3,35 (td, J=11,47, 2,64 Hz, 2 H), 3,93 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 3,96 (d, J=3,32 Hz, 1 H), 4,51 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 7,30 (dd, J=9,08, 2,05 Hz, 1 H), 7,45 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,51 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 7,75 (d, J=2,34 Hz, 1 H), 7,77 (d, J=2,34 Hz, 1 H), 7,86 (d, J=8,98 Hz, 1 H), 9,39 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 541,0.

Etapas B

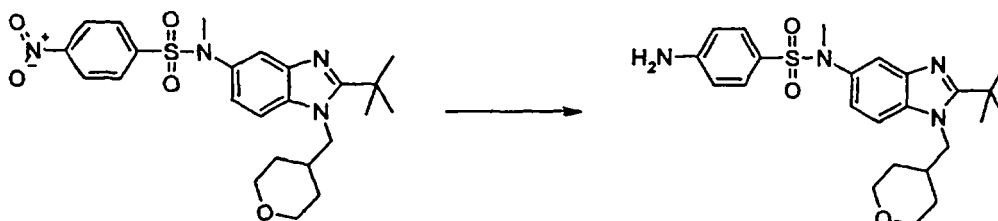
N-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metil-4-nitrobencenosulfonamida



Se agitaron 2-*terc*-butil-*N*-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-amina (280 mg, 0,929 mmol) y cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo (247 mg, 1,11 mmol) en 10 ml de DCM que contenía una cantidad catalítica de DMAP a ta durante una noche. La disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea usando hexanos:EtOAc 1:1 como eluyente. Rendimiento: 404 mg (89%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,51-1,57 (m, 13 H), 2,24-2,34 (m, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 3,30-3,38 (m, 2 H), 3,99 (t, J=2,93 Hz, 1 H), 4,02 (t, J=3,03 Hz, 1 H), 4,20 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 7,19-7,23 (m, 2 H), 7,29-7,33 (m, 1 H), 7,77 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 8,30 (d, J=8,79 Hz, 2 H).

Etapas C

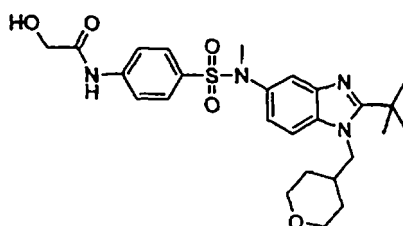
4-Amino-*N*-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbencenosulfonamida



Se disolvió *N*-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metil-4-nitrobencenosulfonamida (400 mg, 0,822 mmol) en 30 ml de EtOAc:EtOH 1:1 que contenía una cantidad catalítica de Pd/C al 10%. La disolución se agitó en una atmósfera de H₂ (276 kPa, 40 psi) usando un aparato de hidrogenación Parr durante una noche a ta. Se filtró la disolución a través de Celite y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 375 mg (99%); MS (ESI) (M+H)⁺: 457,32.

Ejemplo 25

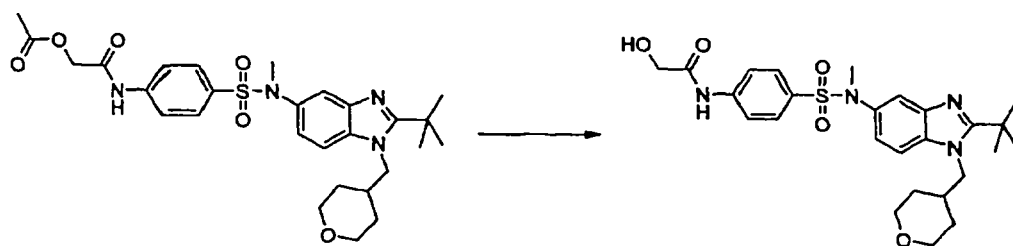
N-(4-{[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino)sulfonyl}fenil)-2-hidroxiacetamida



ES 2 310 751 T3

Etapla A

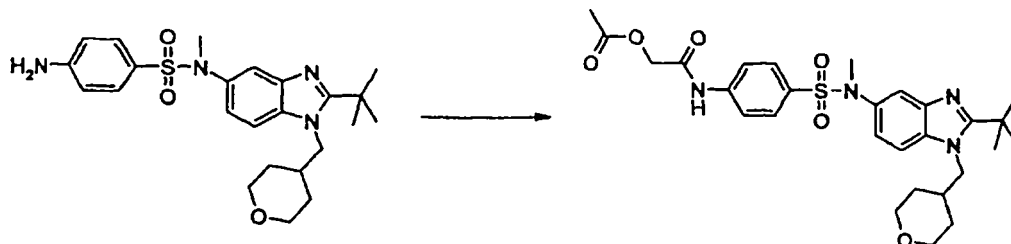
N-(4-[[[2-*tert*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)-2-hidroxiacetamida



Se disolvió acetato de 2-[(4-[[[2-*tert*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)amino]-2-oxoetilo (véase la siguiente Etapa B para su preparación) (45 mg, 0,0808 mmol) en 3 ml de MeOH a 0°C. Se añadió NaOMe al 25%/MeOH (pH ajustado a 9,0) y se agitó la disolución a 0°C durante 2 h. Se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una disolución acuosa de KHSO₄ al 5%. La fase acosa se basificó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (2 X). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-60% de CH₃CN/H₂O y se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 35 mg (69%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,51-1,57 (m, 2 H), 1,57-1,65 (m, 2 H), 1,68 (s, 9 H), 2,32-2,41 (m, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 3,35 (dt, J=11,47, 2,64 Hz, 2 H), 3,93 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 3,96 (d, J=3,71 Hz, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 4,53 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 7,33 (dd, J=9,08, 2,05 Hz, 1 H), 7,48 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,54 (d, J=1,56 Hz, 1 H), 7,81 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,89 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 515,0; Anál. calc. para C₂₆H₃₄N₄O₅S + 2,2 TFA + 1,6 H₂O: C, 42,84; H, 4,48; N, 6,25. Encontrado: C, 42,77; H, 4,28; N, 6,65.

Etapla B

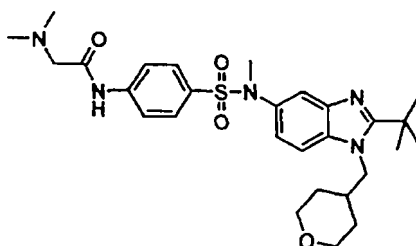
Acetato de 2-[(4-[[[2-*tert*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)amino]-2-oxoetilo



Se agitaron 4-amino-*N*-[2-*tert*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbencenosulfonamida (45 mg, 0,0986 mmol) y cloruro de acetoxiacetilo (0,013 ml, 0,118 mmol) en 2 ml de DCM que contenía una cantidad catalítica de DMAP a ta durante 3 h. La disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando EtOAc como eluyente. Rendimiento: 45 mg (82%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,50-1,55 (m, 13 H), 2,23 (s, 3 H), 2,25-2,33 (m, 1 H), 3,18 (s, 3 H), 3,29-3,37 (m, 2 H), 3,97 (t, J=2,83 Hz, 1 H), 4,00 (t, J=2,64 Hz, 1 H), 4,18 (d, J=7,23 Hz, 2 H) 4,67-4,71 (m, 2 H), 7,18-7,24 (m, 2 H), 7,24-7,29 (m, 1 H), 7,51 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,62 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 8,31 (s, 1 H).

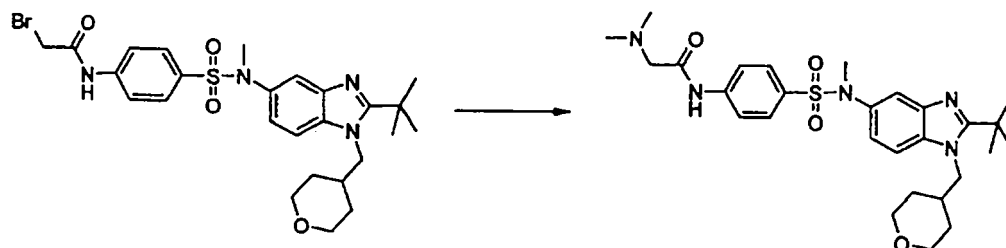
Ejemplo 26

*N*¹-(4-[[[2-*tert*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)-*N*²,*N*²-di-metilglicinamida



Etapa A

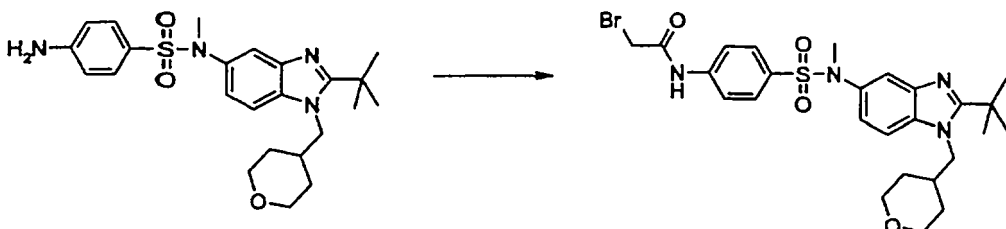
*N*¹-(4-[[[2-*tert*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida



Se agitaron 2-bromo-*N*-(4-[[[2-*tert*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)acetamida (véase la siguiente Etapa B para su preparación) (36 mg, 0,0625 mmol) e hidrocloreto de dimetilamina (25 mg, 0,311 mmol) en 2 ml de DMF que contenían DIPEA (0,054 ml, 0,311 mmol) a 125°C durante 15 min usando un instrumento de microondas de Personal Chemistry. Se evaporó el disolvente. El producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-60% de CH₃CN/H₂O y se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 34 mg (83%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,50-1,55 (m, 2 H), 1,56-1,64 (m, 2 H), 1,66 (s, 9 H), 2,31-2,40 (m, 1 H), 2,99 (s, 6 H), 3,26 (s, 3 H), 3,35 (dt, J=11,47, 2,64 Hz, 2 H), 3,93 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 3,96 (d, J=3,7 Hz, 1 H), 4,18 (s, 2 H), 4,49 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 7,26 (dd, J=8,98, 2,15 Hz, 1 H), 7,52 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,55 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 7,76 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,81 (d, J=8,79 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 542,3; Anál. Calc. para C₂₈H₃₉N₅O₄S + 2,3 TFA + 1,0 H₂O: C, 47,64; H, 5,31; N, 8,52. Encontrado: C, 47,68; H, 5,27; N, 8,55.

Etapa B

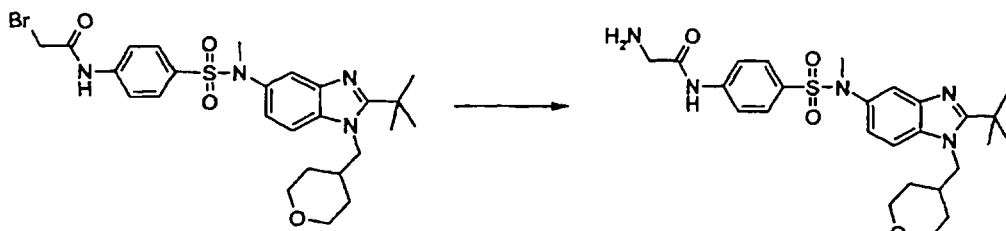
2-Bromo-*N*-(4-[[[2-*tert*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)acetamida



Se agitaron 4-amino-*N*-[2-*tert*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbencenosulfonamida (160 mg, 0,350 mmol) y cloruro de bromoacetilo (0,035 ml, 0,420 mmol) en 5 ml de DCM que contenía una cantidad catalítica de DMAP a ta durante 3 h. La disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando EtOAc como eluyente. Rendimiento: 127 mg (63%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,50-1,58 (m, 11 H), 1,59-1,67 (m, 2 H), 2,25-2,36 (m, 1 H), 3,21 (s, 3 H), 3,30-3,39 (m, 2 H), 3,99 (br s, 1 H), 4,01 (br s, 1 H), 4,05 (s, 1 H), 4,20 (d, J=7,42 Hz, 2 H) 4,23 (s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,24-7,30 (m, 2 H), 7,53-7,59 (m, 2 H), 7,63-7,70 (m, 2 H), 8,43 (d, J=14,84 Hz, 1 H).

Ejemplo 27

*N*¹-(4-[[[2-*tert*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)glicinamida

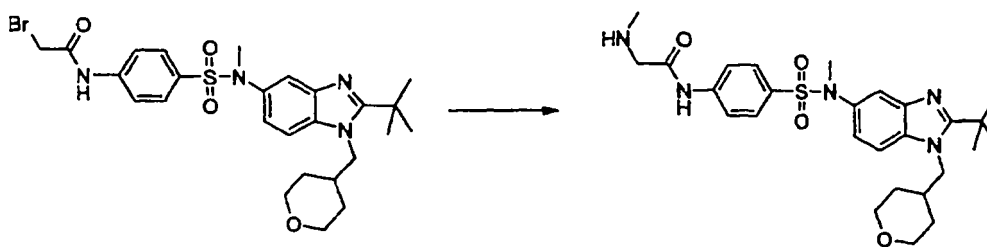


ES 2 310 751 T3

Mismo procedimiento que en la Etapa A en el Ejemplo 26 usando 2-bromo-*N*-(4-[[[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonyl]fenil)acetamida (50 mg, 0,0866 mmol) y 28% (p/v) de amoníaco en agua (0,5 ml) en 2 ml de DMF. El producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-60% de CH₃CN/H₂O y se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 41 mg (75%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,50-1,56 (m, 2 H), 1,56-1,64 (m, 2 H), 1,67 (s, 9 H), 2,32-2,40 (m, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 3,35 (dt, J=11,47, 2,64 Hz, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 3,94 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 3,96 (d, J=3,32 Hz, 1 H), 4,50 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 7,27 (dd, J=9,08, 2,05 Hz, 1 H), 7,51 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,56 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,75 (d, J=9,18 Hz, 2 H), 7,83 (d, J=8,79 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 514,0.

Ejemplo 28

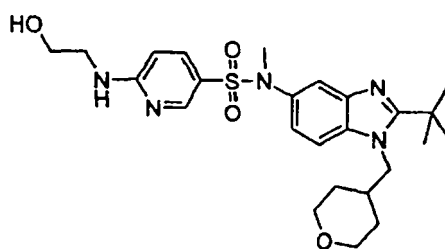
*N*¹-(4-[[[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonyl]fenil)-*N*²-metilglicinamida



Mismo procedimiento que en la Etapa A en el Ejemplo 26 usando 2-bromo-*N*-(4-[[[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonyl]fenil)acetamida (30 mg, 0,0519 mmol), DIPEA (0,045 ml, 0,260 mmol) e hidrócloruro de metilamina (18 mg, 0,260 mmol) en 2 ml de DMF. El producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-60% de CH₃CN/H₂O y se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 20 mg (60%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,49-1,57 (m, 2 H), 1,55-1,63 (m, 2 H), 1,66 (s, 9 H), 2,32-2,39 (m, 1 H), 2,78 (s, 3 H), 3,26 (s, 3 H), 3,35 (dt, J=11,42, 2,54 Hz, 2 H), 3,93 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 3,96 (d, J=3,12 Hz, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 4,48 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 7,25 (dd, J=8,98, 1,95 Hz, 1 H), 7,52 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,54 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 7,75 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,80 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 528,0.

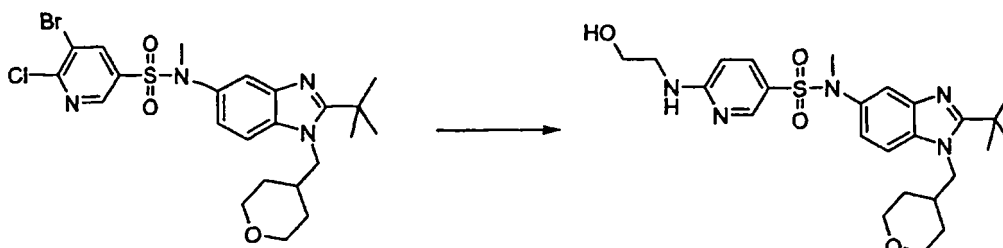
Ejemplo 29

N-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-6-[(2-hidroxietil)amino]-*N*-metilpiridina-3-sulfonamida



Etapa A

N-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-6-[(2-hidroxietil)amino]-*N*-metilpiridina-3-sulfonamida

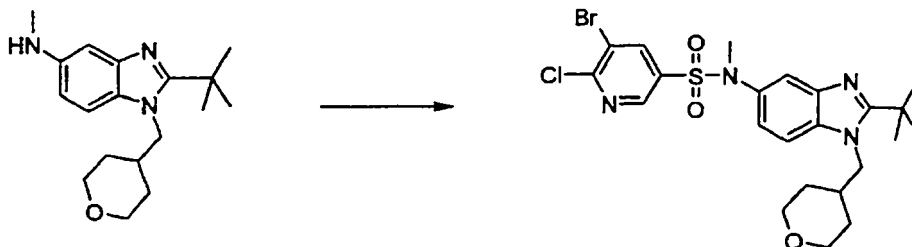


ES 2 310 751 T3

Se agitaron 5-bromo-*N*-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-6-cloro-*N*-metilpiridina-3-sulfonamida (véase la siguiente Etapa B para su preparación) (270 mg, 0,484 mmol) y etanolamina (0,145 ml, 2,42 mmol) en 5 ml de DMF a 120°C durante 3 h. Se concentró el disolvente. El producto precipitó y se aclaró con éter. El producto se disolvió en una mezcla de EtOH:AcOH 5:1 (40 ml) que contenía una cantidad catalítica de Pd/C al 10% y se agitó en una atmósfera de H₂ (345 kPa, 50 psi) usando un aparato de hidrogenación Parr a ta durante 24 h. Se filtró la disolución a través de Celite y se evaporó el disolvente. El producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-60% de CH₃CN/H₂O y se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 240 mg (81%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,52-1,57 (m, 2 H), 1,58-1,65 (m, 2 H), 1,69 (s, 9 H), 2,33-2,41 (m, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 3,36 (td, J=11,47, 2,64 Hz, 2 H), 3,48 (t, J=5,66 Hz, 2 H), 3,70 (t, J=5,57 Hz, 2 H), 3,93 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 3,96 (d, J=3,71 Hz, 1 H), 4,53 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 6,61 (d, J=8,98 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J=9,08, 2,05 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J=8,98, 1,95 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=1,56 Hz, 1 H), 7,92 (d, J=9,18 Hz, 1 H), 7,99 (dd, J=2,44, 0,68 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 502,0; Anál. Calc. para C₂₅H₃₅N₅O₄S + 2,7 TFA: C, 45,11; H, 4,69; N, 8,65. Encontrado: C, 45,18; H, 4,73; N, 8,43.

Etapa B

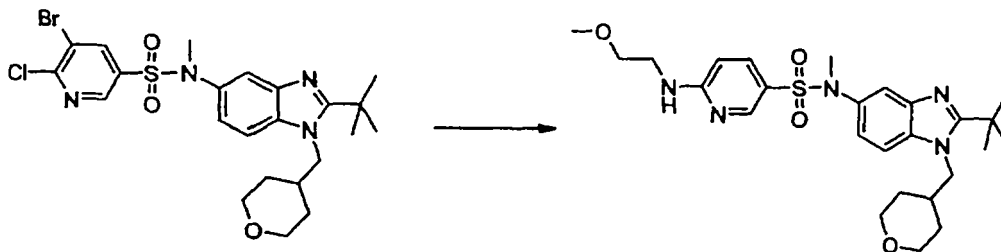
5-Bromo-*N*-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-6-cloro-*N*-metilpiridina-3-sulfonamida



Se agitaron 2-*terc*-butil-*N*-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-amina (180 mg, 0,597 mmol) y cloruro de 3-bromo-2-cloro-piridina-5-sulfonilo (225 mg, 0,776 mmol) en 5 ml de DCM que contenía una cantidad catalítica de DMAP a ta durante 4 h. La disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea usando hexanos:EtOAc 1:1 como eluyente. Rendimiento: 275 mg (83%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,51-1,60 (m, 13 H), 2,24-2,34 (m, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 3,30-3,38 (m, 2 H), 3,99 (t, J=2,93 Hz, 1 H), 4,02 (t, J=2,93 Hz, 1 H), 4,20 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 7,15 (dd, J=8,79, 1,76 Hz, 1 H), 7,29-7,33 (m, 2 H), 8,08 (d, J=2,15 Hz, 1 H), 8,39 (d, J=2,15 Hz, 1 H).

Ejemplo 30

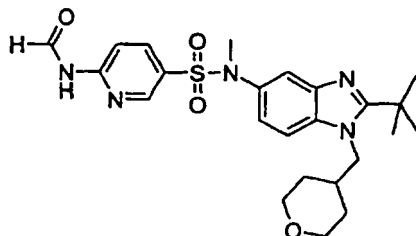
N-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-6-[(2-metoxietil)amino]-*N*-metilpiridina-3-sulfonamida



Siguiendo el mismo procedimiento que en la Etapa A en el Ejemplo 29 usando 5-bromo-*N*-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-6-cloro-*N*-metilpiridina-3-sulfonamida (70 mg, 0,126 mmol) y 2-metoxietilamina (0,055 ml, 0,630 mmol) en 2 ml de DMF. El producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-60% de CH₃CN/H₂O y se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 36 mg (45%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,52-1,57 (m, 2 H), 1,57-1,66 (m, 2 H), 1,69 (s, 9 H), 2,33-2,42 (m, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 3,32-3,39 (m, 5 H), 3,52-3,56 (m, 4 H), 3,93 (d, J=3,32 Hz, 1 H), 3,96 (d, J=3,91 Hz, 1 H), 4,53 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 6,59 (d, J=9,18 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J=9,08, 2,05 Hz, 1 H), 7,45 (dd, J=9,18, 1,95 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,92 (d, J=8,98 Hz, 1 H), 8,00 (d, J=1,95 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 516,0.

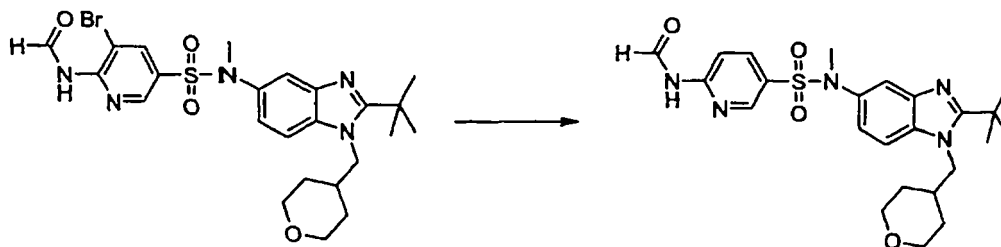
Ejemplo 31

N-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-6-(formilamino)-*N*-metilpiridina-3-sulfonamida



Etapa A

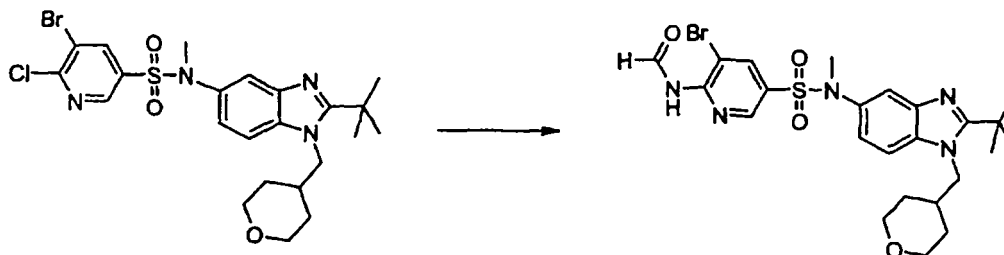
N-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-6-(formilamino)-*N*-metilpiridina-3-sulfonamida



Se disolvió *N*-(3-bromo-5-[[[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}piridin-2-il)acetamida (véase la siguiente Etapa B para su preparación) (56 mg, 0,0992 mmol) en 20 ml de EtOH que contenía una cantidad catalítica de Pd/C al 10%. La disolución se agitó en una atmósfera de H₂ (276 kPa, 40 psi) usando un aparato de hidrogenación Parr durante una noche a ta. Se filtró la disolución a través de Celite y se evaporó el disolvente. El producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-60% de CH₃CN/H₂O y se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 36 mg (45%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,52-1,57 (m, 2 H), 1,57-1,66 (m, 2 H), 1,69 (s, 9 H), 2,33-2,42 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,35 (td, J=11,47, 2,83 Hz, 2 H), 3,93 (d, J=3,12 Hz, 1 H), 3,96 (d, J=3,71 Hz, 1 H), 4,54 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 6,70 (d, J=9,18 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J=8,98, 2,15 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J=9,37, 2,54 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,92 (d, J=8,98 Hz, 1 H), 8,05 (dd, J=2,54, 0,39 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 486,0.

Etapa B

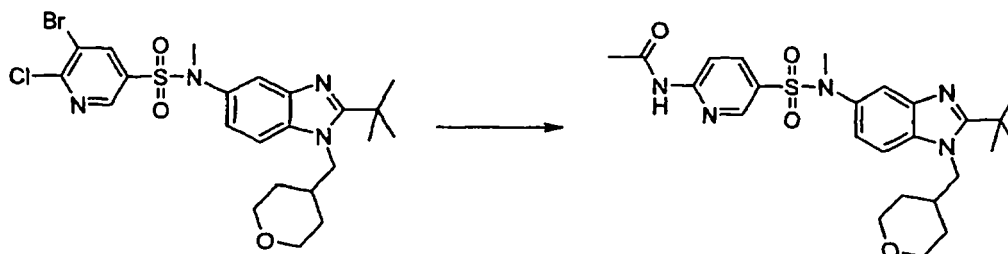
5-Bromo-*N*-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-6-cloro-*N*-metilpiridina-3-sulfonamida



Se agitaron 5-bromo-*N*-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-6-cloro-*N*-metilpiridina-3-sulfonamida (81 mg, 0,146 mmol) y amoniaco en agua al 28% (p/v) (0,5 ml) en 3 ml de DMF a 120°C usando un instrumento de microondas de Personal Chemistry durante 30 min. Se evaporó el disolvente. El producto se disolvió en EtOAc y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando EtOAc como eluyente. Rendimiento: 56 mg (68%). MS (ESI) (M+H)⁺: 564,21.

Ejemplo 32

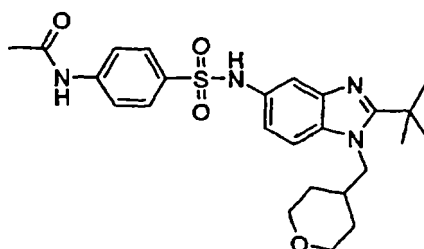
N-(5-([2-*terc*-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino)sulfonyl)piridin-2-il)acetamida



Se disolvieron 5-bromo-*N*-[2-*terc*-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-6-cloro-*N*-metilpiridina-3-sulfonamida (275 mg, 0,495 mmol) y amoníaco en agua al 28% (p/v) (1 ml) en 4 ml de dioxano. Se agitó la disolución a 125°C usando un instrumento de microondas de Personal Chemistry durante 1 h. Se evaporó el disolvente. El producto se disolvió en EtOAc y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto se disolvió en 25 ml de EtOH que contenía una cantidad catalítica de Pd/C al 10%. La disolución se agitó en una atmósfera de H₂ (276 kPa, 40 psi) usando un aparato de hidrogenación Parr durante una noche a ta. Se filtró la disolución a través de Celite y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en 10 ml de DCE:piridina 1:1 y se añadió gota a gota cloruro de acetilo (0,070 ml, 0,990 mmol). La disolución se agitó a ta durante 3 h. Se evaporó el disolvente. El producto se disolvió en EtOAc y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-60% de CH₃CN/H₂O y se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 170 mg (56%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,51-1,56 (m, 2 H), 1,57-1,64 (m, 2 H), 1,68 (s, 9 H), 2,18 (s, 3 H), 2,32-2,41 (m, 1 H), 3,29-3,31 (m, 3 H), 3,35 (td, J=11,52, 2,54 Hz, 2 H), 3,93 (d, J=3,12 Hz, 1 H), 3,96 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 4,52 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 7,35 (dd, J=9,08, 2,05 Hz, 1 H), 7,57 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 7,80 (dd, J=8,88, 2,44 Hz, 1 H), 7,90 (d, J=8,98 Hz, 1 H), 8,24 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 8,39 (d, J=2,15 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 500,0; Anál. Calc. para C₂₅H₃₃N₅O₄S + 1,4 TFA + 0,3 H₂O: C, 50,24; H, 5,31; N, 10,54. Encontrado: C, 50,25; H, 5,30; N, 10,44.

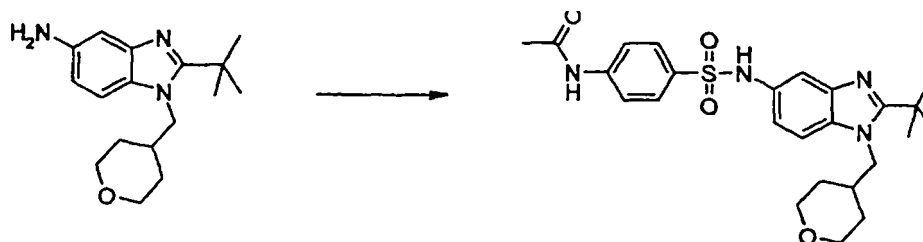
Ejemplo 33

N-[4-([2-*terc*-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino)sulfonyl]fenil]acetamida



Etapa A

N-[4-([2-*terc*-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino)sulfonyl]fenil]acetamida



Se agitaron 2-*terc*-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-amina (para su preparación véanse las siguientes Etapas B, C, D, E y F) (30 mg, 0,104 mmol) y cloruro de 4-acetamidofenilsulfonyl (29 mg, 0,125 mmol) en 2 ml de DMF que contenía una cantidad catalítica de DMAP a ta durante 4 h. Se evaporó el disolvente y el producto

ES 2 310 751 T3

se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-60% de CH₃CN/H₂O y se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 23 mg (37%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,45-1,51 (m, 2 H), 1,52-1,60 (m, 2 H), 1,63 (s, 9 H), 2,09 (s, 3 H), 2,26-2,36 (m, 1 H), 3,32 (dt, J= 11,42, 2,34 Hz, 2 H), 3,89 (d, J=2,93 Hz, 1 H), 3,92 (d, J=3,12 Hz, 1 H), 4,44 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 7,24 (dd, J=8,98, 2,15 Hz, 1 H), 7,60-7,66 (m, 3 H), 7,62-7,73 (m, 2 H), 7,78 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 485,0; Anál. Calc. para C₂₅H₃₂N₄O₄S + 1,8 TFA + 0,5 H₂O: C, 49,15; H, 5,02; N, 8,02. Encontrado: C, 49,09; H, 5,00; N, 8,21.

Etapa B

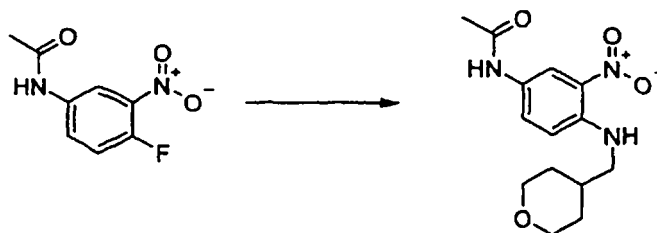
N-(4-Fluoro-3-nitrofenil)acetamida



Se disolvió 4-fluoro-3-nitroanilina (5,0 g, 32,0 mmol) en 50 ml de DCM a 0°C que contenía TEA (6,7 ml, 48,0 mmol). Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (2,75 ml, 38,4 mmol) y se agitó la disolución a ta durante una noche. La disolución se lavó con una disolución acuosa de KHSO₄ al 5%, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se cristalizó el producto desde DCM. Rendimiento: 5,3 g (84%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 2,04 (s, 3 H), 7,51 (dd, J=11,23, 9,08 Hz, 1 H), 7,80 (ddd, J=9,08, 4,00, 2,93 Hz, 1 H), 8,47 (dd, J=7,03, 2,73 Hz, 1 H), 10,38 (s, 1 H).

Etapa C

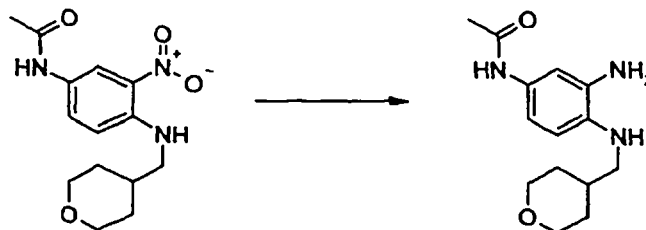
N-{3-Nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}acetamida



Se agitaron *N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamida (500 mg, 2,52 mmol) y 4-aminometiltetrahidropirano (350 mg, 3,02 mmol) en 20 ml de EtOH que contenía TEA (0,525 ml, 3,78 mmol) a 75°C durante una noche. Se concentró el disolvente. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con KHSO₄ acuoso al 5%, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando EtOAc como eluyente. Rendimiento: 611 mg (83%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,42 (ddd, J=25,19, 12,11, 4,49 Hz, 2 H), 1,74 (dd, J=12,89, 1,95 Hz, 2 H), 1,89-2,00 (m, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 3,22 (dd, J=6,44, 5,66 Hz, 2 H), 3,42 (dt, J=11,86, 2,05 Hz, 2 H), 4,02 (dd, J=10,94, 3,71 Hz, 2 H), 6,84 (d, J=9,37 Hz, 1 H), 7,20 (br s, 1 H), 7,81 (dd, J=9,37, 2,54 Hz, 1 H), 8,09 (d, J=2,54 Hz, 1 H), 8,10-8,12 (m, 1 H).

Etapa D

N-{3-Amino-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}acetamida



Se disolvió *N*-{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}acetamida (605 mg, 2,06 mmol) en 50 ml de EtOAc que contenía una cantidad catalítica de Pd/C al 10%. La disolución se agitó en una atmósfera de H₂ (276 kPa, 40 psi) usando un aparato de hidrogenación Parr durante una noche a ta. Se filtró la disolución a través de Celite y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 315 g (58%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,40 (ddd, J=25,14,

ES 2 310 751 T3

12,06, 4,39 Hz, 2 H), 1,74 (dd, J=12,89, 1,95 Hz, 2 H), 1,82-1,91 (m, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 2,99 (d, J=6,64, 2 H), 3,42 (dt, J=11,86, 2,05 Hz, 2 H), 4,02 (dd, J=10,94, 3,71 Hz, 2 H), 6,84 (d, J=9,37 Hz, 1 H), 7,20 (br s, 1 H), 7,81 (dd, J=9,37, 2,54 Hz, 1 H), 8,09 (d, J=2,54 Hz, 1 H), 8,10-8,12 (m, 1 H).

Etapa E

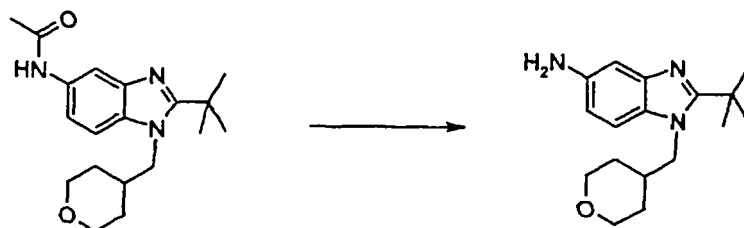
N-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]acetamida



Se disolvieron *N*-[3-amino-4-[(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil]acetamida (315 mg, 1,20 mmol) y DMAP (30 mg, 0,240 mmol) en 20 ml de DCM. Se añadió gota a gota cloruro de trimetilacetilo (0,160 ml, 1,32 mmol) y se agitó la disolución a ta durante 2 h. La disolución se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El residuo se disolvió en 3 ml de AcOH y se calentó a 125°C durante 1 h usando un instrumento de microondas de Personal Chemistry. Se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea usando hexanos:acetona 1:1 como eluyente. Rendimiento: 135 mg (34%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,48-1,54 (m, 4 H), 1,56 (s, 9 H), 2,20 (s, 3 H), 2,24-2,35 (m, 1 H), 3,28-3,35 (m, 2 H), 3,96 (t, J= 2,83 Hz, 1 H), 3,99 (t, J= 3,03 Hz, 1 H), 4,19 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 7,27 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 7,34 (br s, 1 H), 7,57 (dd, J=8,79, 1,95 Hz, 1 H), 7,67 (d, J=1,95 Hz, 1 H).

Etapa F

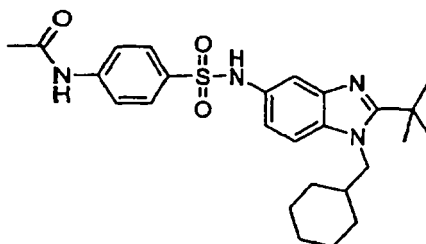
2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-amina



Se disolvió *N*-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]acetamida (135 mg, 0,409 mmol) en 4 ml de EtOH:HCl 2M 1:1. Se calentó la disolución a 120°C durante 30 min usando un aparato de microondas de Personal Chemistry. Se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una disolución de NaOH 2M, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente. Rendimiento: 117 mg (99%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,47-1,52 (m, 4 H), 1,54 (s, 9 H), 2,23-2,31 (m, 1 H), 3,28-3,36 (m, 2 H), 3,96 (t, J= 3,12 Hz, 1 H), 3,97-4,00 (m, 1 H), 4,13 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 6,66 (dd, J=8,40, 2,15 Hz, 1 H), 7,06 (d, J=2,15 Hz, 1 H), 7,10 (d, J=8,40 Hz, 1 H).

