

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 720**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2009 E 09739552 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 2294066**

54 Título: **Benzoimidazoles como inhibidores de prolilhidroxilasa**

30 Prioridad:

28.04.2008 US 48531

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

01.12.2014

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)

Turnhoutseweg 30

2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

HOCUTT, FRANCES MEREDITH;

LEONARD, BARRY EASTMAN;

PELTIER, HILLARY M.;

PHUONG, VICTOR K.;

RABINOWITZ, MICHAEL H.;

ROSEN, MARK D.;

TARANTINO, KYLE T.;

VENKATESAN, HARIHARAN y

ZHAO, LUCY XIUMIN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 523 720 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).

Benzoimidazoles como inhibidores de prolilhidroxilasa**DESCRIPCIÓN**5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a ciertos compuestos de benzoimidazol, composiciones farmacéuticas que los contienen, su uso para el tratamiento de estados de enfermedad, trastornos y afecciones mediadas por la actividad de prolilhidroxilasa.

10

Antecedentes de la invención

Las células responden a hipoxia por activación de la transcripción de genes que participan en la supervivencia celular, administración y utilización de oxígeno, angiogénesis, metabolismo celular, regulación de la tensión arterial, hematopoyesis y preservación de tejido. Los factores inducibles por hipoxia (HIF) son reguladores transcripcionales clave de estos genes (Semenza y col., 1992, Mol Cell Biol., 12(12):5447-54; Wang y col., 1993, J Biol Chem., 268(29):21513-18; Wang y col., 1993, Proc Natl Acad Sci., 90:4304-08; Wang y col., 1995, J Biol Chem., 270(3):1230-37). Se han descrito tres formas de HIF- α : HIF-1 α , HIF-2 α y HIF-3 α (Scheuermann y col., 2007, Methods Enzymol., 435:3-24). El emparejamiento de una sub-unidad de HIF α con HIF-1 β forma una proteína heterodimérica funcional que posteriormente recluta otros factores transcripcionales tales como p300 y CBP (Semenza, 2001, Trends Mol Med., 7(8):345-50).

Una familia de oxígeno altamente conservado, hierro y enzimas prolilhidroxilasas dependientes de 2-oxoglutarato (PHD) median en la respuesta de las células a hipoxia mediante modificación post-traducciona de HIF (Ivan y col., 2001, Science, 292:464-68; Jaakkola y col., 2001, Science, 292:468-72). Bajo condiciones normóxicas, las PHD cataliza la hidroxilación de dos residuos de prolina conservados dentro de HIF. La proteína de Von Hippel Lindau (VHL) se une selectivamente a HIF hidroxilado. La unión de VHL convierte HIF en una diana para la poliubiquitinación por el complejo de E3-ubiquitina ligasa y su posterior degradación por el proteasoma 26S (Ke y col., 2006, Mol Pharmacol., 70(5):1469-80; Semenza, Sci STKE., 2007, 407(cm8):1-3). Como la afinidad de PHD por el oxígeno está dentro del intervalo fisiológico del oxígeno y el oxígeno es un co-factor necesario para la reacción, la PHD se inactiva cuando se reduce la tensión del oxígeno. De esta forma, el HIF se degrada rápidamente bajo condiciones normóxicas, pero se acumula en células bajo condiciones hipóxicas o cuando se inhibe la PHD.

Se han descrito cuatro isotipos de PHD: PHD1, PHD2, PHD3 y PHD4 (Epstein y col., 2001, Cell, 107:43-54; Kaelin, 2005, Annu Rev Biochem., 74:115-28; Schmid y col., 2004, J Cell Mol Med., 8:423-31). Los diferentes isotipos se expresan ubicuamente, pero se regulan diferencialmente y tienen distintas funciones fisiológicas en la respuesta celular a hipoxia. Hay pruebas de que los diversos isotipos tienen diferente selectividad por los tres sub-tipos de HIF α diferentes (Epstein y col., arriba). En términos de localización celular, PHD1 es principalmente nuclear, PHD2 es principalmente citoplásmico y PHD3 parece ser tanto citoplásmico como nuclear (Metzen E, y col. 2003, J Cell Sci., 116(7):1319-26). PHD2 parece ser la prolilhidroxilasa de HIF α predominante bajo condiciones normóxicas (Ivan y col., 2002, Proc Natl Acad Sci. USA, 99(21):13459-64; Berra y col., 2003, EMBO J., 22:4082-90). Los tres isotipos tienen un alto grado de homología de aminoácidos y el sitio activo de la enzima está altamente conservado.

Los productos del gen diana de HIF participan en varios procesos fisiológicos y patofisiológicos que incluyen, pero no se limitan a: eritropoyesis, angiogénesis, regulación del metabolismo de la energía, función vasomotora y apoptosis/proliferación de células. El primer gen descrito como diana de HIF era el que codifica eritropoyetina (EPO) (Wang y col., 1993, arriba). Se reconoció que una reducción en la capacidad del transporte de oxígeno de la sangre se detecta en el riñón y que el riñón y el hígado responden liberando más EPO, la hormona que estimula la proliferación y maduración de glóbulos rojos. La EPO tiene varios otros efectos importantes sobre los tipos no hematopoyéticos de células y ha surgido como una citocina protectora de tejido clave (Arcasoy, 2008, Br J Haematol., 141:14-31). Así, la EPO participa ahora en la cicatrización y angiogénesis, además de la respuesta de tejidos a lesión isquémica. La mayoría de las enzimas que participan en la glicólisis anaerobia están codificadas por genes diana de HIF y como resultado la glicólisis es elevada en tejidos hipóxicos (Shaw, 2006, Curr Opin Cell Biol., 18(6):598-608). Los productos del gen diana de HIF conocidos en esta ruta incluyen, pero no se limitan a: transportadores de la glucosa tales como GLUT-1 (Ebert y col., 1995, J Biol Chem., 270(49):29083-89), enzimas que participan en la degradación de la glucosa a piruvato tales como hexocinasa y fosfoglicerato cinasa 1 (Firth y col., 1994, Proc Natl Acad Sci. USA, 91:6496-6500), además de lactato deshidrogenasa (Firth y col., arriba). Los productos del gen diana de HIF también participan en la regulación del metabolismo celular. Por ejemplo, la piruvato deshidrogenasa cinasa-1 es un producto del gen de HIF diana y regula la entrada de piruvato en el ciclo de Krebs reduciendo la actividad de la piruvato deshidrogenasa por fosforilación (Kim y col., 2006, Cell Metab., 3:177-85; Papandreou y col., 2006, Cell Metab., 3:187-197). Los productos del gen diana de HIF también participan en la angiogénesis. Por ejemplo, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (Liu y col., 1995, Circ Res., 77(3):638-43) es un regulador conocido de la angiogénesis y vasculogénesis. Los productos del gen diana de HIF también funcionan en la regulación del tono vascular e incluyen hemo oxigenasa-1 (Lee y col., 1997, J Biol Chem., 272(9):5375-81). Varios productos génicos regulados por HIF tales como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (Yoshida y col., 2006, J Neurooncol., 76(1):13-21), factor de crecimiento endotelial vascular

(Breen, 2007, J Cell Biochem., 102(6):1358-67) y EPO (Arcasoy, arriba) también funcionan en la respuesta coordinada a la cicatrización.

La rotura elegida como diana de la actividad enzimática de prolilhidroxilasa (PHD) por moléculas pequeñas tiene posible utilidad en el tratamiento de trastornos de la detención y distribución de oxígeno. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a: anemia; anemia de células falciformes; enfermedad vascular periférica; enfermedad de las arterias coronarias; insuficiencia cardíaca; protección de tejido de isquemia en condiciones tales como isquemia miocárdica, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular; preservación de órganos para trasplante; tratamiento de isquemia de tejido regulando y/o restaurando la circulación sanguínea, administración de oxígeno y/o utilización de energía; aceleración de la cicatrización, particularmente en pacientes diabéticos y ancianos; tratamiento de quemaduras; tratamiento de infección; curación de hueso y crecimiento de hueso. Además, se espera que la alteración elegida como diana de PHD tenga utilidad en el tratamiento de trastornos metabólicos tales como diabetes, obesidad, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino y trastornos relacionados tales como enfermedad de Crohn (Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery, 2009, 3, 1-16).

Se ha mostrado que el HIF es el factor de transcripción primario que conduce a elevada producción de eritropoyetina en condiciones de hipoxia (Wang y col., 1993, arriba). Aunque se ha demostrado que el tratamiento con eritropoyetina humana recombinante es un procedimiento eficaz para tratar anemia, puede esperarse que la inhibición de PHD medida por moléculas pequeñas ofrezca ventajas con respecto al tratamiento con eritropoyetina. Específicamente, la función de otros productos génicos de HIF es necesaria para la hematopoyesis y la regulación de estos factores aumenta la eficiencia de la hematopoyesis. Ejemplos de productos del gen diana de HIF que son críticos para la hematopoyesis incluyen: transferrina (Rolf y col., 1997, J Biol Chem., 272(32):20055-62), receptor de transferrina (Lok y col., 1999, J Biol Chem., 274(34):24147-52; Tacchini y col., 1999, J Biol Chem., 274(34):24142-46) y ceruloplasmina (Mukhopadhyay y col., 2000, J Biol Chem., 275(28):21048-54). La expresión de hepcidina también se suprime por HIF (Peyssonnaud y col., 2007, J Clin Invest., 117(7):1926-32) y se ha mostrado que inhibidores de molécula pequeña de PHD reducen la producción de hepcidina (Braliou y col., 2008, J Hepatol., 48:801-10). La hepcidina es un regulador negativo de la disponibilidad del hierro que es necesaria para la hematopoyesis, por lo que se espera que una reducción en la producción de hepcidina sea beneficiosa para el tratamiento de anemia. La inhibición de PHD también puede ser útil cuando se usa conjuntamente con otros tratamientos para anemia que incluyen suplementación de hierro y/o eritropoyetina exógena. Estudios de mutaciones en el gen PHD2 que se producen naturalmente en la población humana proporcionan pruebas adicionales para el uso de inhibidores de PHD para tratar anemia. Dos informes recientes han mostrado que pacientes con mutaciones disfuncionales en el gen de PHD2 muestran elevada eritrocitosis y elevada hemoglobina en sangre (Percy y col., 2007, PNAS, 103(3):654-59; Al-Sheikh y col., 2008, Blood Cells Mol Dis., 40:160-65). Además, se ha evaluado un inhibidor de PHD de molécula pequeña en voluntarios sanos y pacientes con enfermedad renal crónica (solicitud de patente de EE.UU. US2006/0276477, 7 de diciembre de 2006). La eritropoyetina en plasma aumentó de un modo dependiente de la dosis y las concentraciones de hemoglobina en sangre aumentaron en los pacientes con enfermedad renal crónica.

La adaptación y preservación metabólica de tejidos se arriesga por isquemia. Los inhibidores de PHD aumentan la expresión de genes que conducen a cambios en el metabolismo que son beneficiosos bajo condiciones isquémicas (Semenza, 2007, Biochem J., 405:1-9). Muchos de los genes que codifican enzimas que participan en la glicólisis anaerobia están regulados por HIF y la glicólisis aumenta inhibiendo PHD (Shaw, arriba). Los genes diana de HIF conocidos en esta ruta incluyen, pero no se limitan a: GLUT-1 (Ebert y col., arriba), hexocinasa, fosfoglicerato cinasa 1, lactato deshidrogenasa (Firth y col., arriba), piruvato deshidrogenasa cinasa-1 (Kim y col., arriba; Papandreou y col., arriba). La piruvato deshidrogenasa cinasa-1 suprime la entrada de piruvato en el ciclo de Krebs. HIF media en un cambio en la expresión de los citocromos que participan en el transporte de electrones en las mitocondrias (Fukuda y col., 2007, Cell, 129(1):111-22). Este cambio en la composición del citocromo optimiza la eficiencia en la producción de ATP bajo condiciones hipóxicas y reduce la producción de subproductos de la fosforilación oxidativa perjudiciales tales como peróxido de hidrógeno y superóxido. Con exposición prolongada a hipoxia, HIF conduce a autofagia de las mitocondrias resultante de una reducción en su número (Zhang H y col., 2008, J Biol Chem. 283: 10892-10903). Esta adaptación a hipoxia crónica reduce la producción de peróxido de hidrógeno y superóxido mientras que la célula se basa en la glicólisis para producir energía. Otra respuesta adaptativa producida por la elevación de HIF es la regulación por incremento de los factores de supervivencia celular. Estos factores incluyen: factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) 2, proteína de unión 2 y 3 a IGF (Feldser y col., 1999, Cancer Res. 59:3915-18). La acumulación global de HIF bajo condiciones hipóxicas gobierna una regulación por incremento adaptativa de la glicólisis, una reducción en la fosforilación oxidativa que produce una reducción en la producción de peróxido de hidrógeno y superóxido, optimización de las células protectoras de la fosforilación oxidativa contra daño isquémico. Así, se espera que los inhibidores de PHD sean útiles en la preservación del trasplante de órganos y tejidos (Bernhardt y col., 2007, Methods Enzymol., 435:221-45). Aunque puede lograrse beneficio administrando inhibidores de PHD antes de recoger los órganos para el trasplante, la administración de un inhibidor al órgano/tejido después de la recogida, tanto en almacenamiento (por ejemplo, disolución para cardioplejia) o post-trasplante, también puede ser de beneficio terapéutico.