Ejemplo 34

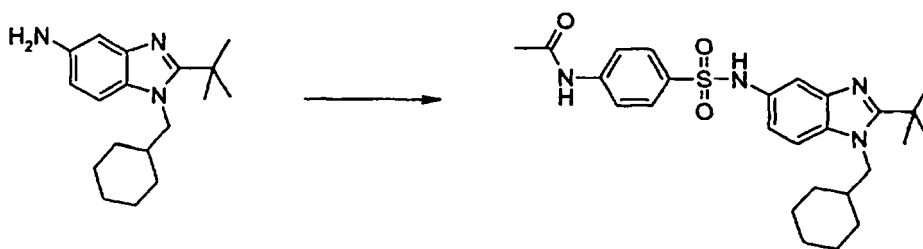
N-[4-([2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino)sulfonyl]fenil]acetamida



ES 2 310 751 T3

Etapa A

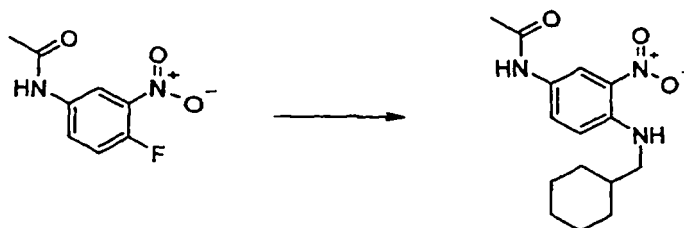
N-[4-([2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino)sulfonil]fenil]acetamida



Se agitaron 2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-amina (para su preparación véanse las siguientes Etapas, B, C, D, y E) (50 mg, 0,175 mmol) y cloruro de 4-acetamidofenilsulfonilo (49 mg, 0,210 mmol) en 3 ml de DCM que contenía una cantidad catalítica de DMAP a ta durante 4 h. Se evaporó el disolvente y el producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-70% de CH₃CN/H₂O y se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 80 mg (77%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,21 (m, 5 H), 1,59 (m, 1 H), 1,61 (m, 1 H), 1,63 (s, 9 H), 1,68 (m, 1 H), 1,75 (m, 2 H), 2,06 (m, 1 H), 2,10 (s, 3 H), 4,38 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 7,25 (dd, J=9,08, 2,05 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=1,56 Hz, 1 H), 7,66 (m, J=8,98 Hz, 2 H), 7,72 (m, 2 H), 7,76 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 483,3; Anál. Calc. para C₂₆H₃₄N₄O₃S + 1,4 TFA + 0,5 H₂O: C, 53,11; H, 5,63; N, 8,60. Encontrado: C, 53,03; H, 5,64; N, 8,72.

Etapa B

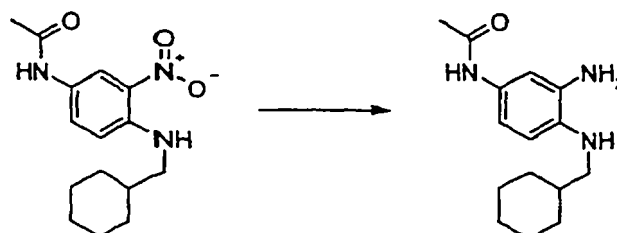
N-[4-[(Ciclohexilmetil)amino]-3-nitrofenil]acetamida



Se agitaron *N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamida (500 mg, 2,52 mmol) y ciclohexanometilamina (0,400 ml, 3,02 mmol) en 15 ml de EtOH que contenía TEA (0,525 ml, 3,78 mmol) a 75°C durante una noche. Se concentró el disolvente. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con KHSO₄ acuoso al 5%, una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente. Rendimiento: 735 mg (99%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,03 (m, 2 H), 1,25 (m, 3 H), 1,62 (m, 1 H), 1,69 (m, 1 H), 1,76 (m, 1 H), 1,79 (m, 1 H), 1,82 (m, 1 H), 1,86 (m, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 3,14 (dd, J=6,25, 4,30 Hz, 2 H), 6,83 (d, J=9,37 Hz, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,78 (dd, J=9,28, 2,64 Hz, 1 H), 8,07 (d, J=2,54 Hz, 1 H), 8,12 (m, 1 H).

Etapa C

N-[3-Amino-4-[(ciclohexilmetil)amino]fenil]acetamida

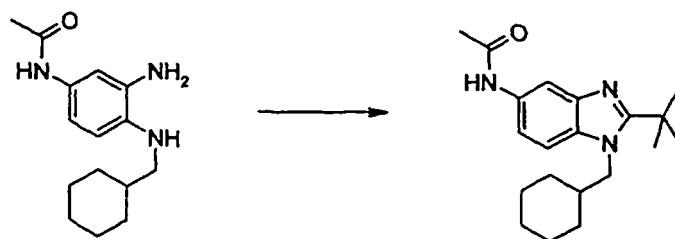


Se disolvió *N*-[4-[(ciclohexilmetil)amino]-3-nitrofenil]acetamida (730 mg, 2,51 mmol) en 40 ml de EtOAc que contenía una cantidad catalítica de Pd/C al 10%. La disolución se agitó en una atmósfera de H₂ (276 kPa, 45 psi) usando un aparato de hidrogenación Parr durante una noche a ta. Se filtró la disolución a través de Celite y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 629 mg (96%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,00 (m, 2 H), 1,25 (m, 4 H), 1,60 (m, 1 H), 1,69 (m, 1 H), 1,73 (m, 1 H), 1,76 (m, 1 H), 1,83 (m, 1 H), 1,86 (m, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 2,91 (d, J=6,64, 2 H), 3,38 (m, 2 H), 6,56 (d, J=8,40 Hz, 1 H), 6,69 (dd, J=8,40, 2,15 Hz, 1 H), 7,01 (m, 1 H), 7,11 (d, J=2,34 Hz, 1 H).

ES 2 310 751 T3

Etapla D

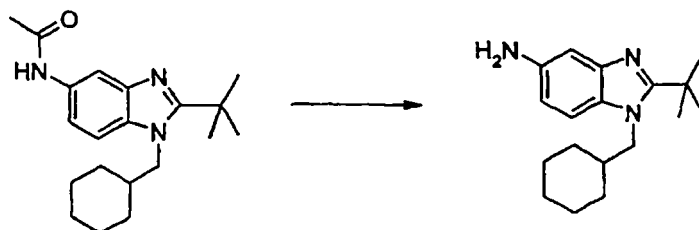
N-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]acetamida



Se disolvieron *N*-{3-amino-4-[(ciclohexilmetil)amino]fenil}acetamida (367 mg, 1,40 mmol) y DMAP (34 mg, 0,280 mmol) en 10 ml de DCM. Se añadió gota a gota cloruro de trimetilacetilo (0,190 ml, 1,54 mmol) y se agitó la disolución a ta durante 1 h. Se evaporó el disolvente. El producto se disolvió en 4 ml de AcOH y se agitó a 150°C durante 45 min. Se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea usando hexanos:acetona 2:1 como eluyente. Rendimiento: 268 mg (58%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,09 (m, 2 H), 1,17 (m, 3 H), 1,55 (s, 9 H), 1,62 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 1,69 (m, 1 H), 1,73 (m, 2 H), 2,03 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 4,11 (d, J=7,42, 2 H), 4,11 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 7,27 (m, 1 H), 7,37 (m, 1 H), 7,55 (dd, J=8,69, 2,05 Hz, 1 H), 7,65 (d, J=1,95 Hz, 1 H).

Etapla E

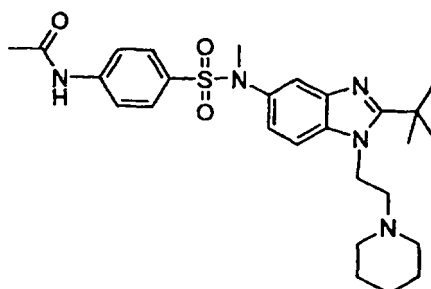
2-*terc*-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-amina



Se disolvió *N*-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]acetamida (260 mg, 0,794 mmol) en 4 ml de una mezcla EtOH:HCl 2M 1:1. Se agitó la disolución a 170°C usando un instrumento de microondas de Personal Chemistry durante 30 min. Se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente. Rendimiento: 205 mg (90%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,08 (m, 2 H), 1,17 (m, 3 H), 1,53 (s, 9 H), 1,63 (m, 1 H), 1,67 (m, 1 H), 1,72 (m, 1 H), 2,01 (m, 1 H), 3,58 (m, 1 H), 4,05 (d, J=7,42, 2 H), 6,64 (dd, J=8,59, 2,15 Hz, 2 H), 7,06 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 7,11 (d, J=8,40 Hz, 1 H).

Ejemplo 35

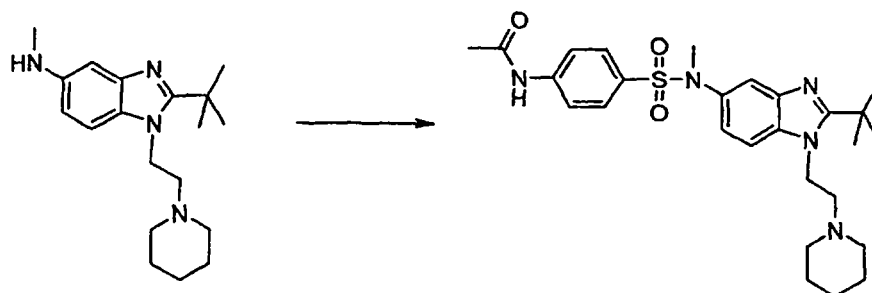
N-(4-[[[2-*terc*-butil-1-(2-piperidin-1-iletil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)acetamida



ES 2 310 751 T3

Etapas A

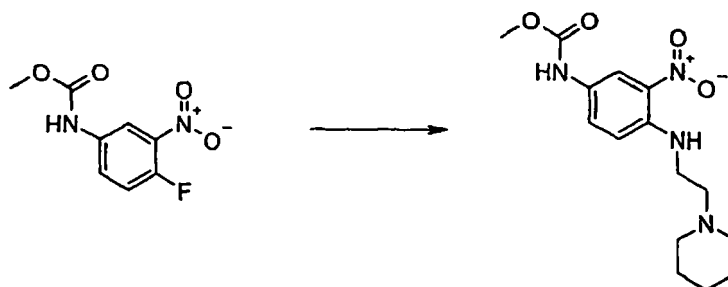
N-(4-[[[2-*tert*-butil-1-(2-piperidin-1-iletíl)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)acetamida



Mismo procedimiento que el usado en la Etapa A del Ejemplo 34 usando 2-*tert*-butil-*N*-metil-1-(2-piperidin-1-iletíl)-1*H*-bencimidazol-5-amina (para su preparación véanse las siguientes Etapas B, C, D y E) (22 mg, 0,070 mmol) y cloruro de 4-acetamidofenilsulfonilo (20 mg, 0,084 mmol) en 5 ml de DCM. Se evaporó el disolvente y el producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-50% de CH₃CN/H₂O y se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 30 mg (68%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,64 (s, 9 H), 1,94 (m, 6 H), 2,15 (s, 3 H), 3,18 (m, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 3,57 (m, 2 H), 4,98 (m, 2 H), 7,33 (dd, J=8,88, 2,05 Hz, 1 H), 7,44 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 7,46 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,72 (m, 3 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 512,3; Anál. Calc. para C₂₇H₃₇N₅O₃S + 3,0 TFA + 0,8 H₂O: C, 45,66; H, 4,83; N, 8,07. Encontrado: C, 45,67; H, 4,81; N, 8,02.

Etapas B

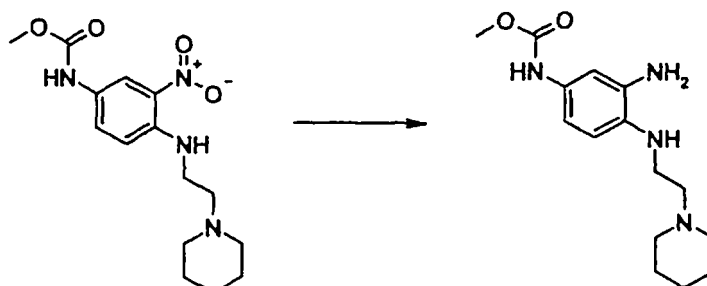
{3-nitro-4-[(2-piperidin-1-iletíl)amino]fenil}carbamato de metilo



Mismo procedimiento que el usado en la Etapa B del Ejemplo 34 usando (4-fluoro-3-nitrofenil)carbamato de metilo (75 mg, 0,350 mmol), TEA (0,075 ml, 0,525 mmol) y 1-aminoetilpiperidina (0,060 ml, 0,420 mmol). El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando EtOAc como eluyente. Rendimiento: 81 mg (72%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,46 (m, 2 H), 1,62 (m, 4 H), 2,45 (m, 4 H), 2,66 (t, J=6,35 Hz, 2 H), 3,36 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 6,46 (s, 1 H), 6,83 (d, J=9,37 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 8,05 (d, J=2,73 Hz, 1 H), 8,41 (m, 1 H).

Etapas C

{3-amino-4-[(2-piperidin-1-iletíl)amino]fenil}carbamato de metilo

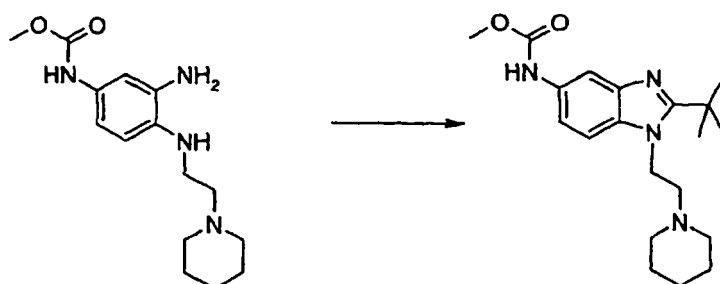


Mismo procedimiento que el usado en la Etapa C del Ejemplo 34 usando {3-nitro-4-[(2-piperidin-1-iletíl)amino]fenil}carbamato de metilo (78 mg, 0,242 mmol) y una cantidad catalítica de Pd/C al 10% en 15 ml de EtOAc. Rendimiento: 56 mg (79%). MS (ESI) (M+H)⁺: 293,22.

ES 2 310 751 T3

Etapla D

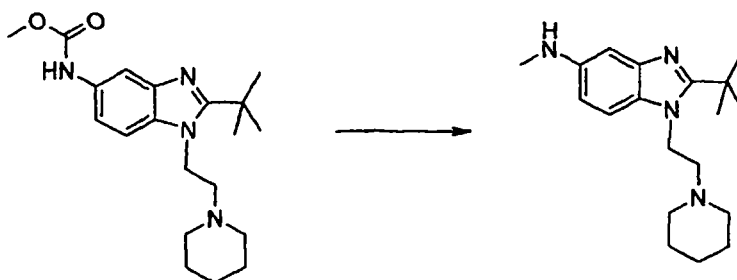
[2-terc-butil-1-(2-piperidin-1-iletíl)-1H-bencimidazol-5-il]carbamato de metilo



Se agitaron {3-amino-4-[(2-piperidin-1-iletíl)amino]fenil}carbamato de metilo (55 mg, 0,188 mmol) y cloruro de trimetilacetilo (0,025 ml, 0,207 mmol) en 5 ml de DCM que contenía una cantidad catalítica de DMAP a ta durante 1 h. La disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , salmuera, y se secó sobre MgSO_4 anhidro. Se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en 2 ml de AcOH y se agitó a 150°C en un instrumento de microondas de Personal Chemistry durante 40 min. Se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , salmuera, y se secó sobre MgSO_4 anhidro. El producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-50% de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$. Las fracciones se concentraron. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una disolución acuosa de NaOH 2M, salmuera, y se secó sobre MgSO_4 anhidro. Rendimiento: 27 mg (40%); ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,49 (m, 2 H), 1,55 (m, 9 H), 1,65 (m, 6 H), 2,55 (m, 2 H), 2,73 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 4,45 (m, 2 H), 4,45 (m, 2 H), 6,62 (m, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,61 (d, $J=1,95$ Hz, 1 H).

Etapla E

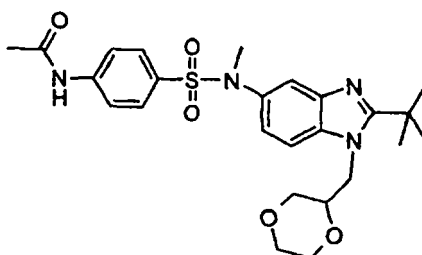
2-terc-butil-Nmetil-1-(2-piperidin-1-iletíl)-1H-bencimidazol-5-amina



Se disolvió [2-terc-butil-1-(2-piperidin-1-iletíl)-1H-bencimidazol-5-il]carbamato de metilo (27 mg, 0,0753 mmol) en 5 ml de THF a 0°C . Se añadió gota a gota HCl 1M/éter (0,115 ml, 0,113 mmol) y se agitó la disolución a 0°C durante 15 min. Se añadió LiAlH_4 (15 mg, 0,377 mmol) y se agitó la disolución a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se calmó a 0°C por la adición de MeOH (0,5 ml) y agua (0,5 ml). Se añadió Na_2SO_4 sólido (1 g) y se agitó la disolución a ta durante 1 h. Se filtró la disolución y se aclaró con THE. Se evaporó el disolvente. Rendimiento: 22 mg (93%); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 315,03.

Ejemplo 36

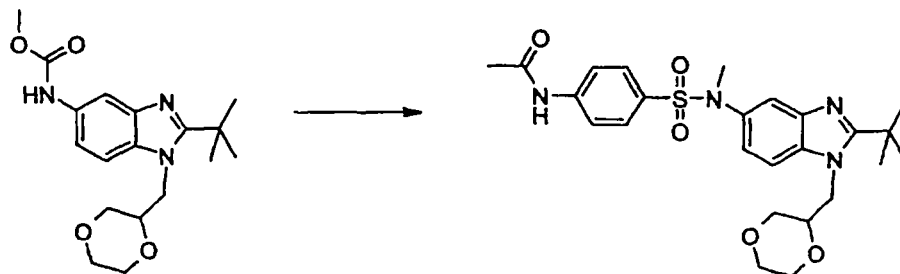
N-(4-[[[2-terc-butil-1-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)acetamida



ES 2 310 751 T3

Etapa A

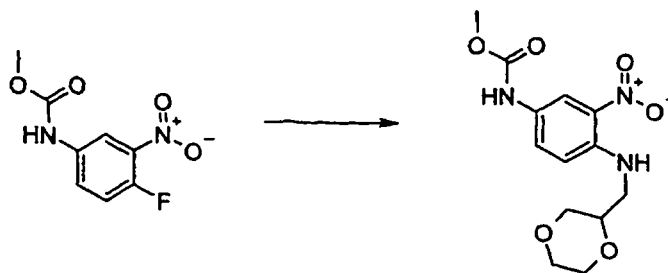
N-(4-[[[2-*tert*-butil-1-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)acetamida



Se disolvió [2-*tert*-butil-1-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]carbamato de metilo (para su preparación véanse las siguientes Etapas B, C y D) (45 mg, 0,130 mmol) en 5 ml de THF a 0°C. Se añadió HCl 1M/éter (0,195 ml, 0,195 mmol) y se agitó la disolución a 0°C durante 15 min. Se añadió LiAlH₄ (25 mg, 0,650 mmol) y se agitó la disolución a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se calmó a 0°C por la adición de MeOH (0,5 ml) y agua (0,5 ml). Se añadió Na₂SO₄ sólido (1g) y se agitó la disolución a ta durante 1 h. Se filtró la disolución y se aclaró con THF. Se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en 3 ml de una disolución de DCM:DMF 1:1 que contenía una cantidad catalítica de DMAP. Se añadió cloruro de 4-acetamidofenilsulfonilo (35 mg, 0,156 mmol) y se agitó la disolución a ta durante 2 h. Se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-50% de CH₃CN/H₂O proporcionando el compuesto del título como su sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 26 mg (33%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,65 (s, 9 H), 2,13 (s, 3 H), 3,25 (s, 3 H), 3,50 (m, 2 H), 3,61 (dt, J=11,28, 2,44 Hz, 1 H), 3,67 (m, 1 H), 3,70 (m, 1 H), 4,00 (dd, J=11,52, 2,54 Hz, 1 H), 4,10 (m, 1 H), 4,63 (m, 2 H), 5,47 (s, 2 H), 7,28 (dd, J=9,08, 2,05 Hz, 1 H), 7,50 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,70 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,86 (d, J=8,79 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 501,0; Anál. Calc. para C₂₅H₃₂N₄O₅S + 1,5 TFA + 0,9 H₂O: C, 48,89; H, 5,17; N, 8,14. Encontrado: C, 48,82; H, 5,12; N, 8,16.

Etapa B

{4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil}carbamato de metilo

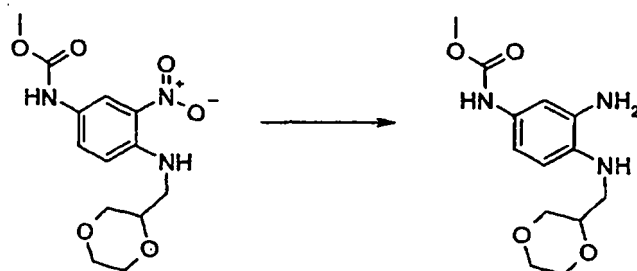


Mismo procedimiento que el usado en la Etapa B del Ejemplo 34 usando (4-fluoro-3-nitrofenil)carbamato de metilo (125 mg, 0,583 mmol), TEA (0,120 ml, 0,875 mmol) y C-[1,4]dioxano-2-il-metilamina (82 mg, 0,700 mmol). El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando 50 a 75% EtOAc/hexanos como eluyente. Rendimiento: 94 mg (52%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 3,31 (m, 2 H), 3,46 (dd, J=11,42, 9,86 Hz, 1 H), 3,64 (dd, J=3,03, 0,88 Hz, 1 H), 3,66 (d, J=3,12 Hz, 1 H), 3,73 (m, 1 H), 3,76 (m, 4 H), 3,81 (dd, J=4,20, 2,64 Hz, 1 H), 3,84 (m, 1 H), 3,87 (m, 1 H), 6,46 (m, 1 H), 6,81 (d, J=9,18 Hz, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 8,06 (d, J=2,54 Hz, 1 H).

ES 2 310 751 T3

Etapla C

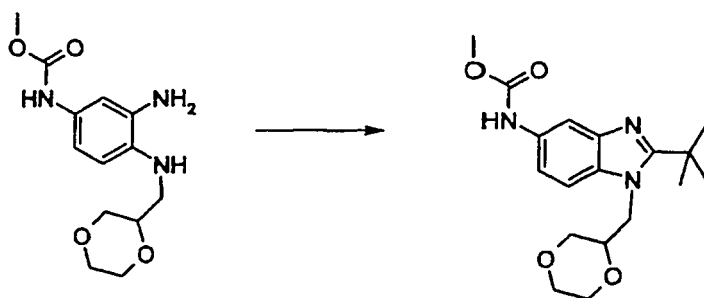
{3-amino-4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]fenil}carbamato de metilo



Mismo procedimiento que el usado en la Etapa C del Ejemplo 34 usando {4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil}carbamato de metilo (90 mg, 0,289 mmol) y una cantidad catalítica de Pd/C al 10% en 15 ml de EtOAc. Rendimiento: 81 mg (99%); MS (ESI) (M+H)⁺: 281,88.

Etapla D

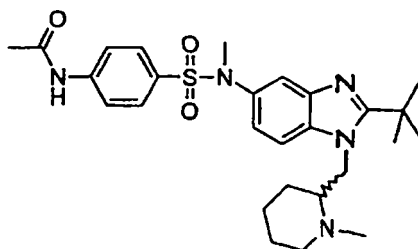
[2-terc-butil-1-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]carbamato de metilo



Mismo procedimiento que el usado en la Etapa D del Ejemplo 35 usando {3-amino-4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]fenil}carbamato de metilo (81 mg, 0,288 mmol) y cloruro de trimetilacetilo (0,039 ml, 0,317 mmol). El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando EtOAc como eluyente. Rendimiento: 45 mg (45%).

Ejemplo 37

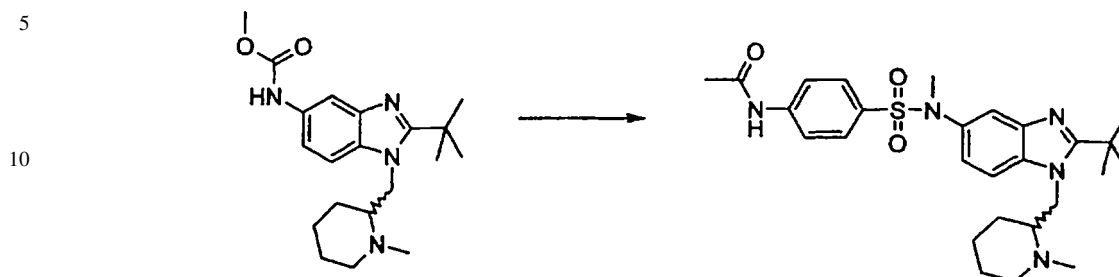
N-(4-[[{2-terc-butil-1-[(1-metilpiperidin-2-il)metil]-1H-bencimidazol-5-il}(metil)amino]sulfonil}fenil)acetamida



ES 2 310 751 T3

Etapa A

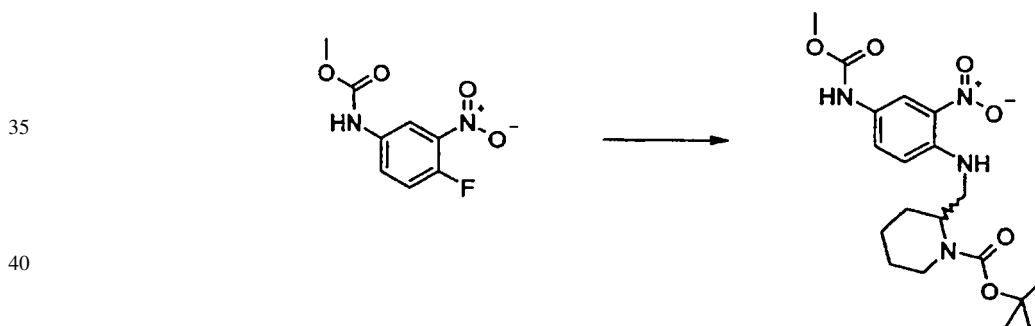
N-(4-[[{2-*tert*-butil-1-[(1-metilpiperidin-2-il)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}(metil)amino]sulfonil]fenil)acetamida



Mismo procedimiento que en la Etapa A del Ejemplo 36, usando {2-*tert*-butil-1-[(1-metilpiperidin-2-il)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbamato de metilo (para su preparación, véanse las siguientes Etapas B, C, D, y E) (38 mg, 0,106 mmol), HCl 1M/éter (0,150 ml, 0,159 mmol), LiAlH₄ (20 mg, 0,530 mmol) en 5 ml de THF y cloruro de 4-acetamidofenilsulfonilo (30 mg, 0,127 mmol) en 5 ml de DCM. El producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-50% de CH₃CN/H₂O proporcionando el compuesto del título como su sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 43 mg (65%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,39 (m, 2 H), 1,66 (s, 9 H), 1,84 (m, 2 H), 1,91 (m, 1 H), 2,15 (s, 3 H), 3,16 (s, 3 H), 3,25 (s, 3 H), 3,63 (m, 1 H), 4,02 (m, 1 H), 4,88 (m, 1 H), 5,19 (m, 1 H), 7,29 (dd, J=8,98, 2,15 Hz, 1 H), 7,46 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,49 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,71 (d, J=8,98 Hz, 2 H), 7,84 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 512,3; Anál. Calc. para C₂₇H₃₇N₅O₃S + 2,7 TFA + 1,0 H₂O: C, 46,46; H, 5,02; N, 8,36. Encontrado: C, 46,46; H, 4,92; N, 8,59.

Etapa B

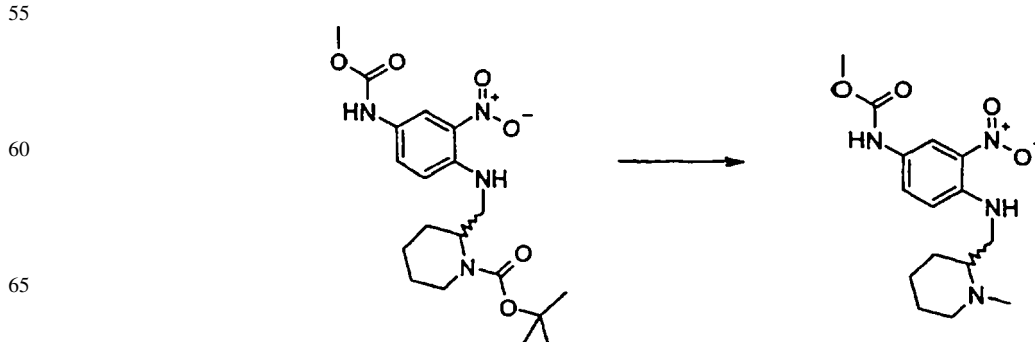
2-[(4-[(metoxycarbonil)amino]-2-nitrofenil)amino]metil]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



Mismo procedimiento que el usado en la Etapa B del Ejemplo 34 usando (4-fluoro-3-nitrofenil)carbamato de metilo (100 mg, 0,467 mmol), TEA (0,100 ml, 0,700 mmol) y 2-(aminometil)-1-N-Boc-piperidina (120 mg, 0,560 mmol). El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando 35 a 55% EtOAc/hexanos como eluyente. Rendimiento: 121 mg (63%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,46 (s, 9 H), 1,53 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 1,69 (m, 2 H), 1,72 (m, 2 H), 2,79 (m, 1 H), 3,33 (m, 1 H), 3,57 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 4,07 (m, 1 H), 6,47 (m, 1 H), 6,97 (d, J=9,57 Hz, 1 H), 7,66 (m, 1 H), 8,04 (m, 1 H), 8,07 (d, J=2,54 Hz, 1 H).

Etapa C

(4-[(1-metilpiperidin-2-il)metil]amino)-3-nitrofenil)carbamato de metilo

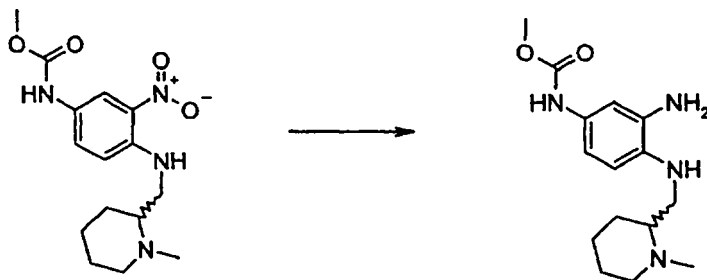


ES 2 310 751 T3

Se agitó 2-[(4-[(metoxicarbonil)amino]-2-nitrofenil)amino]metil]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (118 mg, 0,289 mmol) en 3 ml de HCl 1M/AcOH a ta durante 1 h. Se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en 5 ml de MeOH y se añadió HCHO/agua al 37% (1 ml), seguido de NaBH(OAc)₃ (120 mg, 0,578 mmol). La disolución se agitó a ta durante 1 h. Se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente. Rendimiento: 87 mg (93%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,29 (m, 2 H), 1,61 (m, 5 H), 1,67 (m, 1 H), 1,78 (m, 1 H), 2,15 (m, 1 H), 2,22 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,93 (m, 1 H), 3,26 (m, 1 H), 3,43 (m, 1 H), 6,46 (m, 1 H), 6,79 (d, J=9,37 Hz, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 8,05 (d, J=2,54 Hz, 1 H), 8,34 (m, 1 H).

Etapa D

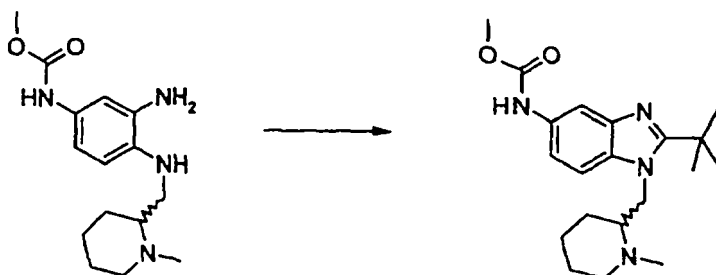
(3-amino-4-[(1-metilpiperidin-2-il)metil]amino}fenil)carbamato de metilo



Mismo procedimiento que el usado en la Etapa C del Ejemplo 34 usando (4-[(1-metilpiperidin-2-il)metil]amino}-3-nitrofenil)carbamato de metilo (83 mg, 0,257 mmol) y una cantidad catalítica de Pd/C al 10% en 20 ml de EtOAc. Rendimiento: 75 mg (99%); MS (ESI) (M+H)⁺: 293,26.

Etapa E

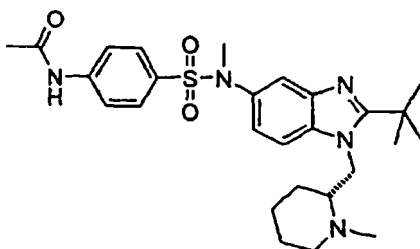
[2-*tert*-butil-1-[(1-metilpiperidin-2-il)metil]-1H-bencimidazol-5-il]carbamato de metilo



Mismo procedimiento que el usado en la Etapa D del Ejemplo 35 usando (3-amino-4-[(1-metilpiperidin-2-il)metil]amino}fenil)carbamato de metilo (72 mg, 0,246 mmol) y cloruro de trimetilacetilo (0,033 ml, 0,271 mmol). El producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-50% de CH₃CN/H₂O. Las fracciones se concentraron. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una disolución acuosa de NaOH 2M, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Rendimiento: 38 mg (43%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,07 (m, 2 H), 1,25 (m, 1 H), 1,56 (m, 9 H), 1,59 (m, 1 H), 1,63 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 2,20 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,68 (m, 1 H), 2,93 (d, J=11,52 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 4,24 (dd, J=14,25, 10,15 Hz, 1 H), 4,66 (dd, J=14,35, 5,17 Hz, 1 H), 6,66 (m, 1 H), 7,31 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 7,60 (s, 1 H).

Ejemplo 38

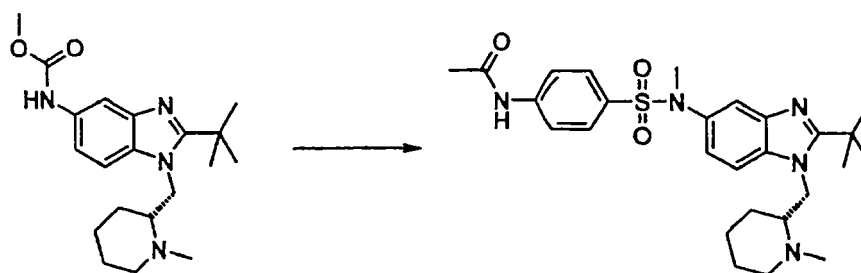
N-(4-[(2-*tert*-butil-1-[(2*R*)-1-metilpiperidin-2-il]metil]-1H-bencimidazol-5-il)(metil) amino]sulfonil}fenil)acetamida



ES 2 310 751 T3

Etapa A

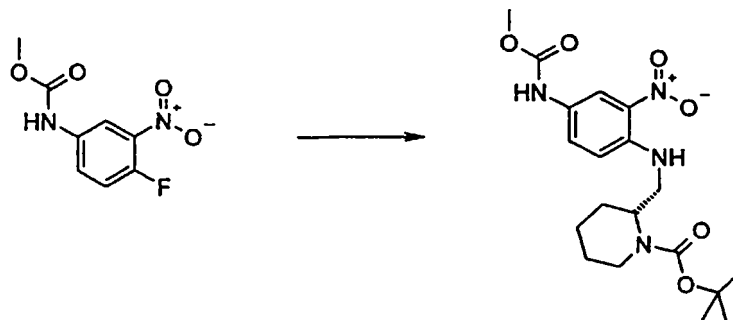
N-(4-[[*(2-terc-butil-1-[[*(2R)*-1-metilpiperidin-2-il]metil]-1*H*-bencimidazol-5-il)(metil)amino]sulfonil]fenil)acetamida*



Mismo procedimiento que en la Etapa A del Ejemplo 36, usando *(2-terc-butil-1-[[*(2R)*-1-metilpiperidin-2-il]metil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbamato de metilo* (para su preparación véanse las siguientes Etapas B, C, D, y E) (51 mg, 0,142 mmol), HCl 1M/éter (0,215 ml, 0,213 mmol), LiAlH₄ (27 mg, 0,710 mmol) en 5 ml de THF y cloruro de 4-acetamidofenilsulfonilo (40 mg, 0,170 mmol) en 5 ml de DCM. El producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-50% de CH₃CN/H₂O proporcionando el compuesto del título como su sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 59 mg (66%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄): δ 1,41 (m, 2 H), 1,65 (s, 9 H), 1,82 (m, 2 H), 1,89 (m, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 3,15 (s, 3 H), 3,24 (s, 3 H), 3,62 (m, 1 H), 4,00 (m, 1 H), 4,86 (m, 1 H), 5,17 (m, 1 H), 7,29 (dd, J=8,98, 1,95 Hz, 1 H), 7,45 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,49 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 7,70 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,83 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 512,3; Anál. Calc. para C₂₇H₃₇N₅O₃S + 2,9 TFA + 1,2 H₂O: C, 45,60; H, 4,93; N, 8,11. Encontrado: C, 45,64; H, 4,95; N, 8,05.

Etapa B

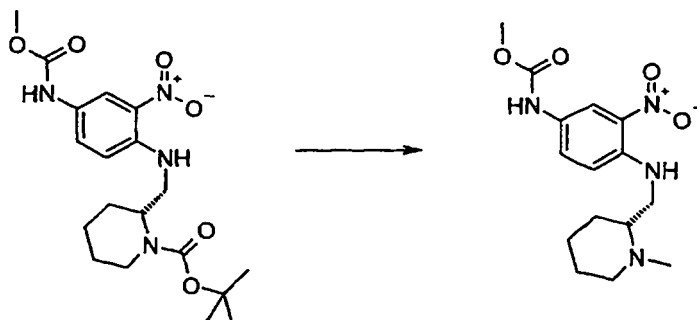
(2R)-2-[[4-[(*metoxycarbonil*)amino]-2-nitrofenil]amino]metil]piperidina-1-carboxilato de *terc-butilo*



Mismo procedimiento que el usado en la Etapa B del Ejemplo 34 usando *(4-fluoro-3-nitrofenil)carbamato de metilo* (300 mg, 1,40 mmol), TEA (0,300 ml, 2,10 mmol) y *2-(aminometil)-1-N-Boc-piperidina* (360 mg, 1,68 mmol). El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando 30 a 50% EtOAc/hexanos como eluyente. Rendimiento: 285 mg (50%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,46 (s, 9 H), 1,53 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 1,69 (m, 2 H), 1,72 (m, 2 H), 2,79 (m, 1 H), 3,33 (m, 1 H), 3,57 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 4,07 (m, 1 H), 6,47 (m, 1 H), 6,97 (d, J=9,57 Hz, 1 H), 7,66 (m, 1 H), 8,04 (m, 1 H), 8,07 (d, J=2,54 Hz, 1 H).

Etapa C

[4-[[(2R)*-1-metilpiperidin-2-il]metil]amino]-3-nitrofenil]carbamato de metilo*

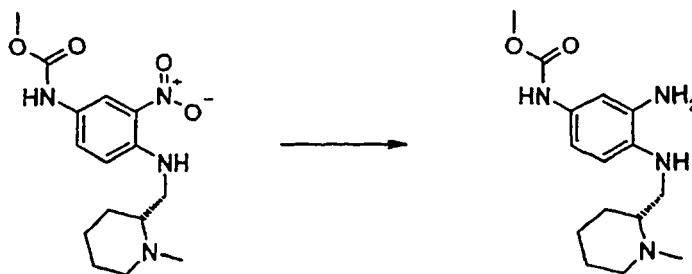


ES 2 310 751 T3

Mismo procedimiento que el usado en la Etapa C del Ejemplo 37 usando (2R)-2-[(4-[(metoxicarbonil)amino]-2-nitrofenil]amino)metil]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (280 mg, 0,686 mmol), HCl 1M/AcOH (3 ml), HCHO/agua al 37% (1 ml) y NaBH(OAc)₃ (290 mg, 1,37 mmol) en 5 ml de THF. Rendimiento: 187 mg (85%); MS (ESI) (M+H)⁺: 323,27.

Etapa D

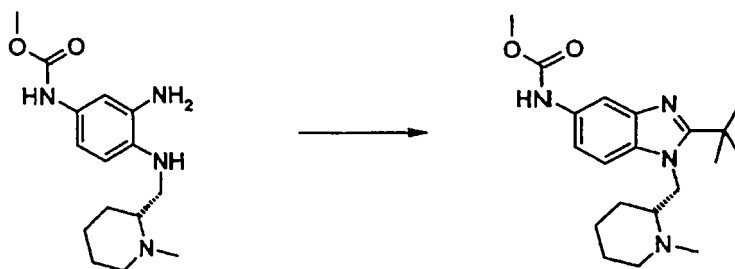
[3-amino-4-([(2R)-1-metilpiperidin-2-il]metil]amino)fenil]carbamato de metilo



Mismo procedimiento que el usado en la Etapa C del Ejemplo 34 usando (4-[(2R)-1-metilpiperidin-2-il]metil]amino)-3-nitrofenil]carbamato de metilo (187 mg, 0,580 mmol) y una cantidad catalítica de Pd/C al 10% en 25 ml de EtOAc. Rendimiento: 164 mg (97%); MS (ESI) (M+H)⁺: 293,24.

Etapa E

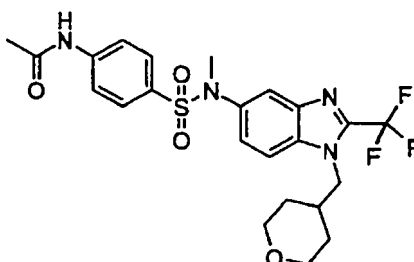
(2-*tert*-butil-1-([(2R)-1-metilpiperidin-2-il]metil]-1H-bencimidazol-5-il)carbamato de metilo



Mismo procedimiento que el usado en la Etapa D del Ejemplo 35 usando [3-amino-4-([(2R)-1-metilpiperidin-2-il]metil]amino)fenil]carbamato de metilo (160 mg, 0,547 mmol) y cloruro de trimetilacetilo (0,075 ml, 0,602 mmol). El producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-50% de CH₃CN/H₂O. Las fracciones se concentraron. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una disolución acuosa de NaOH 2M, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Rendimiento: 55 mg (28%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D): δ 1,08 (m, 2 H), 1,29 (m, 1 H), 1,57 (s, 9 H), 1,61 (m, 3 H), 2,22 (m, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,72 (m, 1 H), 2,96 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 4,26 (dd, J=14,35, 4,98 Hz, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 7,32 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 7,61 (s, 1 H).

Ejemplo 39

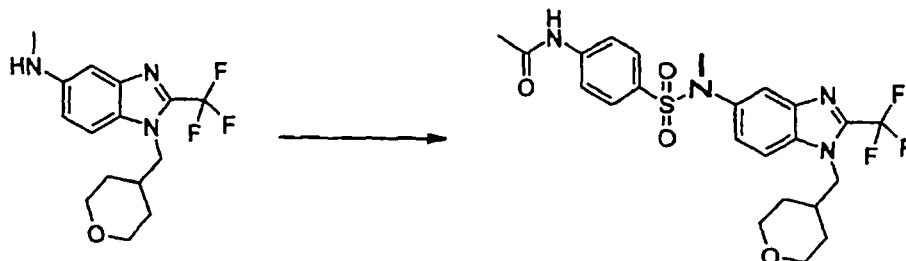
N-[4-((metil[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-5-il]amino)sulfonyl)fenil]acetamida



ES 2 310 751 T3

Etapla A

N-[4-({metil[1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino}sulfonyl)fenil]acetamida



Se agitaron hidrocloreto de *N*-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-amina (76,1 mg, 0,2 mmol) (para su preparación, véanse las siguientes etapas B, C, D, E y F), DMAP (97,7 mg, 0,8 mmol) y cloruro de 4-(acetilamino)bencenosulfonylo (93,5 mg, 0,4 mmol) en MeCN (5 ml) durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calmó con H₂O (6 ml). Tras la evaporación, el producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 20-70% de CH₃CN/H₂O y después se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 49,1 mg (48%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 1,39-1,56 (m, 4 H), 2,14 (s, 3 H), 2,19-2,32 (m, 1 H), 3,24 (s, 3 H), 3,31-3,39 (m, 2 H), 3,85-4,01 (m, 2 H), 4,32 (d, *J*=7,42 Hz, 2 H), 7,32 (dd, *J*=8,88, 2,05 Hz, 1 H), 7,40 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H), 7,43-7,49 (m, 2 H), 7,67-7,75 (m, 3 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 511,0; Anál. Calc. para C₂₃H₂₅F₃N₄O₄S + 0,4 TFA + 0,2 H₂O (559,75): C, 51,07, H, 4,65, N, 10,01. Encontrado: C, 51,16; H, 4,74; N, 9,65.

Etapla B

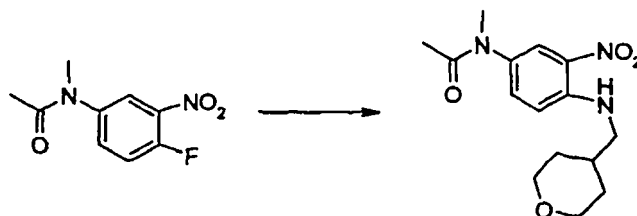
N-(4-fluoro-3-nitrofenil)-*N*-metilacetamida



Se añadió hidruro de sodio (2,40 g, 60 mmol) en porciones a una disolución de *N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamida (7,93 g, 40 mmol) (para su preparación véase el Ejemplo 33, Etapa B) en THF (120 ml) a 0°C. Después de agitar durante 20 min, se añadió yodometano (17,0 g, 120 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se calmó con NaHCO₃ saturado (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (2 x 30 ml). Después de la filtración y concentración, se obtuvieron 8,73 g (100%) del compuesto del título como un sólido marrón. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,92 (s, 3 H), 3,30 (s, 3 H), 7,38 (s, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H).

Etapla C

N-metil-*N*-[3-nitro-4-[(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil]acetamida

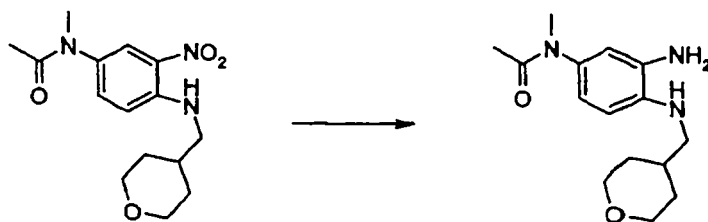


Se añadió 4-aminometilpirano (2,50 g, 21,7 mmol) a una mezcla de *N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)-*N*-metilacetamida (4,61 g, 21,27 mmol) y carbonato de sodio (5,10 g, 47,7 mmol) en EtOH (120 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó durante 3 días a 60°C. Tras la evaporación del etanol, el residuo se disolvió en EtOAc (400 ml), se lavó con H₂O (3 x 50 ml), NaCl saturado (3 x 50 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. Después de una filtración y concentración, se obtuvieron 6,62 g (100%) del compuesto del título como un sólido naranja-rojo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,38-1,52 (m, 2 H), 1,72-1,81 (m, 2 H), 1,90 (s, 3 H), 1,93-2,02 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 3,23-3,27 (m, 2 H), 3,36-3,49 (m, 2 H), 4,01-4,07 (m, 2 H), 6,91 (d, *J*=9,18 Hz, 1 H), 7,29 (dd, *J*=9,08, 2,64 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J*=2,34 Hz, 1 H), 8,22 (t, *J*=5,37 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 309,12.

ES 2 310 751 T3

Etapa D

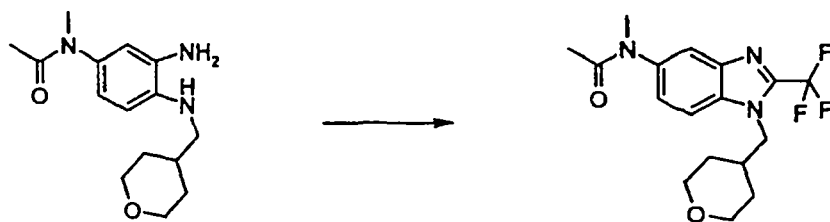
N-[3-amino-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]-*N*-metilacetamida



Se hidrogenó *N*-metil-*N*-[3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]acetamida (5,39 g, 16,7 mmol) en acetato de etilo (200 ml) catalizado por Pd/C al 10% (0,2 g) a 207-276 kPa (30-40 psi) de H₂ en un agitador Parr durante 18 h a temperatura ambiente. Después de una filtración a través de celite y concentración, se obtuvieron 6,0 g (100%) de un sólido púrpura como sal de HCl, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,32-1,46 (m, 2 H), 1,78-1,84 (m, 2 H), 1,85 (s, 3 H), 1,91-2,06 (m, 1 H), 3,16 (d, *J*=6,83 Hz, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 3,39-3,51 (m, 2 H), 3,94-4,03 (m, 2 H), 7,01 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J*=2,15 Hz, 1 H), 7,17 (dd, *J*=8,49, 4,39 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 278,7.

Etapa E

N-metil-*N*-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-5-il]acetamida



Una disolución de hidrocloreto de *N*-[3-amino-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]-*N*-metilacetamida (395,1 mg, 1,42 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) se calentó a reflujo durante 20 h. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) (M+H)⁺: 356,02.

Etapa F

N-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-5-amina

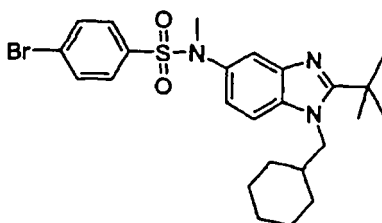


La *N*-metil-*N*-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-5-il]acetamida en bruto (~500 mg, 1,42 mmol) se disolvió en 10 ml de EtOH-HCl 2N (3:2), y después se calentó a 120°C en un instrumento de microondas SmithSynthesizer de Personal Chemistry durante 4 h. Después de una concentración y secado a vacío, se obtuvieron 539 mg (100%) de un sólido blanco grisáceo como el producto del título, que se usó directamente para la Etapa A. MS (ESI) (M+H)⁺: 314,20.

ES 2 310 751 T3

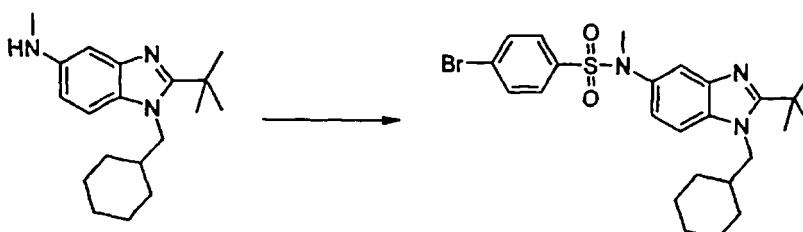
Ejemplo 40

4-Bromo-N-[1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetiletil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida



Etapas A

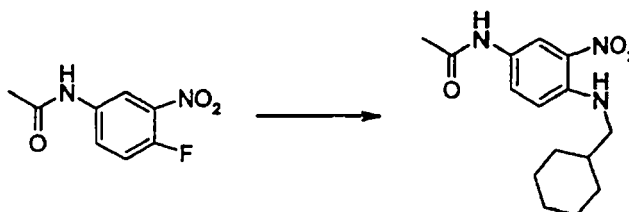
4-Bromo-N-[1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetiletil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-metil-bencenosulfonamida



Se agitaron hidrócloruro de N-1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetiletil)-N-metil-1H-benzimidazol-5-amina (532,2 mg, 1,39 mmol) (para su preparación, véanse las siguientes etapas B, C, D, E y F), DMAP (679,3 mg, 5,56 mmol) y cloruro de 4-bromobenzenosulfonilo (426,7 mg, 1,67 mmol) en MeCN (50 ml) durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calmó con NaHCO₃ saturado (10 ml), se evaporó a pequeño volumen y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación del disolvente, el producto se purificó por MPLC usando Hexanos/EtOAc (1:1) en gel de sílice para dar 529,6 mg (74%) de un sólido blanco como el producto del título. Una pequeña cantidad del producto del título se convirtió en la sal de TFA correspondiente. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,26 (m, 5 H), 1,64 (m, 2 H), 1,67 (s, 9 H), 1,71 (m, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 2,11 (m, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 4,45 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 7,31(m, 1 H), 7,45 (m, 2 H), 7,53 (d, J=1,56 Hz, 1 H), 7,72 (m, 2 H), 7,85 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 518,2; Anál. Calc. para C₂₅H₃₂BrN₃O₂S + 1,00 TFA + 1,40 H₂O (639,75): C, 50,69; H, 5,33; N, 6,57%. Encontrado: C, 50,75; H, 5,40; N, 6,47.

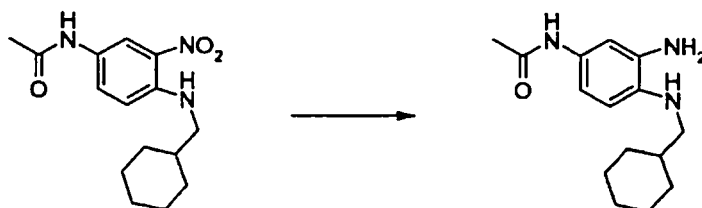
Etapas B

N-[4-[(Ciclohexilmetil)amino]-3-nitrofenil]acetamida



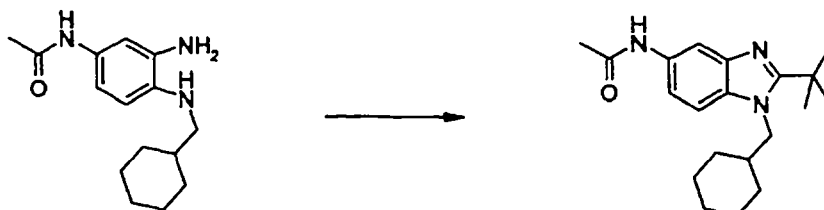
Se añadió ciclohexilmetilamina (2,86 ml, 2,49 g, 22,0 mmol) a una mezcla de N-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamida (3,96 g, 20,0 mmol) (para su preparación, véase el Ejemplo 33, Etapa B) y carbonato de sodio (4,66 g, 44 mmol) en EtOH (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó durante 48 h a 60°C, y se diluyó con H₂O (800 ml). El sólido naranja precipitó y se recogió para dar el producto del título (6,60 g, 100%). MS (ESI) (M+H)⁺: 292,3.

Etapa C

N-{3-Amino-4-[(ciclohexilmetil)amino]fenil}acetamida

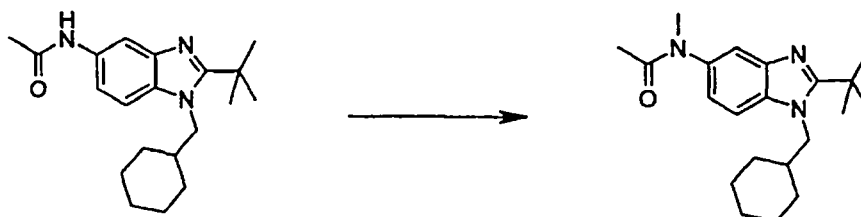
Se hidrogenó (*N*-{4-[(ciclohexilmetil)amino]-3-nitrofenil}acetamida) (6,60 g, 20 mmol) en acetato de etilo (300 ml) catalizado por Pd/C al 10% (0,5 g) a 138-207 kPa (20-30 psi) de H₂ en un agitador Parr durante 4,5 h a temperatura ambiente. Después de la filtración a través de celite y concentración, se obtuvieron 5,08 g (97%) de un sólido púrpura, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,00 (m, 2 H), 1,24 (m, 3 H), 1,59 (m, 2 H), 1,72 (m, 2 H), 1,84 (m, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 2,91 (d, *J*=6,64 Hz, 2 H), 3,37 (s ancho, 3 H), 6,56 (d, *J*=8,40 Hz, 1 H), 6,69 (dd, *J*=8,30, 2,25 Hz, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 7,12 (d, *J*=2,34 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 262,3.

Etapa D

N-[1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetiletil)-1*H*-bencimidazol-5-il]acetamida

Se añadió DMAP (0,15 g, 1,2 mmol) a una disolución de *N*-{3-amino-4-[(ciclohexilmetil)amino]fenil}acetamida (1,57 g, 6,0 mmol) en diclorometano (70 ml) a 0°C, seguido de la adición de cloruro de trimetilacetilo (0,85 ml, 0,83 g, 6,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se disolvió en dicloroetano (40 ml) y después se dividió en 8 tubos de ensayo sellados. La mezcla se calentó a 170°C en un instrumento de microondas SmithSynthesizer de Personal Chemistry durante 2 h. La mezcla de reacción combinada se disolvió en EtOAc (200 ml), se lavó con una disolución acuosa de NaOH 2 N (2 x 10 ml), salmuera (2 x 10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y evaporación, el residuo se purificó por MPLC usando EtOAc como eluyente en gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,42 g, 72%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,24 (m, 5 H), 1,64 (m, 2 H), 1,67 (s, 9 H), 1,70 (m, 1 H), 1,77 (m, 2 H), 2,12 (m, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 4,45 (d, *J*=7,62 Hz, 2 H), 7,50 (m, 1 H), 7,84 (d, *J*=8,98 Hz, 1 H), 8,43 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 328,2.

Etapa E

N-[1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetiletil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metil-acetamida

Se añadió hidruro de sodio (60%, 201,5 mg, 5,04 mmol) a una disolución de *N*-[1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetiletil)-1*H*-bencimidazol-5-il]acetamida (549,8 mg, 1,68 mmol) en THF (50 ml) a 0°C. Después de agitar durante 1 h, se añadió yodometano (0,31 ml, 715,4 mg, 5,04 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se calmó con NaHCO₃ saturado (5 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (20 ml), salmuera (20 ml), y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y concentración,

ES 2 310 751 T3

el residuo se purificó por MPLC usando EtOAc en gel de sílice para dar 580,5 mg (100%) del compuesto del título como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1,26 (m, 5 H), 1,67 (m, 2 H), 1,69 (s, 9 H), 1,71 (m, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 1,87 (s, 3 H), 2,14 (m, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 4,49 (d, $J=7,62$ Hz, 2 H), 7,55 (d, $J=8,40$ Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 8,00 (d, $J=8,40$ Hz, 1 H). MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 342,2.

Etapa F

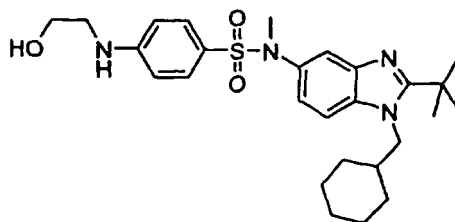
N-1-(Ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetiletil)-N-metil-1H-bencimidazol-5-amina



Se disolvió *N*-[1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetiletil)-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (540,6 mg, 1,58 mmol) en 20 ml de EtOH-2NHCl (3:2), y después se calentó a 120°C en un instrumento de microondas SmithSynthesizer de Personal Chemistry durante 30 min. Después de la concentración y secado a vacío, se obtuvieron 603,5 mg (100%) de un sólido blanco como producto del título. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1,26 (m, 5 H), 1,65 (m, 3 H), 1,71 (s, 9 H), 1,78 (m, 2 H), 2,11 (m, 1 H), 3,17 (s, 3 H), 4,53 (d, $J=7,62$ Hz, 2 H), 7,75 (m, 1 H), 8,03 (m, 1 H), 8,17 (m, 1 H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 300,1.

Ejemplo 41

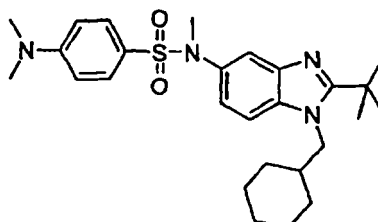
N-[2-terc-butil-1-(ciclohexilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]-4-[(2-hidroxietyl)amino]-N-metilbencenosulfonamida



Se colocaron 4-bromo-*N*-[1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetiletil)-1H-bencimidazol-5-il]-*N*-metil-bencenosulfonamida (21,0 mg, 0,0405 mmol) (para su preparación, véase el Ejemplo 40) y etanolamina (1,0 ml) en un tubo sellado. La mezcla se calentó a 220°C en un instrumento de microondas SmithSynthesizer de Personal Chemistry durante 1,5 h, y se purificó por HPLC de fase inversa usando 15-60% de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ y después se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 20,8 mg (84%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1,24 (m, 5 H), 1,63 (m, 2 H), 1,66 (s, 9 H), 1,71 (m, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 2,11 (m, 1 H), 3,20 (s, 3 H), 3,26 (t, $J=5,76$ Hz, 2 H), 3,70 (t, $J=5,86$ Hz, 2 H), 4,44 (d, $J=7,62$ Hz, 2 H), 6,61 (m, 2 H), 7,23 (m, 2 H), 7,32 (dd, $J=8,98$, 2,15 Hz, 1 H), 7,51 (d, $J=1,95$ Hz, 1 H), 7,81 (d, $J=9,18$ Hz, 1 H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 499,2; Anál. Calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} + 1,60 \text{ TFA} + 2,30 \text{ H}_2\text{O} + 0,3 \text{ MeCN}$ (734,88): C, 50,34; H, 6,19; N, 8,20. Encontrado: C, 50,40; H, 6,17; N, 8,18.

Ejemplo 42

N-[2-terc-butil-1-(ciclohexilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]-4-(dimetilamino)-N-metilbencenosulfonamida

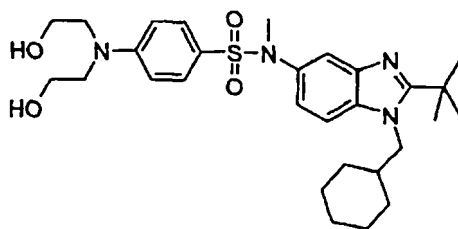


ES 2 310 751 T3

Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 41, usando 4-bromo-*N*-[1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetiletil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metil-bencenosulfonamida (31,6 mg, 0,0609 mmol) (para su preparación, véase el Ejemplo 40) y etanolamina (0,5 ml) en DMF (1,0 ml), el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa usando 15-60% de CH₃CN/H₂O y después se liofilizó proporcionando 20,4 mg (56%) del compuesto del título y 12,8 mg (34%) del compuesto del título en el Ejemplo 41 como la sal de TFA correspondiente. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,25 (m, 5 H), 1,63 (m, 2 H), 1,67 (s, 9 H), 1,71 (m, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 2,11 (m, 1 H), 3,03 (s, 6 H), 3,21 (s, 3 H), 4,44 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 6,70 (m, 2 H), 7,31 (m, 3 H), 7,52 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 483,3; Anál. Calc. para C₂₇H₃₈N₄O₂S + 1,50 TFA + 1,10 H₂O (673,55): C, 53,50; H, 6,24; N, 8,32. Encontrado: C, 53,42; H, 6,20; N, 8,42.

Ejemplo 43

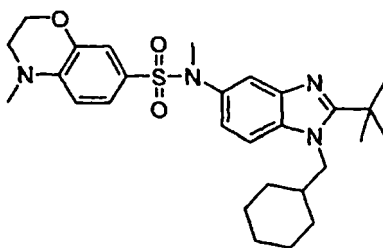
4-[bis(2-hidroxietyl)amino]-*N*-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbencenosulfonamida



Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 41, usando 4-bromo-*N*-[1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetiletil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metil-bencenosulfonamida (31,2 mg, 0,0602 mmol) (para su preparación, véase el Ejemplo 40) y 2,2'-iminodietanol (1,0 ml), el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa usando 15-60% de CH₃CN/H₂O y después se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 25,3 mg (64%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 1,25 (m, 5 H), 1,64 (m, 2 H), 1,67 (s, 9 H), 1,71 (m, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 2,10 (m, 1 H), 3,22 (s, 3 H), 3,60 (t, J=5,86 Hz, 4 H), 3,72 (t, J=5,86 Hz, 4 H), 4,45 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 6,77 (m, 2 H), 7,30 (m, 2 H), 7,33 (m, 1 H), 7,54 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 7,83 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 543,2; Anál. Calc. para C₂₉H₄₂N₄O₄S + 1,60 TFA + 0,4 H₂O (732,39): C, 52,81; H, 6,11; N, 7,65. Encontrado: C, 52,85; H, 6,06; N, 7,69.

Ejemplo 44

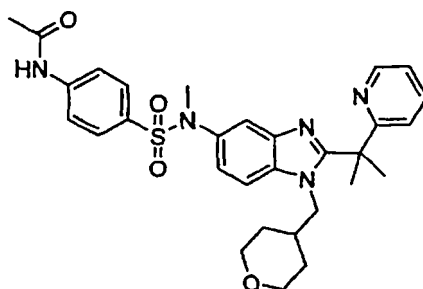
N-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*,4-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazina-7-sulfonamida



Siguiendo el procedimiento para la Etapa A en el Ejemplo 40, usando hidrocloreto de *N*-1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetiletil)-*N*-metil-1*H*-bencimidazol-5-amina (33,0 mg, 0,0886 mmol) (para su preparación, véase la etapa F en el Ejemplo 40), DMAP (43,3 mg, 0,354 mmol) y cloruro de 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazina-7-sulfonilo (28,5 mg, 0,115 mmol) en MeCN (5 ml), el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa usando 20-70% de CH₃CN/H₂O después se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 43,3 mg (78%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,25 (m, 5 H), 1,64 (m, 2 H), 1,67 (s, 9 H), 1,70 (m, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 2,11 (m, 1 H), 2,72 (s, 3 H), 3,24 (s, 3 H), 3,28 (m, 2 H), 4,31 (m, 2 H), 4,46 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 6,66 (s, 1 H), 6,77 (m, 2 H), 7,32 (m, 1 H), 7,57 (d, J=1,37 Hz, 1 H), 7,85 (d, J=7,62 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 511,2; Anál. Calc. para C₂₈H₃₈N₄O₃S + 1,40 TFA + 0,40 H₂O (677,54): C, 54,60; H, 5,98; N, 8,27. Encontrado: C, 54,48; H, 5,89; N, 8,52.

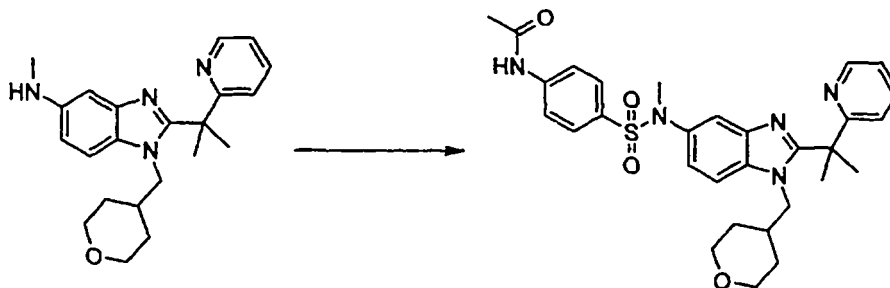
Ejemplo 45

N-[4-({metil[2-(1-metil-1-piridin-2-iletel)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]amino}sulfonyl)fenil]acetamida



Etapa A

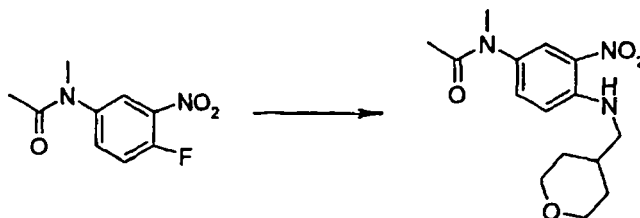
N-[4-({metil[2-(1-metil-1-piridin-2-iletel)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]amino}sulfonyl)fenil]acetamida



Se agitaron hidrocloreto de *N*-metil-2-(1-metil-1-piridin-2-iletel)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-amina (85,0 mg, 0,13 mmol) (para su preparación, véanse las siguientes etapas B, C, D, E y F), DMAP (64,0 mg, 0,53 mmol) y cloruro de 4-(acetilamino)benzenosulfonilo (60,7 mg, 0,26 mmol) en MeCN (5 ml) durante 8 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calmó con H₂O (3 ml). Tras la evaporación, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-50% de CH₃CN/H₂O y después se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 45,8 mg (63%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,07-1,13 (m, 4 H), 1,14-1,21 (m, 1 H), 2,02 (s, 6 H), 2,14 (s, 3 H), 2,92-3,09 (m, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 3,71-3,80 (m, 2 H), 3,95 (d, J=6,64 Hz, 2 H), 7,28 (dd, J=8,98, 1,95 Hz, 1 H), 7,41-7,46 (m, 1 H), 7,46-7,51 (m, 2 H), 7,57 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,67-7,80 (m, 4 H), 7,91-8,02 (m, 1 H), 8,43-8,55 (m, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 562,0; Anál. Calc. para C₃₀H₃₅N₅O₄S + 1,20 TFA + 0,40 H₂O + 0,50 CH₃OH (721,61): C, 54,75; H, 5,45; N, 9,70%. Encontrado: C, 54,76; H, 5,46; N, 9,76.

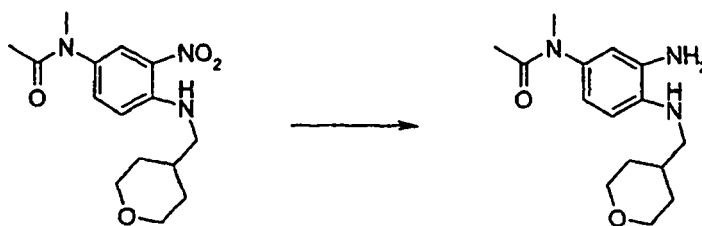
Etapa B

N-metil-*N*-[3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]acetamida



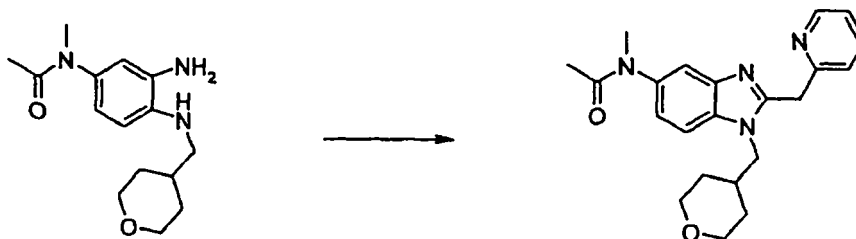
Se añadió 4-aminometilpirano (2,50 g, 21,7 mmol) a una mezcla de *N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)-*N*-metilacetamida (4,61 g, 21,27 mmol) (para su preparación, véase el Ejemplo 39, Etapa B) y carbonato de sodio (5,10 g, 47,7mmol) en EtOH (120 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó durante 3 días a 60°C. Tras la evaporación del etanol, el residuo se disolvió en EtOAc (400 ml), se lavó con H₂O (3 x 50 ml), NaCl saturado (3 x 50 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y concentración, se obtuvieron 6,62 g (100%) del compuesto del título como un sólido naranja-rojo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,38-1,52 (m, 2 H), 1,72-1,81 (m, 2 H), 1,90 (s, 3 H), 1,93-2,02 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 3,23-3,27 (m, 2 H), 3,36-3,49 (m, 2 H), 4,01-4,07 (m, 2 H), 6,91 (d, J=9,18 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J=9,08, 2,64 Hz, 1 H), 8,05 (d, J=2,34 Hz, 1 H), 8,22 (t, J=5,37 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 309,12.

Etapa C

N-[3-amino-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]-*N*-metilacetamida

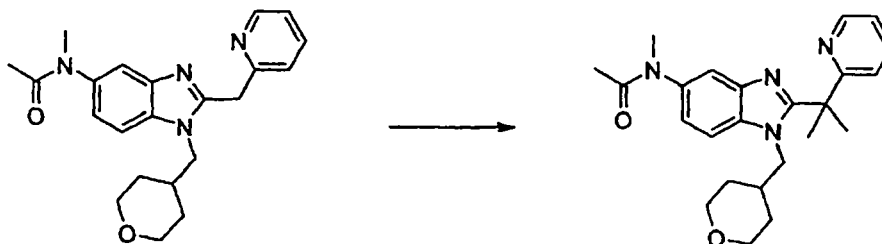
Se hidrogenó *N*-metil-*N*-[3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]acetamida (5,39 g, 16,7 mmol) en acetato de etilo (200 ml) catalizado por Pd/C al 10% (0,2 g) a 207-276 kPa (30-40 psi) de H₂ en un agitador Parr durante 18 h a temperatura ambiente. Después de la filtración a través de celite y concentración, se obtuvieron 6,0 g (100%) de un sólido púrpura como sal de HCl, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,32-1,46 (m, 2 H), 1,78-1,84 (m, 2 H), 1,85 (s, 3 H), 1,91-2,06 (m, 1 H), 3,16 (d, *J*=6,83 Hz, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 3,39-3,51 (m, 2 H), 3,94-4,03 (m, 2 H), 7,01 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J*=2,15 Hz, 1 H), 7,17 (dd, *J*=8,49, 4,39 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 278,7.

Etapa D

N-metil-*N*-[2-(piridin-2-ilmetil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]acetamida

Se añadió diisopropiletilamina (0,970 g, 7,50 mmol) a una disolución de hidrocloreto de *N*-[3-amino-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]-*N*-metilacetamida (0,416 g, 1,33 mmol) e hidrocloreto de ácido 2-piridilacético (0,286 g, 1,65 mmol) en DMF (15 ml) a 0°C. Después de agitar durante 20 min, se añadió HATU (0,680 g, 1,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, se calmó con agua (5 ml), se concentró a pequeño volumen, se disolvió en EtOAc (150 ml), se lavó con NaCl saturado (10 ml) y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Después de una filtración y concentración, el residuo se disolvió en ácido acético (20 ml) y se calentó durante 18 h a 80°C. Tras la evaporación del disolvente, el residuo se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con NaOH 2 N (10 ml) y NaCl saturado (2 x 10 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. Después de una filtración y concentración, el producto en bruto se purificó por MPLC usando CH₂Cl₂/MeOH (10:1) en gel de sílice para dar 0,31 g (61 %) de un sólido amarillo como compuesto del título. MS (ESI) (M+H)⁺: 379,0.

Etapa E

N-metil-*N*-[2-(1-metil-1-piridin-2-iletil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]acetamida

Se añadió KHMDS (1,6 ml, 0,5 M, 0,8 mmol) a una disolución de *N*-metil-*N*-[2-(piridin-2-ilmetil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (248,4 mg, 0,656 mmol) en THF (25 ml) a -78°C. Después de agitar durante 10 min, se añadió yodometano (113,6 mg, 50 µl, 0,80 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a

ES 2 310 751 T3

-78°C y 30 min a temperatura ambiente, después se enfrió hasta -78°C de nuevo. Se añadieron otros 1,2 equivalentes de KHMDS y yodometano. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a -78°C y 45 min a temperatura ambiente, se calmó con NaHCO₃ saturado (5 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (20 ml), salmuera (20 ml), y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de una filtración y concentración, el residuo se purificó por MPLC usando EtOAc/MeOH (20:1) en gel de sílice para dar 218,1 mg (90%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,02-1,12 (m, 2 H), 1,13-1,19 (m, 2 H), 1,19-1,27 (m, 1 H), 1,90 (s, 3 H), 1,97 (s, 6 H), 2,90-3,11 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 3,68 (d, *J*=7,22 Hz, 2 H), 3,81 (m, 2 H), 7,04 (dd, *J*=8,49, 2,05 Hz, 1 H), 7,18-7,32 (m, 3 H), 7,57-7,70 (m, 2 H), 8,53-8,70 (m, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 407,03.