Se espera que los inhibidores de PHD sean eficaces en preservar tejido de la isquemia y/o hipoxia regional. Esto incluye isquemia/hipoxia asociada a, entre otras cosas: angina, isquemia miocárdica, accidente cerebrovascular,

isquemia de músculo esquelético. Hay varias líneas de pruebas experimentales que soportan el concepto de la inhibición de PHD y posterior elevación de HIF como procedimiento útil para preservar el tejido isquémico. Recientemente, se ha demostrado que el pre-acondicionamiento isquémico es un fenómeno dependiente de HIF (Cai y col., 2008, *Cardiovasc Res.*, 77(3):463-70). El pre-acondicionamiento isquémico es un fenómeno muy conocido por el cual cortos periodos de hipoxia y/o isquemia protegen al tejido de periodos de isquemia más largos posteriores (Murry y col., 1986, *Circulation*, 1986 74(5):1124-36; Das y col., 2008, *IUBMB Life*, 60(4):199-203). El pre-acondicionamiento isquémico es conocido por producirse en seres humanos, además de animales experimentales (Darling y col., 2007, *Basic Res Cardiol.*, 102(3):274-8; Kojima I y col., 2007, *J Am Soc Nephrol.*, 18:1218-26). Aunque el concepto de pre-acondicionamiento es mejor conocido por sus efectos protectores en el corazón, también se aplica a otros tejidos que incluyen, pero no se limitan a: hígado, músculo esquelético, hígado, pulmón, riñón, intestino y cerebro (Pasupathy y col., 2005, *Eur J Vasc Endovasc Surg.*, 29:106-15; Mallick y col., 2004, *Dig Dis Sci.*, 49(9):1359-77). Se han obtenido pruebas experimentales para los efectos protectores de tejido de la inhibición de PHD y elevación de HIF en varios modelos animales que incluyen: inactivación de la línea germinal de PHD1 que confirió protección del músculo esquelético del ataque isquémico (Aragónés y col., 2008, *Nat Genet.*, 40(2):170-80), silenciamiento de PHD2 mediante el uso de ARNip que protegió el corazón del ataque isquémico (Natarajan y col., 2006, *Circ Res.*, 98(1):133-40), inhibición de PHD administrando monóxido de carbono que protegió el miocardio de lesión isquémica (Chin y col., 2007, *Proc Natl Acad Sci. U.S.A.*, 104(12):5109-14), hipoxia en el cerebro que aumentó la tolerancia a isquemia (Bemaudin y col., 2002, *J Cereb Blood Flow Metab.*, 22(4):393-403). Además, inhibidores de molécula pequeña de PHD protegen el cerebro en modelos experimentales de accidente cerebrovascular (Siddiq y col., 2005, *J Biol Chem.*, 280(50):41732-43). Además, también se ha mostrado que la regulación por incremento de HIF protege el corazón de ratones diabéticos, en los que los resultados son generalmente peores (Natarajan y col., 2008, *J Cardiovasc Pharmacol.*, 51 (2):178-187). También pueden observarse efectos protectores de tejido en enfermedad de Buerger, enfermedad de Raynaud y acrocianosis.

La reducida dependencia del metabolismo aerobio mediante el ciclo de Krebs en las mitocondrias y una elevada dependencia en la glicólisis anaerobia producida por la inhibición de PHD pueden tener efectos beneficiosos en tejidos normóxicos. Es importante observar que se ha mostrado que la inhibición de PHD también eleva el HIF bajo condiciones normóxicas. Así, la inhibición de PHD produce una pseudohipoxia asociada a la respuesta hipóxica que es iniciada mediante HIF, pero con oxigenación de tejido que permanece normal. También puede esperarse que la alteración del metabolismo producido por la inhibición de PHD proporcione un paradigma de tratamiento para diabetes, obesidad y trastornos relacionados, que incluyen co-morbididades.

Globalmente, la colección de cambios de la expresión génica producidos por la inhibición de PHD reduce la cantidad de energía generada por unidad de glucosa y estimulará el cuerpo para quemar más grasa para mantener el equilibrio de energía. Se han tratado anteriormente los mecanismos del aumento en la glicólisis. Otras observaciones conectan la respuesta hipóxica con efectos que se espera que sean beneficiosos para el tratamiento de diabetes y obesidad. Así, es muy sabido que el entrenamiento a alta altitud reduce la grasa corporal (Armellini y col., 1997, *Horm Metab Res.*, 29(9):458-61). Se ha mostrado que la hipoxia y los miméticos de hipoxia tales como desferrioxamina previenen la diferenciación de adipocitos (Lin y col., 2006, *J Biol Chem.*, 281(41):30678-83; Carrière y col., 2004, *J Biol Chem.*, 279(39):40462-69). El efecto es reversible tras volver a condiciones normóxicas. La inhibición de la actividad de PHD durante las etapas iniciales de la adipogénesis inhibe la formación de nuevos adipocitos (Floyd y col., 2007, *J Cell Biochem.*, 101:1545-57). La hipoxia, cloruro de cobalto y desferrioxamina elevaron HIF e inhibieron la transcripción de receptores nucleares de la hormona PPAR gamma 2 (Yun y col., 2002, *Dev Cell.*, 2:331-41). Como PPAR gamma 2 es una señal importante para la diferenciación de adipocitos, puede esperarse que la inhibición de PHD inhiba la diferenciación de adipocitos. Se mostró que estos efectos se mediaron por el gen regulado por HIF DEC1/Stra13 (Yun y col., arriba).

Se ha mostrado que inhibidores moleculares pequeños de PHD tenían efectos beneficiosos en modelos animales de diabetes y obesidad (publicaciones de solicitud de patente internacional WO2004/052284, 24 de junio de 2004; WO2004/052285, 24 de junio de 2004). Entre los efectos demostrados para inhibidores de PHD en modelos de obesidad inducida por la dieta de ratón, de ratón db/db y rata Zucker fa/fa estuvieron la reducción de: la concentración de glucosa en sangre, masa de grasa en tanto panículos adiposos abdominales como viscerales, hemoglobina A1 c, triglicéridos en plasma, peso corporal, además de cambios en los biomarcadores de enfermedad establecidos tales como aumentos en los niveles de adrenomedulina y leptina. La leptina es un producto del gen diana de HIF conocido (Grosfeld y col., 2002, *J Biol Chem.*, 277(45):42953-57). Se demostró que los productos génicos que participaron en el metabolismo en células adiposas se regularon por inhibición de PHD en un modo dependiente de HIF (publicación de solicitud de patente internacional WO2004/052285, arriba). Éstos incluyen apolipoproteína A-IV, acil CoA tioesterasa, carnitina acetil transferasa y factor de crecimiento similar a la proteína de unión a insulina (IGFBP)-1.

Se espera que los inhibidores de PHD sean terapéuticamente útiles como estimulantes de la vasculogénesis, angiogénesis y arteriogénesis. Estos procedimientos establecen o restauran la circulación sanguínea y la oxigenación a los tejidos bajo condiciones de isquemia y/o hipoxia (Semenza y col., 2007, *J Cell Biochem.*, 102:840-47; Semenza, 2007, *Exp Physiol.*, 92(6):988-91). Se ha mostrado que el ejercicio físico aumenta HIF-1 y el factor de crecimiento endotelial vascular en modelos de animales experimentales y en seres humanos (Gustafsson y col.

2001, *Front Biosci.*, 6:D75-89) y, por consiguiente, el número de vasos sanguíneos en músculo esquelético. VEGF es un producto del gen diana de HIF muy conocido que es un factor clave de la angiogénesis (Liu y col., arriba). Mientras que la administración de diversas formas de activadores de receptores de VEGF son potentes estímulos para la angiogénesis, los vasos sanguíneos resultantes de esta posible forma de terapia son permeables. Esto se considera que limita la posible utilidad de VEGF para el tratamiento de trastornos de la administración de oxígeno. La elevada expresión de un único factor angiogénico puede no ser suficiente para la vascularización funcional (Semenza, 2007, arriba). La inhibición de PHD ofrece una posible ventaja con respecto a otras terapias angiogénicas tales en las que se estimula una expresión controlada de múltiples factores de crecimiento angiogénicos en un modo dependiente de HIF que incluyen, pero no se limitan a: factor de crecimiento placentario (PLGF), angiopoyetina-1 (ANGPT1), angiopoyetina-2 (ANGPT2), factor de crecimiento derivado de plaquetas beta (PDGFB) (Carmeliet, 2004, *J Intern Med.*, 255:538-61; Kelly y col., 2003, *Circ Res.*, 93:1074-81) y factor 1 derivado de células del estroma (SDF-1) (Ceraadini y col., 2004, *Nat Med.*, 10(8):858-64). La expresión de angiopoyetina-1 durante la angiogénesis produce vasos sanguíneos resistentes a la fuga, a diferencia de los vasos producidos por la administración de VEGF solo (Thurston y col., 1999, *Science*, 286:2511-14; Thurston y col., 2000, *Nat Med.*, 6(4):460-3; Elson y col., 2001, *Genes Dev.*, 15(19):2520-32). Se ha mostrado que el factor 1 derivado de células del estroma (SDF-1) es crítico para el procedimiento de reclutamiento de células progenitoras endoteliales a los sitios de lesión de tejido. La expresión de SDF-1 aumentó la adhesión, migración y recirculación de células progenitoras positivas para CXCR4 circulantes a tejido isquémico. Además, la inhibición de SDF-1 en tejido isquémico o el bloqueo de CXCR4 sobre células circulantes previene el reclutamiento de células progenitoras a sitios de lesión (Ceraadini y col., 2004, arriba; Ceraadini y col., 2005, *Trends Cardiovasc Med.*, 15(2):57-63). Y, lo que es más importante, el reclutamiento de células progenitoras endoteliales a sitios de lesión se reduce en ratones ancianos y esto se corrige por intervenciones que aumentan HIF en el sitio de herida (Chang y col., 2007, *Circulation*, 116(24):2818-29). La inhibición de PHD ofrece la ventaja no solo de aumentar la expresión de varias facciones angiogénicas, sino también una coordinación en su expresión mediante el procedimiento de angiogénesis y reclutamiento de células progenitoras endoteliales a tejido isquémico.

Se proporcionan pruebas de la utilidad de inhibidores de PHD como terapias pro-angiogénicas por las siguientes observaciones. Se ha demostrado que la expresión en exceso mediada por adenovirus de HIF induce la angiogénesis en tejido no isquémico de un animal adulto (Kelly y col., 2003, *Circ Res.*, 93(11):1074-81) que proporciona pruebas de que las terapias que elevan HIF, tales como la inhibición de PHD, inducirán angiogénesis. Se ha mostrado que el factor de crecimiento placentario (PLGF), también un gen diana de HIF, desempeña una función crítica en la angiogénesis en tejido isquémico (Carmeliet, 2004, *J Intern Med.*, 255(5):538-61; Luttun y col., 2002, *Ann N Y Acad Sci.*, 979:80-93). Se han demostrado los potentes efectos pro-angiogénicos de terapias que elevan HIF, mediante la expresión en exceso de HIF, en músculo esquelético (Pajusola y col., 2005, *FASEB J.*, 19(10):1365-7; Vincent y col., 2000, *Circulation*, 102:2255-61) y en el miocardio (Shyu y col., 2002, *Cardiovasc Res.*, 54:576-83). También se ha demostrado el reclutamiento de células progenitoras endoteliales al miocardio isquémico por el gen diana de HIF SDF-1 (Abbott y col., 2004, *Circulation*, 110(21):3300-05). Estos hallazgos soportan el concepto general de que los inhibidores de PHD serán eficaces en estimular la angiogénesis en el establecimiento de isquemia de tejido, particularmente isquemia de músculo. Se espera que la angiogénesis terapéutica producida por inhibidores de PHD sea útil en restaurar la circulación sanguínea a tejidos y, por tanto, el tratamiento de enfermedad que incluye, pero no se limita a, angina de pecho, isquemia miocárdica e infarto, enfermedad isquémica periférica, claudicación, úlceras gástricas y duodenales, colitis ulcerosa y enfermedad inflamatoria del intestino.

PHD y HIF desempeñan una función central en la reparación y regeneración de tejido, que incluyen curación de heridas y úlceras. Estudios recientes han demostrado un aumento en la expresión de los tres PHD en sitios de herida en ratones ancianos con una reducción resultante en la acumulación de HIF (Chang y col., arriba). Así, la elevación de HIF en ratones ancianos administrando desferrioxamina aumentó el grado de cicatrización de nuevo a niveles observados en ratones jóvenes. Similarmente, en un modelo de ratón diabético, la elevación de HIF se suprimió en comparación con compañeros de camada no diabéticos (Mace y col., 2007, *Wound Repair Regen.*, 15(5):636-45). La administración tópica de cloruro de cobalto, un mimético de hipoxia, o la expresión en exceso de un HIF murino que carece del dominio de degradación dependiente de oxígeno y así proporciona una forma constitutivamente activa de HIF, produjeron elevado HIF en el sitio de herida, elevó la expresión de genes diana de HIF tales como VEGF, Nos2 y Hmox1 y aceleró la cicatrización. El efecto beneficioso de la inhibición de PHD no se limita a la piel y se ha demostrado recientemente que inhibidores de molécula pequeña de PHD proporcionan beneficio en un modelo de ratón de colitis (Robinson y col., 2008, *Gastroenterology*, 134(1):145-55).

Se espera que la inhibición de PHD que produce la acumulación de HIF actúe por al menos cuatro mecanismos para contribuir a una curación acelerada y más completa de heridas y quemaduras: 1) protección de tejido puesto en peligro por hipoxia y/o isquemia, 2) estimulación de la angiogénesis para establecer o restaurar la circulación sanguínea apropiada al sitio, 3) reclutamiento de células progenitoras endoteliales a sitios de herida, 4) estimulación de la liberación de factores de crecimiento que estimulan específicamente la curación y regeneración.

El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) humano recombinante se comercializa como becaplermina (RegranexTM) y ha sido autorizado por la Agencia Estadounidense del Medicamento para el "Tratamiento de úlceras neuropáticas diabéticas de las extremidades inferiores que se extienden en el tejido subcutáneo o más allá, y tienen riego sanguíneo adecuado". Se ha mostrado que la becaplermina es eficaz en acelerar la cicatrización en pacientes

diabéticos (Steed, 2006, *Plast Reconstr Surg.*, 117(7 Suppl):143S-149S; Nagai y col., 2002, *Expert Opin Biol Ther.*, 2(2):211-8). Como PDGF es una diana del gen de HIF (Schultz y col., 2006, *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 290(6):H2528-34; Yoshida y col., 2006, *J Neurooncol.*, 76(1):13-21), se espera que la inhibición de PHD aumente la expresión de PDGF endógeno y produzca un efecto similar o más beneficioso al producido con becaplermina sola.

Estudios en animales han mostrado que la administración tópica de PDGF produce elevado ADN de herida y cantidades de hidroxiprolina; formación de granulación más gruesa y tejido epidérmico; y elevada repoblación celular de sitios de herida. PDGF ejerce un efecto local sobre la potenciación de la formación de nuevo tejido conjuntivo. Se espera que la eficacia de la inhibición de PHD sea superior a la producida por becaplermina debido a los efectos protectores y pro-angiogénicos de tejido adicionales mediados por HIF.

Se espera que los efectos beneficiosos de la inhibición de PHD se extiendan a no solo la acelerada cicatrización en la piel y colon, sino también a la curación de otro daño de tejido que incluye, pero no se limita a, úlceras gastrointestinales, sustituciones de injerto de piel, quemaduras, heridas crónicas y congelación.

Los citoblastos y células progenitoras se encuentran en nichos hipóxicos dentro del cuerpo y la hipoxia regula su diferenciación y destino celular (Simon y col., 2008, *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 9:285-96). Así, los inhibidores de PHD pueden ser útiles para mantener citoblastos y células progenitoras en un estado pluripotente y para conducir la diferenciación a tipos de células deseados. Los citoblastos pueden ser útiles en el cultivo y expansión de poblaciones de citoblastos y pueden mantener las células en un estado pluripotente mientras que las hormonas y otros factores se administran a las células para influir en la diferenciación y destino celular.

Otro uso de los inhibidores de PHD en el área de terapéuticos de citoblastos y células progenitoras se refiere al uso de inhibidores de PHD para acondicionar estas células para resistir al proceso de implantación en el cuerpo y para generar una respuesta apropiada al cuerpo para hacer la implantación de citoblastos y células progenitoras viable (Hu y col., 2008, *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 135(4):799-808). Más específicamente, los inhibidores de PHD pueden facilitar la integración de citoblastos y atraer un riego sanguíneo apropiado para sostener los citoblastos una vez están integrados. Esta formación de vasos sanguíneos también funcionará para llevar hormonas y otros factores liberados de estas células al resto del cuerpo.

Los inhibidores de PHD también pueden ser útiles en el tratamiento de infección (Peyssonnaud y col., 2005, *J Invest Dermatol.*, 115(7):1806-15; Peyssonnaud y col., 2008 *J Invest Dermatol.*, 2008 Aug;128(8):1964-8). Se ha demostrado que la elevación de HIF aumenta la respuesta inmunitaria innata a la infección en fagocitos y en queratinocitos. Los fagocitos en los que HIF es elevado muestran elevada actividad bactericida, elevada producción de óxido nítrico y elevada expresión del péptido antibacteriano catelicidina. Estos efectos también pueden ser útiles en el tratamiento de infección de quemaduras.

También se ha mostrado que HIF participa en el crecimiento y curación de hueso (Pfander D y col., 2003 *J Cell Sci.*, 116(Pt 9):1819-26.; Wang y col., 2007 *J Clin Invest.*, 117(6):1616-26.) y puede, por tanto, usarse para curar o prevenir fracturas. HIF estimula la glicólisis, proporcionando energía para permitir la síntesis de la matriz extracelular de los condrocitos epifisarios bajo un entorno hipóxico. HIF también desempeña una función en conducir la liberación de VEGF y la angiogénesis en el proceso de curación de hueso. El crecimiento de vasos sanguíneos en el crecimiento o curación de hueso puede ser la etapa limitante de la velocidad en el proceso.

Se han descrito ciertas moléculas pequeñas con actividades antagonistas de prolilhidroxilasas en la bibliografía. Éstas incluyen, pero no se limitan a, ciertos derivados de imidazo[1,2-a]piridina (Warshakoon y col., 2006, *Bioorg Med Chem Lett.*, 16(21):5598-601), derivados de piridina sustituidos (Warshakoon y col., 2006, *Bioorg Med Chem Lett.*, 16(21):5616-20), ciertas pirazolopiridinas (Warshakoon y col., 2006, *Bioorg Med Chem Lett.*, 16(21):5687-90), ciertos derivados de glicina N-sustituidos heteroaromáticos bicíclicos (publicación de solicitud de patente internacional WO2007/103905, 13 de septiembre de 2007), compuestos basados en quinotina (publicación de solicitud de patente internacional WO2007/070359, 21 de junio de 2007), ciertos derivados de glicina N-sustituidos de pirimidinatrina (publicación de la solicitud de patente internacional WO2007/150011, 27 de diciembre de 2007) y compuestos de aril o heteroarilamida sustituidos (publicación de solicitud de patente de EE.UU. n°: US 2007/0299086, 27 de diciembre de 2007).

Se han desvelado ciertos derivados de benzoimidazol en la bibliografía. Por ejemplo, LeCount y col., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999)* (1974), (2):297-301, Senga y col., *Journal of Heterocyclic Chemistry* (1975), 12(5):899-901, Kandeel y col., *Polish Journal of Chemistry* (1983), 57(1-3), 327-31, Povstyanol y col., *Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal* (edición rusa) (1990), 56(10):1089-92, Singh y col., *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, (1993) 32B(2):262-5, Lipunova y col., *Mendelev Communications* (1996), (1):15-17, Lipunova y col., *Russian Journal of Organic Chemistry* (traducción de *Zhurnal Organicheskoi, Khimii*) (1997), 33(10):1476-86, productos intermedios de benzoimidazol-pirazoles para inhibidores de NHE-1 (documento WO9943663), N-heteroarilimidazoles como psicofarmacéuticos (documento DE3824658). Adicionalmente, están comercialmente disponibles ácido 1-(1H-benzoimidazol-2-il)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (CAS n° 1017666-26-0), éster etílico del ácido 1-(1H-benzoimidazol-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-carboxílico (CAS n° 1006582-96-2), ácido 1-(1H-benzoimidazol-2-il)-5-pirrol-1-il-1H-pirazol-4-carboxílico (CAS n° 1017666-37-3) y ácido 1-(1H-benzoimidazol-2-il)-5-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-

1H-pirazol-4-carboxílico (CAS nº 1017666-50-0) .

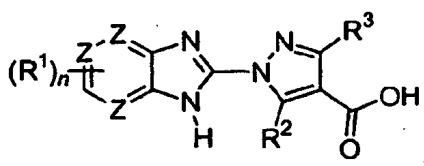
El documento WO2007/039297 describe derivados de imidazopiridina como antagonistas del receptor de adenosina A28.

Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de potentes moduladores de la prolilhidroxilasa con deseables propiedades farmacéuticas. A pesar de lo anterior, la presente invención se refiere a novedosos derivados de benzoimidazol que son útiles para este fin.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere generalmente a compuestos que son inhibidores de PHD y son de fórmula (I)

Formula (I)



en la que

n es 2-4

R^1 está seleccionado independientemente de H, halógeno, -alquilo C_{1-4} , -cicloalquil C_{3-8} -perhaloalquilo C_{1-4} , trifluoroalcoxi C_{1-4} , -OH, -NO₂, -CN, CO₂H, -O-alquilo C_{1-4} , -S-alquilo C_{1-4} , -S(alquil C_{1-4})- R^c , -S(O)₂(alquil C_{1-4})- R^c , -S(O)-alquilo C_{1-4} , -SO₂-alquilo C_{1-4} ; -S- R^c , -S(O)- R^c , -SO₂- R^c , -SO₂-NH- R^d , -O- R^c , -CH₂-O- R^c , -C(O)NH- R^c , -NR^a R^b , benciloxi opcionalmente sustituido con R^d , fenilo o heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más R^d , -cicloalquilo C_{3-8} que opcionalmente contiene O, S o N en el que dicho -cicloalquilo C_{3-8} está opcionalmente sustituido con R^d , y dos grupos R^1 adyacentes pueden unirse para formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente contiene uno o más O, S o N;

R^a y R^b son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-4} , -C(O)alquilo C_{1-4} , -C(O)- R^c , -C(O)CH₂- R^e , alquil C_{1-4} - R^e , -SO₂- R^c , -SO₂-alquilo C_{1-4} , fenilo opcionalmente sustituido con R^d , bencilo opcionalmente sustituido con R^d o anillo de heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con R^d ; o R^a y R^b pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de heterocicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido que opcionalmente contiene uno o más O, S o N;

R^c es -cicloalquilo C_{3-8} , fenilo opcionalmente sustituido con R^d , bencilo opcionalmente sustituido con R^d , o un anillo de heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con R^d ;

R^d es independientemente -H, halógeno, -OH, -alquilo C_{1-4} o -perhaloalquilo C_{1-4} , trifluoroalcoxi C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-4} , -O-fenilo o -O-bencilo;

R^e es -heterocicloalquilo C_{3-8} que opcionalmente contiene uno o más O, S o N;

R^2 y R^3 son ambos H, -CF₃ o -CH₃; y

cada Z es C; o cada Z es C o N, a condición de que exactamente dos Z sean simultáneamente N; y enantiómeros, diaestereómeros, racematos de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Formas isoméricas de los compuestos de fórmula (I), y de sus sales farmacéuticamente aceptables, están englobadas dentro de la presente invención, y referencia en el presente documento a una de tales formas isoméricas pretende referirse a al menos una de tales formas isoméricas. Un experto habitual en la materia reconocerá que los compuestos según la presente invención pueden existir, por ejemplo, en una única forma isomérica, mientras que otros compuestos pueden existir en forma de una mezcla regioisomérica.

La invención también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables y metabolitos farmacéuticamente activos de los compuestos de fórmula (I). En ciertas realizaciones preferidas, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado de aquellas especies descritas o ejemplificadas en la descripción detallada a continuación.

En otro aspecto general, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden cada una: (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable o metabolito farmacéuticamente activo del mismo; y (b) un excipiente aceptable farmacéutico.

En otro aspecto general, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable o metabolito farmacéuticamente activo del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de un sujeto que padece o diagnosticado con una enfermedad, trastorno o

afección médica mediada por una actividad de la enzima prolilhidroxilasa.

En ciertas realizaciones preferidas, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable o metabolito farmacéuticamente activo del mismo, es para su uso en una enfermedad, trastorno o afección médica seleccionada de: anemia, trastornos vasculares, trastornos metabólicos y cicatrización.

Realizaciones, características y ventajas adicionales de la invención serán evidentes de la siguiente descripción detallada y mediante la práctica de la invención.

Descripción detallada

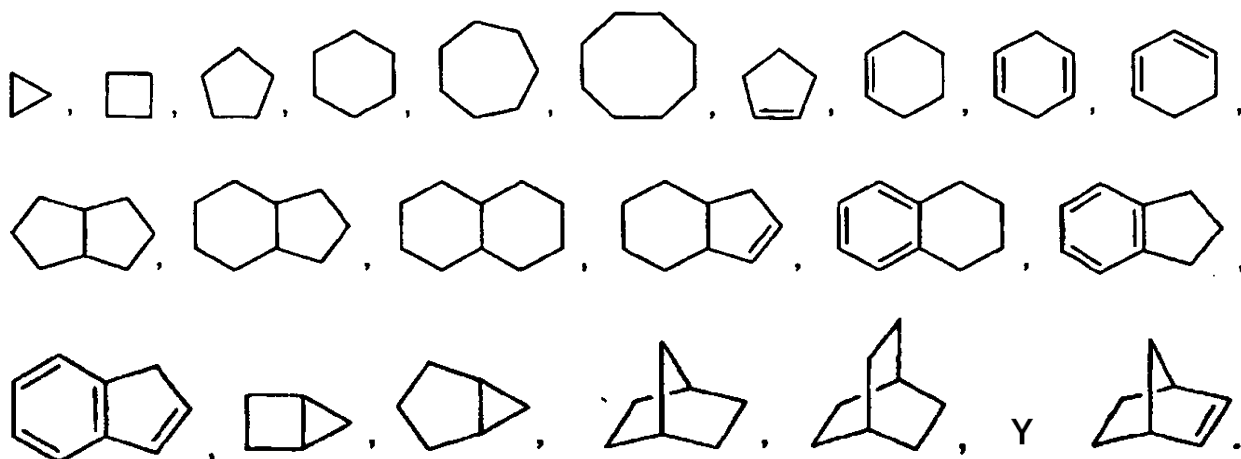
La invención puede apreciarse más completamente por referencia a la siguiente descripción, que incluye el siguiente glosario de términos y los ejemplos concluyentes.

Como se usa en el presente documento, los términos “que incluye”, “que contiene” y “que comprende” se usan en el presente documento en su sentido no limitante abierto.

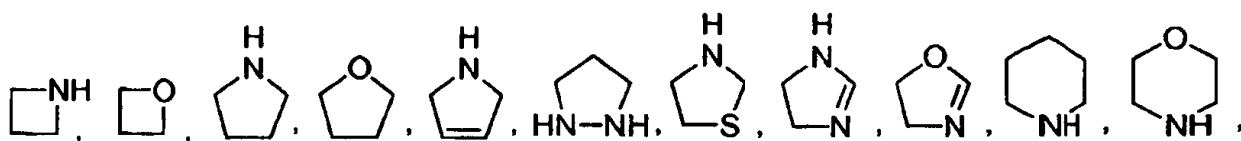
El término “alquilo” se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me, que también puede representarse estructuralmente por el símbolo, “/”), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, *terc*-pentilo, hexilo, isohexilo, y grupos que en vista del experto habitual en la materia y las enseñanzas proporcionadas en el presente documento se considerarían equivalentes a uno cualquiera de los ejemplos anteriores.

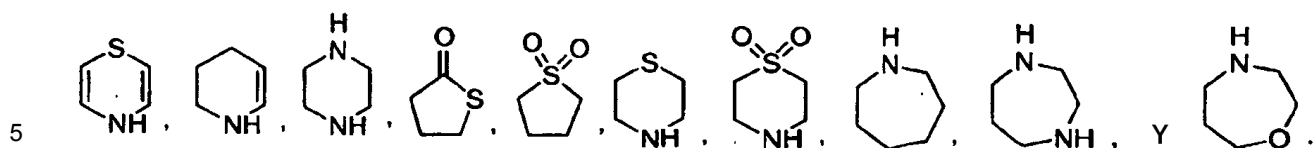
El término “perhaloalquilo” se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena sustituyendo opcionalmente hidrógenos con halógenos. Ejemplos de grupos perhaloalquilo incluyen trifluorometilo (CF₃), difluorometilo (CF₂H), monofluorometilo (CH₂F), pentafluoroetilo (CF₂CF₃), tetrafluoroetilo (CHFCF₃), trifluoroetilo (CH₂CF₃), y grupos que en vista del experto habitual en la materia y las enseñanzas proporcionadas en el presente documento se considerarían equivalentes a uno cualquiera de los ejemplos anteriores.