Etapa F

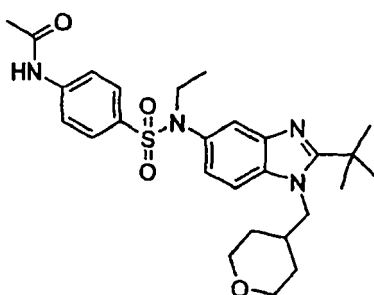
N-metil-2-(1-metil-1-piridin-2-iletil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-amina



Se disolvió *N*-metil-*N*-[2-(1-metil-1-piridin-2-iletil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]acetamida (214,0 mg, 0,526 mmol) en 5 ml de EtOH-HCl 2*N* (3:2), y después se calentó a 120°C en un instrumento de microondas SmithSynthesizer de Personal Chemistry durante 1 h. Después de una concentración y secado a vacío, se obtuvieron 331 mg (100%) de un sólido blanco grisáceo como producto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*D*₆): δ 0,86-1,08 (m, 4 H), 1,94 (s, 6 H), 1,96-2,03 (m, 1 H), 2,71-2,92 (m, 5 H), 3,55-3,70 (m, 2 H), 3,86 (d, *J*=5,47 Hz, 2 H), 7,31-7,48 (m, 2 H), 7,69 (d, *J*=7,42 Hz, 1 H), 7,74-7,84 (m, 1 H), 7,93 (t, *J*=8,30 Hz, 1 H), 8,48 (d, *J*=4,10 Hz, 2 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 365,04.

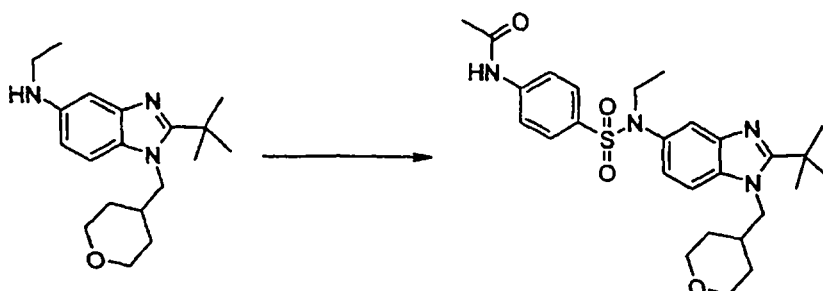
Ejemplo 46

N-(4-[[[2-*terc*-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](etil)amino]sulfonyl]fenil)acetamida



Etapa A

N-(4-[[[2-*terc*-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](etil)amino]sulfonyl]fenil)acetamida



ES 2 310 751 T3

Se agitaron hidrocloreto de 2-*terc*-butil-*N*-etil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-amina (52,8 mg, 0,15 mmol) (para su preparación, véanse las siguientes etapas B, C, D, E y F), DMAP (73,3 mg, 0,60 mmol) y cloruro de 4-(acetilamino)bencenosulfonilo (70,1 mg, 0,30 mmol) en MeCN (5 ml) durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml) y NaCl saturado (10 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. Tras la evaporación, el residuo se purificó por MPLC usando EtOAc/MeOH (20:1) en gel de sílice para dar 60,3 mg (78%) de un sólido blanco como compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,07 (t, J=7,13 Hz, 3 H), 1,51-1,64 (m, 4 H), 1,68 (s, 9 H), 2,15 (s, 3 H), 2,29-2,47 (m, 1 H), 3,32-3,42 (m, 2 H), 3,72 (q, J=7,22 Hz, 2 H), 3,90-4,01 (m, 2 H), 4,53 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 7,25 (dd, J=8,98, 1,95 Hz, 1 H), 7,47-7,55 (m, 3 H), 7,66-7,78 (m, 2 H), 7,90 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 513,0; Anál. Calc. para C₂₇H₃₆N₄O₄S + 1,30 TFA + 0,30 CH₃OH (670,52): C, 53,56; H, 5,79; N, 8,36%. Encontrado: C, 53,66; H, 5,75; N, 8,10..

Etapla B

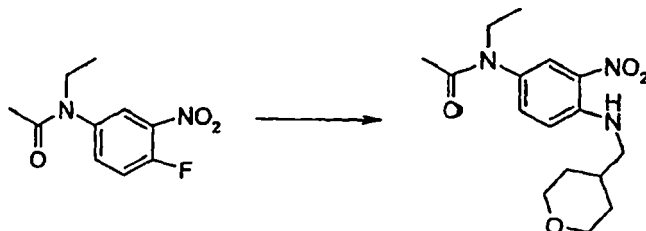
N-etil-*N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamida



Se añadió hidruro de sodio (1,20 g, 30 mmol) en porciones a una disolución de *N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamida (3,96 g, 20 mmol) (para su preparación véase la Etapa B del Ejemplo 33) en THF (100 ml) a 0°C. Después de agitar durante 20 min, se añadió yodoetano (9,32 g, 60 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se calmó con NaHCO₃ saturado (30 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (2 x 30 ml). Después de una filtración y concentración, el residuo se purificó por MPLC usando Hex/EtOAc (1:1) en gel de sílice para dar 2,36 mg (52%) de un sólido blanco como compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,14 (t, J=6,93 Hz, 3 H), 1,88 (s, 3 H), 3,70-3,84 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 7,34-7,43 (m, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,87-7,98 (m, 1 H).

Etapla C

N-etil-*N*-{3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil}acetamida



Se añadió 4-aminometilpirano (1,32 g, 11,4 mmol) a una mezcla de *N*-etil-*N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamida (2,36 g, 10,4 mmol) y carbonato de sodio (2,43 g, 22,9 mmol) en EtOH (70 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó durante un fin de semana a 60°C. Tras la evaporación del etanol, el residuo se diluyó con H₂O (50 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (2 x 50 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de una filtración y concentración, el residuo se purificó por MPLC usando Hex/EtOAc (1:1) en gel de sílice para dar 2,83 g (85%) de un sólido naranja-rojo como compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,11 (t, J=7,13 Hz, 3 H), 1,38-1,52 (m, 2 H), 1,78 (m, 2 H), 1,86 (s, 3 H), 1,92-2,04 (m, 1 H), 3,20-3,29 (m, 2 H), 3,39-3,49 (m, 2 H), 3,71 (q, J=7,09 Hz, 2 H), 4,00-4,08 (m, 2 H), 6,91 (d, J=8,98 Hz, 1 H), 7,24 (d, J=2,54 Hz, 1 H), 8,01 (d, J=2,54 Hz, 1 H), 8,22 (t, J=4,98 Hz, 1 H).

Etapla D

N-{3-amino-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-*N*-etilacetamida



ES 2 310 751 T3

Se hidrogenó *N*-etil-*N*-{3-nitro-4-[(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil}acetamida (2,83 g, 8,79 mmol) en acetato de etilo (200 ml) catalizado por Pd/C al 10% (0,2 g) a 207-276 kPa (30-40 psi) de H₂ en un agitador Parr durante 16 h a temperatura ambiente. Después de la filtración a través de celite y concentración, se obtuvieron 2,45 g (95%) de un sólido amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS (ESI) (M+H)⁺: 292,3.

Etapa E

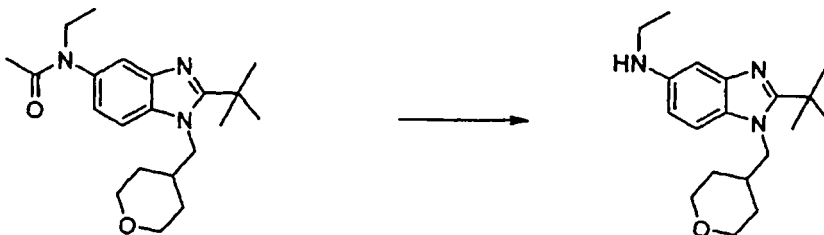
N-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-etilacetamida



Seguendo el procedimiento para la Etapa D en el Ejemplo 40, usando *N*-{3-amino-4-[(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-*N*-etilacetamida (803,1 mg, 2,75 mmol), DMAP (671,9 mg, 5,50 mmol) y cloruro de trimetilacetilo (380,9 mg, 3,16 mmol) en CH₂Cl₂ (60 ml) y después en DCE (30 ml), el producto en bruto se purificó por MPLC usando EtOAc/MeOH (20:1) en gel de sílice. Rendimiento: 694,1 mg (71%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,12 (t, *J*=7,13 Hz, 3 H), 1,51-1,57 (m, 4 H), 1,58 (s, 9 H), 1,83 (s, 3 H), 2,21-2,40 (m, 1 H), 3,26-3,43 (m, 2 H), 3,78 (q, *J*=7,23 Hz, 2 H), 3,94-4,07 (m, 2 H), 4,22 (d, *J*=7,42 Hz, 2 H), 7,02 (dd, *J*=8,59, 1,95 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J*=0,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 358,07.

Etapa F

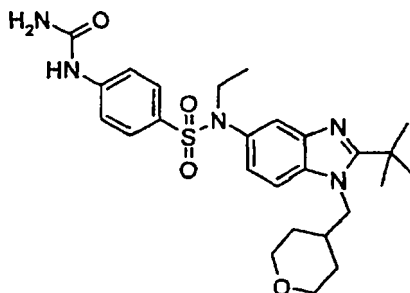
2-*terc*-butil-*N*-etil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-amina



Se disolvió *N*-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-etilacetamida (648,3 mg, 2,06 mmol) en 15 ml de EtOH-HCl 2*N* (3:2), y después se calentó a 120°C en un instrumento de microondas SmithSynthesizer de Personal Chemistry durante 3 h. Después de una concentración y secado a vacío, se obtuvieron 754,71 mg (100%) de un sólido blanco grisáceo como producto del título. MS (ESI) (M+H)⁺: 316,3.

Ejemplo 47

4-[(aminocarbonil)amino]-*N*-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-etilbencenosulfonamida



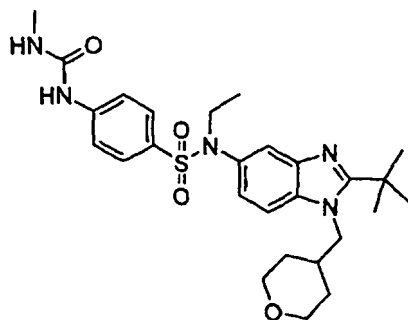
Seguendo el procedimiento para la etapa A en el Ejemplo 46, usando hidrocloreto de 2-*terc*-butil-*N*-etil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-amina (52,8 mg, 0,15 mmol) (para su preparación, véanse las etapas B, C, D, E, y F en el Ejemplo 46), DMAP (73,3 mg, 0,60 mmol) y cloruro de 4-[(aminocarbonil)amino]bencenosulfonilo (70,3 mg, 0,30 mmol) en MeCN (5 ml), el producto en bruto se purificó por MPLC usando EtOAc/MeOH

ES 2 310 751 T3

(20:1) en gel de sílice para dar 59,9 mg (78%) de un sólido blanco como compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,06 (t, J=7,13 Hz, 3 H), 1,51-1,64 (m, 4 H), 1,68 (s, 9 H), 2,29-2,48 (m, 1 H), 3,31-3,43 (m, 2 H), 3,71 (q, J=7,03 Hz, 2 H), 3,86-4,01 (m, 2 H), 4,52 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 7,26 (dd, J=8,88, 1,85 Hz, 1 H), 7,41-7,49 (m, 3 H), 7,51-7,59 (m, 2 H), 7,90 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 514,0; Anál. Calc. para C₂₆H₃₅N₅O₄S + 1,30 TFA + 0,40 CH₃OH (674,71): C, 51,63; H, 5,66; N, 10,38%. Encontrado: C, 51,65; H, 5,63; N, 10,38.

Ejemplo 48

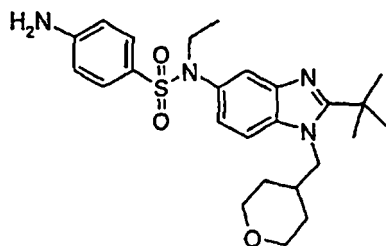
N-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-etil-4-[[*(*metilamino)carbonil]amino]bencenosulfonamida



Siguiendo el procedimiento para la etapa A en el Ejemplo 46, usando hidrocloreuro de 2-*terc*-butil-*N*-etil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-amina (52,8 mg, 0,15 mmol) (para su preparación, véanse las etapas B, C, D, E, y F en el Ejemplo 46), DMAP (73,3 mg, 0,60 mmol) y cloruro de 4-[[*(*metilamino)carbonil]amino]bencenosulfonilo (74,6 mg, 0,30 mmol) en MeCN (5 ml), el producto en bruto se purificó por MPLC usando EtOAc/MeOH (20:1) en gel de sílice para dar 63,2 mg (80%) de un sólido blanco como compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,06 (t, J=7,13 Hz, 3 H), 1,50-1,64 (m, 4 H), 1,68 (s, 9 H), 2,29-2,46 (m, 1 H), 2,77 (s, 3 H), 3,31-3,41 (m, 2 H), 3,71 (q, J=7,16 Hz, 2 H), 3,91-4,00 (m, 2 H), 4,52 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 7,26 (dd, J=8,88, 2,05 Hz, 1 H), 7,40-7,46 (m, 2 H), 7,48 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,50-7,55 (m, 2 H), 7,89 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 528,0; Anál. Calc. para C₂₇H₃₇N₅O₄S + 1,40 TFA + 0,50 H₂O (696,33): C, 51,40; H, 5,70; N, 10,06%. Encontrado: C, 51,38; H, 5,69; N, 10,09.

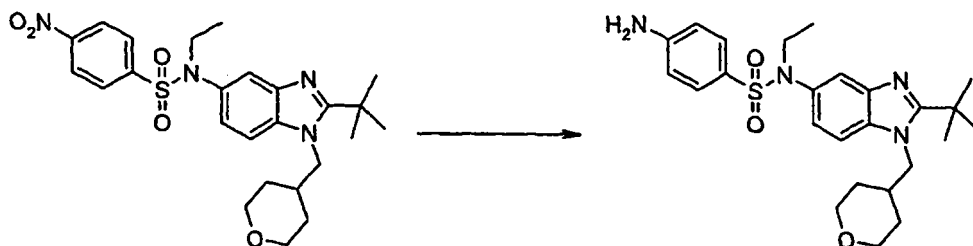
Ejemplo 49

4-amino-*N*-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-etilbencenosulfonamida



Etapas A

4-amino-*N*-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-etilbencenosulfonamida

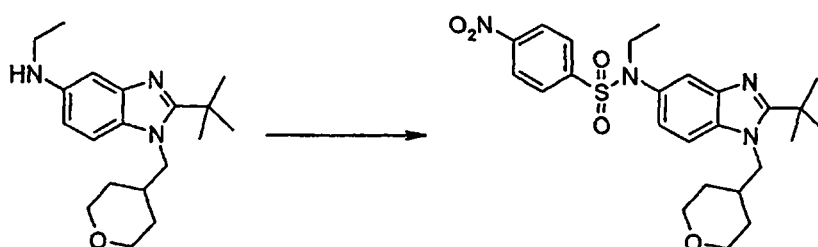


ES 2 310 751 T3

Se hidrogenó *N*-[2-*tert*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-etil-4-nitrobenzenosulfonamida (399,6 mg, 0,798 mmol) (para su preparación, véase la siguiente etapa B) en acetato de etilo (50 ml) catalizado por Pd/C al 10% (100 mg) a 207-276 kPa (30-40 psi) de H₂ en un agitador Parr durante 6 h a temperatura ambiente. Después de una filtración a través de celite y concentración, se obtuvieron 457,9 mg (100%) de un sólido blanco. Las pequeñas cantidades del producto en bruto se purificaron por HPLC de fase inversa usando 20-50% de CH₃CN/H₂O y después se liofilizaron proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,04 (t, J=7,13 Hz, 3 H), 1,49-1,65 (m, 4 H), 1,68 (s, 9 H), 2,25-2,55 (m, 1 H), 3,32-3,43 (m, 2 H), 3,66 (q, J=7,03 Hz, 2 H), 3,88-4,04 (m, 2 H), 4,53 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 6,50-6,69 (m, 2 H), 7,19-7,26 (m, 2 H), 7,28 (dd, J=8,98, 1,95 Hz, 1 H), 7,50 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,90 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 471,0; Anál. Calc. para C₂₅H₃₄N₄O₃S + 1,80 TFA + 0,30 H₂O (681,29): C, 50,42; H, 5,39; N, 8,22%. Encontrado: C, 50,38; H, 5,21; N, 8,44.

Etapa B

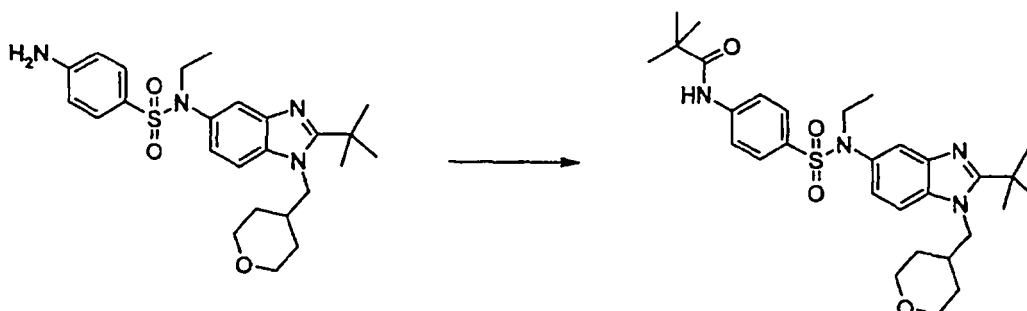
N-[2-*tert*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-etil-4-nitrobenzenosulfonamida



Siguiendo el procedimiento para la etapa A en el Ejemplo 46, usando hidrocloreuro de 2-*tert*-butil-*N*-etil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-amina (354,1 mg, 1,01 mmol) (para su preparación, véanse las etapas B, C, D, E y F en el ejemplo 46), DMAP (491,7 mg, 4,03 mmol) y cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo (445,9 mg, 2,01 mmol) en MeCN (20 ml), el producto en bruto se purificó por MPLC usando Hex/EtOAc (1:1) en gel de sílice para dar 399,6 mg (80%) de un sólido amarillo como compuesto del título. MS (ESI) (M+H)⁺: 501,0.

Ejemplo 50

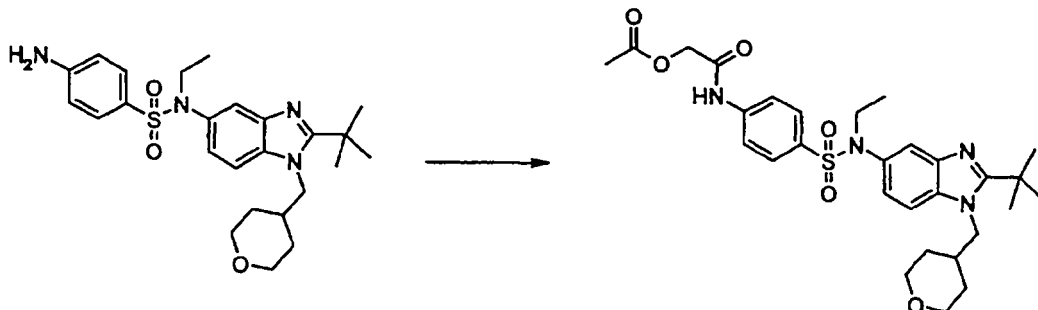
N-(4-[[2-*tert*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](etil)amino]sulfonyl)fenil)-2,2-dimetilpropanamida



Se agitaron 4-amino-*N*-[2-*tert*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-etilbenzenosulfonamida (56,7 mg, 0,10 mmol) (para su preparación, véase la etapa A en el Ejemplo 49), DMAP (48,9 mg, 0,40 mmol) y cloruro de trimetilacetilo (24,6 mg, 0,20 mmol) en MeCN (5 ml) durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml) y NaCl saturado (10 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. Tras la evaporación, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa usando 20-70% de CH₃CN/H₂O y después se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 41,3 mg (74%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,07 (t, J=7,13 Hz, 3 H), 1,29 (s, 9 H), 1,52-1,63 (m, 4 H), 1,67 (s, 9 H), 2,31-2,44 (m, 1 H), 3,31-3,41 (m, 2 H), 3,72 (q, J=7,03 Hz, 2 H), 3,95 (m, 2 H), 4,51 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 7,24 (dd, J=8,98, 1,95 Hz, 1 H), 7,47 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 7,48-7,56 (m, 2 H), 7,73-7,82 (m, 2 H), 7,88 (d, J=8,98 Hz, 1 H), 9,39 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 555,0; Anál. Calc. para C₃₀H₄₃N₃O₄S + 1,80 TFA + 0,30 H₂O (765,40): C, 52,73; H, 5,85; N, 7,32%. Encontrado: C, 52,67; H, 5,75; N, 7,45.

Ejemplo 51

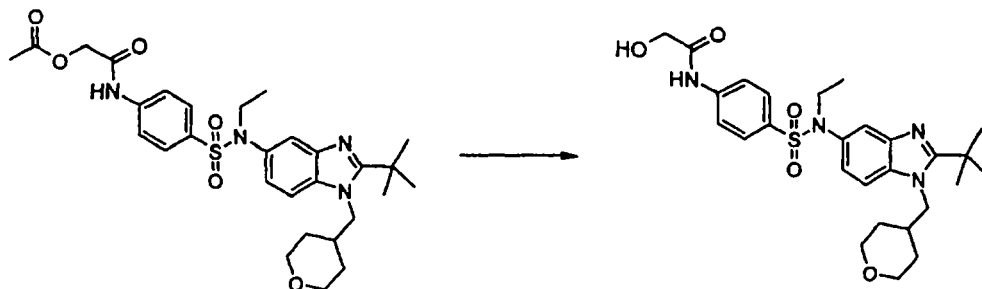
Acetato de 2-[(4-{[[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](etil)amino]sulfonil}fenil)amino]-2-oxoetilo



Seguendo el procedimiento para el Ejemplo 50, usando 4-amino-*N*-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-etilbencenosulfonamida (113,4 mg, 0,20 mmol) (para su preparación, véase la etapa A en el Ejemplo 49), DMAP (97,7 mg, 0,80 mmol) y acetato de 2-cloro-2-oxoetilo (54,6 mg, 0,40 mmol) en MeCN (10 ml), el producto en bruto se purificó por MPLC usando EtOAc en gel de sílice para dar 102,6 mg (90%) de un sólido blanco como compuesto del título. ¹HNMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,07 (t, J=7,13 Hz, 3 H), 1,51-1,64 (m, 4 H), 1,67 (s, 9 H), 2,16 (s, 3 H), 2,30-2,45 (m, 1 H), 3,32-3,44 (m, 2 H), 3,73 (q, J=7,23 Hz, 2 H), 3,84-4,04 (m, 2 H), 4,51 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 4,69 (s, 2 H), 7,24 (dd, J=8,98, 1,95 Hz, 1 H), 7,47 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,50-7,57 (m, 2 H), 7,68-7,79 (m, 2 H), 7,89 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 571,0; Anál. Calc. para C₂₉H₃₈N₄O₆S + 0,90 TFA (673,33): C, 54,94; H, 5,82; N, 8,32%. Encontrado: C, 54,95; H, 5,79; N, 8,13.

Ejemplo 52

N-(4-{[[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](etil)amino]sulfonil}fenil)-2-hidroxiacetamida

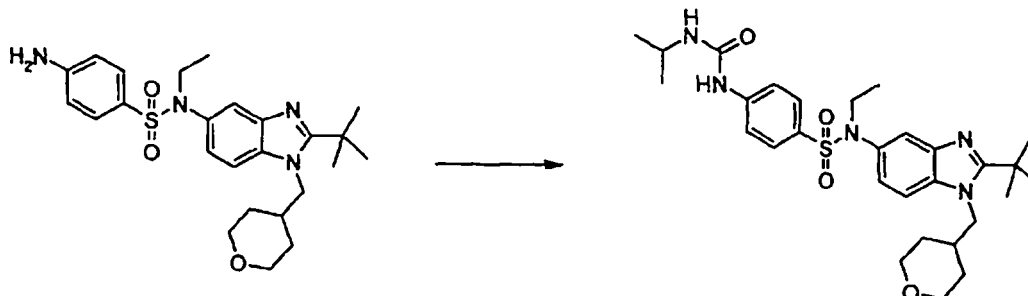


Se agitó acetato de 2-[(4-{[[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](etil)amino]sulfonil}fenil)amino]-2-oxoetilo (70,3 mg, 0,123 mmol) (para su preparación, véase el Ejemplo 51) y una gota de metóxido de sodio (25% en MeOH) en MeOH (5 ml) durante una noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación, el producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-50% de CH₃CN/H₂O y después se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 58,5 mg (90%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,07 (t, J=7,13 Hz, 3 H), 1,51-1,64 (m, 4 H), 1,68 (s, 9 H), 2,25-2,48 (m, 1 H), 3,31-3,41 (m, 2 H), 3,73 (q, J=7,16 Hz, 2 H), 3,95 (m, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 4,52 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 7,25 (dd, J=8,98, 1,95 Hz, 1 H), 7,49 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,50-7,58 (m, 2 H), 7,78-7,85 (m, 2 H), 7,89 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 529,0; Anál. Calc. para C₂₇H₃₆N₄O₅S + 1,50 TFA + 0,20 H₂O + 0,30 CH₃CN (715,63): C, 51,36; H, 5,47; N, 8,42%. Encontrado: C, 51,35; H, 5,47; N, 8,35.

ES 2 310 751 T3

Ejemplo 53

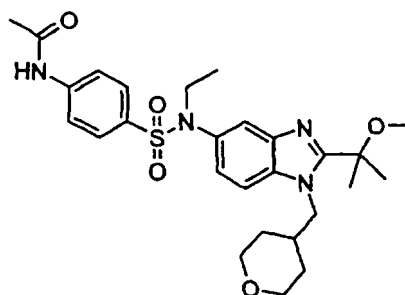
N-[2-*tert*-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-etil-4-[[*(isopropilamino)*carbonil]amino]bencenosulfonamida



Se calentó 4-amino-*N*-[2-*tert*-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-etilbencenosulfonamida (56,7 mg, 0,1 mmol) (para su preparación, véase la etapa A en el Ejemplo 49) y 2-isocianatopropano (0,1 ml) en DCE (5 ml) durante una noche a 80°C. Después de la evaporación, el producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 20-50% de CH₃CN/H₂O y después se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 39,5 mg (71%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,06 (t, J=7,13 Hz, 3 H), 1,18 (d, J=6,64 Hz, 6 H), 1,51-1,63 (m, 4 H), 1,68 (s, 9 H), 2,27-2,42 (m, 1 H), 3,32-3,42 (m, 2 H), 3,70 (q, J=7,03 Hz, 2 H), 3,83-3,92 (m, 1 H), 3,92-3,99 (m, 2 H), 4,52 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 7,25 (dd, J=8,88, 2,05 Hz, 1 H), 7,40-7,46 (m, 2 H), 7,47 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 7,48-7,54 (m, 2 H), 7,89 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 556,0; Anál. Calc. para C₂₉H₄₁N₅O₄S + 1,80 TFA + 0,20 H₂O + 0,50 CH₃CN (785,12): C, 51,40; H, 5,74; N, 9,81%. Encontrado: C, 51,40; H, 5,72; N, 9,79.

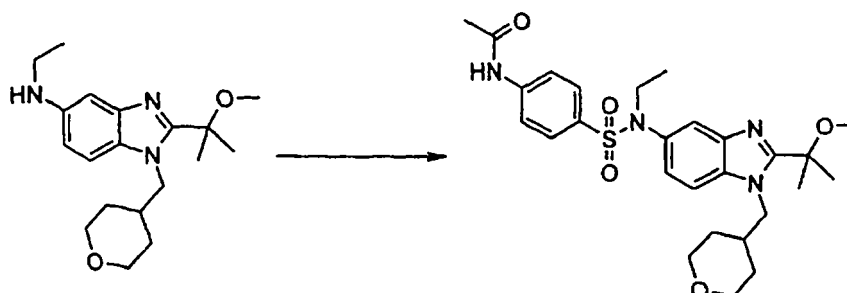
Ejemplo 54

N-[4-({etil[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino}sulfonyl)fenil]acetamida



Etapa A

N-[4-({etil[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino}sulfonyl)fenil]acetamida

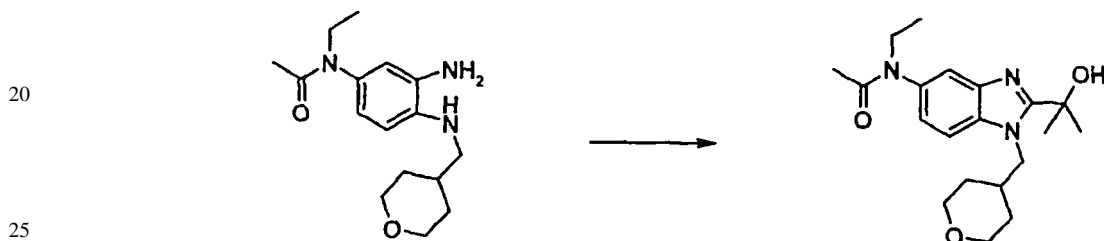


ES 2 310 751 T3

Siguiendo el procedimiento para la etapa A en el Ejemplo 46, usando hidrocloreto de *N*-etil-2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-amina (50,0 mg, 0,136 mmol) (para su preparación, véanse las siguientes etapas B, C y D), DMAP (64,5 mg, 0,50 mmol) y cloruro de 4-(acetilamino)benzenosulfonilo (61,2 mg, 0,26 mmol) en MeCN (5 ml), el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-50% de CH₃CN/H₂O y después se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 42,0 mg (58%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,06 (t, J=7,03 Hz, 3 H), 1,42-1,61 (m, 4 H), 1,80 (s, 6 H), 2,15 (s, 3 H), 2,31-2,46 (m, 1 H), 3,34-3,43 (m, 2 H), 3,71 (q, J=7,23 Hz, 2 H), 3,89-4,02 (m, 2 H), 4,53 (d, J=7,42 Hz, 3 H), 3,35, (s, 2 H), 7,20 (dd, J=8,88, 1,85 Hz, 1 H), 7,43 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,48-7,57 (m, 2 H), 7,68-7,76 (m, 2 H), 7,81 (d, J=8,79 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 529,0; Anál. Calc. para C₂₇H₃₆N₄O₅S + 1,20 TFA + 0,20 H₂O (669,11): C, 52,78; H, 5,66; N, 8,37%. Encontrado: C, 52,80; H, 5,59; N, 8,51.

Etapas B

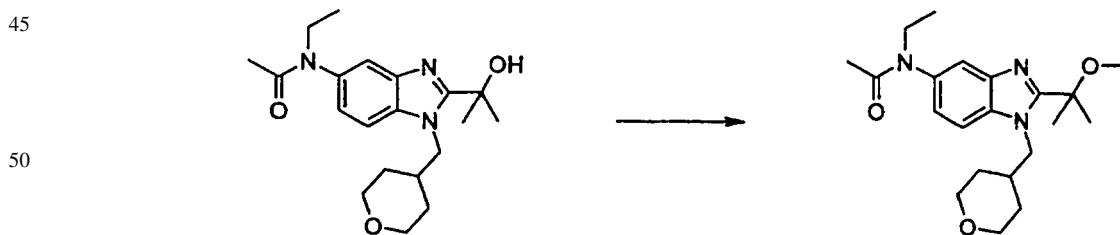
N-etil-*N*-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]acetamida



Se añadió diisopropiletilamina (0,558 g, 4,32 mmol) a una disolución de *N*-[3-amino-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil]-*N*-etilacetamida (0,841 g, 2,88 mmol) (para su preparación, véanse las etapas B, C y D en el Ejemplo 46) y ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico (0,330 g, 3,17 mmol) en DMF (40 ml) a 0°C. Después de agitar durante 30 min, se añadió HATU (1,31 g, 3,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y se calmó con agua (5 ml). Después de una concentración, el residuo se disolvió en ácido acético (50 ml) en tubos sellados. Las disoluciones se calentaron a 140°C usando un instrumento de microondas Smith Synthesizer de Personal Chemistry durante 35 min. Tras la evaporación del disolvente, el residuo se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con NaOH 2 N (10 ml) y NaCl saturado (2 x 10 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. Después de una filtración y evaporación, se obtuvieron 1,78 g (pureza >43%) del producto en bruto, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación. MS (ESI) (M+H)⁺: 360,04.

Etapas C

N-etil-*N*-[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]acetamida

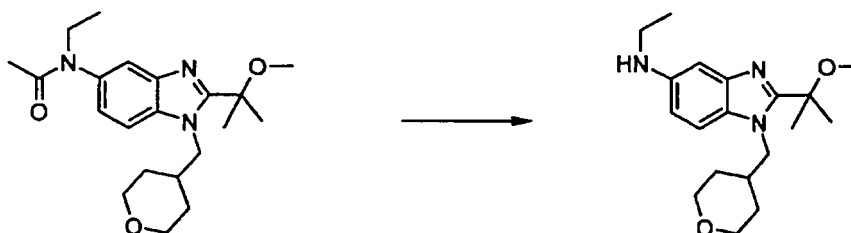


Se añadió hidruro de sodio (0,35 g, 60%, 8,64 mmol) en porciones a una disolución de *N*-etil-*N*-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]acetamida (1,78 g del producto en bruto anterior, 2,88 mmol) en THF (100 ml) a 0°C. Después de agitar durante 20 min, se añadió yodometano (1,23 g, 8,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se calmó con NH₄Cl saturado (20 ml) y se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con NaCl saturado (2 x 20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de una filtración y concentración, el residuo se purificó por MPLC usando EtOAc/MeOH (20:1) en gel de sílice para dar 0,423 g (39%) de un sólido blanco como compuesto del título. MS (ESI) (M+H)⁺: 374,03.

ES 2 310 751 T3

Etapas D

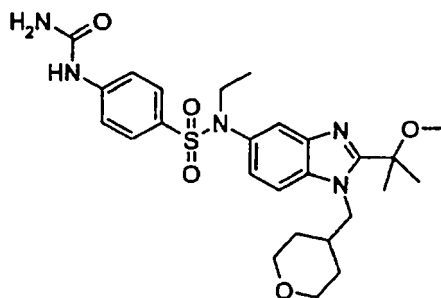
N-etil-2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-amina



Se disolvió *N*-etil-*N*-[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]acetamida (422,5 mg, 1,13 mmol) en 15 ml de EtOH-HCl 2*N* (3:2), y después se calentó a 120°C en un instrumento de microondas Smith Synthesizer de Personal Chemistry durante 3,5 h. Después de una concentración y secado a vacío, se obtuvieron 441,9 mg (100%) de un sólido marrón claro como producto del título. MS (ESI) (M+H)⁺: 332,04.

Ejemplo 55

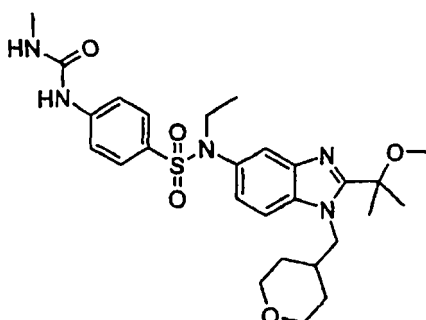
4-[(aminocarbonil)amino]-*N*-etil-*N*-[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]bencenosulfonamida



Siguiendo el procedimiento para la etapa A en el Ejemplo 47, usando hidrocloreuro de *N*-etil-2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-amina (50,0 mg, 0,136 mmol) (para su preparación, véanse las siguientes etapas B, C y D en el ejemplo 15), DMAP (64,5 mg, 0,50 mmol) y cloruro de 4-[(aminocarbonil)amino]bencenosulfonilo (64,5 mg, 0,26 mmol) en MeCN (5 ml), el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-45% de CH₃CN/H₂O y después se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 31,1 mg (43%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,06 (t, J=7,13 Hz, 3 H), 1,50-1,58 (m, 4 H), 1,81 (s, 6 H), 2,29-2,48 (m, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 3,36-3,43 (m, 2 H), 3,70 (q, J=7,03 Hz, 2 H), 3,89-4,02 (m, 2 H), 4,54 (d, J=7,22 Hz, 2 H), 7,22 (dd, J=8,98, 1,95 Hz, 1 H), 7,40-7,49 (m, 3 H), 7,51-7,58 (m, 2 H), 7,77-7,90 (m, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 530,0; Anál. Calc. para C₂₆H₃₅N₅O₅S + 1,20 TFA + 1,10 H₂O + 0,10 CH₃OH (689,51): C, 49,65; H, 5,67; N, 10,16%. Encontrado: C, 49,67; H, 5,67; N, 10,19.

Ejemplo 56

N-etil-*N*-[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-4-[(metilamino)carbonil]amino]bencenosulfonamida

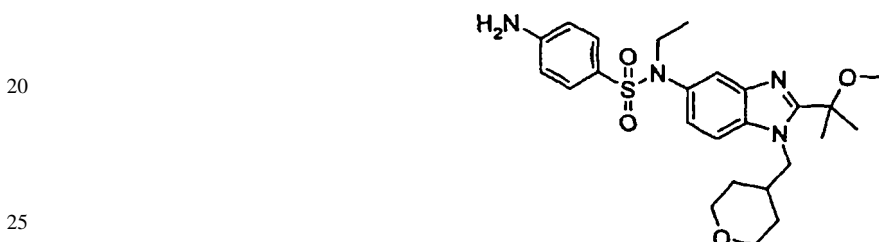


ES 2 310 751 T3

Siguiendo el procedimiento para la etapa A en el Ejemplo 47, usando hidrocloreto de *N*-etil-2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iletil)-1*H*-bencimidazol-5-amina (50,0 mg, 0,136 mmol) (para su preparación, véanse las siguientes etapas B, C y D en el ejemplo 54), DMAP (64,5 mg, 0,50 mmol) y cloruro de 4-[(metilamino)carbonil] amino}bencenosulfonilo (62,0 mg, 0,26 mmol) en MeCN (5 ml), el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-45% de CH₃CN/H₂O y después se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 36,9 mg (50%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,06 (t, J=7,13 Hz, 3 H), 1,51-1,59 (m, 4 H), 1,81 (s, 6 H), 2,31-2,47 (m, 1 H), 2,77 (s, 3 H), 3,35 (s, 3 H), 3,36-3,41 (m, 2 H), 3,70 (q, J=7,16 Hz, 2 H), 3,91-3,99 (m, 2 H), 4,54 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 7,20-7,25 (m, 1 H), 7,44 (d, J=2,15 Hz, 1 H), 7,44-7,48 (m, 2 H), 7,50-7,56 (m, 2 H), 7,85 (d, J=9,18 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 544,0; Anál. Calc. para C₂₇H₃₇N₅O₅S + 0,80 TFA + 0,50 H₂O (643,92): C, 53,35; H, 6,07; N, 10,88%. Encontrado: C, 53,25; H, 6,05; N, 10,99.