El término “cicloalquilo” se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico, policíclico condensado o espiropolicíclico que tiene de 3 a 12 átomos de anillo por carbociclo. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos apropiadamente unidos:

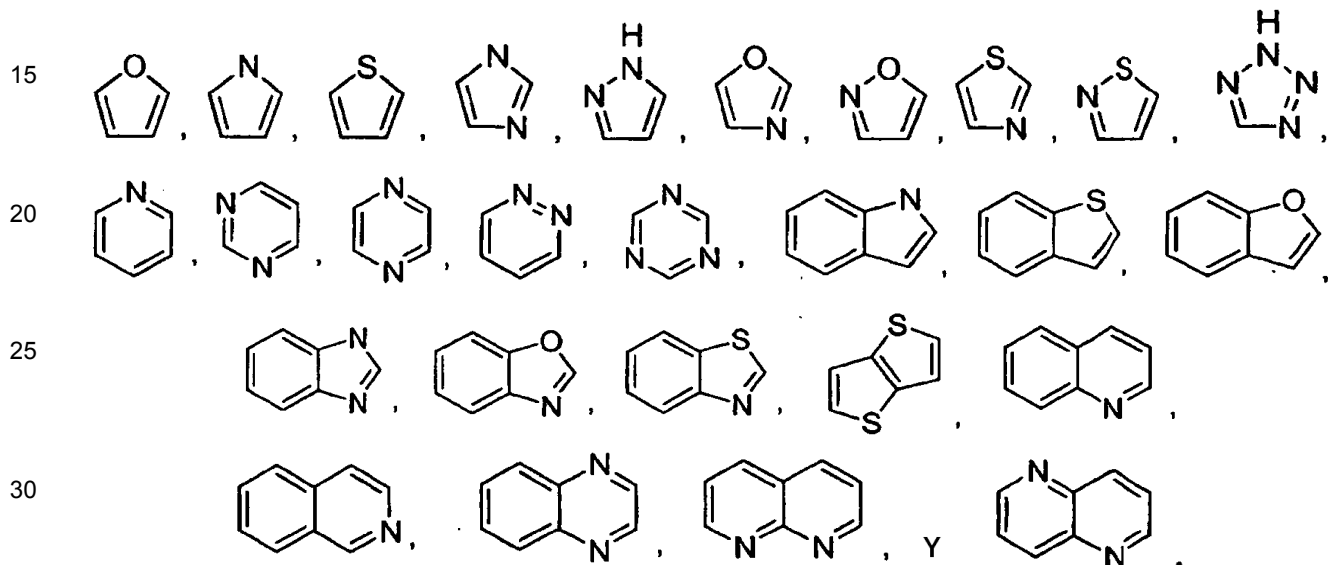


Un “heterocicloalquilo” se refiere a una estructura de anillo monocíclico que está saturada o parcialmente saturada y tiene de 4 a 7 átomos de anillo por estructura de anillo seleccionada de átomos de carbono y hasta dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. La estructura de anillo puede contener opcionalmente hasta dos grupos oxo sobre miembros de anillo de azufre. Entidades ilustrativas, en forma de restos apropiadamente unidos, incluyen:





El término "heteroarilo" se refiere a una estructura de heterociclo aromático monocíclica, bicíclica condensada o policíclica condensada (anillo que tiene átomos de anillo seleccionados de átomos de carbono y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre) que tiene de 3 a 12 átomos de anillo por heterociclo. Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos apropiadamente unidos:



Aquellos expertos en la materia reconocerán que las especies de grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo enumeradas o ilustradas anteriormente no son exhaustivas, y que también pueden seleccionarse especies adicionales dentro del alcance de estos términos definidos.

El término "halógeno" representa cloro, flúor, bromo o yodo. El término "halo" representa cloro, flúor, bromo o yodo.

El término "sustituido" significa que el grupo especificado o resto lleva uno o más sustituyentes. El término "sin sustituir" significa que el grupo especificado no lleva sustituyentes. El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes. Si el término "sustituido" se usa para describir un sistema estructural, se indica que la sustitución se produce en cualquier posición permitida por la valencia sobre el sistema. En los casos en los que no se indica expresamente que un resto o grupo especificado está opcionalmente sustituido o sustituido con cualquier sustituyente especificado, se entiende que un resto o grupo tal pretende estar sin sustituir.

Cualquier fórmula dada en el presente documento pretende representar compuestos que tienen estructuras representadas por la fórmula estructural, además de ciertas variaciones o formas. En particular, compuestos de cualquier fórmula dada en el presente documento pueden tener centros asimétricos y, por tanto, existir en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de la fórmula general, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la fórmula. Así, cualquier fórmula dada en el presente documento pretende representar un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diaestereoméricas, una o más formas atropisoméricas, y mezclas de las mismas. Además, ciertas estructuras pueden existir como isómeros geométricos (es decir, isómeros *cis* y *trans*), como tautómeros o como atropisómeros. Adicionalmente, cualquier fórmula dada en el presente documento pretende englobar hidratos, solvatos y polimorfos de tales compuestos, y mezclas de los mismos.

Adicionalmente, cualquier fórmula facilitada en el presente documento pretende también referirse a hidratos, solvatos y polimorfos de tales compuestos, y mezclas de los mismos, aunque tales formas no se enumeran explícitamente. Ciertos compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse como solvatos. Los solvatos incluyen aquellos formados a partir de la interacción o complejación de compuestos de la invención con uno o más disolventes, bien en disolución o como una forma sólida o cristalina. En algunas realizaciones, el disolvente es agua y entonces los solvatos son hidratos. Además, ciertas formas cristalinas de compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse como co-cristales. En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos de fórmula (I) se

obtuvieron en una forma cristalina. En otras realizaciones, las formas cristalinas de compuestos de fórmula (I) fueron de naturaleza cúbica. En otras realizaciones, se obtuvieron sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) en una forma cristalina. En otras realizaciones más, se obtuvieron compuestos de fórmula (I) en una de varias formas polimórficas, como una mezcla de formas cristalinas, como una forma polimórfica o como una forma amorfa. En otras realizaciones, los compuestos de fórmula (I) se convierten en disolución entre una o más formas cristalinas y/o formas polimórficas.

Proporcionando una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en el presente documento no se califican con el término “aproximadamente”. Se entiende que, si el término “aproximadamente” se usa explícitamente o no, cada cantidad dada en el presente documento pretende referirse al actual valor dado, y también pretende referirse a la aproximación a tal valor dado que se deduciría razonablemente basándose en el experto habitual en la materia, que incluye equivalentes y aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado. Siempre que se da un rendimiento como un porcentaje, tal rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la que se da el rendimiento con respecto a la máxima cantidad de la misma entidad que podría obtenerse bajo las condiciones estequiométricas particulares. Concentraciones que se facilitan como porcentajes se refieren a relaciones másicas, a menos que se indique de forma diferente.

Referencia a una entidad química en el presente documento representa una referencia a una cualquiera de: (a) la forma en realidad citada de tal entidad química, y (b) cualquiera de las formas de tal entidad química en el medio en el que el compuesto está siendo considerado cuando se nombra. Por ejemplo, referencia en el presente documento a un compuesto tal como R-COOH engloba referencia a uno cualquiera de, por ejemplo, R-COOH_(s), R-COOH_(sol) y R-COO⁻_(sol). En este ejemplo, R-COOH_(s) se refiere al compuesto sólido, ya que podría estar, por ejemplo, en un comprimido o alguna otra composición o preparación farmacéutica sólida; R-COOH_(sol) se refiere a la forma no disociada del compuesto en un disolvente; y R-COO⁻_(sol) se refiere a la forma disociada del compuesto en un disolvente, tal como la forma disociada del compuesto en un entorno acuoso, si tal forma disociada se deriva de R-COOH, de una sal del mismo, o de cualquier otra entidad que produzca R-COO⁻ tras la disociación en el medio que se considera. En otro ejemplo, una expresión tal como “exponer una entidad al compuesto de fórmula R-COOH” se refiere a la exposición de tal entidad a la forma, o formas, del compuesto R-COOH que existe, o existen, en el medio en el que tiene lugar tal exposición. En otro ejemplo adicional, una expresión tal como “hacer reaccionar una entidad con un compuesto de fórmula R-COOH” se refiere a la reacción de (a) tal entidad en la forma, o formas, químicamente relevantes de tal entidad que existe, o existen, en el medio en el que tiene lugar tal reacción, con (b) la forma, o formas, químicamente relevantes del compuesto R-COOH que existe, o existen, en el medio en el que tiene lugar tal reacción. A este respecto, si tal entidad está, por ejemplo, en un entorno acuoso, se entiende que el compuesto R-COOH está en tal mismo medio y, por tanto, la entidad está siendo expuesta a especies tales como R-COOH_(ac) y/o R-COO⁻_(ac) en las que el subíndice “(ac)” representa “acuoso” según su significado convencional en química y bioquímica. Se ha elegido un grupo funcional de ácido carboxílico en estos ejemplos de nomenclatura; esta elección no se pretende, sin embargo, como una limitación, sino que es simplemente una ilustración. Se entiende que pueden proporcionarse ejemplos análogos en términos de otros grupos funcionales, que incluyen, pero no se limitan a, hidroxilo, miembros de nitrógeno básico, tales como aquellos en aminas, y cualquier otro grupo que interaccione o se transforme según modos conocidos en el medio que contiene el compuesto. Tales interacciones y transformaciones incluyen, pero no se limitan a, disociación, asociación, tautomería, solvólisis, que incluye hidrólisis, solvatación, que incluye hidratación, protonación y desprotonación.

En otro ejemplo, un compuesto de ión bipolar está englobado en el presente documento con referencia a un compuesto que se sabe que forma un ión bipolar, aunque no se llame explícitamente en su forma de ión bipolar. Términos tales como ión bipolar, iones bipolares, y sus sinónimos compuesto(s) de ión bipolar son nombres estándar respaldados por la IUPAC que son muy conocidos y parte de conjuntos estándar de nombres científicos definidos. A este respecto, el nombre ión bipolar se asigna a la identificación de nombre CHEBI:27369 por el diccionario Chemical Entities of Biological Interest (ChEBI) de entidades moleculares. Como es generalmente muy conocido, un ión bipolar o compuesto de ión bipolar es un compuesto neutro que tiene cargas unitarias formales de signo opuesto. Algunas veces, estos compuestos se denominan por el término “sales internas”. Otras fuentes se refieren a estos compuestos como “iones dipolares”, aunque el último término es todavía considerado por otras fuentes como un nombre poco apropiado. Como ejemplo específico, el ácido aminoetanoico (el aminoácido glicina) tiene la fórmula H₂NCH₂COOH, y existe en algunos medios (en este caso en medios neutros) en forma del ión bipolar ⁺H₃NCH₂COO⁻. Iones bipolares, compuestos de ión bipolar, sales internas e iones dipolares en los significados conocidos y bien establecidos de estos términos están dentro del alcance de la presente invención, como sería apreciado en cualquier caso por aquellos expertos habituales en la materia. Debido a que no hay necesidad de nombrar todas y cada una de las realizaciones que serían reconocidas por aquellos expertos habituales en la materia, ninguna estructura de los compuestos de ión bipolar que están asociados con los compuestos de la presente invención se facilita explícitamente en el presente documento. Son, sin embargo, parte de las realizaciones de la presente invención. Ningún otro ejemplo a este respecto se proporciona en el presente documento debido a que las interacciones y transformaciones en un medio dado que conducen a las diversas formas de un compuesto dado son conocidas por cualquier experto habitual en la materia.

Cualquier fórmula dada en el presente documento también pretende representar formas no marcadas, además de formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen estructuras

representadas por las fórmulas facilitadas en el presente documento, excepto que uno o más átomos estén sustituidos con un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{33}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente.

5 Tales compuestos isotópicamente marcados son útiles en estudios metabólicos (preferentemente con ^{14}C), estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección u obtención de imágenes [tales como tomografía de emisión de positrones (TEP) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)] que incluyen ensayos de distribución en tejido de fármaco o sustrato, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ^{18}F o ^{11}C puede ser particularmente preferido para estudios de PET o SPECT.

10 Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, elevada semivida *in vivo* o reducidos requisitos de dosificación. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención y profármacos de los mismos pueden generalmente prepararse llevando a cabo los procedimientos desvelados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos más adelante sustituyendo un reactivo no isotópicamente marcado por un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible.

20 Cuando se refiere a cualquier fórmula facilitada en el presente documento, no se pretende que la selección de un resto particular de una lista de posibles especies para una variable especificada defina la misma elección de las especies para la variable que aparece en cualquier parte. En otras palabras, si una variable aparece más de una vez, la elección de las especies de una lista especificada es independiente de la elección de las especies para la misma variable en cualquier parte en la fórmula, a menos que se establezca de otro modo.

25 A modo de un primer ejemplo sobre la terminología de sustituyentes, si el sustituyente S^1 ejemplo es uno de S_1 y S_2 , y el sustituyente S^2 ejemplo es uno de S_3 y S_4 , entonces estas asignaciones se refieren a realizaciones de la presente invención facilitadas según las elecciones S^1 ejemplo es S_1 y S^2 ejemplo es S_3 ; S^1 ejemplo es S_1 y S^2 ejemplo es S_4 ; S^1 ejemplo es S_2 y S^2 ejemplo es S_3 ; S^1 ejemplo es S_2 y S^2 ejemplo es S_4 ; y equivalentes de cada una de tales elecciones. La terminología más corta " S^1 ejemplo es uno de S_1 y S_2 y S^2 ejemplo es uno de S_3 y S_4 " se usa, por consiguiente, en el presente documento por brevedad, pero no a modo de limitación. El anterior primer ejemplo sobre la terminología de sustituyentes, que se establece en términos genéricos, pretende ilustrar las diversas asignaciones de sustituyentes descritas en el presente documento. El anterior uso facilitado en el presente documento para sustituyentes se extiende, cuando sea aplicable, a miembros tales como R^1 , R^2 , R^3 , A , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , R^a , R^b , R^c , R^d y R^e , y cualquier otro símbolo de sustituyente genérico usado en el presente documento.

35 Además, cuando se facilita más de una asignación para cualquier miembro o sustituyente, realizaciones de la presente invención comprenden las diversas agrupaciones que pueden prepararse a partir de las asignaciones enumeradas, tomadas independientemente, y equivalentes de las mismas. A modo de un segundo ejemplo sobre la terminología de sustituyentes, si en el presente documento se describe que el sustituyente Sejemplo descrito es uno de S_1 , S_2 y S_3 , este listado se refiere a realizaciones de la presente invención para las que Sejemplo es S_1 ; Sejemplo es S_2 ; Sejemplo es S_3 ; Sejemplo es uno de S_1 y S_2 ; Sejemplo es uno de S_1 y S_3 ; Sejemplo es uno de S_2 y S_3 ; Sejemplo es uno de S_1 , S_2 y S_3 ; y Sejemplo es cualquier equivalente de cada una de estas elecciones. La terminología más breve " Sejemplo es uno de S_1 , S_2 y S_3 " se usa, por consiguiente, en el presente documento por brevedad, pero no a modo de limitación. El anterior segundo ejemplo sobre la terminología de sustituyentes, que se establece en términos genéricos, pretende ilustrar las diversas asignaciones de sustituyentes descritas en el presente documento. El anterior uso dado en el presente documento para sustituyentes se extiende, cuando sea aplicable, a miembros tales como R^1 , R^2 , R^3 , A , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , R^a , R^b , R^c , R^d y R^e , y cualquier otro símbolo de sustituyente genérico usado en el presente documento.

50 La nomenclatura " C_{i-j} " con $j > i$, cuando se aplica en el presente documento a una clase de sustituyentes, pretende referirse a realizaciones de la presente invención para las que se obtienen independientemente todos y cada uno del número de miembros de carbono, de i a j que incluyen i y j . A modo de ejemplo, el término C_{1-3} se refiere independientemente a realizaciones que tienen un miembro de carbono (C_1), realizaciones que tienen dos miembros de carbono (C_2) y realizaciones que tienen tres miembros de carbono (C_3).

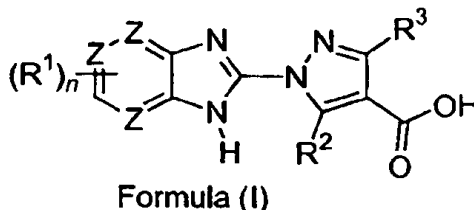
El término alquilo C_{n-m} se refiere a una cadena alifática, tanto recta como ramificada, con un número N total de miembros de carbono en la cadena que cumple $n \leq N \leq m$, con $m > n$.

55 Cualquier disustituyente citado en el presente documento pretende englobar las diversas posibilidades de unión cuando se permite más de una de tales posibilidades. Por ejemplo, referencia al disustituyente $-\text{A-B}-$, en el que $\text{A} \neq \text{B}$, se refiere en el presente documento a tal disustituyente con A unido a un primer miembro sustituido y B unido a un segundo miembro sustituido, y también se refiere a tal disustituyente con A unido al segundo miembro sustituido y B unido al primer miembro sustituido.

60 Según las anteriores consideraciones interpretativas sobre asignaciones y nomenclatura, se entiende que referencia explícita en el presente documento a un conjunto implica, si es químicamente significativo y a menos que se indique lo contrario, referencia independiente a realizaciones de tal conjunto, y referencia a todas y cada una de las posibles realizaciones de subconjuntos del conjunto citado explícitamente.

Las representaciones químicas pretenden retratar las partes del compuesto que contienen las orientaciones como se han escrito.

La presente invención se refiere generalmente a compuestos de fórmula (I)



el uso de compuestos de fórmula (I) y composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos de los mismos para tratar pacientes (seres humanos u otros mamíferos) con trastornos relacionados con la modulación de la enzima prolilhidroxilasa. La presente invención también incluye procedimientos de preparación de un compuesto tal, composición farmacéutica, sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable y metabolitos farmacéuticamente activos del mismo.

En una realización preferida para la fórmula (I), cada uno de R² y R³ son H.

En otra realización de fórmula (I), Z es C.

En realizaciones relacionadas para la fórmula (I), n es 4, y cada R¹ es independientemente H, halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, tioalquilo, alquilsulfóxido, alquilsulfona, anillo alifático o aromático o heterocíclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, amino, alquilamino, alquilsulfonamida, arilsulfonamida, nitro, ciano, fenoxi sustituido, benciloxi, arilsulfona sustituida, arilsulfóxido sustituido, arilsulfonilo sustituido, bencilsulfona sustituida, bencilsulfóxido sustituido, bencilsulfonilo sustituido o fenilsulfamóilo sustituido.

R¹ también puede ser independientemente H, halógeno, alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, trifluoroalcoxi C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, perhaloalquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, o carbociclo C₃₋₈ monocíclico saturado o parcialmente saturado.

En otra realización preferida, dos grupos R¹ adyacentes pueden unirse para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 3-8 miembros opcionalmente sustituido.

En otras realizaciones preferidas para la fórmula (I), cada R¹ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -Cl, -F, -Br, -I, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -cicloalquilo C₃₋₈, -S-alquilo C₁₋₄, -S(O)alquilo C₁₋₄, -S(O)₂-alquilo C₁₋₄, -OCF₃, -O-alquilo C₁₋₄, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, pirrolidino, piperidino, morfolino, -CO₂H, -NHS(O)₂-alquilo C₁₋₄ y -NH-C(O)alquilo C₁₋₄, fenilo, bencilo, fenoxi y benciloxi.

En realizaciones preferidas de fórmula (I), R¹ es H, 5,6-dicloro, 5-trifluorometilo, 5-cloro-6-flúor, 5,6-dimetilo, 5-bromo, 5-metoxi, 4-cloro-6-trifluorometilo, 5,6-dimetoxi, 4,5-dimetilo, 5-trifluorometoxi, 5-bromo, 5,6-dicloro, 5-bromo, 5,6-dicloro, 5-cloro, 5-bromo-6,7-dimetilo, 4-cloro, 5-cloro-7-trifluorometilo, 7-bromo-5-trifluorometoxi, 6-cloro-5-trifluorometilo, 4,5,6-trifluor, 4-bromo-5,6-difluor, 6-cloro-4-metilo, 4,6-dicloro, 4-bromo-6-trifluorometilo, 5,6-difluor, 4-bromo-6-cloro, 6-metanosulfonilo, 5-cloro-6-ciano, 6-cloro-5-nitro, 5-amino-6-cloro, 5-flúor, 6-cloro-5-pirrolidin-1-ilo, 6-cloro-5-piperidin-1-ilo, 6-cloro-5-morfolin-4-ilo, 6-cloro-5-metoxi, 4-carboxi, 5-bromo-7-flúor, 5-bromo-7-metilo, 6-metilsulfanil-5-trifluorometilo, 6-propilsulfanil-5-trifluorometilo, 6-isopropilsulfanil-5-trifluorometilo, 5-fluoro-6-metilsulfanilo, 5-cloro-6-metilsulfanilo, 5-cloro-6-etilsulfanilo, 5-cloro-6-isopropilsulfanilo, 5-cloro-6-propilsulfanilo, 6-metilsulfanil-5-trifluorometoxi, 6-isopropilsulfanil-5-trifluorometoxi, 6-propilsulfanil-5-trifluorometoxi, 5-cloro-6-etanosulfonilo, 5-cloro-6-etanosulfonilo, 6-metanosulfonil-5-trifluorometilo, 5-fluoro-6-metanosulfonilo, 5-cloro-6-metanosulfonilo, 6-metanosulfonil-5-trifluorometoxi, 5-cloro-6-(propano-2-sulfonilo), 5-cloro-6-(propano-1-sulfonilo), 6-(propano-2-sulfonil)-5-trifluorometilo, 6-(propano-1-sulfonil)-5-trifluorometilo, 6-[(1-metiletil)sulfonil]-5-trifluorometoxi, 6-(propano-2-sulfonil)-5-trifluorometoxi, 6-(metilsulfonil)-5-(trifluorometilo, 6-bromo-5-flúor, 4-flúor, 4,5-difluor, 4,6-difluor, 6-cloro-5-trifluorometoxi, 5-fluoro-4-metilo, 5-piperidin-1-il-6-trifluorometoxi, 5-fluoro-6-piperidin-1-ilo, 6-etoxi-5-flúor, 4-bromo-6-flúor, 5,6-bis-trifluorometilo, 4,5,6-tricloro, 4-bromo-5,6-dicloro, 6-fluoro-5-trifluorometilo, 6-cloro-5-etilamino, 6-cloro-5-propilamino, 6-cloro-5-ciclopropanosulfonilamino, 6-cloro-5-metanosulfonilamino, 6-cloro-5-etanosulfonilamino, 5-acetilamino-6-cloro, 6-cloro-5-propionilamino, 5-etilsulfanil-6-trifluorometilo, 5-etilsulfanil-6-trifluorometoxi, 5-etilsulfanil-6-flúor, 6-fluoro-5-propilsulfanilo, 6-fluoro-5-isopropilsulfanilo, 5-etilsulfonil-6-trifluorometilo, 5-etilsulfonil-6-trifluorometoxi, 5-etilsulfonil-6-flúor, 6-fluoro-5-propilsulfonilo y 6-fluoro-5-isopropilsulfonilo.

En realizaciones preferidas de fórmula (I), en las que cada R¹ está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, 3-(3-cloro-benciloxi)-fenilo, 3-(2-cloro-benciloxi)-fenilo, 3-(4-cloro-benciloxi)-fenilo, 3-benciloxi-fenilo, 4-benciloxifenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 3,4-dicloro-fenoxi)-6-

trifluorometilo, 6-cloro-5-(4-cloro-fenoxi), (4-cloro-fenoxi)-6-trifluorometoxi, 5-fenoxi-6-trifluorometoxi, 4-fluoro-fenoxi)-6-trifluorometilo, (4-cloro-fenoxi)-6-trifluorometilo, 5-fenoxi-6-trifluorometilo, 6-cloro-5-fenoxi, 5-benciloxi-6-cloro, 6-cloro-5-m-tolilsulfanilo, 6-cloro-5-(4-cloro-fenilsulfanilo, 6-cloro-5-fenilsulfanilo, 6-cloro-5-(3,4-dicloro-fenilsulfanilo, 6-cloro-5-(3-metoxi-fenilsulfanilo, 6-cloro-5-(4-metoxi-fenilsulfanilo), 5-bencilsulfanil-6-cloro, 4-*terc*-butil-bencilsulfanil)-6-cloro, 6-cloro-5-(4-fluoro-bencilsulfanilo, 6-cloro-5-(2-cloro-bencilsulfanilo, 6-cloro-5-fenetilsulfanilo, 6-cloro-5-(tolueno-3-sulfonilo, 5-bencenosulfonil-6-cloro, 6-cloro-5-(4-metoxi-bencenosulfonilo, 6-cloro-5-(4-cloro-bencenosulfonilo, 6-cloro-5-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonilo, 6-cloro-5-(3,4-dicloro-bencenosulfonilo, 6-cloro-5-(3-metoxi-bencenosulfonilo, 6-cloro-5-fenilmetanosulfonilo, 6-cloro-5-(2,4,6-trimetil-fenilmetanosulfonilo, 6-cloro-5-(4-metoxi-fenilmetanosulfonilo, 6-cloro-5-(4-fluoro-fenilmetanosulfonilo, 6-cloro-5-(2-cloro-fenilmetanosulfonilo, 6-cloro-5-(2-fenil-etanosulfonilo, 5-bencenosulfonil-6-cloro, 5-fenilcarbamoilo, 5-bencilcarbamoilo, 5-(morfolin-4-ilcarbamoilo), 5-benciloximetilo, 5-bencilamino, 6-cloro-5-fenilamino, 6-cloro-5-(2-morfolin-4-il-etilamino), 5-bencenosulfonilamino-6-cloro, 5-benzoilamino-6-cloro, 6-cloro-5-(2-morfolin-4-il-acetilamino), 6-cloro-5-(2-piperidin-1-il-acetilamino), 6-cloro-5-[2-(4-metil-piperazin-1-ilo, 6-cloro-5-(4-metoxi-fenoxi), 6-cloro-5-(4-cloro-2-fluoro-fenoxi), 6-cloro-5-(4-trifluorometoxi-fenoxi), 6-cloro-5-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi), 5-fenilsulfanil-6-trifluorometilo, 5-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-trifluorometilo, 5-bencenosulfonil-6-trifluorometilo, 5-(4-metoxi-bencenosulfonil)-6-trifluorometilo, 6-cloro-5-(4-cloro-bencilsulfanilo, 6-cloro-5-(3-cloro-bencilsulfanilo), 6-cloro-5-ciclohexilmetilsulfanilo, 6-cloro-5-(2-morfolin-4-il-etilsulfanilo), 6-cloro-5-(3,4-dicloro-bencilsulfanilo, 6-cloro-5-(2,6-dicloro-bencilsulfanilo), 6-cloro-5-(4-metil-bencilsulfanilo), 6-cloro-5-(4-trifluorometil-bencilsulfanilo), 5-(2,4-bis-trifluorometil-bencilsulfanil)-6-cloro, 6-cloro-5-(2'-ciano-bifenil-4-ilmetilsulfanilo), 6-cloro-5-(4-cloro-fenilmetanosulfonilo), 6-cloro-5-(3-cloro-fenilmetanosulfonilo), 6-cloro-5-ciclohexilmetanosulfonilo, 6-cloro-5-(3,4-dicloro-fenilmetanosulfonilo), 6-cloro-5-(2,6-dicloro-fenilmetanosulfonilo), 6-cloro-5-p-tolilmetanosulfonilo, 6-cloro-5-(4-trifluorometil-fenilmetanosulfonilo), 5-(2,4-bis-trifluorometil-bencilsulfanilo), 6-cloro-5-(2'-ciano-bifenil-4-ilmetanosulfonilo y 6-cloro-5-fenilsulfamoilo.

Compuestos a modo de ejemplo de la presente invención se exponen en la tabla a continuación.