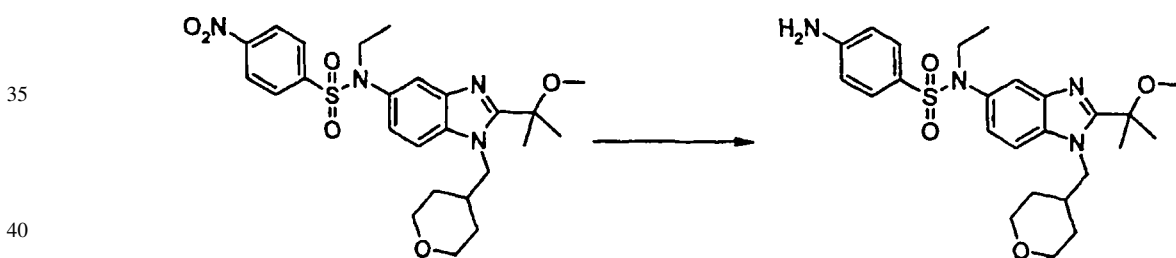
Ejemplo 57

15 *4-amino-N-etil-N-[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]bencenosulfonamida*



Etapas A

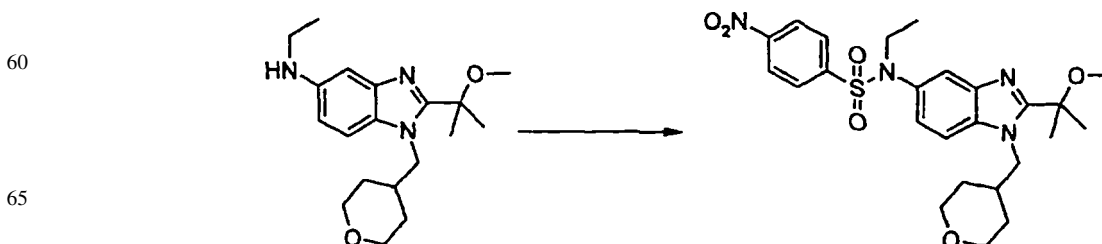
30 *4-amino-N-etil-N-[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]bencenosulfonamida*



Siguiendo el procedimiento para la etapa A en el Ejemplo 49, usando *N*-etil-*N*-[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-4-nitro-bencenosulfonamida (276,0 mg, 0,798 mmol) (para su preparación, véase la siguiente etapa B) y Pd/C al 10% (50 mg) en acetato de etilo (50 ml), se obtuvieron 287,7 mg (100%) de un sólido blanco. Las pequeñas cantidades del producto en bruto se purificaron por HPLC de fase inversa usando 10-50% de CH₃CN/H₂O y después se liofilizaron proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,03 (t, J=7,13 Hz, 3 H), 1,50-1,58 (m, 4 H), 1,81 (s, 6 H), 2,31-2,48 (m, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 3,36-3,42 (m, 2 H), 3,65 (q, J=7,03 Hz, 2 H), 3,90-3,99 (m, 2 H), 4,54 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 6,60-6,66 (m, 2 H), 7,21-7,27 (m, 3 H), 7,44 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=8,79 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 487,0; Anál. Calc. para C₂₅H₃₄N₄O₄S + 1,50 TFA (657,67): C, 51,14; H, 5,44; N, 8,52%. Encontrado: C, 51,31; H, 5,44; N, 8,40.

Etapas B

55 *N-etil-N-[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]-4-nitrobencenosulfonamida*

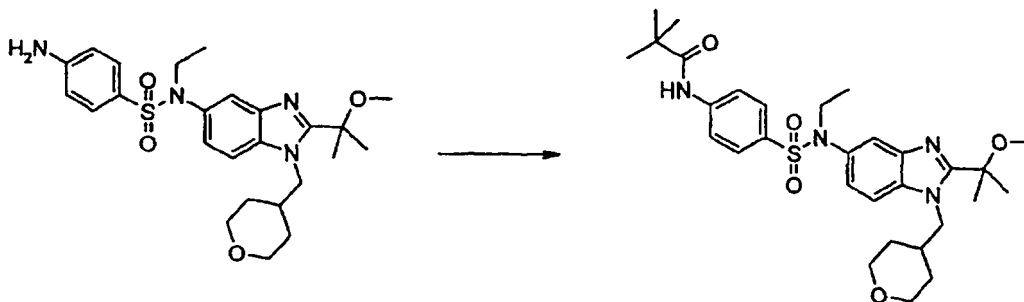


ES 2 310 751 T3

Seguendo el procedimiento para la etapa A en el Ejemplo 46, usando hidrocloreto de *N*-etil-2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-amina (248,2 mg, 0,675 mmol) (para su preparación, véanse las etapas B, C y D en el ejemplo 54), DMAP (329,9 mg, 2,70 mmol) y cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo (299,0 mg, 1,35 mmol) en MeCN (15 ml), el producto en bruto se purificó por MPLC usando Hex/EtOAc (1:1) en gel de sílice para dar 276,0 mg (79%) de un sólido amarillo como compuesto del título. MS (ESI) (M+H)⁺: 517,00.

Ejemplo 58

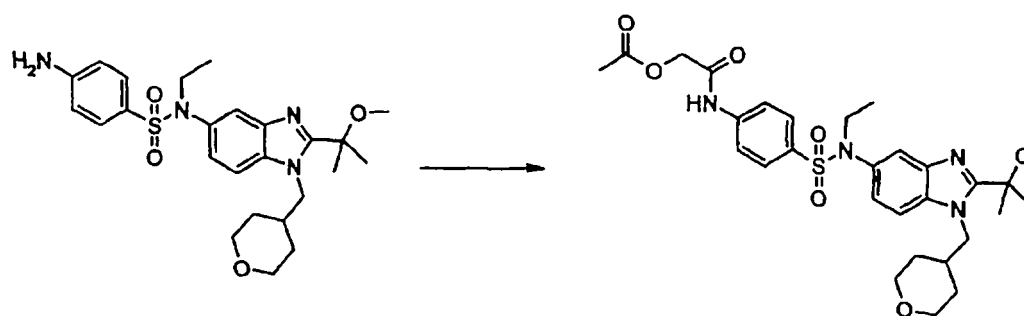
N-[4-({etil[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino}sulfonil)fenil]-2,2-dimetilpropanamida



Seguendo el procedimiento para el Ejemplo 50, usando 4-amino-*N*-etil-*N*-[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]bencenosulfonamida (51,5 mg, 0,095 mmol) (para su preparación, véase la etapa A en el Ejemplo 57), DMAP (50,0 mg, 0,409 mmol) y cloruro de trimetilacetilo (24,6 mg, 0,20 mmol) en MeCN (5 ml), el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa usando 20-60% de CH₃CN/H₂O y después se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 45,8 mg (85%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,06 (t, J=7,13 Hz, 3 H), 1,30 (s, 9 H), 1,49-1,60 (m, 4 H), 1,80 (s, 6 H), 2,32-2,46 (m, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,35-3,42 (m, 2 H), 3,71 (q, J=7,03 Hz, 2 H), 3,90-4,00 (m, 2 H), 4,53 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 7,20 (dd, J=8,98, 1,95 Hz, 1 H), 7,42 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,48-7,55 (m, 2 H), 7,75-7,81 (m, 2 H), 7,82 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 571,00; Anál. Calc. para C₃₀H₄₂N₄O₅S + 1,20 TFA + 0,80 H₂O (722,00): C, 53,90; H, 6,25; N, 7,76%. Encontrado: C, 53,93; H, 6,25; N, 7,67.

Ejemplo 59

Acetato de 2-[[4-({etil[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino}sulfonil)fenil]amino]-2-oxoetilo

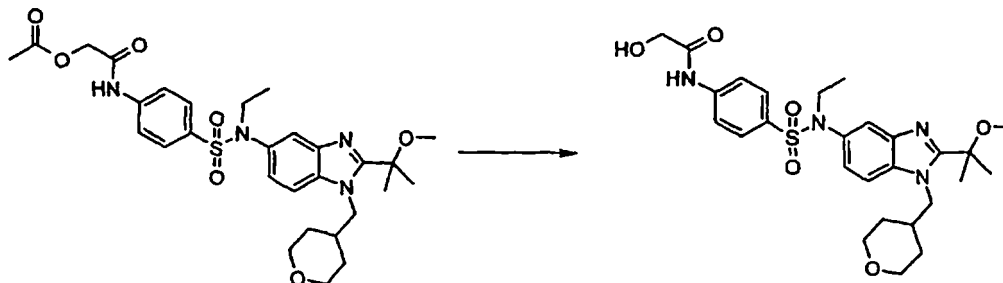


Seguendo el procedimiento para el Ejemplo 50, usando 4-amino-*N*-etil-*N*-[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]bencenosulfonamida (100,0 mg, 0,185 mmol) (para su preparación, véase la etapa A en el Ejemplo 57), DMAP (97,7 mg, 0,80 mmol) y acetato de 2-cloro-2-oxoetilo (54,6 mg, 0,40 mmol) en MeCN (10 ml), el producto en bruto se purificó por MPLC usando Hex/EtOAc en gel de sílice para dar 68,7 mg (63%) de un sólido amarillo claro como compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,06 (t, J=7,13 Hz, 3 H), 1,48-1,56 (m, 4 H), 1,76 (s, 6 H), 2,17 (s, 3 H), 2,30-2,46 (m, 1 H), 3,28 (s, 3 H), 3,32-3,42 (m, 2 H), 3,70 (q, J=7,23 Hz, 2 H), 3,85-4,04 (m, 2 H), 4,47 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 4,70 (s, 2 H), 7,11 (dd, J=8,79, 1,95 Hz, 1 H), 7,33 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 7,50-7,58 (m, 2 H), 7,68 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 7,72-7,79 (m, 2 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 587,0; Anál. Calc. para C₂₉H₃₈N₄O₇S + 0,70 TFA + 3,10 H₂O + 0,90 CH₃CN (759,32): C, 50,93; H, 6,32; N, 9,04%. Encontrado: C, 50,90; H, 6,26; N, 9,05.

ES 2 310 751 T3

Ejemplo 60

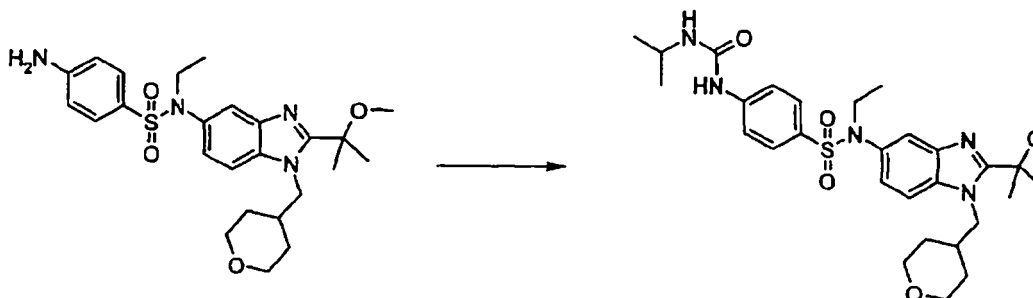
N-[4-({etil[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]amino}sulfonyl)fenil]-2-hidroxiacetamida



Seguendo el procedimiento para el Ejemplo 52, usando acetato de 2-{{[4-({etil[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]amino}sulfonyl)fenil]amino}-2-oxoetil} (46,3 mg, 0,0789 mmol) (para su preparación, véase el Ejemplo 59) y una gota de metóxido de sodio (25% en MeOH) en MeOH (5 ml), el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-45% de CH₃CN/H₂O y después se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 27,4 mg (64%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,07 (t, J=7,13 Hz, 3 H), 1,50-1,56 (m, 4 H), 1,80 (s, 6 H), 2,32-2,46 (m, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,35-3,41 (m, 2 H), 3,72 (q, J=7,03 Hz, 2 H), 3,91-3,99 (m, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 4,53 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 7,20 (dd, J=8,98, 1,95 Hz, 1 H), 7,44 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,51-7,58 (m, 2 H), 7,79-7,85 (m, 3 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 545,0; Anál. Calc. para C₂₇H₃₆N₄O₆S + 1,30 TFA + 0,50 H₂O (701,91): C, 50,65; H, 5,50; N, 7,98%. Encontrado: C, 50,61; H, 5,50; N, 8,12.

Ejemplo 61

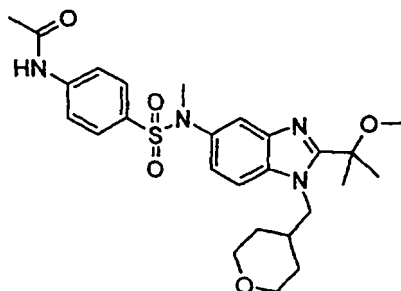
N-etil-4-{{[(isopropilamino)carbonil]amino}-N-[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]bencenosulfonamida



Seguendo el procedimiento para el Ejemplo 53, usando 4-amino-*N*-etil-*N*-[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]bencenosulfonamida (45,7 mg, 0,0845 mmol) (para su preparación, véase la etapa A en el Ejemplo 57) y 2-isocianatopropano (0,2 ml) en DCE (5 ml), el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa usando 20-50% de CH₃CN/H₂O y después se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 17,1 mg (35%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,05 (t, J=7,13 Hz, 3 H), 1,18 (d, J=6,44 Hz, 6 H), 1,50-1,57 (m, 4 H), 1,79 (s, 6 H), 2,31-2,46 (m, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 3,35-3,43 (m, 2 H), 3,69 (q, J=7,03 Hz, 2 H), 3,84-3,92 (m, 1 H), 3,92-3,99 (m, 2 H), 4,52 (dd, J=7,42 Hz, 2 H), 7,18 (dd, J=8,98, 1,95 Hz, 1 H), 7,41 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,42-7,48 (m, 2 H), 7,48-7,56 (m, 2 H), 7,79 (d, J=8,79 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 572,0; Anál. Calc. para C₂₉H₄₁N₅O₅S + 1,60 TFA + 0,40 H₂O (761,39): C, 50,80; H, 5,75; N, 9,20%. Encontrado: C, 50,83; H, 5,77; N, 9,01.

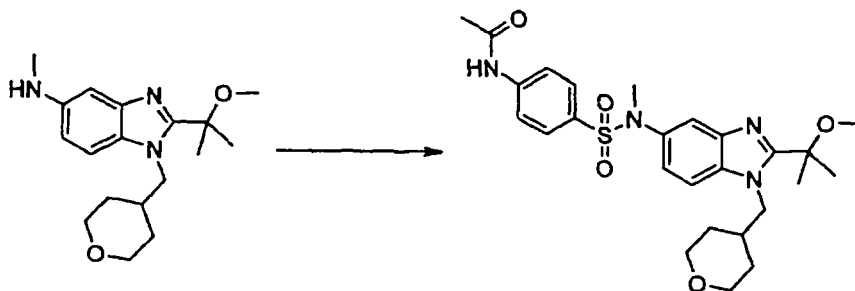
Ejemplo 62

N-(4-[[[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)acetamida



Etapa A

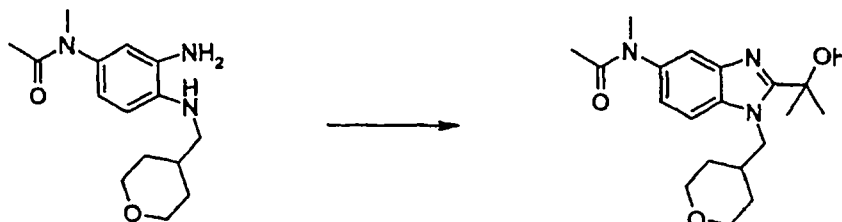
N-(4-[[[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)acetamida



Seguendo el procedimiento para la etapa A en el Ejemplo 46, usando hidrocloreto de 2-(1-metoxi-1-metiletil)-*N*-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-amina (77,8 mg, 0,15 mmol) (para su preparación, véanse las siguientes etapas B, C y D), DMAP (73,3 mg, 0,60 mmol) y cloruro de 4-(acetilamino)benzenosulfonilo (68,9 mg, 0,30 mmol) en MeCN (10 ml), el producto en bruto se purificó por MPLC usando EtOAc/MeOH (20:1) en gel de sílice para dar 55,7 mg (72%) de un sólido blanco como compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,49-1,62 (m, 4 H), 1,83 (s, 6 H), 2,14 (s, 3 H), 2,32-2,46 (m, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 3,32-3,37 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,90-4,00 (m, 2 H), 4,57 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 7,33 (dd, J=8,98, 1,95 Hz, 1 H), 7,43-7,50 (m, 2 H), 7,54 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,68-7,76 (m, 2 H), 7,89 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 515,0; Anál. Calc. para C₂₆H₃₄N₄O₅S + 1,3 HCl + 0,4 CH₃OH (574,86): C, 55,16, H, 6,47, N, 9,75; Encontrado: C, 55,25; H, 6,38; N, 9,58.

Etapa B

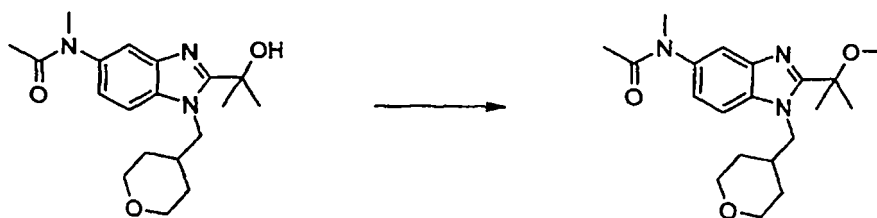
N-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilacetamida



Seguendo el procedimiento para la etapa B en el Ejemplo 54, usando *N*-[3-amino-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil]-*N*-metilacetamida (1,14 g, 4,11 mmol) (para su preparación, véanse las etapas B, C y D en el Ejemplo 45), ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico (0,470 g, 4,52 mmol), diisopropiletilamina (0,800 g, 6,17 mmol) y HATU (1,88 g, 4,93 mmol) en DMF (40 ml) y después en ácido acético (50 ml), el producto en bruto se purificó por MPLC usando EtOAc/MeOH (20:1) en gel de sílice para dar 0,475 g (33%) de un sólido marrón como compuesto del título. MS (ESI) (M+H)⁺: 346,03.

Etapa C

N-[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-*N*-metilacetamida



Siguiendo el procedimiento para la etapa C en el Ejemplo 54, usando *N*-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-*N*-metilacetamida (103,1, 0,299 mmol), yodometano (93,6 mg, 0,66 mmol) e hidruro de sodio (26,4 mg, 60%, 0,66 mmol) en THF (10 ml), se obtuvieron 110 mg (100%) del compuesto del título como un jarabe incoloro. MS (ESI) (M+H)⁺: 360,05.

Etapa D

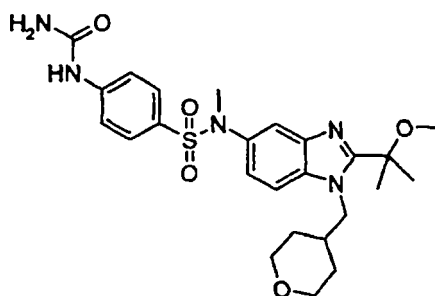
2-(1-metoxi-1-metiletil)-*N*-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-amina



Siguiendo el procedimiento para la etapa D en el Ejemplo 54, usando *N*-[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-*N*-metilacetamida (110 mg, 0,299 mmol) en 5 ml de EtOH-HCl 2N (3:2), se obtuvieron 121,6 mg (100%) de un sólido blanco grisáceo como producto del título. MS (ESI) (M+H)⁺: 318,57.

Ejemplo 63

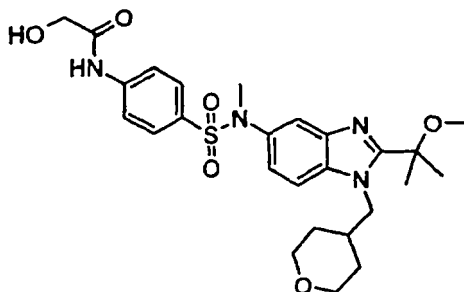
4-[(aminocarbonil)amino]-*N*-[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-*N*-metilbencenosulfonamida



Siguiendo el procedimiento para la etapa A en el Ejemplo 62, usando hidrocloreuro de 2-(1-metoxi-1-metiletil)-*N*-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-amina (48,6 mg, 0,120 mmol) (para su preparación, véanse las etapas B, C y D en el ejemplo 62), DMAP (58,6 mg, 0,48 mmol) y cloruro de 4-[(aminocarbonil)amino]bencenosulfonilo (42,1 mg, 0,178 mmol) en MeCN (5 ml), el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-45% de CH₃CN/H₂O y después se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 34,7 mg (56%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,47-1,59 (m, 4 H), 1,80 (s, 6 H), 2,31-2,46 (m, 1 H), 3,24 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 3,35-3,41 (m, 2 H), 3,87-4,04 (m, 2 H), 4,53 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 7,28 (dd, J=8,79, 1,95 Hz, 1 H), 7,37-7,44 (m, 2 H), 7,47 (d, J=1,56 Hz, 1 H), 7,50-7,58 (m, 2 H), 7,81 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 516,0; Anál. Calc. para C₂₅H₃₃N₅O₅S + 1,3 TFA (663,87): C, 49,94, H, 5,21, N, 10,55; Encontrado: C, 50,07; H, 5,16; N, 10,44.

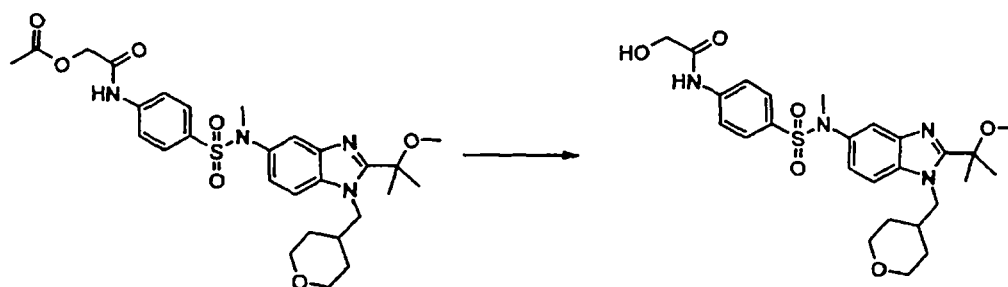
Ejemplo 64

2-Hidroxi-N-(4-[[[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)acetamida



Etapa A

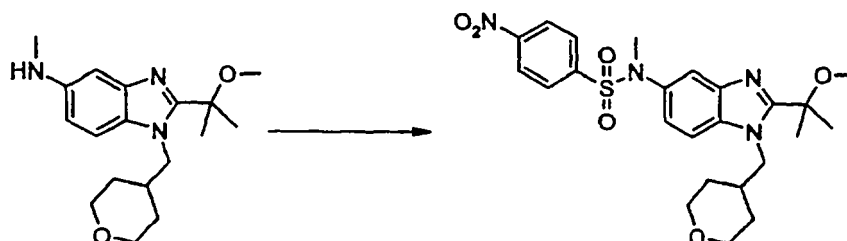
2-Hidroxi-N-(4-[[[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)acetamida



Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 52, usando acetato de 2-[[[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)amino-2-oxoetilo (100 mg, en bruto, 0,097 mmol) (para su preparación, véanse las siguientes etapas B, C y D) y una gota de metóxido de sodio (25% en MeOH) en MeOH (10 ml), el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa usando 10-50% de CH₃CN/H₂O y después se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 16,7 mg (32%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,47-1,60 (m, 4 H), 1,80 (s, 6 H), 2,29-2,46 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 3,35-3,40 (m, 2 H), 3,90-4,01 (m, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 4,53 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 7,27 (dd, J=8,88, 2,05 Hz, 1 H), 7,47 (d, J=2,15 Hz, 1 H), 7,48-7,53 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,79-7,84 (m, 2 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 531,0; Anál. Calc. para C₂₆H₃₄N₄O₆S + 1,40 TFA + 0,2 H₂O (693,88): C, 49,85, H, 5,20, N, 8,07; Encontrado: C, 49,78; H, 5,18; N, 8,20.

Etapa B

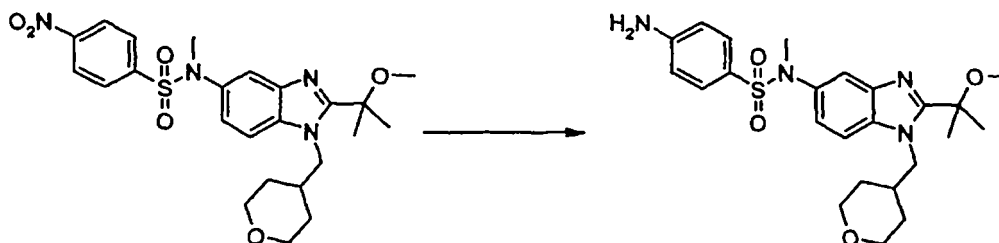
N-[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-metil-4-nitrobenzenosulfonamida



Siguiendo el procedimiento para la etapa A en el Ejemplo 46, usando hidrocloreto de 2-(1-metoxi-1-metiletil)-N-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-amina (72,9 mg, 0,179 mmol) (para su preparación, véanse las etapas B, C y D en el ejemplo 62), DMAP (87,5 mg, 0,716 mmol) y cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo (59,8 mg, 0,269 mmol) en MeCN (6 ml), el producto en bruto se purificó por MPLC usando Hex/EtOAc (1:1) en gel de sílice para dar 49,8 mg (55%) de un sólido amarillo como compuesto del título. MS (ESI) (M+H)⁺: 502,98.

Etapa C

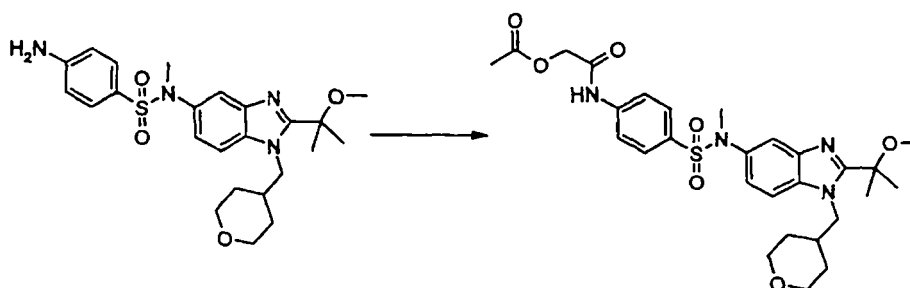
4-Amino-*N*-[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbencenosulfonamida



Siguiendo el procedimiento para la etapa A en el Ejemplo 49, usando *N*-[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metil-4-nitrobencenosulfonamida (48,9 mg, 0,097 mmol) y Pd/C al 10% (20 mg) en acetato de etilo (20 ml), se obtuvieron 70,1 mg (100%) de un sólido gris. MS (ESI) (M+H)⁺: 474,06.

Etapa D

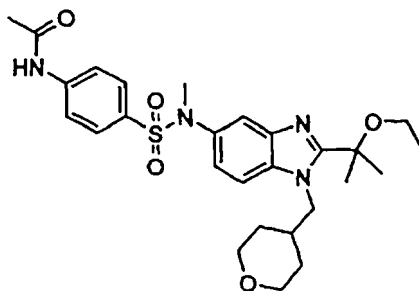
Acetato de 2-[(4-{[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonyl}fenil)amino]-2-oxoetilo



Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 50, usando 4-amino-*N*-[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbencenosulfonamida (70,1 mg, 0,097 mmol), DMAP (35,6 mg, 0,291 mmol) y acetato de 2-cloro-2-oxoetilo (26,5 mg, 0,194 mmol) en MeCN (6 ml), se obtuvieron 100 mg del producto del título en bruto, que se usó directamente para la siguiente etapa.

Ejemplo 65

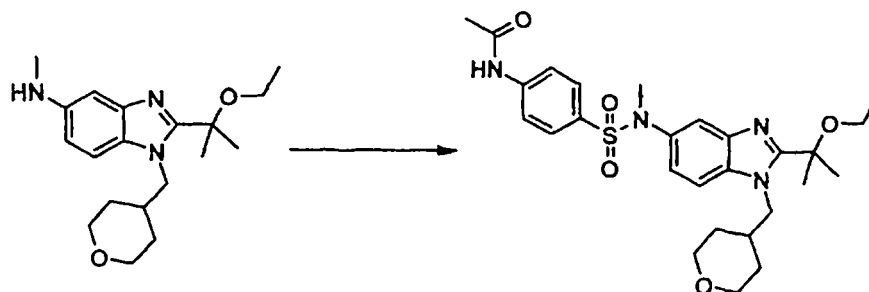
N-(4-{[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonyl}fenil)acetamida



ES 2 310 751 T3

Etapa A

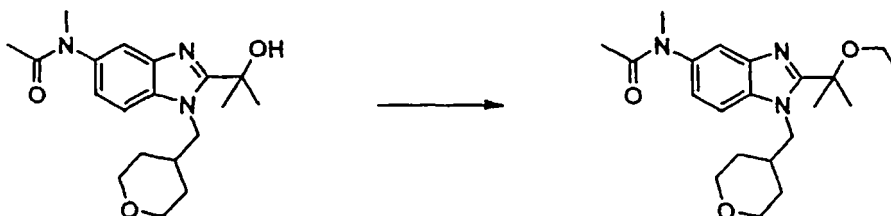
N-(4-[[[2-(1-etoxi-1-metiletil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)acetamida



Seguendo el procedimiento para la etapa A en el Ejemplo 46, usando hidrocloreto de 2-(1-etoxi-1-metiletil)-*N*-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-amina (96,2 mg, 0,15 mmol) (para su preparación, véanse las siguientes etapas B y C), DMAP (73,3 mg, 0,60 mmol) y cloruro de 4-(acetilamino)benzenosulfonilo (70,0 mg, 0,30 mmol) en MeCN (10 ml), el producto en bruto se purificó por MPLC usando EtOAc/MeOH (20:1) en gel de sílice para dar 46,2 mg (55%) de un sólido blanco como compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,25-1,33 (m, 3 H), 1,43-1,64 (m, 4 H), 1,84 (s, 6 H), 2,14 (s, 3 H), 2,35-2,51 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,31-3,41 (m, 2 H), 3,60 (q, J=6,90 Hz, 2 H), 3,95 (m, 2 H), 4,62 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 7,31 (dd, J=8,98, 2,15 Hz, 1 H), 7,43-7,50 (m, 2 H), 7,52 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,67-7,76 (m, 2 H), 7,87 (d, J=8,79 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 529,0; Anál. Calc. para C₂₇H₃₆N₄O₅S + 0,7 HCl + 0,7 H₂O + 0,6 CH₃OH (586,03): C, 56,57, H, 6,97, N, 9,56; Encontrado: C, 56,60; H, 6,96; N, 9,59.

Etapa B

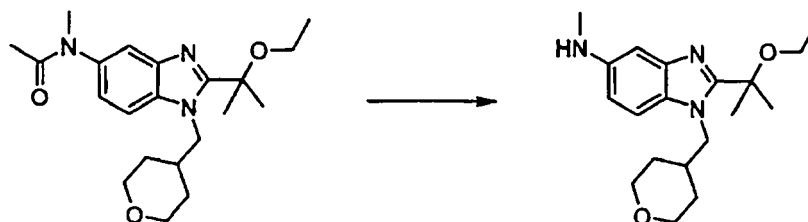
N-[2-(1-etoxi-1-metiletil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]-*N*-metilacetamida



Seguendo el procedimiento para la etapa C en el Ejemplo 62, usando *N*-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]-*N*-metilacetamida (51,8 mg, 0,15 mmol) (para su preparación véase la etapa B en el Ejemplo 62), hidruro de sodio (13,5 mg, 60%, 0,33 mmol) y yodoetano (51,5 mg, 0,33 mmol) en THE (5 ml), se obtuvieron 73,5 mg (100%) del compuesto del título como un jarabe incoloro. MS (ESI) (M+H)⁺: 374,04.

Etapa C

2-(1-etoxi-1-metiletil)-*N*-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-amina

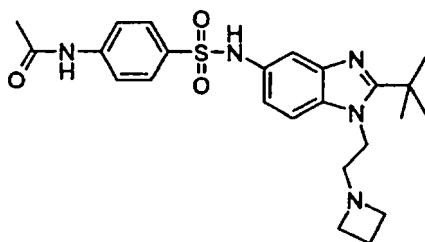


Seguendo el procedimiento para la etapa D en el Ejemplo 62, usando *N*-[2-(1-etoxi-1-metiletil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]-*N*-metilacetamida (73,5 mg, 0,15 mmol) en 5 ml de EtOH-HCl 2N (3:2), se obtuvieron 96,32 mg (100%) de un sólido gris como producto del título. MS (ESI) (M+H)⁺: 332,02.

ES 2 310 751 T3

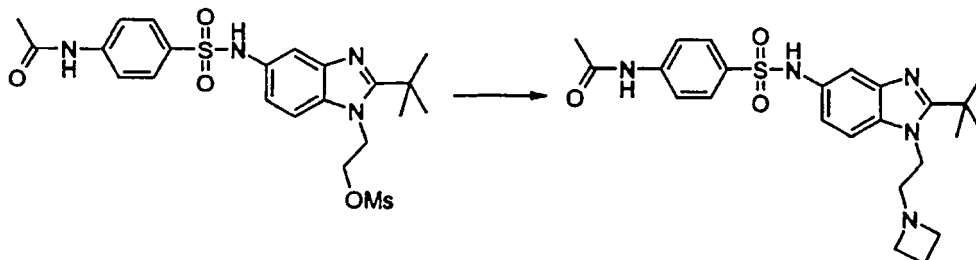
Ejemplo 66

N-[4-([1-(2-azetidin-1-iletíl)-2-*terc*-butil-1*H*-bencimidazol-5-il]amino)sulfonyl]fenil]acetamida



Etapa A

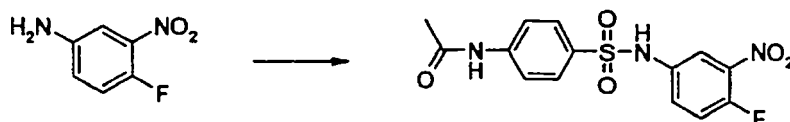
N-[4-([1-(2-azetidin-1-iletíl)-2-*terc*-butil-1*H*-bencimidazol-5-il]amino)sulfonyl]fenil]acetamida



Se mezclaron metanosulfonato de 2-[5-([4-(acetilamino)fenil]sulfonyl)amino]-2-*terc*-butil-1*H*-bencimidazol-1-il]etilo (0,10 g, 0,196 mmol), azetidina (0,20 g, 3,93 mmol) y KI (0,65 g, 0,393 mmol) y se calentaron a 80°C en DMF (3 ml). Se concentró el disolvente. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando 10-90% de CH₃CN/H₂O como eluyente y después se liofilizó para dar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 30 mg (26%); MS (ESI) (M+H)⁺: 470,0.

Etapa B

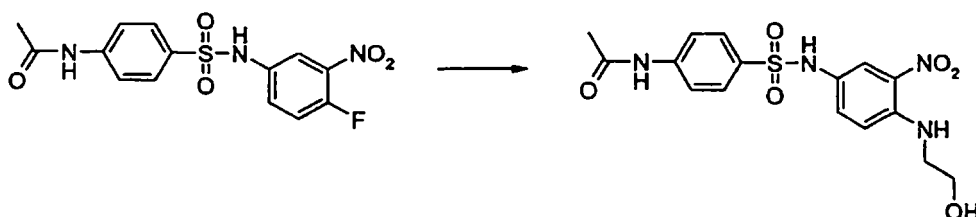
N-[4-[(4-fluoro-3-nitrofenil)amino]sulfonyl]fenil]acetamida



Se calentaron 4-fluoro-3-nitroanilina (6,22 g, 39,8 mmol) y cloruro de 4-(acetilamino)bencenosulfonilo (10,2 g, 43,8 mmol) a 50°C durante 20 h en piridina (70 ml). Se concentró el disolvente. El producto en bruto se recuperó en DCM y se lavó con agua, HCl 2N, una disolución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se concentró el disolvente dando el compuesto del título, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 10 g (70%); MS (ESI) (M+H)⁺: 354,0.