Ex.	Nombre químico	Encima pIC50	% Celular EPO Estimulación
1	1- (1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.1	7.1
2	1- (5,6-dicloro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.9	151.91
3	1- (5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.6	109.74
4	1- (5-cloro-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.7	132.79
5	1- (5,6-dimetil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.1	2.1
6	1- (5-bromo-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.4	9.91
7	1- (5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.4	16.8
8	1- (4-cloro-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.8	20.97
9	1- (5,6-dimetoxi-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.4	4.26
10	1- (4,5-dimetil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	5.1	10.7
11	1- (5-trifluorometoxi -1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.5	123.68

(Continuación)

	Ex.	Nombre químico	Encima pIC50	% Celular EPO Estimulación
5	12	1- {5- [3- (3-cloro-benciloxi) fenil] -1H-benzimidazol-2-il} -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.5	8.76
10	13	1- {5- [3- (2-cloro-benciloxi) fenil] -1H-benzimidazol-2-il} -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.6	18
	14	1- {5- [3- (4-cloro-benciloxi) fenil] -1H-benzimidazol-2-il} -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.4	20.15
15	15	1- [5- (3-benciloxi-fenil) -1H-benzimidazol-2-il] -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.3	10.77
	16	1- [5- (4-benciloxi-fenil) -1H-benzimidazol-2-il] -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.7	6.97
20	17	1- [5- (3-trifluorometil-fenil) -1H-benzimidazol-2-il] -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.1	5.8
25	18	1- [5- (3,4-dicloro-fenil) -1H-benzimidazol-2-il] -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.1	15.3
	19	1- (5-bromo-1H-benzimidazol-2-il) -3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	<4	20.52
30	20	1- (5,6-dicloro-1H-benzimidazol-2-il) -3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	<4	18.81
	21	1- (5-bromo-1H-benzimidazol-2-il) -3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	4.2	7.24
35	22	1- (ácido 5,6-dicloro-1H-benzimidazol-2-il-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	<4	0.47
	23	1- [5- (4-hidroxi-fenil) -1H-benzimidazol-2-il] -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.6	6.49
40	24	1- [5- (3-hidroxi-fenil) -1H-benzimidazol-2-il] -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.5	11.15
	25	1- (5-cloro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.3	71.87
45	26	1- (5-Bromo-6,7-dimetil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.4	11.9
	27	1- (4-cloro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.1	19.12
50	28	1- (5-cloro-7-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.4	16.6
	29	1- (7-Bromo-5-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.8	57.55
55	30	1- (6-cloro-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico	7.14	128.94
	31	1- (4,5,6-trifluoro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7	18.2
60	32	1- (4-Bromo-5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.7	33
	33	1- (6-cloro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6	13.4
65	34	1- (4,6-dicloro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.5	56.3

(Continuación)

5	Ex.	Nombre químico	Encima pIC50	% Celular EPO Estimulación
	35	1- (4-Bromo-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.8	29.7
10	36	1- (5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.6	79.4
	37	1- (4-Bromo-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.6	34.03
15	38	1- (6-metanosulfonil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.1	40.93
	39	1- (6-cloro-5-ciano-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.4	29.93
20	40	1- (6-cloro-5-nitro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.5	93.44
	41	1- (5-Amino-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.4	30
25	42	1- (5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.3	33.76
	43	1- (6-cloro-5-pirrolidin-1-il-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.7	177.5
30	44	1- (6-cloro-5-piperidin-1-il-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.7	138.8
	45	1- (6-cloro-5-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.6	30.85
35	46	1- (6-cloro-5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.5	76
	47	2- (4-carboxi-pirazol-1-il) ácido 1H-benzoimidazol-5-ácido carboxílico;	6.6	11
40	48	Ácido 1- (5-Bromo-7-fluoro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.3	44
	49	1- (5-Bromo-7-metil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.1	24
45	50	1- [5- (3,4-dicloro-fenoxi) -6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il] -1H- pirazol-4-ácido carboxílico;	7.4	17.98
	51	1- [6-cloro-5- (4-cloro-fenoxi) -1H-benzimidazol-2-il] ácido 1H-pirazol-4- ácido carboxílico;	7.4	150.4
50	52	1- [5- (4-cloro-fenoxi) -6-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il] ácido 1H- pirazol-4-ácido carboxílico;	7.4	21.55
	53	1- (5-fenoxi-6-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.2	137.71
55	54	1- [5- (4-fluoro-fenoxi) -6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il] -1H-pirazol-4- ácido carboxílico;	7.3	75.52
60	55	1- [5- (4-cloro-fenoxi) -6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il] -1H-pirazol-4- ácido carboxílico;	7.5	44.23
	56	1- (5-fenoxi-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.2	142.55
65	57	1- (6-cloro-5-fenoxi-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.9	55

(Continuación)

Ex.	Nombre químico	Enzima pIC50	% celular EPO Estimulación
5	58 1- (5-Bromo-7-metil-1H-imidazo [4,5-f] quinolin-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.2	50
10	59 1- (5-benciloxi-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.4	55.9
15	60 1- (6-cloro-5-m-tolylsulfanyl-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.9	42.30
20	61 1- [6-cloro-5- (4-cloro-fenilsulfanil) -1H-benzimidazol-2-il] -1H-pirazol-4- ácido carboxílico;	7.07	101.2
25	62 1- (6-cloro-5-fenilsulfanil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.75	45.84
30	63 1- [6-cloro-5- (3,4-dicloro-fenilsulfanil) -1H-benzimidazol-2-il] ácido 1H- pirazol-4-ácido carboxílico;	6.18	26.54
35	64 1- [6-cloro-5- (3-metoxi-fenilsulfanil) -1H-benzimidazol-2-il] ácido 1H- pirazol-4-ácido carboxílico;	6.9	38.26
40	65 1- [6-cloro-5- (4-metoxi-fenilsulfanil) -1H-benzimidazol-2-il] ácido 1H- pirazol-4-ácido carboxílico;	6.6	56.3
45	66 1- (5-bencilsulfanil-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.7	41.64
50	67 1- [5- (4-terc-Butil-bencilsulfanil) -6-cloro-1H-benzimidazol-2-il] -1H- pirazol-4-ácido carboxílico;	7.2	11.72
55	68 1- [6-cloro-5- (4-fluoro-bencilsulfanil) -1H-benzimidazol-2-il] ácido 1H- pirazol-4-ácido carboxílico;	6.8	58.37
60	69 1- [6-Chloro-5- (2-cloro-bencilsulfanil) -1H-benzimidazol-2-il] -1H-pirazol- 4-ácido carboxílico;	6.8	85.3
65	70 1- (6-cloro-5-phenethylsulfanyl-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.7	74.24
	71 1- (6-metilsulfanil-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4- ácido carboxílico;	7.1	113.95
	72 1- (6-propilsulfanil-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4- ácido carboxílico;	7.1	NT
	73 1- (6-isopropilsulfanil-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4- ácido carboxílico;	7.2	NT
	74 1- (5-fluoro-6-metilsulfanil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.9	77.795
	75 1- (5-cloro-6-metilsulfanil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7	106.17
	76 1- (5-cloro-6-etilsulfanil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.9	211.75
	77 1- (5-cloro-6-isopropilsulfanil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.8	152.89
	78 1- (5-cloro-6-propilsulfanil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7	125.21
	79 1- (6-metilsulfanil-5-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4- ácido carboxílico;	7.1	83.83

(Continuación)

	Ex.	Nombre químico	Encima pIC50	% Celular EPO Estimación
5	80	1- (6-isopropilsulfanil-5-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7	NT
10	81	1- (6-propilsulfanil-5-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7	NT
	82	1- [6-cloro-5- (tolueno-3-sulfonil) -1H-benzimidazol-2-il] -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.4	85.32
15	83	1- (5-bencenosulfonil-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.57	96.65
	84	1- [6-cloro-5- (4-metoxi-bencenosulfonil) -1H-benzimidazol-2-il] ácido 1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.3	42.71
20	85	1- [6-cloro-5- (4-cloro-bencenosulfonil) -1H-benzimidazol-2-il] -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.3	51.64
	86	1- [6-cloro-5- (4-trifluorometoxi-bencenosulfonil) -1H-benzimidazol-2-il] ácido 1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.3	48.9
25	87	1- [6-cloro-5- (3,4-dicloro-bencenosulfonil) -1H-benzimidazol-2-il] ácido 1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.68	32.39
	88	1- [6-cloro-5- (3-metoxi-bencenosulfonil) -1H-benzimidazol-2-il] ácido 1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.4	69.43
30	89	1- (6-cloro-5-fenilmetanosulfonil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.5	28.45
	90	1- [6-cloro-5- (metanosulfonil 2,4,6-trimetilfenil) -1H-benzimidazol-2-il] -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.3	8.25
35	91	1- [6-cloro-5- (4-metoxi-fenilmetanosulfonilo) -1H-benzimidazol-2-il] ácido 1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.7	22.01
	92	1- [6-cloro-5- (4-fluoro-fenilmetanosulfonilo) -1H-benzimidazol-2-il] ácido 1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.5	61.2
	93	1- [6-cloro-5- (2-cloro-fenilmetanosulfonilo) -1H-benzimidazol-2-il] -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.5	78.5
45	94	1- [6-cloro-5- (2-fenil-etanosulfonil) -1H-benzimidazol-2-il] -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.4	65.1
	95	1- (5-cloro-6-etanosulfonil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.2	46.3
50	96	1- (5-cloro-6-etanosulfonil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.4	67
	97	1- (6-metanosulfonil-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.6	75.88
55	98	1- (5-fluoro-6-metanosulfonil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.3	41.37
	99	1- (5-cloro-6-metanosulfonil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.4	34.85
60	100	1- (6-metanosulfonil-5-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.5	50.16
65	101	1- [5-cloro-6- (propano-2-sulfonil) -1H-benzimidazol-2-il] -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.3	62.2

(Continuación)

	Ex.	Nombre químico	Encima pIC50	% Celular EPO Estimulación
5	102	1- [5-cloro-6- (propano-1-sulfonil) -1H-benzimidazol-2-il] -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.5	54.94
10	103	1- [6- (propano-2-sulfonil) -5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il] -1H-pirazol-4- ácido carboxílico;	7.4	NT
	104	1- [6- (propano-1-sulfonil) -5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il] -1H-pirazol-4- ácido carboxílico;	7.5	NT
15	105	1- [6- (propano-2-sulfonil) -5-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il] ácido 1H- pirazol-4-ácido carboxílico;	7.4	NT
	106	1- [6- (propano-1-sulfonil) -5-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il] ácido 1H- pirazol-4-ácido carboxílico;	7.5	123.7
20	107	1- (5-bencenosulfonil-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.2	47.57
	108	1- (6-Metanosulfonil-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.3	20.41
25	109	1- (6-Bromo-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.7	99
	110	1- (4-fluoro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.2	45.87
30	111	1- (4,5-difluoro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.6	32.58
	112	1- (4,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.8	31.96
35	113	1- (6-cloro-5-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.98	109.33
	114	1- (1H-nafto [2,3-d] imidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.3	144.2
40	115	1- (3H-nafto [1,2-d] imidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.1	50
	116	1- (5-fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	5.8	18.3
45	117	1- (5-piperidin-1-il-6-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico	6.5	80
	118	1- (5-fluoro-6-piperidin-1-il-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.8	152
50	119	1- (6-etoxi-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.5	69
	120	1- (5-fenilcarbamoil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.9	21.15
55	121	1- (5-bencilcarbamoil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.1	18.5
	122	1- [5- (morfolin-4-ilcarbamoil) -1H-benzimidazol-2-il] -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.6	5.4
60	123	1- (5-benciloximetil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.3	61.15
	124	1- (4-Bromo-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.3	2.4
65	125	1- (8H-imidazo (4', 5': 3,4] benzo [2,1-d] tiazol-7-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6	46.75

(Continuación)

	Ex.	Nombre químico	Encima pIC50	% Celular EPO Estimulación
5	126	1- (5,6-bis-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.4	82.65
10	127	1- (4,5,6-tricloro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.9	70.6
	128	1- (4-Bromo-5,6-dicloro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.1	24.1
15	129	1- (6-fluoro-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7	70.8
	130	1- (6-cloro-5-etilamino-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.2	48
20	131	1- (6-cloro-5-propilamino-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.5	89
	132	1- (5-bencilamino-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.2	52.6
25	133	1- (6-cloro-5-fenilamino-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.9	77
	134	1- [6-cloro-5- (2-morfolin-4-il-etilamino) -1H-benzimidazol-2-il] ácido 1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.3	56.5
30	135	1- (6-cloro-5-cyclopropanesulfonylamino-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.8	17
	136	1- (6-cloro-5-metanosulfonilamino-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.8	9
35	137	1- (6-cloro-5-etanosulfonilamino-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.6	11
40	138	1- (5-bencenosulfonilamino-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.8	19
	139	1- (5-acetilamino-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.3	24
45	140	1- (6-cloro-5-propionilamino-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.4	10
	141	1- (5-benzoilamino-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.6	33
50	142	1- [6-cloro-5- (2-morfolin-4-il-acetilamino) -1H-benzimidazol-2-il] ácido 1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.4	17
	143	1- [6-cloro-5- (2-piperidin-1-il-acetilamino) -1H-benzimidazol-2-il] ácido 1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.2	20
55	144	1- {6-cloro-5- [2- (4-metil-piperazin-1-il) acetil amino] -1H-bencimidazol-2-il} -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.4	16
	145	1- [6-cloro-5- (4-metoxi-fenoxi) -1H-benzimidazol-2-il] ácido 1H-pirazol-4-carboxílico;	7.1	13.92
60	146	1- [6-cloro-5- (4-cloro-2-fluoro-fenoxi) -1H-benzimidazol-2-il] ácido 1H-pirazol-4-carboxílico;	7.2	49.85
65	147	1- [6-cloro-5- (4-trifluorometoxi-fenoxi) -1H-benzimidazol-2-il] ácido 1H-pirazol-4-carboxílico;	7.4	45.85

(Continuación)

	Ex.	Nombre químico	Encima pIC50	% Celular EPO Estimulación
5	148	1- [6-cloro-5- (3-cloro-4-fluoro-fenoxi) -1H-benzimidazol-2-il] ácido 1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.1	38.12
10	149	1- (5-etilsulfanil-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.3	57.8
	150	1- (5-etilsulfanil-6-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.2	47.2
15	151	1- (5-etilsulfanil-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.9	106.61
	152	1- (6-fluoro-5-propilsulfanil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.9	91.38
20	153	1- (6-fluoro-5-isopropilsulfanil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.9	NT
	154	1- (5-etilsulfonil-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.6	53.82
25	155	1- (5-etilsulfonil-6-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.6	47.21
	156	1- (5-etilsulfonil-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.4	51.9
30	157	1- (6-fluoro-5-propilsulfonilo-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.4	NT
	158	1- (6-fluoro-5-isopropil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.3	NT
35	159	1- (5-fenilsulfanil-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.4	11.01
	160	1- [5- (4-metoxi-fenilsulfanil) -6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il] -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.5	36.1
40	161	1- (5-bencenosulfonil-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.6	98.15
45	162	1- [5- (4-metoxi-bencenosulfonil) -6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il] -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.6	45.8
	163	1- [6-cloro-5- (4-cloro-bencilsulfanil) -1H-benzimidazol-2-il] -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.5	36.98
50	164	1- [6-cloro-5- (3-cloro-bencilsulfanil) -1H-benzimidazol-2-il] -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.6	27.4
	165	1- (6-cloro-5-cyclohexylmethylsulfanyl-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.9	27.3
55	166	1- [6-cloro-5- (2-morfolin-4-il-etilsulfanil) -1H-benzimidazol-2-il] 1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7	15.1
60	167	1- [6-cloro-5- (3,4-dicloro-bencilsulfanil) -1H-benzimidazol-2-il] 1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.4	25.8
	168	1- [6-cloro-5- (2,6-dicloro-bencilsulfanil) -1H-benzimidazol-2-il] 1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.3	50.14
65	169	1- [6-cloro-5- (4-metil-bencilsulfanil) -1H-benzimidazol-2-il] -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.7	NT

(Continuación)

5	Ex.	Nombre químico	Encima pIC50	% Celular EPO Estimulación
	170	1- [6-cloro-5- (4-trifluorometil-bencilsulfanil) -1H-benzimidazol-2-il] -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.7	NT
10	171	1-[5-(2,4-Bis-trifluorometil-benzilsulfanil)-6-cloro-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4- carboxílico ácido;	6.7	NT
	172	1-[6-Cloro-5-(2'-ciano-bifenil-4-ilmetillsulfanil)-1H-benzoimidazol-2-yl]-1H-pirazol-4-carboxílico ácido;	7.5	NT
15	173	1- [6-cloro-5- (4-cloro-fenilmetanosulfonilo) -1H-benzimidazol-2-il] -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.8	60.41
	174	1- [6-cloro-5- (3-cloro-fenilmetanosulfonilo) -1H-benzimidazol-2-il] -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.6	40.9
20	175	1- (6-cloro-5-ciclohexil metanosulfonil-1H-bencimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.7	48.7
	176	1- [6-cloro-5- (3,4-dicloro-fenilmetanosulfonilo) -1H-benzimidazol-2-il] ácido 1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.6	44.23
25	177	1- [6-cloro-5- (2,6-dicloro-fenilmetanosulfonilo) -1H-benzimidazol-2-il] ácido 1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.5	66.6
	178	1- (6-cloro-5-p-tolylmethanesulfonyl-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.7	NT
30	179	1- [6-cloro-5- (metanosulfonil 4-trifluorometil-fenil) -1H-bencimidazol-2-il] -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.7	NT
	180	1- [5- (metanosulfonil 2,4-Bis-trifluorometil-fenil) -6-cloro-1H-bencimidazol-2-il] -1H-pirazol-4- ácido carboxílico;	7.6	NT
	181	1- [1H-bencimidazol-2-il 6-cloro-5- (2 '-cianobifenil-4-il metanosulfonilo)] -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	7.7	NT
40	182	1- (1H-imidazo [4,5-b] quinoxalin-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	5.5	13.4
	183	1- (6,7-dicloro-1H-imidazo [4,5-b] quinoxalin-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	6.4	3.3
45	184	1- (1H-imidazo [4,5-b] pirazin-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico;	5.9	8.3
	185	1- (6-cloro-9H-purin-8-il) -1H-pirazol-4- ácido carboxílico	5.3	11.7
50	186	1- (6-cloro-5-fenilsulfamoil-1H-benzimidazol-2-il) -1H-pirazol-4-ácido carboxílico.	7.4	39.1

La invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), preferentemente de aquellos descritos anteriormente y de los compuestos específicos ejemplificados en el presente documento, y su uso en procedimientos de tratamiento.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" pretende significar una sal de un ácido o base libre de un compuesto representado por la fórmula (I) que es no tóxico, biológicamente tolerable, o de otro modo biológicamente adecuado para administración al sujeto. Véanse, generalmente, G.S. Paulekuhn y col., "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database", J. Med. Chem., 2007, 50:6665-72, S.M. Berge y col., "Pharmaceutical Salts", J Pharm Sci., 1977, 66:1-19, y Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son aquellas que son farmacológicamente eficaces y adecuadas para el contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación o respuesta alérgica. Un compuesto de fórmula (I) puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, o ambos tipos de grupos funcionales, y por consiguiente reaccionar con varias bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos,

bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos.

Cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un nitrógeno básico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado disponible en la materia, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido mandélico, ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico, ácido glutárico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido laurilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, cualquier mezcla compatible de ácidos tales como aquellos facilitados como ejemplos en el presente documento, y cualquier otro ácido y mezcla de los mismos que se consideren equivalentes o sustitutos aceptables en vista del nivel habitual de experiencia en esta tecnología.

Cuando el compuesto de fórmula (I) es un ácido, tal como un ácido carboxílico o ácido sulfónico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalinotérreo, cualquier mezcla compatible de bases tales como aquellas facilitadas como ejemplos en el presente documento, y cualquier otra base y mezcla de las mismas que se consideren equivalentes o sustitutos aceptables en vista del nivel habitual de experiencia en esta tecnología. Ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como N-metil-D-glucamina, lisina, colina, glicina y arginina, amoniaco, carbonatos, bicarbonatos, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como trometamina, bencilaminas, pirrolidinas, piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

La invención también se refiere a profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), y a su uso en procedimientos de tratamiento. El término "profármaco" significa un precursor de un compuesto designado que, tras la administración a un sujeto, da el compuesto *in vivo* mediante un procedimiento químico o fisiológico tal como solvolisis o escisión enzimática, o bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, un profármaco que se lleva a pH fisiológico se convierte en el compuesto de fórmula (I)). Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un profármaco que es no tóxico, biológicamente tolerable y de otro modo biológicamente adecuado para administración al sujeto. Procedimientos ilustrativos para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Profármacos a modo de ejemplo incluyen compuestos que tienen un residuo de aminoácido, o una cadena de polipéptidos de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos, covalentemente unidos mediante un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de un compuesto de fórmula (I). Ejemplos de residuos de aminoácidos incluyen los veinte aminoácidos que se producen naturalmente, comúnmente designados por símbolos de tres letras, además de 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona.

Tipos adicionales de profármacos pueden producirse, por ejemplo, derivatizando grupos carboxilo libres de estructuras de fórmula (I) como amidas o ésteres de alquilo. Ejemplos de amidas incluyen aquellas derivadas de amoniaco, alquil C₁₋₆-aminas primarias y di(alquil C₁₋₆)aminas secundarias. Las aminas secundarias incluyen restos de anillos de heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 o de 6 miembros. Ejemplos de amidas incluyen aquellas que se derivan de amoniaco, alquil C₁₋₃-aminas primarias y di(alquil C₁₋₂)aminas. Ejemplos de ésteres de la invención incluyen alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₅₋₇, ésteres fenílicos y fenil(alquílicos C₁₋₆). Ésteres preferidos incluyen ésteres metílicos. También pueden prepararse profármacos derivatizando grupos hidroxilo libres usando grupos que incluyen hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxicarbonilos, siguiendo procedimientos tales como aquellos brevemente expuestos en Fleisher y col., Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130. Los derivados de carbamato de grupos hidroxilo y amino también pueden dar profármacos. Los derivados de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo pueden también proporcionar profármacos. La derivatización de grupos hidroxilo como éteres (aciloxi)metílicos y (aciloxi)etilílicos, en los que el grupo acilo puede ser un éster de alquilo, opcionalmente sustituido con una o más funcionalidades éter, amina o ácido carboxílico, o si el grupo acilo es un éster de aminoácido como se ha descrito anteriormente, también es útil para dar profármacos. Los profármacos de este tipo pueden prepararse como se describe en Greenwald y col., J Med Chem. 1996, 39, 10, 1938-40. También pueden derivatizarse aminas libres como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos

restos de profármaco pueden incorporar grupos que incluyen funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico.

La presente invención también se refiere a metabolitos farmacéuticamente activos de los compuestos de fórmula (I), que también pueden usarse en los procedimientos desvelados en el presente documento. Un "metabolito farmacéuticamente activo" significa un producto farmacológicamente activo del metabolismo en el cuerpo de un compuesto de fórmula (I) o sal del mismo. Los profármacos y metabolitos activos de un compuesto pueden determinarse usando técnicas rutinarias conocidas o disponibles en la materia. Véanse, por ejemplo, Bertolini y col., J Med Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan y col., J Pharm Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv Drug Res. 1984, 13, 224-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); y Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen y col., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables y metabolitos farmacéuticamente activos de la presente invención son útiles como moduladores de PHD en los procedimientos de tratamiento desvelados en el presente documento. Los "moduladores" incluyen tanto inhibidores como activadores, en los que los "inhibidores" se refieren a compuestos que disminuyen, previenen, inactivan, desensibilizan o regulan por disminución la expresión o actividad de PHD, y los "activadores" son compuestos que aumentan, activan, facilitan, sensibilizan o regulan por incremento la expresión o actividad de PHD.

El término "tratan" o "tratar", como se usa en el presente documento, pretende referirse a la administración de un agente activo o composición de la invención a un sujeto con el fin de efectuar un beneficio terapéutico o profiláctico mediante la modulación de la actividad de prolilhidroxilasa. Tratar incluye invertir, mejorar, aliviar, inhibir el progreso de, reducir la gravedad de o prevenir una enfermedad, trastorno o afección, o uno o más síntomas de tal enfermedad, trastorno o afección mediada mediante la modulación de la actividad de PHD. El término "sujeto" se refiere a un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento, tal como un ser humano.

Por consiguiente, la invención se refiere al uso de los compuestos descritos en el presente documento para tratar sujetos diagnosticados con o que padecen una enfermedad, trastorno o afección mediada por prolilhidroxilasa, tal como: anemia, trastornos vasculares, trastornos metabólicos y cicatrización. Síntomas o estados de enfermedad pretenden incluirse dentro del alcance de "afecciones médicas, trastornos o enfermedades".

Como se usa en el presente documento, el término "hipoxia" o "trastorno hipóxico" se refiere a una afección en la que hay un nivel insuficiente de oxígeno proporcionado en la sangre o a tejidos y órganos. Los trastornos hipóxicos pueden producirse mediante una variedad de mecanismos que incluyen en los que hay una capacidad insuficiente de la sangre para llevar oxígeno (es decir, anemia), en los que hay un flujo inadecuado de sangre al tejido y/u órgano producido por tanto insuficiencia cardíaca como bloqueo de los vasos sanguíneos y/o arterias (es decir, isquemia), en los que se reduce la presión barométrica (es decir, mal de altura a altas altitudes), o en los que células disfuncionales son incapaces de hacer un uso apropiado del oxígeno (es decir, condiciones histotóxicas). Por consiguiente, un experto en la materia apreciaría fácilmente que la presente invención es útil en el tratamiento de una variedad de afecciones hipóxicas que incluyen anemia, insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias, tromboembolia, accidente cerebrovascular, angina y similares.

En una realización preferida, las moléculas de la presente invención son útiles en el tratamiento o prevención de anemia que comprende tratamiento de afecciones anémicas asociadas a enfermedad renal crónica, enfermedad renal poliquística, anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmune, anemia por trasplante de médula ósea, síndrome de Churg-Strauss, anemia de Diamond-Blackfan, anemia de Fanconi, síndrome de Felty, enfermedad de injerto contra huésped, trasplante de citoblastos hematopoyéticos, síndrome urémico hemolítico, síndrome mielodisplásico, hemoglobinuria paroxística nocturna, osteomielofibrosis, pancitopenia, aplasia pura de glóbulos rojos, púrpura de Schönlein-Henoch, anemia resistente al tratamiento con exceso de blastos, artritis reumatoide, síndrome de Shwachman, drepanocitosis, talasemia mayor, talasemia menor, púrpura trombocitopénica, pacientes anémicos o no anémicos que se someten a cirugía, anemia asociada a o secundaria a traumatismo, anemia sideroblástica, anemia secundaria a otro tratamiento que incluye: inhibidores de la transcriptasa inversa para tratar VIH, hormonas corticosteroides, cisplatino cíclico o quimioterapéuticos que no contienen cisplatino, alcaloides de la vinca, inhibidores mitóticos, inhibidores de la topoisomerasa II, antraciclinas, agentes alquilantes, particularmente anemia secundaria a enfermedades inflamatorias, del envejecimiento y/o crónicas. La inhibición de PHD también puede usarse para tratar síntomas de anemia que incluyen fatiga crónica, palidez y mareos.

En otra realización preferida, las moléculas de la presente invención son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades de trastornos metabólicos, que incluyen, pero no se limitan a, diabetes y obesidad. En otra realización preferida, las moléculas de la presente invención son útiles para el tratamiento o prevención de trastornos vasculares. Éstos incluyen, pero no se limitan a, enfermedades hipóxicas o relacionadas con la cicatrización que requieren mediadores pro-angiogénicos para vasculogénesis, angiogénesis y arteriogénesis.

En procedimientos de tratamiento desvelados en el presente documento, una cantidad eficaz de un agente farmacéutico según la invención se administra a un sujeto que padece o que se diagnostica que tiene una enfermedad, trastorno o afección tal. Una "cantidad eficaz" significa una cantidad o dosis suficiente para provocar

generalmente el beneficio terapéutico o profiláctico deseado en pacientes en necesidad de tal tratamiento para la enfermedad, trastorno o afección designada. Cantidades eficaces o dosis de los compuestos de la presente invención pueden determinarse por procedimientos rutinarios tales como modelado, estudios de aumento de dosis o ensayos clínicos, y teniendo en cuenta factores rutinarios, por ejemplo, el modo o vía de administración o administración de fármacos, la farmacocinética del compuesto, la gravedad y curso de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia previa o en curso del sujeto, el estado de salud del sujeto y la respuesta a fármacos, y el criterio del médico práctico. Un ejemplo de una dosis está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg de compuesto por kg de peso corporal del sujeto por día, preferentemente aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg/día, o aproximadamente 1 a 35 mg/kg/día, en unidades de dosificación individuales o divididas (por ejemplo, BID, TID, QID). Para un ser humano de 70 kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, o aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,5 g/día.

Una vez se ha producido la mejora de la enfermedad, trastorno o afección del paciente, la dosis puede ajustarse para tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse en función de los síntomas, a un nivel al que se mantenga el efecto terapéutico o, profiláctico, deseado. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado a un nivel apropiado, el tratamiento puede cesar. Sin embargo, los pacientes pueden requerir tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier reaparición de síntomas.

Además, los agentes de la invención pueden usarse en combinación con principios activos adicionales en el tratamiento de las afecciones anteriores. Los compuestos adicionales pueden co-administrarse por separado con un agente de fórmula (I) o incluirse con un agente tal como principio activo adicional en una composición farmacéutica según la invención. En una realización a modo de ejemplo, principios activos adicionales son aquellos que son conocidos o que se ha descubierto que son eficaces en el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades mediadas por la enzima PHD o que son activos contra otras dianas asociadas a la afección, trastorno o enfermedad particulares, tal como un modulador de PHD alternativo. La combinación puede servir para aumentar la eficacia (por ejemplo, incluyendo en la combinación un compuesto que potencia la potencia o eficacia de un compuesto según la invención), disminuir uno o más efectos secundarios, o disminuir la dosis requerida del compuesto según la invención.

Los compuestos de la invención se usan, solos o en combinación con uno o varios de otros principios activos, para formular composiciones farmacéuticas de la invención. Una composición farmacéutica de la invención comprende: (a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptables, o metabolito farmacéuticamente activo del mismo; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es no tóxica, biológicamente tolerable y de otro modo biológicamente adecuada para administración a un sujeto, tal como una sustancia inerte, añadida a una composición farmacológica o de otro modo usada como vehículo, soporte o diluyente para facilitar la administración de un agente y que es compatible con el mismo. Ejemplos de excipientes incluyen carbonato cálcico, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles. Excipientes adecuados también pueden incluir antioxidantes. Tales antioxidantes pueden usarse en una composición farmacéutica o en un medio de almacenamiento para prolongar la estabilidad en almacén del medicamento.