Etapa C

N-[4-[(4-[(2-hidroxietyl)amino]-3-nitrofenil]amino)sulfonyl]fenil]acetamida

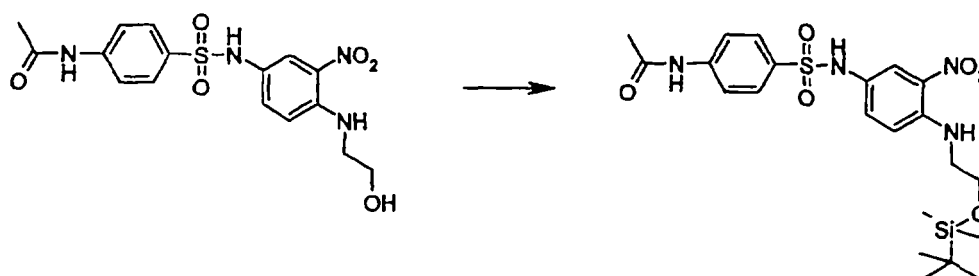


ES 2 310 751 T3

Se calentaron *N*-(4-[[4-fluoro-3-nitrofenil]amino]sulfonyl]fenil)acetamida (2,91 g, 8,23 mmol), 2-aminoetanol (3,00 ml, 49,4 mmol) y piridina (1,33 ml, 16,4 mmol) en DMSO (30 ml) a 90°C durante 40 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se vertió en agua (250 ml) a 0°C. La mezcla púrpura oscura se acidificó con HCl concentrado hasta que apareció un color rojo. El compuesto se extrajo con EtOAc (3 X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. Se concentró el disolvente dando el compuesto del título, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 3,25 g (99%); MS (ESI) (M+H)⁺: 395,2.

Etapa D

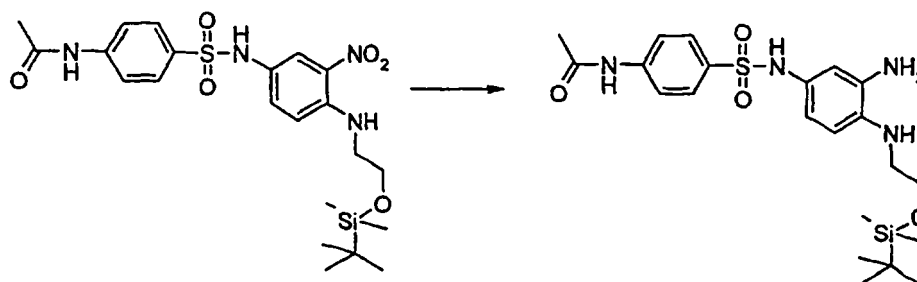
N-(4-[(4-[(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)amino]-3-nitrofenil]amino)sulfonyl]fenil)acetamida



Se añadió lentamente una disolución de TBDMS-Cl (1,36 g, 9,05 mmol) en EtOAc (100 ml) a una disolución de *N*-(4-[(4-[(2-hidroxietil)amino]-3-nitrofenil]amino)sulfonyl]fenil)acetamida (3,25 g, 8,23 mmol) e imidazol (0,67 g, 9,88 mmol) en EtOAc (250 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La reacción se calmó con agua y se lavó con una disolución saturada de NH₄Cl, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se concentró el disolvente. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice usando EtOAc/Hex (3:1) como eluyente para proporcionar el producto del título. Rendimiento: 3,39 g (81%); MS (ESI) (M+H)⁺: 509,1.

Etapa E

N-(4-[(4-[(3-amino-4-[(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)amino]fenil]amino)sulfonyl]fenil)acetamida

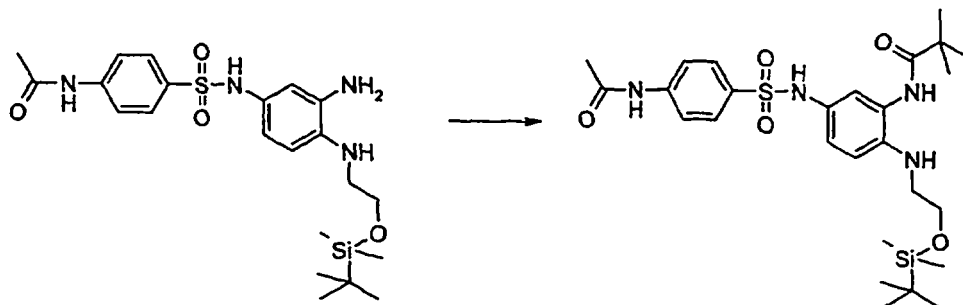


Se hidrogenó *N*-(4-[(4-[(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)amino]-3-nitrofenil]amino)sulfonyl]fenil)acetamida (3,27 g, 6,42 mmol) en EtOAc (200 ml) catalizado por Pd/C al 10% a 345 kPa (50 psi) de H₂ en un agitador Parr durante una noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de celite. Se concentró el disolvente dando el compuesto del título, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 3,05 g (99%); MS (ESI) (M+H)⁺: 479,1.

ES 2 310 751 T3

Etapa F

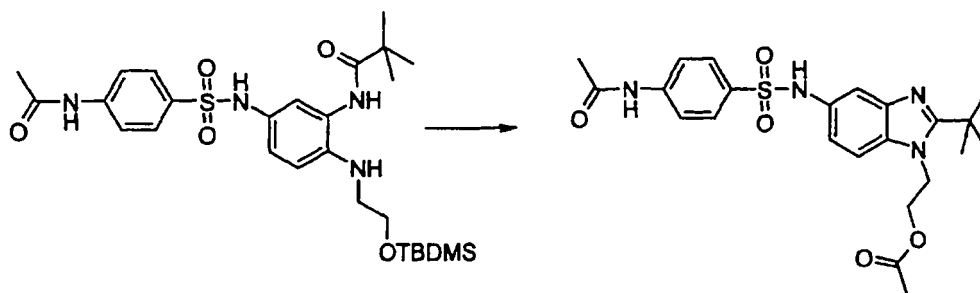
N-{5-([4-(acetilamino)fenil]sulfonil)amino)-2-[(2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)amino]fenil}-2,2-dimetilpropanamida



Se añadió gota a gota una disolución de *t*BuCOCl (0,85 ml, 7,20 mmol) en DCM (50 ml) a una disolución de *N*-{4-[[3-amino-4-[(2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)amino]fenil]amino]sulfonil]fenil}acetamida (3,05 g, 6,37 mmol) y Et₃N (1,20 ml, 8,60 mmol) en DCM (250 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas y se lavó con agua (3 X), una disolución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se concentró el disolvente dando el compuesto del título, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 3,59 g (99%); MS (ESI) (M+H)⁺: 563,0.

Etapa G

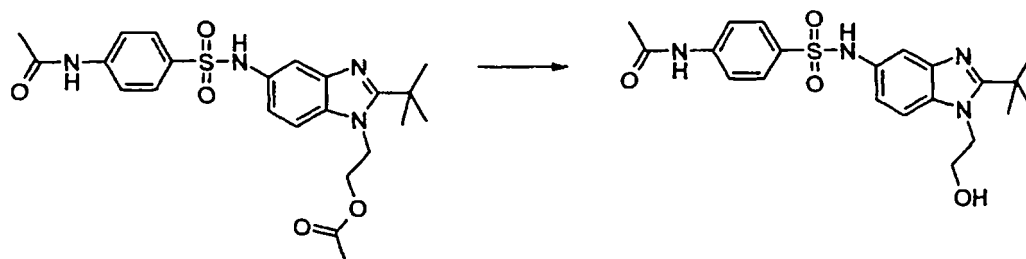
Acetato de 2-[5-([4-(acetilamino)fenil]sulfonil)amino)-2-*terc*-butil-1*H*-bencimidazol-1-il]etilo



Se disolvió *N*-{5-([4-(acetilamino)fenil]sulfonil)amino)-2-[(2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)amino]fenil}-2,2-dimetilpropanamida (2,87 g, 5,10 mmol) en ácido acético glacial (40 ml) y se calentó hasta 170°C en un horno de microondas durante 15 min. Se concentró el disolvente. El compuesto en bruto se purificó en gel de sílice por cromatografía instantánea usando EtOAc como eluyente. Las fracciones que contenían el material deseado se purificaron por HPLC de fase inversa preparativa usando 10-90% de CH₃CN/H₂O como eluyente y después se liofilizaron para dar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 260 mg (8%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,64 (s, 9 H), 1,83 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 4,53 (t, J=5,66 Hz, 2 H), 4,83-4,90 (m, 2 H), 7,27 (dd, J=9,08, 2,05 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 7,62-7,73 (m, 4 H), 7,79 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 473,0; Anál. Calc. para C₂₃H₂₈N₄O₅S + 1,30 TFA: C, 49,53; H, 4,76; N, 9,02. Encontrado: C, 49,51; H, 4,43; N, 9,10.

Etapa H

N-[4-([2-*terc*-butil-1-(2-hidroxietil)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino]sulfonil]fenil}acetamida

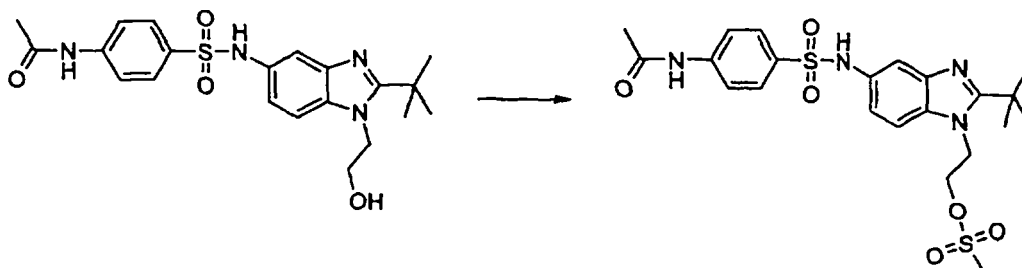


ES 2 310 751 T3

A acetato de 2-[5-([4-(acetilamino)fenil]sulfonyl)amino]-2-*terc*-butil-1*H*-bencimidazol-1-il]etilo (0,20 g, 0,423 mmol) en agua (50 ml) se le añadió NaOH 2N (5 ml) a 0°C. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl concentrado a 0°C hasta que se produjo la precipitación. El producto se extrajo con EtOAc (3 X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Se concentró el disolvente dando el compuesto del título puro. Rendimiento: 184 mg (99%), MS (ESI) (M+H)⁺: 431,0.

Etapa I

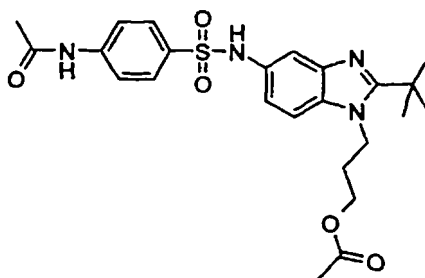
Metanosulfonato de 2-[5-([4-(acetilamino)fenil]sulfonyl)amino]-2-*terc*-butil-1*H*-bencimidazol-1-il]etilo



Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,36 ml, 0,47 mmol) a una disolución de *N*-[4-([2-*terc*-butil-1-(2-hidroxi)etil)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino]sulfonyl]fenil]acetamida (0,18 g, 0,42 mmol) y Et₃N (0,90 ml, 0,64 mmol) en una mezcla 1:1 de EtOAc:DCM (120 ml) a 0°C. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se concentró el disolvente y el producto en bruto se recuperó en EtOAc (150 ml). La fase orgánica se lavó con agua, una disolución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La disolución se secó sobre MgSO₄ anhidro y después se filtró. Se concentró el disolvente dando el compuesto del título puro. Rendimiento: 205 mg (94%); MS (ESI) (M+H)⁺: 509,1.

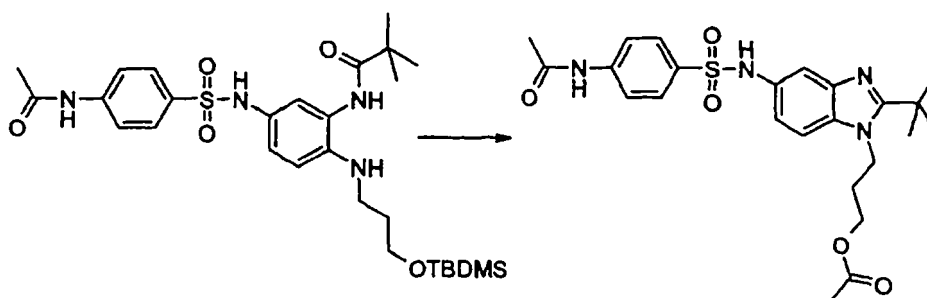
Ejemplo 67

Acetato de 3-[5-([4-(acetilamino)fenil]sulfonyl)amino]-2-*terc*-butil-1*H*-bencimidazol-1-il]propilo



Etapa A

Acetato de 3-[5-([4-(acetilamino)fenil]sulfonyl)amino]-2-*terc*-butil-1*H*-bencimidazol-1-il]propilo

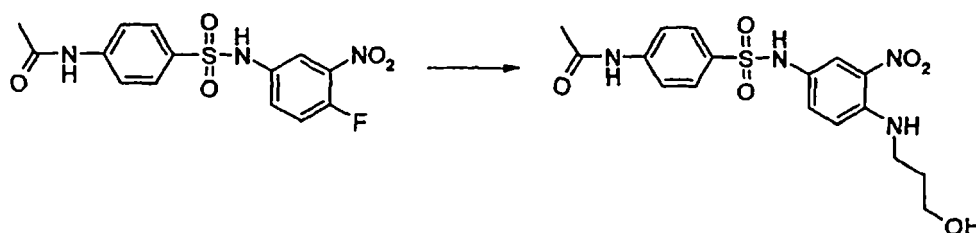


ES 2 310 751 T3

Se disolvió *N*-{5-([4-(acetilamino)fenil]sulfonil)amino}-2-[(3-{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)propil]amino}fenil}-2,2-dimetilpropanamida (2,56 g, 4,44 mmol) (para su preparación, véase el Ejemplo 66, Etapas B a F) en ácido acético (150 ml) y se calentó a 80°C durante una noche. Se concentró el disolvente. El residuo se recuperó en EtOAc y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se purificó en gel de sílice por cromatografía instantánea usando MeOH 1% a 5% en EtOAc como eluyente. Las fracciones que contenían el material deseado se purificaron por HPLC de fase inversa preparativa usando 10-90% de CH₃CN/H₂O como eluyente y después se liofilizaron para dar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 60 mg (2%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,63 (s, 9 H), 2,04 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 2,20-2,31 (m, 2 H), 4,25 (t, J=5,86 Hz, 2 H), 4,59-4,69 (m, 2 H), 7,28 (dd, J=8,88, 2,05 Hz, 1 H), 7,58-7,67 (m, 3 H), 7,67-7,75 (m, 3 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 487,0; Anál. Calc. para C₂₄H₃₀N₄O₅S + 1,30 TFA: C, 50,33; H, 4,97; N, 8,83. Encontrado: C, 50,42; H, 5,10; N, 8,66.

Etapas B

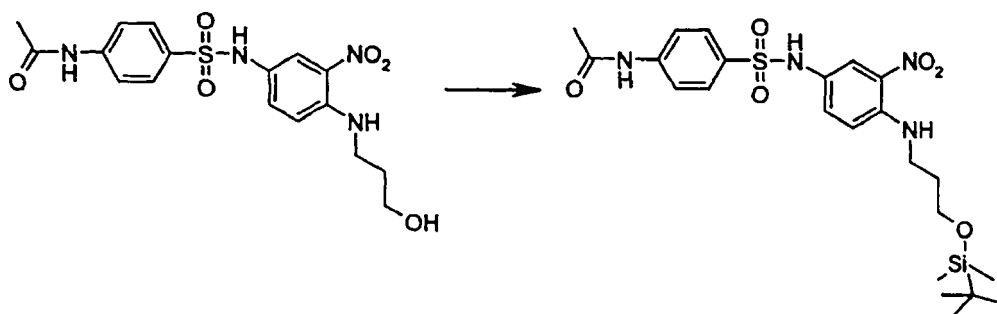
N-{4-[(4-[(3-hidroxipropil)amino]-3-nitrofenil)amino]sulfonil}fenil}acetamida



Se calentaron *N*-(4-{[(4-fluoro-3-nitrofenil)amino]sulfonil}fenil)acetamida (4,00 g, 11,3 mmol) (para su preparación, véase el Ejemplo 66, Etapa B), 3-aminopropanol (4,25 g, 56,6 mmol) y piridina (1,83 ml, 22,6 mmol) en DMSO (50 ml) a 80°C durante una noche. La mezcla de reacción enfriada hasta la temperatura ambiente se vertió en agua (400 ml) a 0°C. La mezcla púrpura oscura se acidificó con HCl concentrado hasta que apareció un color rojo. El compuesto se extrajo con EtOAc (3 X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. Se concentró el disolvente. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, usando EtOAc como eluyente, dando el compuesto del título. Rendimiento: 1,67 g (36%); MS (ESI) (M+H)⁺: 409,4.

Etapas C

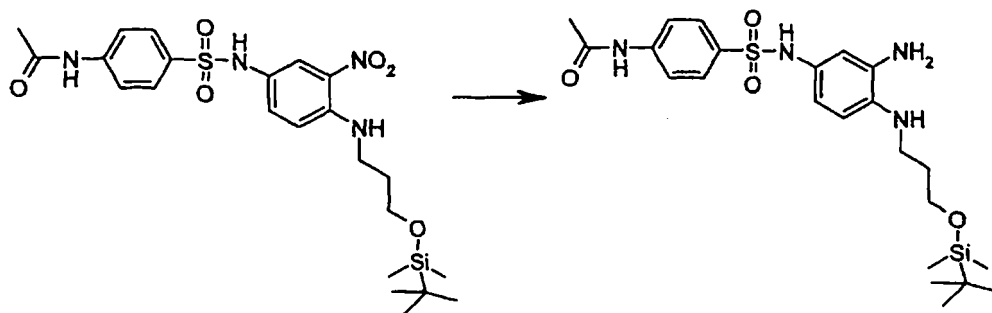
N-{4-[(4-[(3-{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)propil]amino]-3-nitrofenil)amino]sulfonil}fenil}acetamida



Se añadió lentamente una disolución de TBDMSCl (0,74 g, 4,90 mmol) en EtOAc (50 ml) a una disolución de *N*-{4-[(4-[(3-hidroxipropil)amino]-3-nitrofenil)amino]sulfonil}fenil}acetamida (1,67 g, 4,08 mmol) e imidazol (0,36 g, 5,31 mmol) en EtOAc (200 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La reacción se calmó con agua y se lavó con una disolución saturada de NH₄Cl, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se concentró el disolvente. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, usando EtOAc/Hex (3:1) como eluyente, dando el compuesto del título. Rendimiento: 2,06 g (99%); MS (ESI) (M+H)⁺: 523,8.

Etapa E

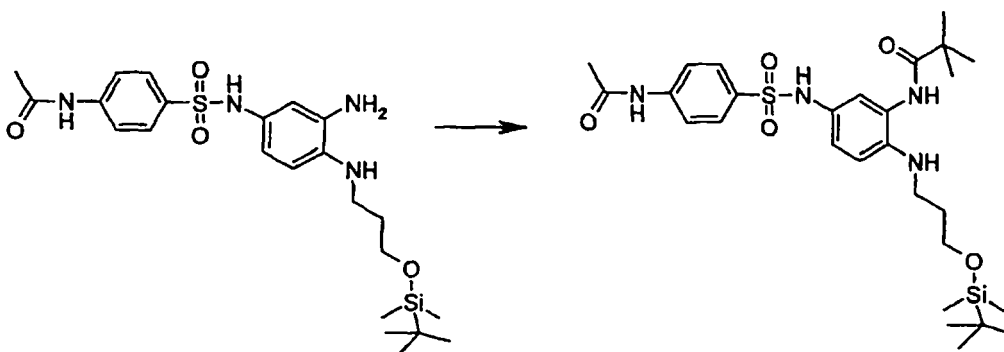
N-{4-[(3-amino-4-[(3-{*tert*-butil(dimetil)silil)oxi}propil)amino]fenil]amino)sulfonyl}fenil}acetamida



Se hidrogenó *N*-{4-[(3-amino-4-[(3-{*tert*-butil(dimetil)silil)oxi}propil)amino]-3-nitrofenil]amino)sulfonyl}fenil}acetamida (2,06 g, 3,94 mmol) en EtOAc (200 ml) catalizado por Pd/C al 10% a 345 kPa (50 psi) de H₂ en un agitador Parr durante una noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de celite. Se concentró el disolvente dando el compuesto del título, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 1,78 g (91%); MS (ESI) (M+H)⁺: 493,6.

Etapa F

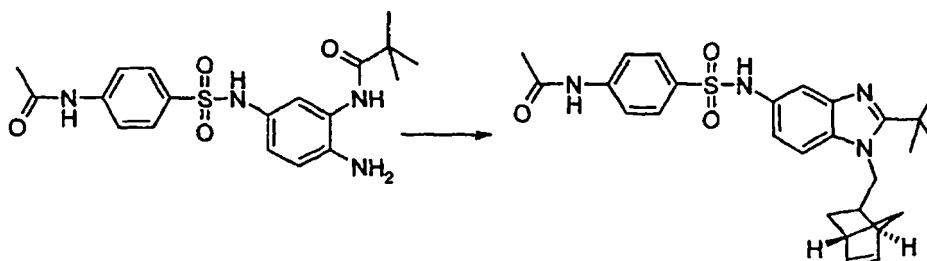
N-{5-[(4-(acetilamino)fenil)sulfonyl]amino}-2-[(3-{*tert*-butil(dimetil)silil)oxi}propil)amino]fenil}-2,2-dimetilpropanamida



Se añadió tBuCOCl (0,44 ml, 3,61 mmol) a una disolución de *N*-{4-[(3-amino-4-[(3-{*tert*-butil(dimetil)silil)oxi}propil)amino]fenil]amino)sulfonyl}fenil}acetamida (1,78 g, 3,61 mmol) y Et₃N en DCM a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 0°C. La reacción se calmó con una disolución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se concentró el disolvente dando el compuesto del título, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 2,06 g (98%); MS (ESI) (M+H)⁺: 577,9.

Ejemplo 68

N-{4-[(1-[(1*S*,4*S*)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ylmetil]-2-*tert*-butil-1*H*-bencimidazol-5-il)amino)sulfonyl}fenil}acetamida

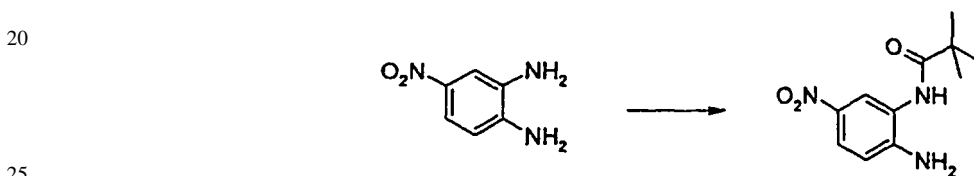


ES 2 310 751 T3

Se mezclaron *N*-[5-({[4-(acetilamino)fenil]sulfonil}amino)-2-aminofenil]-2,2-dimetilpropanamida (200 mg, 0,494 mmol) y (1*S*, 4*S*)-biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carbaldehído (60 mg, 0,494 mmol) en ácido acético (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C y se agitó durante 1 h. Se añadió Na(BH₃)CN (31 mg, 0,494 mmol) a la disolución caliente y se agitó durante una hora extra (50°C). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 días (típicamente durante la noche). Se concentró el disolvente. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando 10-90% de CH₃CN/H₂O como eluyente y después se liofilizó para dar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 30 mg (10%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0,80-0,90 (m, 1 H), 1,26-1,36 (m, 1 H), 1,37-1,45 (m, 1 H), 1,45-1,53 (m, 1 H), 1,63 (d, J=6,83 Hz, 9 H), 1,79-1,90 (m, 1 H), 2,10 (s, 3 H), 2,11-2,20 (m, 1 H), 2,57 (s, 1 H), 2,85 (s, 1 H), 2,93 (s, 1 H), 4,13-4,44 (m, 1 H), 4,45-4,73 (m, 1 H), 5,91-6,15 (m, 1 H), 6,24-6,46 (m, 1 H), 7,26 (td, J=8,98, 2,15 Hz, 1 H), 7,62 (dd, J=4,78, 2,05 Hz, 1 H), 7,63-7,76 (m, 5 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 493,0; Anál. Calc. para C₂₇H₃₂N₄O₃S + 1,70 TFA + 1,00 H₂O + 0,50 MeCN: C, 52,02; H, 5,17; N, 8,69. Encontrado: C, 52,01; H, 5,13; N, 8,66.

Etapa B

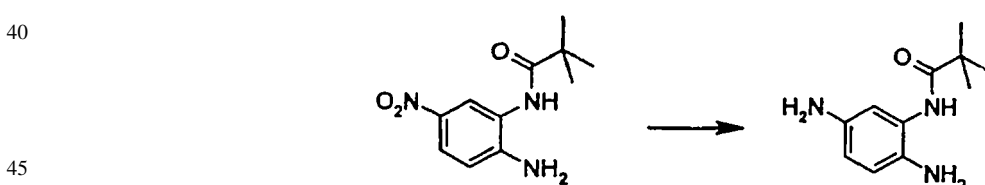
N-(2-amino-5-nitrofenil)-2,2-dimetilpropanamida



Se añadió tBuCOCl (10,9 ml, 88,5 mmol) a una mezcla de 2-amino-4-nitroanilina (13,5 g, 88,5 mmol) y piridina (7,50 ml, 92,9 mmol) en DCM (600 ml) a 0°C. Se dejó calentar lentamente la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se lavó con agua, HCl 0,1 N, salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El volumen de la capa orgánica se redujo a 200 ml. El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de DCM frío. La operación se repitió 3 veces, dando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 9,35 g (44%); MS (ESI) (M+H)⁺: 238,2.

Etapa C

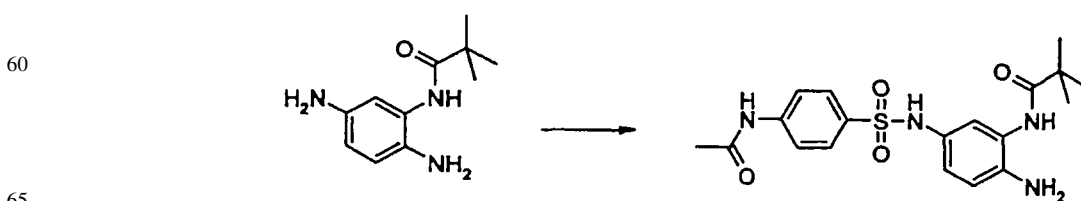
N-(2,5-diaminofenil)-2,2-dimetilpropanamida



Se hidrogenó *N*-(2-amino-5-nitrofenil)-2,2-dimetilpropanamida (9,35 g, 39,4 mmol) en EtOAc (400 ml) catalizado por Pd/C al 10% a 276 kPa (40 psi) de H₂ en un agitador Parr durante una noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de celite. Se concentró el disolvente dando el compuesto del título, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 8,12 g (99%); MS (ESI) (M+H)⁺: 208,2.

Etapa D

N-[5-({[4-(acetilamino)fenil]sulfonil}amino)-2-aminofenil]-2,2-dimetilpropanamida

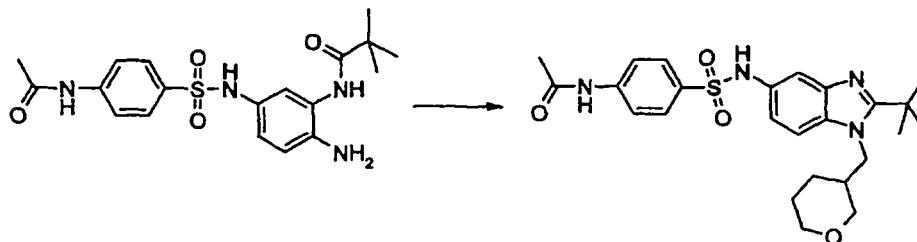


ES 2 310 751 T3

Se añadió en porciones cloruro de 4-(acetilamino)benzenosulfonilo (4,89 g, 20,9 mmol) (a lo largo de 3 h) a una disolución de *N*-(2,5-diaminofenil)-2,2-dimetilpropanamida (4,34 g, 20,9 mmol) y piridina (20 ml) en MeCN (600 ml). Durante la adición, la temperatura de la reacción se mantuvo entre -30 y -40°C. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se concentró el disolvente. El residuo se trituró en Et₂O y se filtró. El sólido resultante se agitó en agua (200 ml), se filtró y se secó al aire dando el compuesto del título, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 6,2 g (73%); MS (ESI) (M+H)⁺: 405,1.

Ejemplo 69

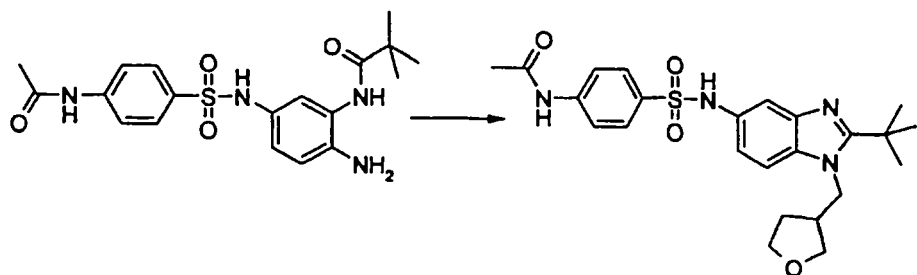
N-[4-({[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-3-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino}sulfonil)fenil]acetamida



Se agitaron juntos *N*-[5-({[4-(acetilamino)fenil]sulfonil}amino)-2-aminofenil]-2,2-dimetilpropanamida (73 mg, 0,18 mmol) y tetrahydro-2*H*-piran-3-carbaldehído (31 mg, 0,27 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h en una mezcla 2:1 de DCE y ácido acético (3 ml). Se añadieron complejo de borano-piridina (45 μ l, 0,36 mmol) y HCl concentrado (5 gotas) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante una noche. Se concentró el disolvente. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando 10-90% de CH₃CN/H₂O como eluyente y después se liofilizó para dar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 25 mg (23%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,26-1,31 (m, 1 H), 1,50-1,61 (m, 1 H), 1,63 (s, 9 H), 1,67-1,77 (m, 2 H), 1,77-1,87 (m, 1 H), 2,10 (s, 3 H), 2,24-2,34 (m, 1 H), 3,39 (dd, J=11,62, 7,71 Hz, 1 H), 3,55-3,62 (m, 1 H), 3,66 (dd, J=11,52, 2,93 Hz, 1 H), 3,71-3,80 (m, 1 H), 4,38 (dd, J=15,04, 6,05 Hz, 1 H), 4,59 (dd, J=15,04, 8,98 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J=8,98, 1,95 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=2,15 Hz, 1 H), 7,63-7,68 (m, 2 H), 7,69-7,74 (m, 2 H), 7,76 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 485,0; Anál. Calc. para C₂₅H₃₂N₄O₄S + 1,50 TFA: C, 51,29; H, 5,15; N, 8,55. Encontrado: C, 51,43; H, 5,22; N, 8,11.

Ejemplo 70

N-[4-({[2-*terc*-butil-1-(tetrahydrofuran-3-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino}sulfonil)fenil]acetamida

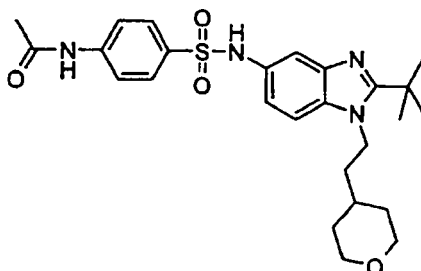


Se agitaron juntos *N*-[5-({[4-(acetilamino)fenil]sulfonil}amino)-2-aminofenil]-2,2-dimetilpropanamida (113 mg, 0,27 mmol), una disolución acuosa al 50% de tetrahydrofuran-3-carbaldehído (60 mg, 0,27 mmol) y HCl concentrado (4 gotas) a temperatura ambiente en una mezcla 1:1 de agua y MeCN (15 ml). Se añadió complejo de borano-piridina (69 μ l, 0,55 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 95°C durante una noche. Se concentró el disolvente. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando 10-90% de CH₃CN/H₂O como eluyente y después se liofilizó para dar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 25 mg (15%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,63 (s, 9 H), 1,74-1,85 (m, 1 H), 2,04-2,16 (m, 4 H), 2,98 (dd, J=7,91, 5,37 Hz, 1 H), 3,60 (d, J=5,47 Hz, 2 H), 3,68-3,78 (m, 1 H), 3,95-4,04 (m, 1 H), 4,53 (d, J=7,81 Hz, 2 H), 7,25 (dd, J=8,98, 2,15 Hz, 1 H), 7,59-7,68 (m, 3 H), 7,68-7,73 (m, 2 H), 7,76 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 471,0; Anál. Calc. para C₂₄H₃₀N₄O₄S + 1,40 TFA + 0,10 H₂O + 0,10 MeCN: C, 50,98; H, 5,05; N, 9,03. Encontrado: C, 51,01; H, 4,79; N, 9,01.

ES 2 310 751 T3

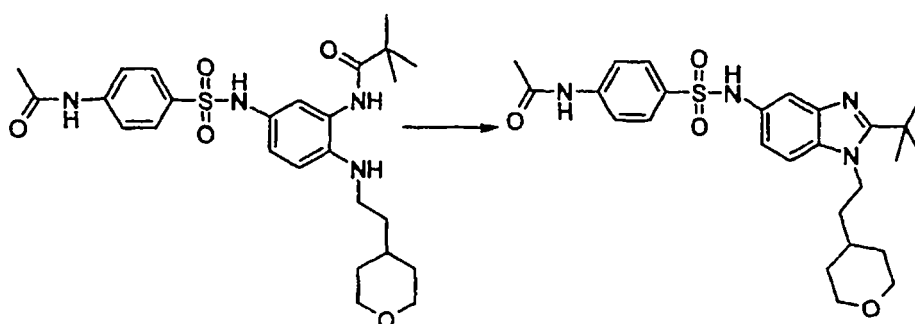
Ejemplo 71

N-{4-[(2-*terc*-butil-1-[2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)etil]-1*H*-bencimidazol-5-il)amino)sulfonyl]fenil}acetamida



Etapas A

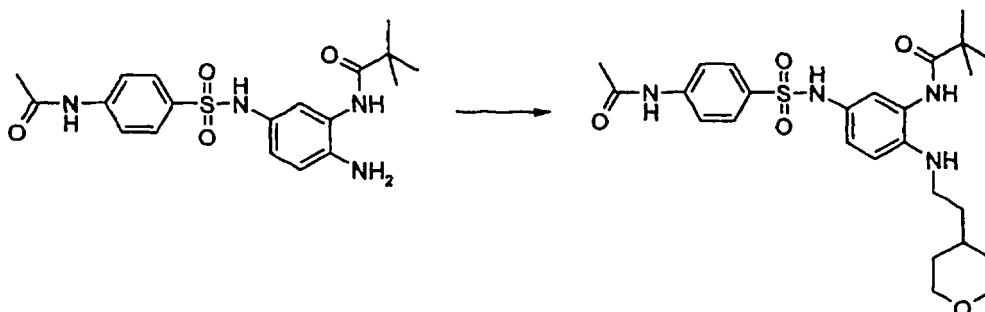
N-{4-[(2-*terc*-butil-1-[2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)etil]-1*H*-bencimidazol-5-il)amino)sulfonyl]fenil}acetamida



Se calentó *N*-(5-([4-(acetilamino)fenil]sulfonyl)amino)-2-([2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)etil]amino)fenil)-2,2-dimetilpropanamida (95 mg, 0,183 mmol) en ácido acético a 100°C (10 ml) durante una noche. Se concentró el disolvente. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando 10-90% de CH₃CN/H₂O como eluyente y después se liofilizó para dar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 50 mg (44%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,32-1,48 (m, 1 H), 1,62 (s, 9 H), 1,75 (d, J=12,89 Hz, 2 H), 1,79-1,89 (m, 2 H), 2,10 (s, 3 H), 3,40-3,51 (m, 4 H), 3,95 (dd, J=11,81, 4,00 Hz, 2 H), 4,52-4,60 (m, 2 H), 7,28 (dd, J=8,98, 2,15 Hz, 1 H), 7,60-7,65 (m, 2 H), 7,65-7,68 (m, 2 H), 7,68-7,74 (m, 2 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 499,0; Anál. Calc. para C₂₆H₃₄N₄O₄S + 1,60 TFA + 0,20 H₂O: C, 51,22; H, 5,30; N, 8,18. Encontrado: C, 51,29; H, 5,26; N, 8,13.

Etapas B

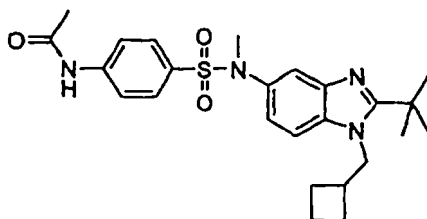
N-(5-([4-(acetilamino)fenil]sulfonyl)amino)-2-([2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)etil]amino)fenil)-2,2-dimetilpropanamida



Se agitaron juntos *N*-(5-([4-(acetilamino)fenil]sulfonyl)amino)-2-aminofenil)-2,2-dimetilpropanamida (90 mg, 0,22 mmol) (para su preparación, véase el Ejemplo 68, etapas B a D) y tetrahydro-2*H*-piran-4-ilacetaldehído (85 mg, 0,66 mmol) en ácido acético (8 ml) a 70°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió Na(BH)₃CN (30 mg, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se concentró el disolvente. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando 10-90% de CH₃CN/H₂O como eluyente y después se liofilizó para dar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 95 mg (69%); MS (ESI) (M+H)⁺: 517,6.

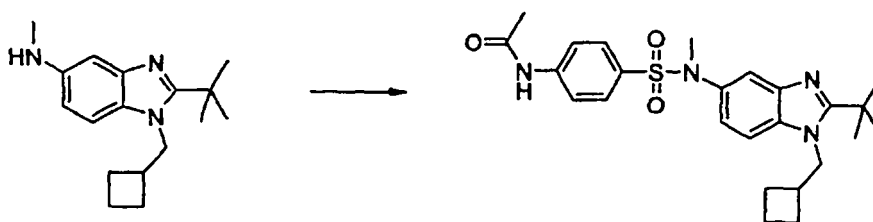
Ejemplo 72

N-(4-[[[2-*terc*-butil-1-(ciclobutilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)acetamida



Etapa A

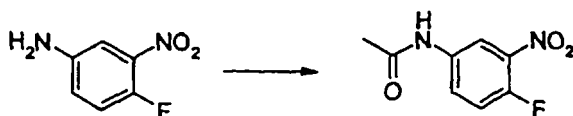
N-(4-[[[2-*terc*-butil-1-(ciclobutilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)acetamida



Se añadió cloruro de 4-(acetilamino)bencenosulfonilo (55 mg, 0,2 mmol) a una disolución de 2-*terc*-butil-1-(ciclobutilmetil)-*N*-metil-1*H*-bencimidazol-5-amina (53 mg, 0,19 mmol) y DMAP (48 mg, 0,39 mmol) en MeCN (5 ml) a 70°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se concentró el disolvente. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando 10-90% de CH₃CN/H₂O como eluyente y después se liofilizó para dar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 82 mg (71%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,65 (s, 9 H), 1,83-1,97 (m, 3 H), 2,04-2,13 (m, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 2,79-2,93 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 4,64 (d, J=6,64 Hz, 2 H), 7,31 (dd, J=9,08, 2,05 Hz, 1 H), 7,41-7,49 (m, 2 H), 7,52 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 7,71 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,80 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 469,0.

Etapa B

N-(4-Fluoro-3-nitrofenil)acetamida



Se añadió lentamente cloruro de acetilo (2,39 ml, 33,6 mmol) a una disolución de 3-nitro-4-fluoroanilina (5,00 g, 32,0 mmol) y Et₃N en DCM (500 ml) a 0°C. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con agua, una disolución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. Se concentró el disolvente dando el compuesto del título, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 5,65 g (87%); MS (ESI) (M+H)⁺: 199,1.

Etapa C

N-(4-fluoro-3-nitrofenil)-*N*-metilacetamida



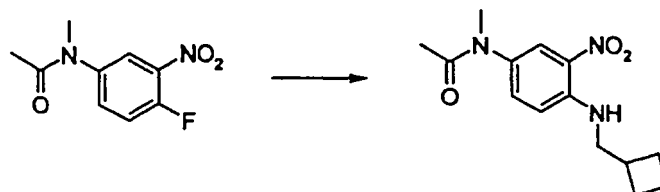
Se añadió una suspensión al 60% de NaH en aceite (1,25 g, 31,3 mmol) a una disolución de *N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamida (5,65 g, 28,0 mmol) en THF (600 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se añadió MeI (2,13 ml, 34,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, se agitó durante una

ES 2 310 751 T3

noche y se calmó a 0°C con una disolución saturada de NH₄Cl. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. Se concentró el disolvente dando el compuesto del título, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 3,10 g (51 %); MS (ESI) (M+H)⁺: 213,1.

Etapa D

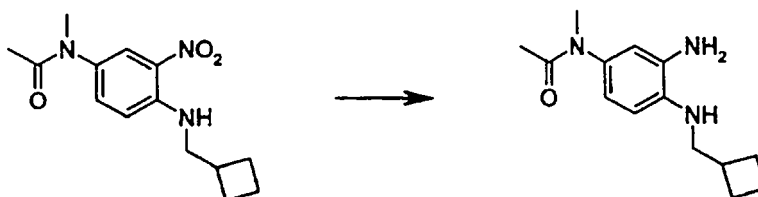
N-{4-[(ciclobutilmetil)amino]-3-nitrofenil}-*N*-metilacetamida



Se añadió una disolución de (ciclobutilmetil)amina en Et₂O (exceso) a una disolución de *N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)-*N*-metilacetamida (1,00 g, 4,71 mmol) y DIPEA (1,00 ml, 5,65 mmol) en DMF (50 ml) a 0°C. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se concentró el disolvente. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, usando EtOAc/Hep (30 a 90%) como eluyente, dando el compuesto del título. Rendimiento: 1,01 g (77%); MS (ESI) (M+H)⁺: 278,3.

Etapa E

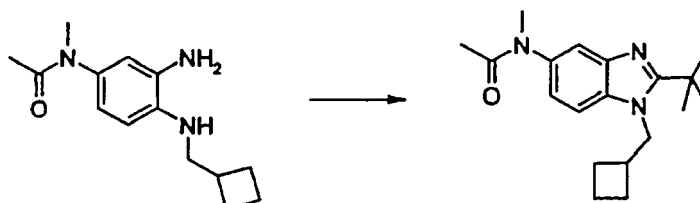
N-{3-amino-4-[(ciclobutilmetil)amino]fenil}-*N*-metilacetamida



Se hidrogenó *N*-{4-[(ciclobutilmetil)amino]-3-nitrofenil}-*N*-metilacetamida (1,01 g, 3,64 mmol) en EtOAc (150 ml) catalizado por Pd/C al 10% a 276 kPa (50 psi) de H₂ en un agitador Parr durante una noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de celite. Se concentró el disolvente dando el compuesto del título, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 833 mg (92%); MS (ESI) (M+H)⁺: 248,3.

Etapa F

N-[2-*tert*-butil-1-(ciclobutilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilacetamida

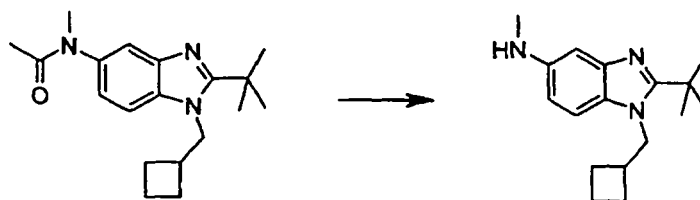


Se añadió tBuCOCl (0,41 ml, 3,36 mmol) a una disolución de *N*-{3-amino-4-[(ciclobutilmetil)amino]fenil}-*N*-metilacetamida (0,83 mg, 3,36 mmol) y Et₃N (0,50 ml, 3,53 mmol) en DCM (125 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se concentró el disolvente y el compuesto en bruto se recuperó en ácido acético (100 ml). Se calentó la disolución a 100°C durante una noche. Se concentró el disolvente. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, usando EtOAc/Hep (30 a 90%) como eluyente, dando el compuesto del título. Rendimiento: 529 mg (50%); MS (ESI) (M+H)⁺: 314,4.

ES 2 310 751 T3

Etapas G

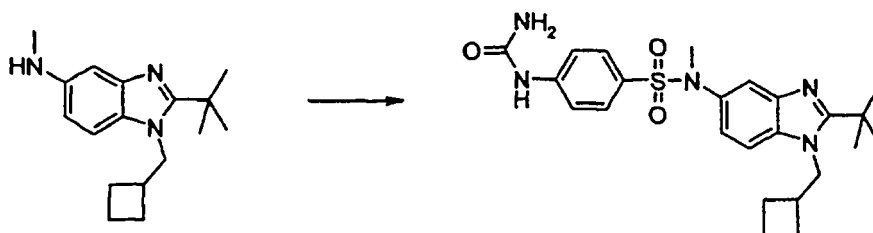
2-terc-butil-1-(ciclobutilmetil)-N-metil-1H-benzimidazol-5-amina



Se calentó *N*-[2-*terc*-butil-1-(ciclobutilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metilacetamida (0,53 g, 1,68 mmol) a 80°C durante una noche en HCl concentrado (10 ml). La mezcla de reacción enfriada hasta la temperatura ambiente se vertió en agua (100 ml). La mezcla resultante se llevó a pH ligeramente básico usando una disolución de NaOH a 0°C. El compuesto se extrajo con EtOAc (3 X) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Se concentró el disolvente dando el compuesto del título, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 343 mg (75%); MS (ESI) (M+H)⁺: 272,4.

Ejemplo 73

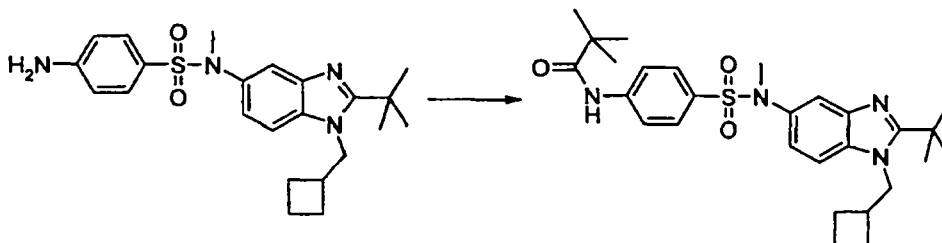
4-[(aminocarbonil)amino]-N-[2-terc-butil-1-(ciclobutilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-N-metilbencenosulfonamida



Siguiendo el procedimiento para la Etapa A en el Ejemplo 72, usando cloruro de 4-[(aminocarbonil)amino]bencenosulfonilo (57 mg, 0,24 mmol) y *2-terc*-butil-1-(ciclobutilmetil)-*N*-metil-1*H*-benzimidazol-5-amina (55 mg, 0,20 mmol), se obtuvo el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 60 mg (50%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,65 (s, 9 H), 1,81-1,99 (m, 3 H), 2,04-2,15 (m, 3 H), 2,80-2,92 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 4,64 (d, J=6,44 Hz, 2 H), 7,33 (dd, J=9,08, 2,05 Hz, 1 H), 7,36-7,42 (m, 2 H), 7,50 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 7,51-7,56 (m, 2 H), 7,81 (d, J=9,18 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 470,0.

Ejemplo 74

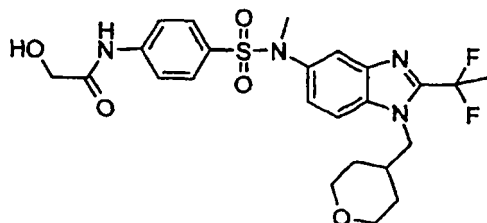
N-(4-[[[2-terc-butil-1-(ciclobutilmetil)-1H-benzimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)-2,2-dimetilpropanamida



Se añadió cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (31 mg, 0,25 mol) a una disolución de 4-amino-*N*-[2-*terc*-butil-1-(ciclobutilmetil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-*N*-metilbencenosulfonamida (100 mg, 0,23 mmol) y Et₃N (40 µl, 0,28 mmol) en DCM (15 ml) a 0°C. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se concentró el disolvente. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando 10-90% de CH₃CN/H₂O como eluyente y después se liofilizó para dar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 95 mg (64%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,29 (s, 9 H), 1,65 (s, 9 H), 1,80-1,98 (m, 2 H), 2,04-2,15 (m, 4 H), 2,80-2,93 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 4,64 (d, J=6,44 Hz, 2 H), 7,31 (dd, J=8,98, 2,15 Hz, 1 H), 7,41-7,48 (m, 2 H), 7,51 (d, J=1,56 Hz, 1 H), 7,73-7,79 (m, 2 H), 7,81 (d, J=8,98 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 511,0.

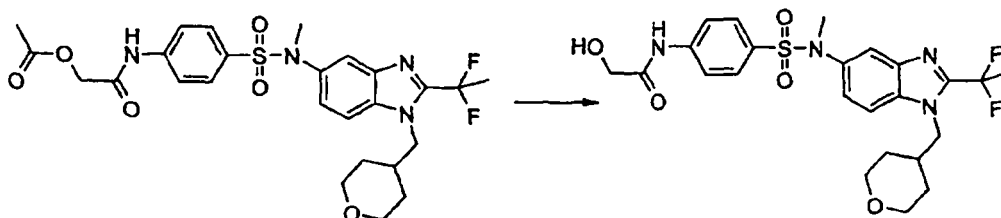
Ejemplo 75

N-(4-[[[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)-2-hidroxiacetamida



Etapa A

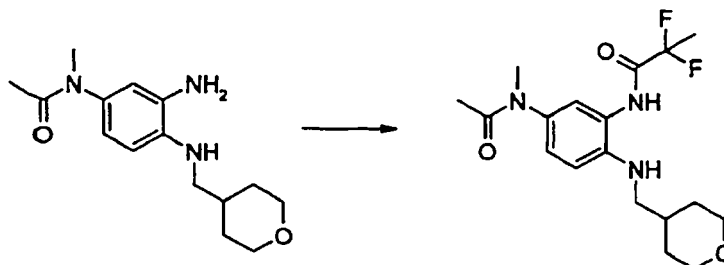
N-(4-[[[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)-2-hidroxiacetamida



Se añadió NaOH 4N (10 gotas) a una disolución de acetato de 2-[(4-[[[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)amino]-2-oxoetilo (74 mg, 0,13 mmol) en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se vertió en agua (100 ml). Se acidificó la mezcla con HCl concentrado y el compuesto se extrajo con EtOAc (3 X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Se concentró el disolvente. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando 10-90% de CH₃CN/H₂O como eluyente y después se liofilizó para dar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 48 mg (57%); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,44-1,58 (m, 4 H), 2,25 (t, J=19,23 Hz, 4 H), 3,21 (s, 3 H), 3,29-3,44 (m, 2 H), 4,01 (d, J=11,33 Hz, 2 H), 4,24 (s, 2 H), 4,28 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,36-7,52 (m, 4 H), 7,66 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 8,75 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 523,0; Anál. Calc. para C₂₄H₂₈F₂N₄O₅S + 0,90 TFA + 0,40 H₂O + 0,10 MeCN: C, 49,06; H, 4,75; N, 9,02. Encontrado: C, 49,07; H, 4,76; N, 9,04.

Etapa B

N-[5-[acetil(metil)amino]-2-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]-2,2-difluoropropanamida

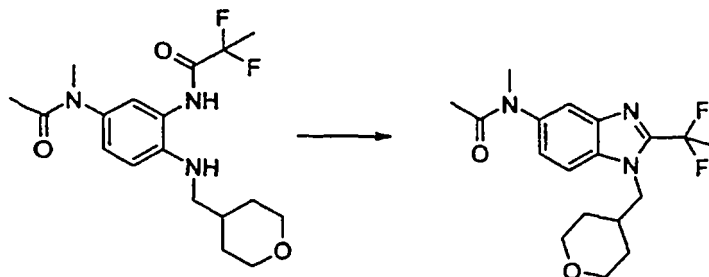


Se añadieron HATU (1,44 g, 3,78 mmol) y *N*-[3-amino-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]-*N*-metilacetamida (1,00 g, 3,60 mmol) (para su preparación, véase el Ejemplo 39, etapas B a E) a una disolución de ácido 2,2-difluoropropanoico (0,40 g, 3,60 mmol) y DIPEA (0,75 ml, 4,32 mmol) en DMF (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Se concentró el disolvente y el producto en bruto se recuperó en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, una disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Se concentró el disolvente dando el compuesto del título, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 1,00 g (75%); MS (ESI) (M+H)⁺: 370,2.

ES 2 310 751 T3

Etapa C

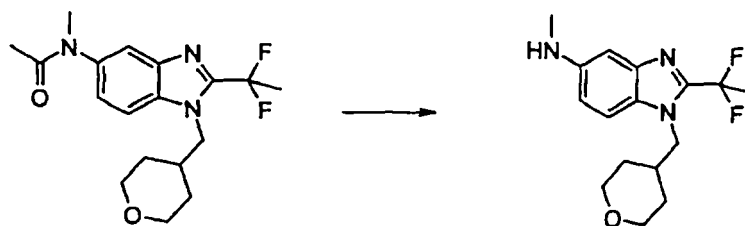
N-[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilacetamida



Se calentó *N*-{5-[acetil(metil)amino]-2-[(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-2,2-difluoropropanamida (1,00 g, 2,70 mmol) a 90°C durante una noche en ácido acético (20 ml). Se concentró el disolvente. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, usando MeOH 3,5% y acetona 8% en DCM como eluyente, dando el compuesto del título. Rendimiento: 0,48 g (50%); MS (ESI) (M+H)⁺: 352,0.

Etapa D

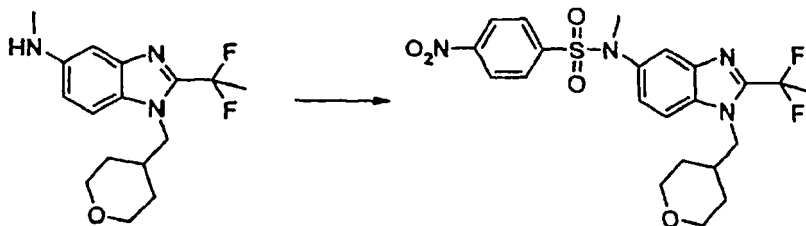
2-(1,1-difluoroetil)-*N*-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-amina



Se calentó *N*-[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilacetamida (0,48 g, 1,37 mmol) a 80°C durante una noche en HCl concentrado (80 ml). La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se llevó a pH ligeramente básico usando una disolución de NaOH. El compuesto se extrajo con EtOAc (3 X) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Se concentró el disolvente dando el compuesto del título, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 0,42 g (98%); MS (ESI) (M+H)⁺: 310,2.

Etapa E

N-[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metil-4-nitrobenzenosulfonamida



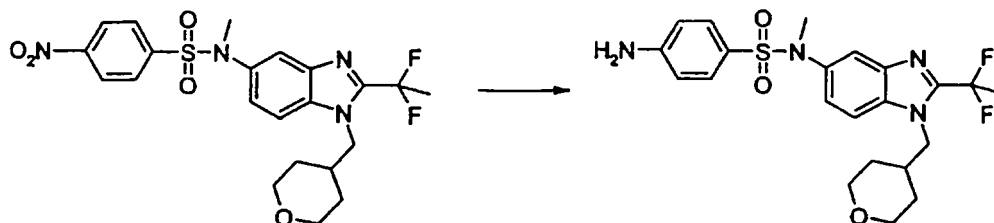
Se añadió cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo (0,28 g, 1,27 mmol) a una disolución de 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-amina (0,26 g, 0,84 mmol) y DMAP (0,21 g, 1,69 mmol) en

ES 2 310 751 T3

DCE (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 1 h. Se concentró el disolvente. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando 10-90% de CH₃CN/H₂O como eluyente y después se liofilizó para dar el compuesto del título. Rendimiento: 415 mg (99%); MS (ESI) (M+H)⁺: 495,3.

Etapa F

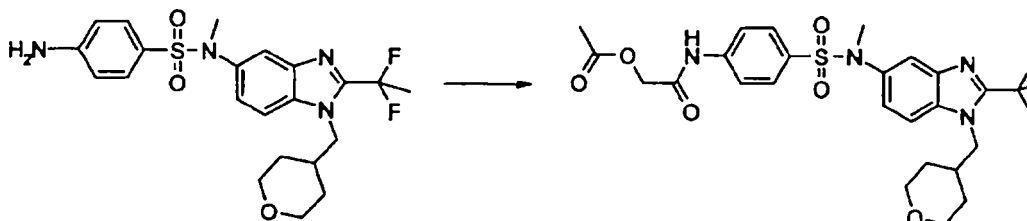
4-amino-N-[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-metilbencenosulfonamida



Se hidrogenó N-[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-metil-4-nitrobenzenosulfonamida (415 mg, 0,84 mmol) en EtOAc (100 ml) catalizado por Pd/C al 10% a 276 kPa (40 psi) de H₂ en un agitador Parr durante una noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de celite. Se concentró el disolvente dando el compuesto del título, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 386 g (99%); MS (ESI) (M+H)⁺: 465,5.

Etapa G

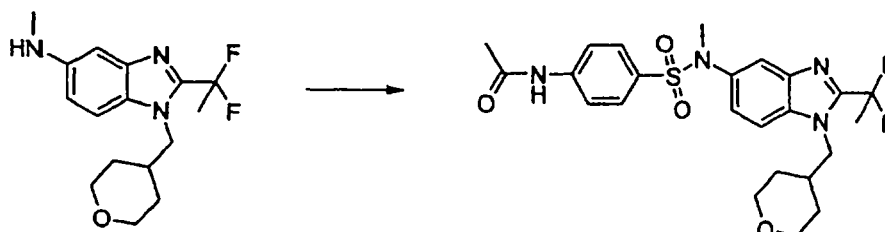
Acetato de 2-[4-[[[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonyl]fenil]amino]-2-oxoetil



Se añadió acetato de 2-cloro-2-oxoetil (36 mg, 0,26 mmol) a una disolución de 4-amino-N-[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]-N-metilbencenosulfonamida (100 mg, 0,21 mmol) y Et₃N (44 µl, 0,32 mmol) en DCM (20 ml) a 0°C. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Se concentró el disolvente. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando 10-90% de CH₃CN/H₂O como eluyente y después se liofilizó para dar el compuesto del título. Rendimiento: 74 mg (62%); MS (ESI) (M+H)⁺: 565,6.

Ejemplo 76

N-(4-[[[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonyl]fenil)acetamida

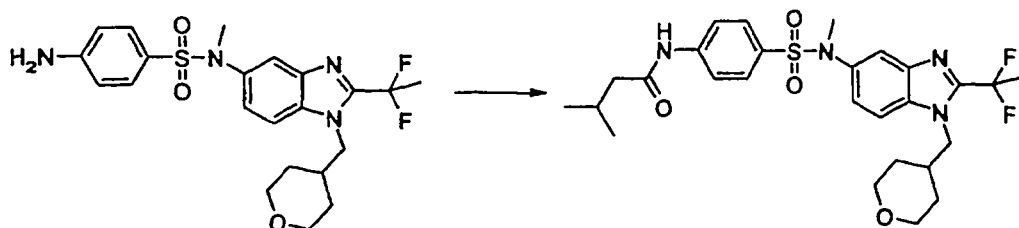


ES 2 310 751 T3

Se añadió cloruro de 4-(acetilamino)bencenosulfonilo (45 mg, 0,19 mmol) a una disolución de 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-amina (50 mg, 0,16 mmol) y DMAP (39 mg, 0,32 mmol) en MeCN (5 ml) a 70°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se concentró el disolvente. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando 10-90% de CH₃CN/H₂O como eluyente y después se liofilizó para dar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 87 mg (86%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,39-1,55 (m, 5 H), 2,14 (s, 3 H), 2,21 (t, J=19,33 Hz, 3 H), 3,24 (s, 3 H), 3,32-3,38 (m, 2 H), 3,88-3,97 (m, 2 H), 4,34 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 7,23 (dd, J=8,88, 2,05 Hz, 1 H), 7,35 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 7,43-7,48 (m, 2 H), 7,64 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 7,67-7,73 (m, 2 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 507,0; Anál. Calc. para C₂₄H₂₈F₂N₄O₄S + 1,20 TFA + 0,20 H₂O + 0,10 MeCN: C, 49,07; H, 4,63; N, 8,82. Encontrado: C, 49,04; H, 4,59; N, 8,84.

Ejemplo 77

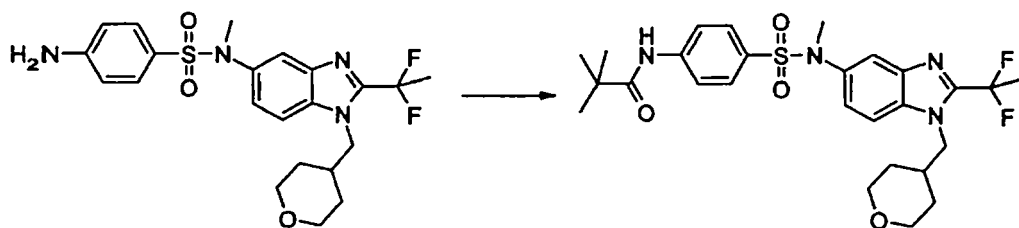
N-(4-[[[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)-3-metilbutanamida



Se añadió cloruro de 3-metilbutanoilo (15 mg, 0,12 mmol) a una disolución de 4-amino-*N*-[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbencenosulfonamida (50 mg, 0,10 mmol) y Et₃N (22 µl, 0,16 mmol) en DCM (10 ml) a 0°C. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se concentró el disolvente. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando 10-90% de CH₃CN/H₂O como eluyente y después se liofilizó para dar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 25 mg (35%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,03 (d, J=6,44 Hz, 6 H), 1,43-1,56 (m, 4 H), 2,16-2,35 (m, 6 H), 3,13 (s, 1 H), 3,21 (s, 3 H), 3,29-3,41 (m, 2 H), 3,94-4,05 (m, 2 H), 4,27 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 7,37-7,43 (m, 2 H), 7,45-7,53 (m, 3 H), 7,63 (d, J=8,79 Hz, 2 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 549,0; Anál. Calc. para C₂₇H₃₄F₂N₄O₄S + 1,40 TFA + 0,30 MeCN: C, 50,67; H, 5,08; N, 8,36. Encontrado: C, 50,68; H, 5,07; N, 8,32.

Ejemplo 78

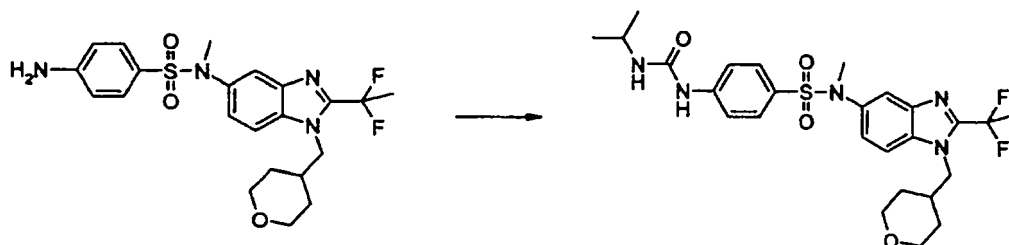
N-(4-[[[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil]fenil)-2,2-dimetilpropanamida



Se añadió cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (15 mg, 0,12 mmol) a una disolución de 4-amino-*N*-[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbencenosulfonamida (50 mg, 0,10 mmol) y Et₃N (22 µl, 0,16 mmol) en DCM (10 ml) a 0°C. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se concentró el disolvente. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando 10-90% de CH₃CN/H₂O como eluyente y después se liofilizó para dar el compuesto del título. Rendimiento: 31 mg (43%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,34 (s, 9 H), 1,46-1,56 (m, 3 H), 1,69 (s, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,26 (t, J=19,23 Hz, 3 H), 3,29-3,40 (m, 2 H), 3,98 (dt, J=11,23, 2,98 Hz, 2 H), 4,26 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 5,30 (s, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,32-7,42 (m, 2 H), 7,47-7,53 (m, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,62-7,69 (m, 2 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 549,0; Anál. Calc. para C₂₇H₃₄F₂N₄O₄S: C, 59,11; H, 6,25; N, 10,21. Encontrado: C, 59,54; H, 6,16; N, 10,05.

Ejemplo 79

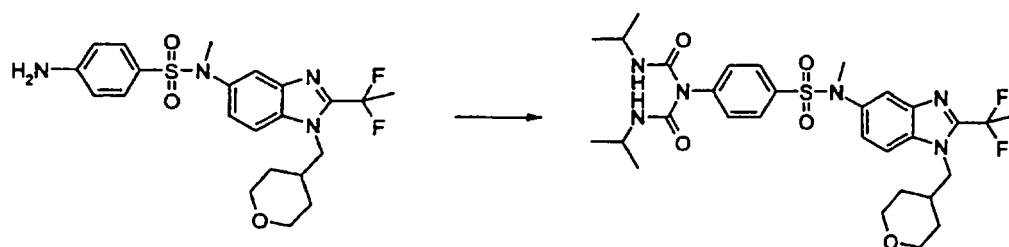
N-[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]-4-[[isopropilamino)carbonil]amino]-*N*-metilbencenosulfonamida



Se añadió 2-isocianatopropano (exceso) a una disolución de 4-amino-*N*-[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-*N*-metilbencenosulfonamida (50 mg, 0,10 mmol) en DCE (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante una noche. Se concentró el disolvente. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando 10-90% de CH₃CN/H₂O como eluyente y después se liofilizó para dar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 12 mg (16%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,20 (d, J=6,44 Hz, 6 H), 1,23 (d, J=6,64 Hz, 1 H), 1,44-1,57 (m, 4 H), 1,80 (s, 1 H), 2,26 (t, J=19,14 Hz, 3 H), 3,19 (s, 3 H), 3,28-3,41 (m, 2 H), 3,91-4,05 (m, 3 H), 4,27 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 7,31-7,48 (m, 6 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 550,0.

Ejemplo 80

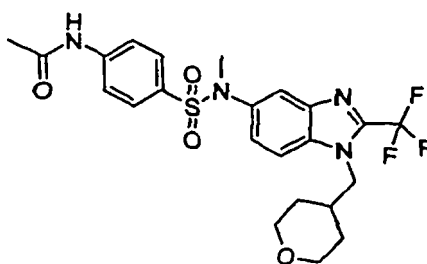
4-{Bis[(isopropilamino)carbonil]amino}-*N*-[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]-*N*-metilbencenosulfonamida



El compuesto del título se obtuvo como subproducto en el Ejemplo 79. El material se purificó por HPLC de fase inversa preparativa usando 10-90% de CH₃CN/H₂O como eluyente y después se liofilizó para dar la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 18 mg (22%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,15 (d, J=6,64 Hz, 12 H), 1,44-1,55 (m, 4 H), 1,82 (s, 2 H), 2,27 (t, J=19,23 Hz, 3 H), 3,28 (s, 3 H), 3,29-3,39 (m, 2 H), 3,88-4,03 (m, 3 H), 4,25 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 7,24 (dd, J=8,79, 1,95 Hz, 1 H), 7,39 (d, J=8,59 Hz, 2 H), 7,53 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,73 (d, J=8,59 Hz, 2 H); MS (ESI) (M+H)⁺: 635,0.

Ejemplo 81

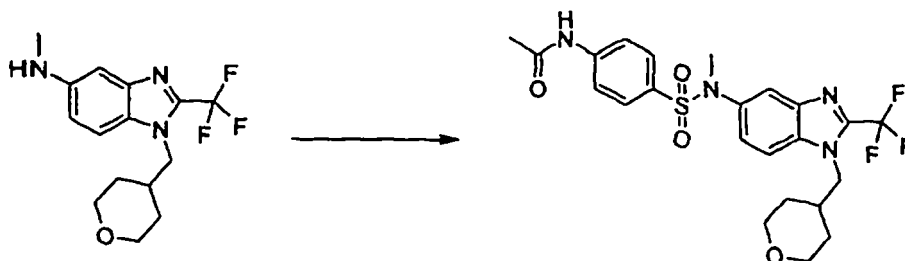
N-[4-({metil[1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-5-il]amino}sulfonyl)fenil]acetamida



ES 2 310 751 T3

Etapa A

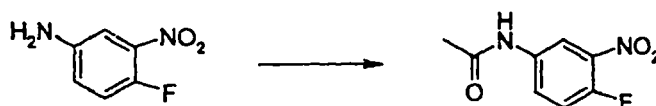
N-[4-({metil[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-5-il]amino}sulfonil)fenil]acetamida



Se agitaron hidrocloreto de *N*-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-5-amina (76,1 mg, 0,2 mmol) (para su preparación, véanse las siguientes etapas B, C, D, E, F y G), DMAP (97,7 mg, 0,8 mmol) y cloruro de 4-(acetilamino)bencenosulfonilo (93,5 mg, 0,4 mmol) en MeCN (5 ml) durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calmó con H₂O (6 ml). Tras la evaporación, el producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 20-70% de CH₃CN/H₂O y después se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 49,1 mg (48%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 1,39-1,56 (m, 4 H), 2,14 (s, 3 H), 2,19-2,32 (m, 1 H), 3,24 (s, 3 H), 3,31-3,39 (m, 2 H), 3,85-4,01 (m, 2 H), 4,32 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 7,32 (dd, J=8,88, 2,05 Hz, 1 H), 7,40 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 7,43-7,49 (m, 2 H), 7,67-7,75 (m, 3 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 511,0. Anál. Calc. para C₂₃H₂₅F₃N₄O₄S + 0,4 TFA + 0,2 H₂O (559,75): C, 51,07, H, 4,65, N, 10,01; Encontrado: C, 51,16; H, 4,74; N, 9,65.

Etapa B

N-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamida



Se añadió en porciones 4-fluoro-3-nitroanilina (45,0 g, 0,288 mol) a anhídrido acético (150 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se recogió el sólido blanco y se secó a vacío para dar el compuesto del título (42,0 g, 70%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2,23 (s, 3 H), 7,26 (m, 1 H), 7,50 (s ancho, 1 H), 7,87 (m, 1 H), 8,23 (dd, J=6,44, 2,73 Hz, 1 H).

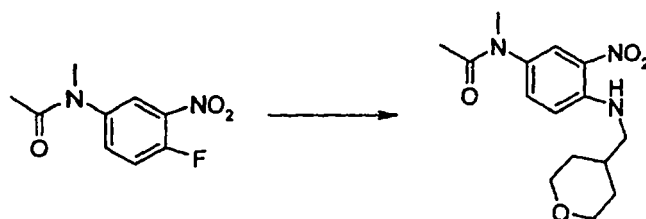
Etapa C

N-(4-fluoro-3-nitrofenil)-N-metilacetamida



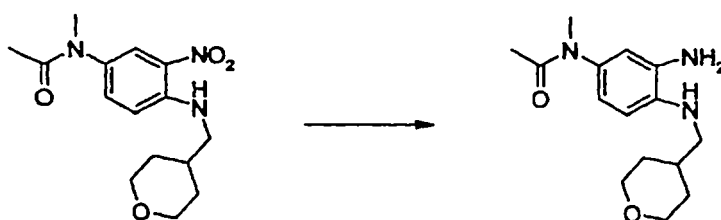
Se añadió en porciones hidruro de sodio (2,40 g, 60 mmol) a una disolución de *N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamida (7,93 g, 40 mmol) en THF (120 ml) a 0°C. Después de agitar durante 20 min, se añadió yodometano (17,0 g, 120 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se calmó con NaHCO₃ saturado (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (2 x 30 ml). Después de la filtración y concentración, se obtuvieron 8,73 g (100%) del compuesto del título como un sólido marrón. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,92 (s, 3 H), 3,30 (s, 3 H), 7,38 (s, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H).

Etapa D

N-metil-*N*-[3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil]acetamida

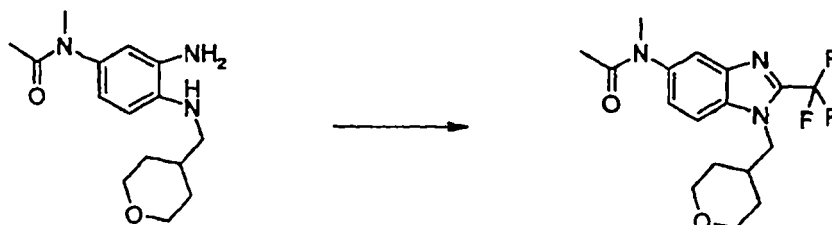
Se añadió 4-aminometilpirano (2,50 g, 21,7 mmol) a una mezcla de *N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)-*N*-metilacetamida (4,61 g, 21,27 mmol) y carbonato de sodio (5,10 g, 47,7 mmol) en EtOH (120 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó durante 3 días a 60°C. Tras la evaporación del etanol, el residuo se disolvió en EtOAc (400 ml), se lavó con H₂O (3 x 50 ml), NaCl saturado (3 x 50 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y concentración, se obtuvieron 6,62 g (100%) del compuesto del título como un sólido naranja-rojo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,38-1,52 (m, 2 H), 1,72-1,81 (m, 2 H), 1,90 (s, 3 H), 1,93-2,02 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 3,23-3,27 (m, 2 H), 3,36-3,49 (m, 2 H), 4,01-4,07 (m, 2 H), 6,91 (d, *J*=9,18 Hz, 1 H), 7,29 (dd, *J*=9,08, 2,64 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J*=2,34 Hz, 1 H), 8,22 (t, *J*=5,37 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 309,12.

Etapa E

N-[3-amino-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil]-*N*-metilacetamida

Se hidrogenó *N*-metil-*N*-[3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil]acetamida (5,39 g, 16,7 mmol) en acetato de etilo (200 ml) catalizado por Pd/C al 10% (0,2 g) a 207-276 kPa (30-40 psi) de H₂ en un agitador Parr durante 18 h a temperatura ambiente. Después de una filtración a través de celite y concentración, se obtuvieron 6,0 g (100%) de un sólido púrpura como sal de HCl, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,32-1,46 (m, 2 H), 1,78-1,84 (m, 2 H), 1,85 (s, 3 H), 1,91-2,06 (m, 1 H), 3,16 (d, *J*=6,83 Hz, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 3,39-3,51 (m, 2 H), 3,94-4,03 (m, 2 H), 7,01 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J*=2,15 Hz, 1 H), 7,17 (dd, *J*=8,49, 4,39 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 278,7.

Etapa F

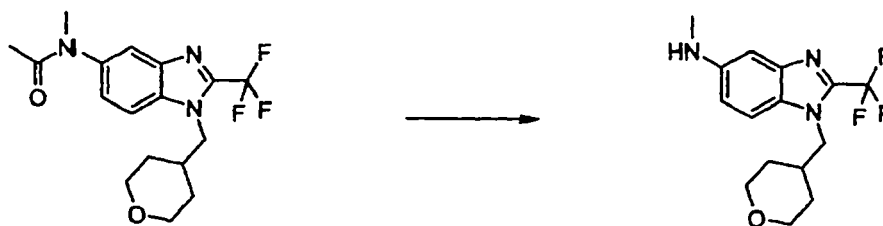
N-metil-*N*-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-il]acetamida

Una disolución de hidrocloreuro de *N*-[3-amino-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil]-*N*-metilacetamida (395,1 mg, 1,42 mmol) en ácido trifluoroacético (10 ml) se calentó a reflujo durante 20 h. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) (M+H)⁺: 356,02.

ES 2 310 751 T3

Etapas G

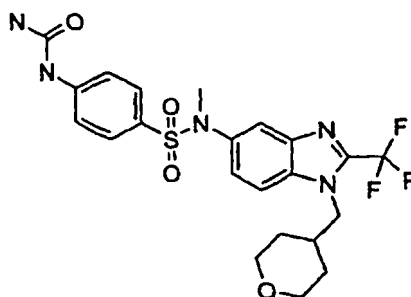
N-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-amina



La *N*-metil-*N*-[1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-il]acetamida en bruto (~500 mg, 1,42 mmol) se disolvió en 10 ml de EtOH-2*N* HCl (3:2), y después se calentó a 120°C en un instrumento de microondas SmithSynthesizer de Personal Chemistry durante 4 h. Después de una concentración y secado a vacío, se obtuvieron 539 mg (100%) de un sólido blanco grisáceo como producto del título, que se usó directamente para la Etapa A. MS (ESI) (M+H)⁺ = 314,20.

Ejemplo 82

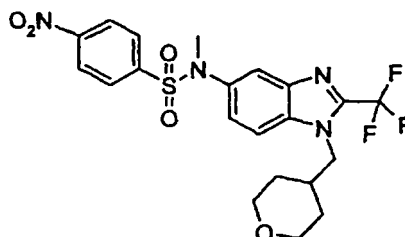
4-[(aminocarbonil)amino]-*N*-metil-*N*-[1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-il]bencenosulfonamida



Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 81, usando hidrocloreuro de *N*-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-amina (76,1 mg, 0,2 mmol) (para su preparación, véanse las etapas B, C, D, E, F y G en el Ejemplo 81), DMAP (97,7 mg, 0,8 mmol) y cloruro de 4-[(aminocarbonil)amino]bencenosulfonilo (94,0 mg, 0,4 mmol) en MeCN (6 ml), el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa usando 20-50% de CH₃CN/H₂O y después se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 42,9 mg (42%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,40-1,52 (m, 4 H), 2,15-2,34 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 3,31-3,40 (m, 2 H), 3,87-3,98 (m, 2 H), 4,32 (d, J=7,81 Hz, 2 H), 7,32 (dd, J=8,88, 2,05 Hz, 1 H), 7,37-7,43 (m, 3 H), 7,48-7,56 (m, 2 H), 7,72 (d, J=8,79 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 512,0. Anál. Calc. para C₂₂H₂₄F₃N₅O₄S + 0,3 TFA (545,73): C, 49,74, H, 4,49, N, 12,83; Encontrado: C, 49,84; H, 4,55; N, 12,78.

Ejemplo 83

N-metil-4-nitro-*N*-[1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-il]bencenosulfonamida



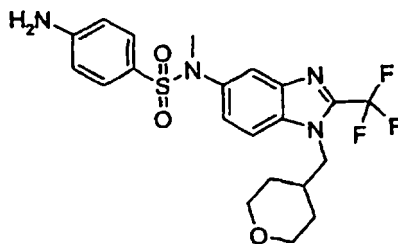
Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 81, usando hidrocloreuro de *N*-metil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-amina (387,0 mg, 1,0 mmol) (para su preparación, véanse las etapas B, C, D, E,

ES 2 310 751 T3

F y G en el Ejemplo 81), DMAP (488,7 mg, 4,0 mmol) y cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo (443,2 mg, 2,0 mmol) en MeCN (10 ml), el producto en bruto se purificó por MPLC usando Hex/EtOAc (1:1) en gel de sílice para dar 295,0 mg (59%) de un sólido amarillo como compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,39-1,54 (m, 4 H), 2,14-2,34 (m, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 3,33-3,40 (m, 2 H), 3,86-4,01 (m, 2 H), 4,32 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 7,31 (dd, J=8,88, 2,05 Hz, 1 H), 7,45 (d, J=2,15 Hz, 1 H), 7,74 (d, J=8,98 Hz, 1 H), 7,76-7,82 (m, 2 H), 8,27-8,42 (m, 2 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 499,0. Anál. Calc. para C₂₁H₂₁F₃N₄O₅S + 0,50 TFA + 0,20 H₂O (559,10): C, 47,26; H, 3,95; N, 10,02%. Encontrado: C, 47,24; H, 3,80; N, 10,20.

10 Ejemplo 84

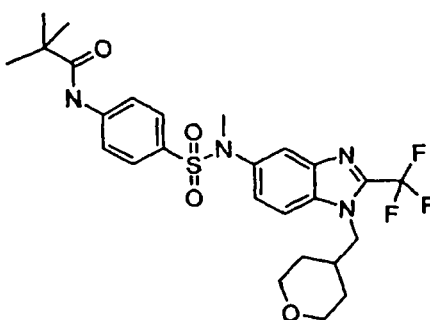
4-amino-N-metil-N-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-5-il]benzenosulfonamida



Se hidrogenó *N*-metil-4-nitro-*N*-[1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-il]benzenosulfonamida (235,6 mg, 0,47 mmol) (para su preparación, véase el Ejemplo 83) en acetato de etilo (20 ml) catalizado por Pd/C al 10% (90 mg) a 207-276 kPa (30-40 psi) de H₂ en un agitador Parr durante 5 h a temperatura ambiente. Después de una filtración a través de celite y concentración, se obtuvieron 229,8 mg (100%) de un sólido blanco. Las pequeñas cantidades del producto en bruto se purificaron por HPLC de fase inversa usando 20-70% de CH₃CN/H₂O y después se liofilizaron proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,38-1,55 (m, 4 H), 2,15-2,35 (m, 1 H), 3,18 (s, 3 H), 3,33-3,40 (m, 2 H), 3,82-4,02 (m, 2 H), 4,32 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 6,58-6,69 (m, 2 H), 7,15-7,23 (m, 2 H), 7,35 (dd, J=8,98, 1,95 Hz, 1 H), 7,40 (d, J=1,56 Hz, 1 H), 7,71 (d, J=8,79 Hz, 1 H), MS (ESI) (M+H)⁺ = 469,0. Anál. Calc. para C₂₁H₂₃F₃N₄O₃S + 0,40 TFA (514,11): C, 50,93; H, 4,59; N, 10,90%. Encontrado: C, 51,00; H, 4,72; N, 10,54.

Ejemplo 85

2,2-dimetil-N-[4-({metil[1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-5-il]amino}sulfonyl)fenil]propanamida

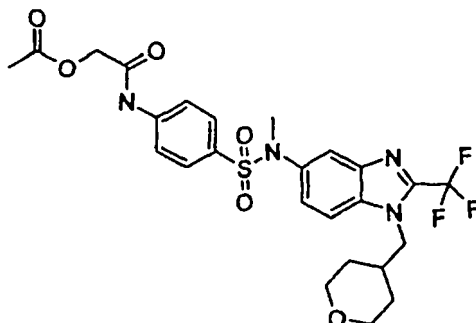


Se agitaron 4-amino-*N*-metil-*N*-[1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-il]benzenosulfonamida (50,3 mg, 0,107 mmol) (para su preparación, véase el Ejemplo 84), DMAP (59,0 mg, 0,483 mmol) y cloruro de trimetilacetilo (14,7 mg, 0,122 mmol) en MeCN (5 ml) durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml) y NaCl saturado (10 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. Tras la evaporación, el residuo se purificó por MPLC usando Hex/EtOAc (1:1) en gel de sílice para dar 30,5 mg (52%) de un sólido blanco como compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,29 (s, 9 H), 1,39-1,58 (m, 4 H), 2,15-2,37 (m, 1 H), 3,24 (s, 3 H), 3,31-3,40 (m, 2 H), 3,87-3,99 (m, 2 H), 4,32 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 7,32 (dd, J=8,88, 2,05 Hz, 1 H), 7,40 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 7,42-7,49 (m, 2 H), 7,72 (d, J=8,98 Hz, 1 H), 7,74-7,79 (m, 2 H), 9,35 (s, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 553,0. Anál. Calc. para C₂₆H₃₁F₃N₄O₄S + 0,1 TFA + 0,50 H₂O (573,03): C, 54,92; H, 5,65; N, 9,78%. Encontrado: C, 54,77; H, 5,54; N, 10,09.

ES 2 310 751 T3

Ejemplo 86

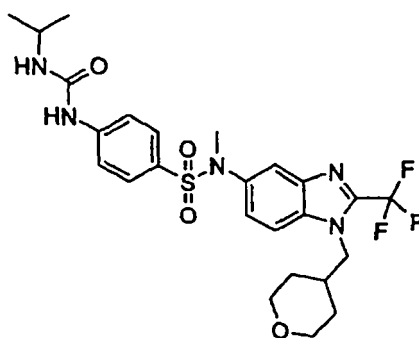
Acetato de 2-[[4-({metil[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-5-il]amino}sulfonyl)fenil]amino]-2-oxoetilo



Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 85, usando 4-amino-N-metil-N-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-5-il]bencenosulfonamida (113,0 mg, 0,241 mmol) (para su preparación, véase el Ejemplo 84), DMAP (109,0 mg, 0,892 mmol) y acetato de 2-cloro-2-oxoetilo (38,1 mg, 0,279 mmol) en MeCN (10 ml), el producto en bruto se purificó por MPLC usando Hex/EtOAc (1:1) en gel de sílice para dar 90,0 mg (66%) de un sólido blanco como compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,41-1,54 (m, 4 H), 2,16 (s, 3 H), 2,20-2,33 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,31-3,40 (m, 2 H), 3,87-3,98 (m, 2 H), 4,32 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 4,69 (s, 2 H), 7,32 (dd, J=8,88, 2,45 Hz, 1 H), 7,41 (d, J=1,56 Hz, 1 H), 7,44-7,50 (m, 2 H), 7,69-7,76 (m, 3 H), 10,24 (s, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 569,1. Anál. Calc. para C₂₅H₂₇F₃N₄O₆S + 0,1 TFA + 0,40 H₂O (587,18): C, 51,55; H, 4,79; N, 9,54%. Encontrado: C, 51,60; H, 4,74; N, 9,56.

Ejemplo 87

4-[[{(isopropilamino) carbonil] amino}-N-metil-N-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-5-il]bencenosulfonamida

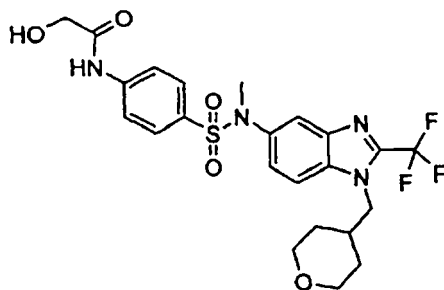


Se calentó 4-amino-N-metil-N-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-5-il]bencenosulfonamida (31,3 mg, 0,067 mmol) (para su preparación, véase el Ejemplo 84) y 2-isocianatopropano (0,5 ml) en DCE (5 ml) durante una noche a 80°C. Después de la evaporación, el producto en bruto se purificó por MPLC usando Hex/EtOAc (1:1) en gel de sílice para dar 17,2 mg (46%) de un sólido blanco como compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,17 (d, J=6,44 Hz, 6 H), 1,41-1,53 (m, 4 H), 2,18-2,33 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 3,31-3,39 (m, 2 H), 3,83-3,90 (m, 1 H), 3,90-3,96 (m, 2 H), 4,32 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 7,32 (dd, J=8,88, 2,05 Hz, 1 H), 7,36-7,40 (m, 2 H), 7,40 (d, J=1,56 Hz, 1 H), 7,46-7,52 (m, 2 H), 7,72 (d, J=8,59 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 554,0. Anál. Calc. para C₂₅H₃₀F₃N₅O₄S + 0,70 TFA + 0,20 H₂O + 0,5 CH₃OH (653,06): C, 49,48; H, 5,11; N, 10,72%. Encontrado: C, 49,50; H, 5,16; N, 10,71.

ES 2 310 751 T3

Ejemplo 88

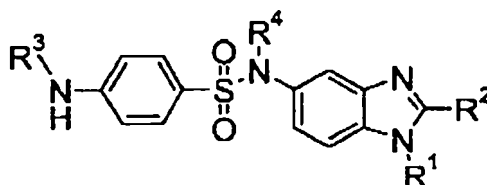
2-Hidroxi-N-[4-({metil[1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-5-il]amino}sulfonil)fenil]acetamida



Se agitó acetato de 2-{[4-({metil[1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-5-il]amino}sulfonil)fenil]amino}-2-oxoetilo (56,3 mg, 0,107 mmol) (para su preparación, véase el Ejemplo 86) y una gota de metóxido de sodio (25% en MeOH) en MeOH (10 ml) durante una noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación, el producto se purificó por HPLC de fase inversa usando 15-65% de CH₃CN/H₂O y después se liofilizó proporcionando el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 36,6 mg (65%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1,39-1,56 (m, 4 H), 2,15-2,35 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,32-3,41 (m, 2 H), 3,86-4,00 (m, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 4,32 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 7,33 (dd, J=8,88, 2,05 Hz, 1 H), 7,41 (d, J=1,56 Hz, 1 H), 7,45-7,53 (m, 2 H), 7,72 (d, J=8,40 Hz, 1 H), 7,76-7,85 (m, 2 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 527,0. Anál. Calc. para C₂₃H₂₅F₃N₄O₅S + 0,80 H₂O (540,95): C, 51,07; H, 4,96; N, 10,36%. Encontrado: C, 51,22; H, 5,11; N, 10,14.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



I

en la que:

R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquil-C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquenil-C₄₋₈-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₈, y heterocicloalquilo C₃₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquil-C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquenil-C₄₋₈-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₈, y heterocicloalquilo C₃₋₆ usado en la definición de R¹ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, amino, alquil-C₁₋₆-amino y di-alquil-C₁₋₆-amino;

R² se selecciona entre alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil-C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, y cicloalquenil-C₄₋₈-alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil-C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, y cicloalquenil-C₄₋₈-alquilo C₁₋₄ usado en la definición de R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, amino, alquil-C₁₋₆-amino y di-alquil-C₁₋₆-amino;

R³ se selecciona entre -H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y acilo C₁₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y acilo C₁₋₆ usado en la definición de R³ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre CH₃C(=O)-O-, halógeno, ciano, metoxi, etoxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, y heterocicloalquilo C₃₋₆; y

R⁴ se selecciona entre -H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄.

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

R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquenil-C₄₋₆-alquilo C₁₋₄ y heterocicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquenil-C₄₋₆-alquilo C₁₋₄ y heterocicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ usado en la definición de R¹ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, metoxi, etoxi, metilo, hidroxilo y amino;

R² se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ y cicloalquenil-C₄₋₆-alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, y cicloalquenil-C₄₋₆-alquilo C₁₋₄ usado en la definición de R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, metoxi, etoxi e hidroxilo;

R³ se selecciona entre -H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y acilo C₁₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y acilo C₁₋₆ usado en la definición de R³ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre CH₃C(=O)-O-, halógeno, metoxi, etoxi, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, y heterocicloalquilo C₃₋₆; y

R⁴ se selecciona entre -H y alquilo C₁₋₃.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

R¹ se selecciona entre ciclopentil-metilo, ciclohexil-metilo, ciclobutil-metilo, ciclopropil-metilo, 4,4-difluorociclohexil-metilo, biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetilo, tetrahidropirranil-metilo, tetrahidropirranil-etilo, tetrahidrofuranil-metilo, morfolinil-metilo, piperidiniletilo, N-metil-piperidinilmetilo, y piperidinil-metilo;

R² se selecciona entre t-butilo, n-butilo, 2-metil-2-butilo, isopentilo, 2-metoxi-2-propilo, 2-hidroxil-propilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetil, 1-metil-propilo, 1,1-dimetil-propilo, 1,1-dimetil-3-buten-1-ilo, etilo, y 2-propilo;

R³ se selecciona entre -H, alquilo C₁₋₆ y acilo C₁₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆ y acilo C₁₋₆ usado en la definición de R³ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre CH₃C(=O)-O-, halógeno, metoxi, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, pirrolidinilo y morfolinilo; y

ES 2 310 751 T3

R⁴ se selecciona entre -H y metilo.

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

5 R¹ se selecciona entre ciclohexil-metilo, ciclopentil-metilo, ciclobutil-metilo, ciclopropil-metilo, 4,4-difluorociclohexil-metilo y tetrahidropiranyl-metilo;

R² es t-butilo y 1,1-difluoroetilo;

10 R³ se selecciona entre -H, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, formilo, acetilo, uriedo, N-isopropil-ureido, etilcarbonilo, 2-propilcarbonilo, t-butilcarbonilo, 2-amino-acetilo, 2-metilamino-acetilo, 2-dimetilamino-acetilo, 2-acetiloxi-acetilo, 2-hidroxi-acetilo, 2-bromo-acetilo, 2-(morfolin-1-il)-acetilo, y 2-(pirrolindin-1-il)-acetilo; y

15 R⁴ se selecciona entre -H y metilo.

5. Un compuesto seleccionado entre:

20 *N*-(4-{[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}fenil)acetamida;

N-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metil-4-nitrobencenosulfonamida;

4-Amino-*N*-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbencenosulfonamida;

25 *N*-(4-{[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}fenil)propanamida;

N-(4-{[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}fenil)-2-metilpropanamida;

30 *N*-(4-{[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}fenil)-2,2-dimetilpropanamida;

N-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-4-(etilamino)-*N*-metilbencenosulfonamida;

35 *N*-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-4-(formilamino)-*N*-metilbencenosulfonamida;

N-(4-{[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}fenil)-2-pirrolidin-1-ilacetamida;

40 *N*¹-(4-{[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}fenil)-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida;

N-(4-{[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}fenil)-2-morfolin-4-ilacetamida;

45 *N*¹-(4-{[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}fenil)glicinamida;

Acetato de 2-[(4-{[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}fenil)amino]-2-oxoetilo;

50 *N*-(4-{[[2-*terc*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}fenil)-2-hidroxiacetamida;

5-Bromo-*N*-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-6-cloro-*N*-metilpiridina-3-sulfonamida;

55 5-Bromo-*N*-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-6-[(2-hidroxietil)amino]-*N*-metilpiridina-3-sulfonamida;

N-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-6-[(2-hidroxietil)amino]-*N*-metilpiridina-3-sulfonamida;

60 *N*-(5-{[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}piridin-2-il)acetamida;

N-(3-{[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}fenil)acetamida;

65 *N*¹-(4-{[[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}fenil)-*N*²-(2-hidroxietil)glicinamida;

4-[(Aminocarbonil)amino]-*N*-[2-*terc*-butil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbencenosulfonamida;

ES 2 310 751 T3

N-(4-{[(2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino)sulfonil}fenil)acetamida;

N-(4-{[[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino)sulfonil}fenil)-*N*-metilacetamida;

N-(4-{[[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino)sulfonil}fenil)-2,2-dimetilpropanamida;

N-(4-{[[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino)sulfonil}fenil)-2-hidroxiacetamida;

*N*¹-(4-{[[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino)sulfonil}fenil)-*N*²,*N*²-dimetilglicinamida;

*N*¹-(4-{[[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino)sulfonil}fenil)glicinamida;

*N*¹-(4-{[[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino)sulfonil}fenil)-*N*²-metilglicinamida;

N-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-6-[(2-hidroxietyl)amino]-*N*-metilpiridina-3-sulfonamida;

N-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-6-[(2-metoxietyl)amino]-*N*-metilpiridina-3-sulfonamida;

N-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-6-(formilamino)-*N*-metilpiridina-3-sulfonamida;

N-(5-{[[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino)sulfonil}piridin-2-il)acetamida;

N-[4-({[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino)sulfonil}fenil)acetamida;

N-[4-({(2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino)sulfonil}fenil)acetamida;

N-(4-{[[2-*terc*-butil-1-(2-piperidin-1-iletel)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino)sulfonil}fenil)acetamida;

N-(4-{[[2-*terc*-butil-1-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino)sulfonil}fenil)acetamida;

N-(4-{[[2-*terc*-butil-1-[(1-metilpiperidin-2-il)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino)sulfonil}fenil)acetamida;

N-(4-{[(2-*terc*-butil-1-[(2*R*)-1-metilpiperidin-2-il]metil]-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino)sulfonil}fenil)acetamida;

N-[4-({metil[1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino)sulfonil}fenil)acetamida;

4-Bromo-*N*-[1-(ciclohexilmetil)-2-(1,1-dimetiletil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metil-bencenosulfonamida;

N-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-4-[(2-hidroxietyl)amino]-*N*-metilbencenosulfonamida;

N-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-4-(dimetilamino)-*N*-metilbencenosulfonamida;

4-[bis(2-hidroxietyl)amino]-*N*-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbencenosulfonamida;

N-[2-*terc*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*,4-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazina-7-sulfonamida;

N-[4-({metil[2-(1-metil-1-piridin-2-iletel)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino)sulfonil}fenil)acetamida;

N-(4-{[[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](etil)amino)sulfonil}fenil)acetamida;

ES 2 310 751 T3

- 4-[(aminocarbonil)amino]-*N*-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-etilbencenosulfonamida;
- N*-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-etil-4-[[(metilamino)carbonil]amino]bencenosulfonamida;
- 4-amino-*N*-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-etilbencenosulfonamida;
- N*-(4-[[[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](etil)amino]sulfonil}fenil)-2,2-dimetilpropanamida;
- Acetato de 2-[(4-[[[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](etil)amino]sulfonil}fenil)amino]-2-oxoetilo;
- N*-(4-[[[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](etil)amino]sulfonil}fenil)-2-hidroxiacetamida;
- N*-[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-etil-4-[[(isopropilamino)carbonil]amino]bencenosulfonamida;
- N*-[4-({etil[2-(1-metil-1-metiletil)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino}sulfonil}fenil)acetamida;
- 4-[(aminocarbonil)amino]-*N*-etil-*N*-[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]bencenosulfonamida;
- N*-etil-*N*-[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-4-[[(metilamino)carbonil]amino]bencenosulfonamida;
- 4-amino-*N*-etil-*N*-[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]bencenosulfonamida;
- N*-[4-({etil[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino}-sulfonil}fenil)-2,2-dimetilpropanamida;
- Acetato de 2-[[4-({etil[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino}sulfonil}fenil)amino]-2-oxoetilo;
- N*-[4-({etil[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino}sulfonil}fenil)-2-hidroxiacetamida;
- N*-etil-4-[[(isopropilamino)carbonil]amino]-*N*-[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]bencenosulfonamida;
- N*-(4-[[[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}fenil)acetamida;
- 4-[(aminocarbonil)amino]-*N*-[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbencenosulfonamida;
- 2-Hidroxi-*N*-(4-[[[2-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}fenil)acetamida;
- N*-(4-[[[2-(1-etoxi-1-metiletil)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}fenil)acetamida;
- N*-[4-({[1-(2-azetidín-1-iletíl)-2-*terc*-butil-1*H*-bencimidazol-5-il]amino}sulfonil}fenil)acetamida;
- Acetato de 3-[5-({[4-(acetilamino)fenil]sulfonil}amino)-2-*terc*-butil-1*H*-bencimidazol-1-il]propilo;
- N*-[4-({[1-[(1*S*,4*S*)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetil]-2-*terc*-butil-1*H*-bencimidazol-5-il]amino)sulfonil}fenil)acetamida;
- N*-[4-({[2-*terc*-butil-1-(tetrahydro-2*H*-piran-3-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino}sulfonil}fenil)acetamida;
- N*-[4-({[2-*terc*-butil-1-[2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)etil]-1*H*-bencimidazol-5-il]amino)sulfonil}fenil)acetamida;
- N*-(4-[[[2-*terc*-butil-1-(ciclobutilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}fenil)acetamida;

ES 2 310 751 T3

4-[(aminocarbonil)amino]-*N*-[2-*terc*-butil-1-(ciclobutilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbencenosulfonamida;

N-(4-{[[2-*terc*-butil-1-(ciclobutilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}fenil)-2,2-dimetilpropanamida;

N-(4-{[[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}fenil)-2-hidroxiacetamida;

N-(4-{[[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}fenil)acetamida;

N-(4-{[[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}fenil)-3-metilbutanamida;

N-(4-{[[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonil}fenil)-2,2-dimetilpropanamida;

N-[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-4-{[(isopropilamino)carbonil]amino}-*N*-metilbencenosulfonamida;

4-[Bis[(isopropilamino)carbonil]amino]-*N*-[2-(1,1-difluoroetil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-*N*-metilbencenosulfonamida;

N-[4-({metil[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino}sulfonil)fenil]acetamida;

4-[(aminocarbonil)amino]-*N*-metil-*N*-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-il]bencenosulfonamida;

N-metil-4-nitro-*N*-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-il]bencenosulfonamida;

4-amino-*N*-metil-*N*-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-il]bencenosulfonamida;

2,2-dimetil-*N*-[4-({metil[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino}sulfonil)fenil]propanamida;

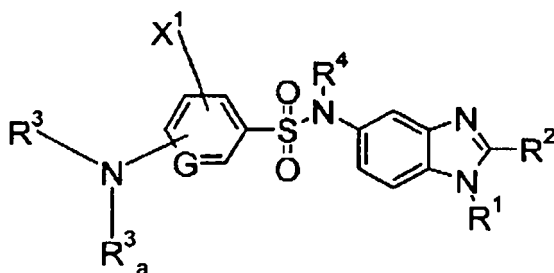
Acetato de 2-{[4-({metil[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino}sulfonil)fenil]amino}-2-oxoetilo;

4-{[(isopropilamino)carbonil]amino}-*N*-metil-*N*-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-il]bencenosulfonamida;

2-hidroxi-*N*-[4-({metil[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino}sulfonil)fenil]acetamida

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. Un compuesto de la Fórmula IA, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómeros, enantiómeros, o mezclas de los mismos:



IA

en la que:

G es CH ó N;

5 X¹ es halógeno;

R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquil-C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquenil-C₄₋₈-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₈ y heterocicloalquilo C₃₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquil-C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquenil-C₄₋₈-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₈ y heterocicloalquilo C₃₋₆ usado en la definición de R¹ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxil, CH₃C(=O)-O-, amino, alquil-C₁₋₆-amino y di-alquil-C₁₋₆-amino;

15 R² se selecciona entre alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil-C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₄ y cicloalquenil-C₄₋₈-alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil-C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₄ y cicloalquenil-C₄₋₈-alquilo C₁₋₄ usado en la definición de R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, heteroarilo C₃₋₅, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxil, amino, alquil-C₁₋₆-amino y di-alquil-C₁₋₆-amino;

20 R³ y R³_a se seleccionan independientemente entre -H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₃-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆-HN-C(=O)-, H₂N-C(=O)- y acilo C₁₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y acilo C₁₋₆ usado en la definición de R³ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre CH₃C(=O)-O-, halógeno, ciano, metoxi, etoxi, hidroxil, amino, alquil-C₁₋₆-amino, dialquil-C₁₋₆-amino y heterocicloalquilo C₃₋₆; y

25 R⁴ se selecciona entre -H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que

G es CH ó N;

30 R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquenil-C₄₋₆-alquilo C₁₋₄ y heterocicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquenil-C₄₋₆-alquilo C₁₋₄ y heterocicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ usado en la definición de R¹ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, metoxi, etoxi, metilo, hidroxil, CH₃C(=O)-O-, amino, alquil-C₁₋₆-amino y di-alquil-C₁₋₆-amino;

40 R² se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ y cicloalquenil-C₄₋₆-alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ y cicloalquenil-C₄₋₆-alquilo C₁₋₄ usado en la definición de R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, heteroarilo C₃₋₅, metoxi, etoxi e hidroxil;

45 R³ se selecciona entre -H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₃-O-C(O)-, alquilo C₁₋₃-HN-C(=O)-, H₂N-C(=O)- y acilo C₁₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y acilo C₁₋₆ usado en la definición de R³ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre CH₃C(=O)-O-, halógeno, metoxi, etoxi, hidroxil, amino, metilamino, dimetilamino, y heterocicloalquilo C₃₋₆; y

R⁴ se selecciona entre -H y alquilo C₁₋₃.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que

50 G es CH ó N;

55 R¹ se selecciona entre ciclopentil-metilo, ciclohexil-metilo, ciclobutil-metilo, ciclopropil-metilo, 4,4-difluorociclohexanometilo, biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il-metilo, tetrahidropiranyl-metilo, tetrahidropiranyl-etilo, tetrahidrofuranil-metilo, morfolinil-metilo, piperidiniletilo, N-metil-piperidinilmetilo, y piperidinil-metilo;

R² se selecciona entre t-butilo, n-butilo, 2-metil-2-butilo, isopentilo, 2-metoxi-2-propilo, 2-hidroxil-propilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetil, 1-metil-propilo, 1,1-dimetil-propilo, 1,1-dimetil-3-buten-1-ilo, etilo, y 2-propilo;

60 R³ se selecciona entre -H, alquilo C₁₋₆ y acilo C₁₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆ y acilo C₁₋₆ usado en la definición de R³ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre CH₃C(=O)-O-, halógeno, metoxi, hidroxil, amino, metilamino, dimetilamino, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo; y

65 R⁴ se selecciona entre -H y metilo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que

G es CH ó N;

X¹ es bromo;

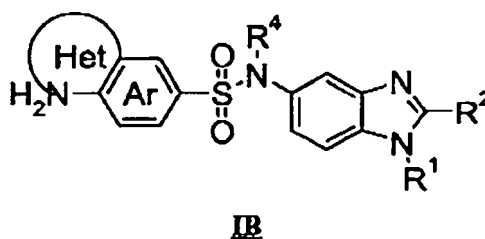
R¹ es ciclohexil-metilo, ciclobutil-metilo, 4,4-difluorociclohexano-metilo, N-metilpiperidina-2-il-metilo, y tetrahi-dropiranil-metilo;

R² es t-butilo y 1,1-difluoroetilo;

R³ se selecciona entre -H, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, formilo, acetilo, uriedo, N-isopropil-ureido, etilcarbonilo, 2-propilcarbonilo, t-butilcarbonilo, 2-amino-acetilo, 2-metilamino-acetilo, 2-dimetilamino-acetilo, 2-acetiloxi-acetilo, 2-hidroxi-acetilo, 2-bromo-acetilo, 2-(morfolin-1-il)-acetilo, y 2-(pirrolindin-1-il)-acetilo; y

R⁴ se selecciona entre -H y metilo.

10. Un compuesto de la Fórmula IB, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómeros, enantiómeros, o mezclas de los mismos:



en la que:

R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquil-C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquenil-C₄₋₈-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₈ y heterocicloalquilo C₃₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquil-C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquenil-C₄₋₈-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₈ y heterocicloalquilo C₃₋₆ usado en la definición de R¹ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxi, amino, alquil-C₁₋₆-amino y di-alquil-C₁₋₆-amino;

R² se selecciona entre alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil-C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄ y cicloalquenil-C₄₋₈-alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil-C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄ y cicloalquenil-C₄₋₈-alquilo C₁₋₄ usado en la definición de R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxi, amino, alquil-C₁₋₆-amino y di-alquil-C₁₋₆-amino;

“Het” es un anillo heterociclo que contiene nitrógeno (como se muestra en la Fórmula IB) que está condensado con el anillo de fenilo “Ar”, en donde “Het” está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃, halógeno, ciano, metoxi, etoxi, hidroxi y amino; y

R⁴ se selecciona entre -H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄.

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

R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquenil-C₄₋₆-alquilo C₁₋₄ y heterocicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquenil-C₄₋₆-alquilo C₁₋₄ y heterocicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ usado en la definición de R¹ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, metoxi, etoxi, metilo, hidroxi, amino, alquil-C₁₋₆-amino y di-alquil-C₁₋₆-amino;

R² se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, y cicloalquenil-C₄₋₆-alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, y cicloalquenil-C₄₋₆-alquilo C₁₋₄ usado en la definición de R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, metoxi, etoxi e hidroxi;

“Het” es morfolinilo, en donde dicho morfolinilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃, halógeno, ciano, metoxi, etoxi, hidroxi y amino; y

R⁴ se selecciona entre -H y alquilo C₁₋₃.

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

R¹ se selecciona entre ciclopentil-metilo, ciclohexil-metilo, ciclobutil-metilo, ciclopropil-metilo, 4,4-difluorociclohexil-metilo, biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetilo, tetrahidropiranyl-metilo, tetrahidropiranyl-etilo, tetrahidrofuranil-metilo; morfolinil-metilo, piperdiniletilo, N-metil-piperdinilmetilo y piperdinil-metilo;

R² se selecciona entre t-butilo, n-butilo, 2-metil-2-butilo, isopentilo, 2-metoxi-2-propilo, 2-hidroxi-propilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetil, 1-metil-propilo, 1,1-dimetil-propilo, 1,1-dimetil-3-buten-1-ilo, etilo y 2-propilo;

“Het” es morfolinilo, en donde dicho morfolinilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₃; y

R⁴ se selecciona entre -H y metilo.

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

R¹ es ciclohexil-metilo, ciclobutil-metilo, ciclopropil-metilo, 4,4-difluorociclohexano-metilo, N-metilpiperidina-2-il-metilo y tetrahidropiranyl-metilo;

R² es t-butilo y 1,1-difluoroetilo;

“Het” es morfolinilo, en donde dicho morfolinilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₃; y

R⁴ se selecciona entre -H y metilo.

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para uso como medicamento.

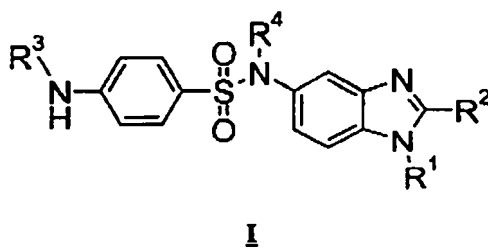
15. El uso del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 en la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor.

16. El uso del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de ansiedad.

17. El uso del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, cáncer, corea de Huntington, enfermedad de Alzheimer, trastornos gastrointestinales y trastornos cardiovasculares.

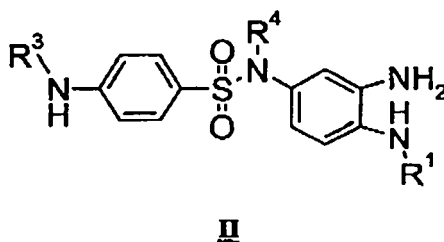
18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y un excipiente farmacéutica aceptable.

19. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula I,



que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II,



ES 2 310 751 T3

con un compuesto de $R^2\text{COX}$, en presencia de una base, tal como una alquilamina, y opcionalmente un reactivo de acoplamiento, seguido de tratamiento con un ácido;

en la que:

X se selecciona entre Cl, Br, F y OH;

R^1 se selecciona entre alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , cicloalquil- C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquenil- C_{4-8} -alquilo C_{1-4} , heterocicloalquil- C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-8} y heterocicloalquilo C_{3-6} , en donde dicho alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , cicloalquil- C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquenil- C_{4-8} -alquilo C_{1-4} , heterocicloalquil- C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-8} y heterocicloalquilo C_{3-6} usado en la definición de R^1 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, amino, alquil- C_{1-6} -amino y di-alquil- C_{1-6} -amino;

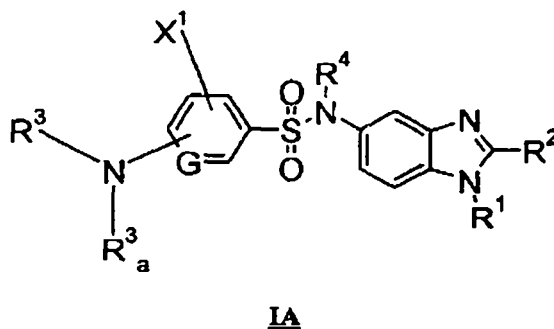
R^2 se selecciona entre alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil- C_{3-10} -alquilo C_{1-4} y cicloalquenil- C_{4-8} -alquilo C_{1-4} , en donde dicho alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil- C_{3-10} -alquilo C_{1-4} y cicloalquenil- C_{4-8} -alquilo C_{1-4} usado en la definición de R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, amino, alquil- C_{1-6} -amino y di-alquil- C_{1-6} -amino;

R^3 se selecciona entre -H, alquilo C_{1-6} y acilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-O-}$, halógeno, ciano, metoxi, etoxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino y heterocicloalquilo C_{3-6} ; y

R^4 se selecciona entre -H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} y cicloalquil- C_{3-6} -alquilo C_{1-4} .

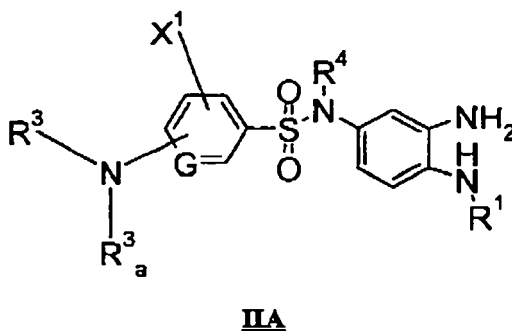
20. Un compuesto de 2-Bromo-*N*-(4-{[[2-terc-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il](metil)amino]sulfonyl}fenil)acetamida.

21. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula IA,



que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula IIA,



con un compuesto de $R^2\text{COX}$, en presencia de una base, tal como una alquilamina, y opcionalmente un reactivo de acoplamiento, seguido de tratamiento con un ácido;

en la que:

ES 2 310 751 T3

X y X¹ se seleccionan independientemente entre Cl, Br, F y OH;

G es CH ó N;

5 R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquil-C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquenil-C₄₋₈-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₈ y heterocicloalquilo C₃₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquil-C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquenil-C₄₋₈-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₄₋₈ y heterocicloalquilo C₃₋₆ usado en la definición de R¹ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, CH₃C(=O)-O-, amino, alquil-C₁₋₆-amino y di-alquil-C₁₋₆-amino;

15 R² se selecciona entre alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil-C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄ y cicloalquenil-C₄₋₈-alquilo C₁₋₄, en donde dicho alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil-C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄ y cicloalquenil-C₄₋₈-alquilo C₁₋₄ usado en la definición de R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre halógeno, heteroarilo C₃₋₅, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroxilo, amino, alquil-C₁₋₆-amino y di-alquil-C₁₋₆-amino;

20 R³ y R³_a se seleccionan independientemente entre -H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₃-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₆-HN-C(=O)-, H₂N-C(=O)-, y acilo C₁₋₆, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, y acilo C₁₋₆ usado en la definición de R³ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre CH₃C(=O)-O-, halógeno, ciano, metoxi, etoxi, hidroxilo, amino, alquil-C₁₋₆-amino, dialquil-C₁₋₆-amino, y heterocicloalquilo C₃₋₆; y

R⁴ se selecciona entre -H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y cicloalquil-C₃₋₆-alquilo C₁₋₄.