Las formas de administración de las composiciones farmacéuticas que contienen una o más unidades de dosificación de los compuestos de la invención pueden prepararse usando excipientes farmacéuticos adecuados y técnicas de combinación conocidas ahora o después o disponibles para aquellos expertos en la materia. Las composiciones para su uso en tratamiento puede administrarse por vías oral, parenteral, rectal, tópica u ocular, o por inhalación.

La preparación puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, sobres, comprimidos recubiertos de azúcar, polvos, gránulos, pastillas para chupar, polvos para reconstitución, preparaciones líquidas o supositorios. Preferentemente, las composiciones se formulan para infusión intravenosa, administración tópica o administración por vía oral. Un modo preferido de uso de la invención es la administración local de inhibidores de PHD particularmente a sitios en los que el tejido se ha convertido o se ha hecho isquémico. Esto puede lograrse mediante un catéter especializado, globo de angioplastia o globo de colocación de prótesis endovascular.

Para administración por vía oral, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en forma de comprimidos o cápsulas, o como una disolución, emulsión o suspensión. Para preparar las composiciones orales, los compuestos pueden formularse para dar una dosificación de, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg/kg diariamente, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 35 mg/kg diariamente, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg diariamente.

Los comprimidos orales pueden incluir un compuesto según la invención mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes disgregantes, aglutinantes, agentes

lubricantes, edulcorantes, aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Cargas inertes adecuadas incluyen carbonato sódico y cálcico, fosfato de sodio y de calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y similares. Excipientes orales líquidos a modo de ejemplo incluyen etanol, glicerol, agua y similares. Almidón, polivinilpirrolidona (PVP), glicolato sódico de almidón, celulosa microcristalina y ácido algínico son agentes disgregantes adecuados. Los aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retardar la absorción en el tubo gastrointestinal, o pueden recubrirse con un recubrimiento entérico.

Las cápsulas para administración por vía oral incluyen cápsulas de gelatina dura y blanda. Para preparar cápsulas de gelatina dura, los compuestos de la invención pueden mezclarse con un diluyente sólido, semi-sólido o líquido. Las cápsulas de gelatina blanda pueden prepararse mezclando el compuesto de la invención con agua, un aceite tal como aceite de cacahuete o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono y di-glicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400 o propilenglicol.

Los líquidos para administración por vía oral pueden estar en forma de suspensiones, disoluciones, emulsiones o jarabes, o pueden presentarse como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de uso. Tales composiciones líquidas pueden contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato de sodio, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y similares); vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite (por ejemplo, aceite de almendra o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua; conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico); agentes humectantes tales como lecitina; y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes.

Los agentes activos de la presente invención también pueden administrarse por vías no orales. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse para administración rectal como supositorio. Para uso parenteral, que incluye vías intravenosas, intramusculares, intraperitoneales o subcutáneas, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en disoluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH apropiado e isotonicidad o en aceite parenteralmente aceptable. Vehículos acuosos adecuados incluyen disolución de Ringer y cloruro sódico isotónico. Tales formas se presentarán en forma de dosis unitaria tales como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas multi-dosis tales como viales de los que puede extraerse la dosis apropiada, o en una forma sólida o pre-concentrado que puede usarse para preparar una formulación inyectable. Dosis de infusión ilustrativas pueden oscilar de aproximadamente 1 a 1000 µg/kg/minuto de compuesto, mezcladas con un vehículo farmacéutico durante un periodo que oscila de varios minutos a varios días.

Para administración tópica, los compuestos pueden mezclarse con un vehículo farmacéutico a una concentración de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % de fármaco con respecto a vehículo. Otro modo de administrar los compuestos de la invención puede utilizar una formulación de parche para afectar la administración transdérmica.

Los compuestos de la invención para su uso en procedimientos de tratamiento pueden administrarse alternativamente por inhalación, mediante las vías nasales u orales, por ejemplo, en una formulación de spray que también contiene un vehículo adecuado.

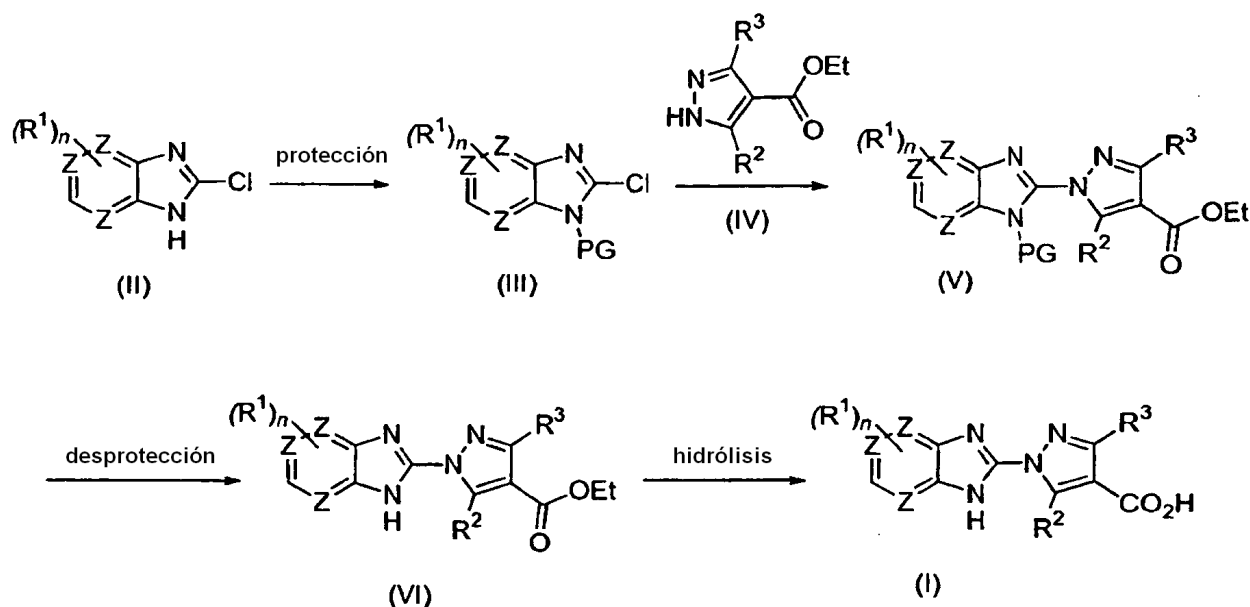
Abreviaturas y acrónimos usados en el presente documento incluyen los siguientes:

Termino	Acrónimo
Diisopropiletilamina	DIEA
Tetrahidrofurano	THF
Diclorometano	DCM
Dimetil sulfóxido	DMSO
2- cloruro de metoxietoximetilo	MEMCl or MEMchloride
<i>N,N</i> - dimetilformamida	DMF
Etanol	EtOH
Acetonitrilo	ACN
Acetato de Etilo	EtOAc
<i>N</i> - (3-dimetilaminopropil) - <i>N</i> -etilcarbodiimida	EDCI
1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno	DBU
Dicloroetano	DCE
1,2,3,4,5-Pentapenil-1 '- (di- <i>t</i> -butilfosfino) ferroceno	Q-Phos®
<i>N</i> -clorosuccinimida	NCS
<i>N</i> -bromosuccinimida	NBS

Compuestos a modo de ejemplo de la invención útiles en los procedimientos desvelados en el presente documento se describirán ahora por referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general más adelante y los ejemplos específicos que siguen. Los expertos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos en el presente documento, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente de manera que los sustituyentes por último lugar deseados serán llevados a través del esquema de reacción con o sin protección según convenga para dar el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente por último lugar deseado, un grupo adecuado que pueda ser llevado a través del esquema de reacción y sustituirse según convenga con el sustituyente deseado. A menos que se especifique de otro modo, las variables son como se han definido anteriormente en referencia a la fórmula (I). Pueden realizarse reacciones entre el punto de fusión y la temperatura de reflujo del disolvente, y preferentemente entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente. Las reacciones también pueden realizarse en recipientes a presión cerrados por encima de la temperatura de reflujo normal del disolvente.

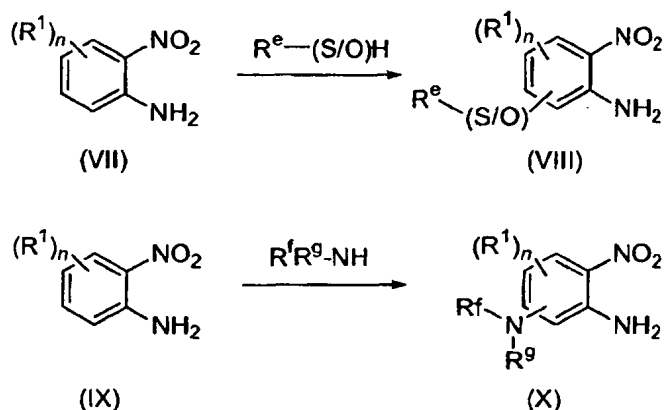
Dentro de cada esquema proporcionado en el presente documento, los números para cada fórmula se presentan por comodidad solo. Aunque generalmente son específicos para el esquema respectivo, estas referencias no deben, sin embargo, considerarse limitantes y cada esquema, que incluye todos sus elementos, son ampliamente aplicables para las diversas realizaciones de la presente invención.

Esquema A



Con referencia al Esquema A, la protección de 2-cloro-1H-benzimidazoles (II) se logra usando un reactivo de grupo protector adecuado tal como cloruro de 2-metoxietoximetilo (MEMCl) o cloruro de 2-(trimetilsilil)-etoximetilo (SEMCl) en presencia de una base tal como NaH o DIPEA en un disolvente tal como THF proporcionando compuestos de fórmula (III). El desplazamiento del sustituyente de 2-cloro con pirazol-4-carboxilatos comercialmente disponibles de fórmula (IV), en la que R^2 y R^3 son ambos H, CF_3 o CH_3 , se lleva a cabo en un disolvente aprótico polar tal como DMF, *N,N*-dimetilacetamida (DMA) o THF, o una mezcla de los mismos, en presencia de una base adecuada tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaH, o una mezcla de las mismas, a temperaturas elevadas que generalmente oscilan entre 80 °C y 120 °C. La posterior desprotección del PG usando un ácido tal como HCl en un disolvente apropiado tal como EtOH proporciona productos intermedios de fórmula (VIII). La saponificación con una base adecuada tal como NaOH ac., LiOH ac. o KOH ac. o una mezcla de las mismas en un disolvente tal como THF proporciona compuestos de fórmula (I).

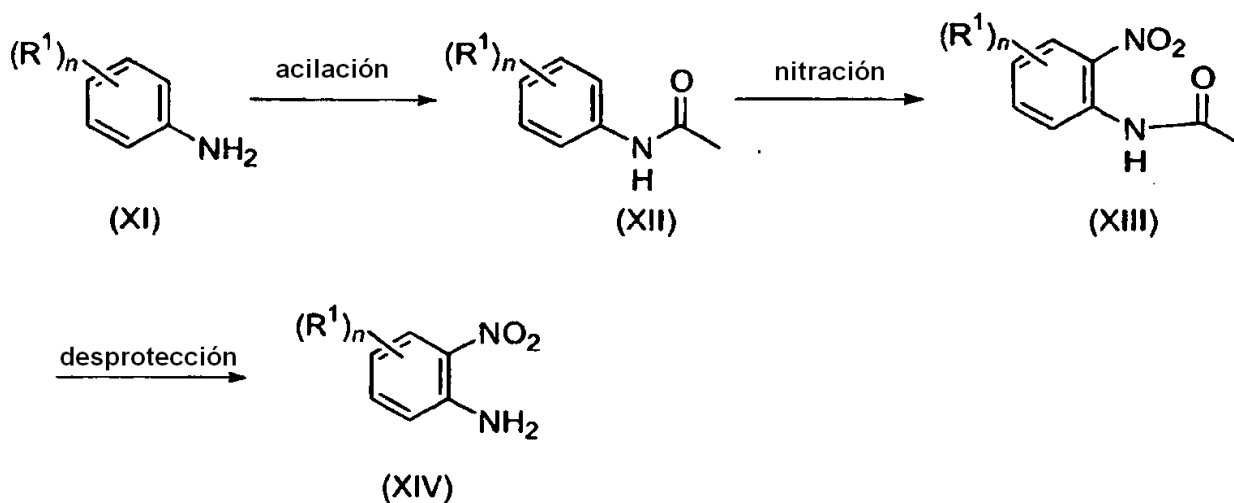
Esquema B



Los productos intermedios de éter de arilo y tioéter de arilo de fórmula (VIII) se preparan según el Esquema B, en el que cada R^1 puede ser H, -Cl, -F, - CF_3 o - OCF_3 , a condición de que al menos un R^1 sea -Cl o -F. Halo-nitro-fenilaminas sustituidas (VII) comercialmente disponibles se hacen reaccionar con fenoles sustituidos, tiofenoles y fenil-alquiltioles sustituidos en presencia de una base tal como K_2CO_3 , en un disolvente tal como DMF y similares, a temperaturas entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, proporcionando productos intermedios de nitro de fórmula (VIII) en la que R^e es un arilo, -alquil C_{1-4} -arilo o anillo de heteroarilo. Los productos intermedios de éter de alquilo y los productos intermedios de éter de tioalquilo de fórmula (VIII), en la que R^e es un alquilo C_{1-6} (de cadena ramificada o lineal), se preparan mediante la reacción de halo-nitro-fenilaminas opcionalmente sustituidas con alcoholes y alquiltioles en presencia de una base tal como metóxido de sodio, *tert*-butóxido de sodio y similares, en un disolvente tal como MeOH, a temperaturas que oscilan de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente. También pueden realizarse reacciones en un tubo cerrado a temperaturas por encima de la temperatura de reflujo del disolvente. Los productos intermedios de tioalquilo de fórmula (VIII) también se sintetizan mediante la reacción de halo-nitro fenilaminas opcionalmente sustituidas de fórmula (VII) con tiometóxido de sodio, tioetóxido de sodio, tioisopropóxido de sodio y similares, en un disolvente tal como DMF, a temperaturas que oscilan de 80 °C a 100 °C.

Los productos intermedios de amino de fórmula (X) se preparan según el Esquema B, en el que R^1 es H, -Cl, -F, - CF_3 o - OCF_3 . Halo-nitro-fenilaminas sustituidas (IX) y cicloalquil y heterocicloalquilaminas se calientan en un tubo cerrado a temperaturas que oscilan de 80 °C a 100 °C, proporcionando productos intermedios de nitro de fórmula (X).

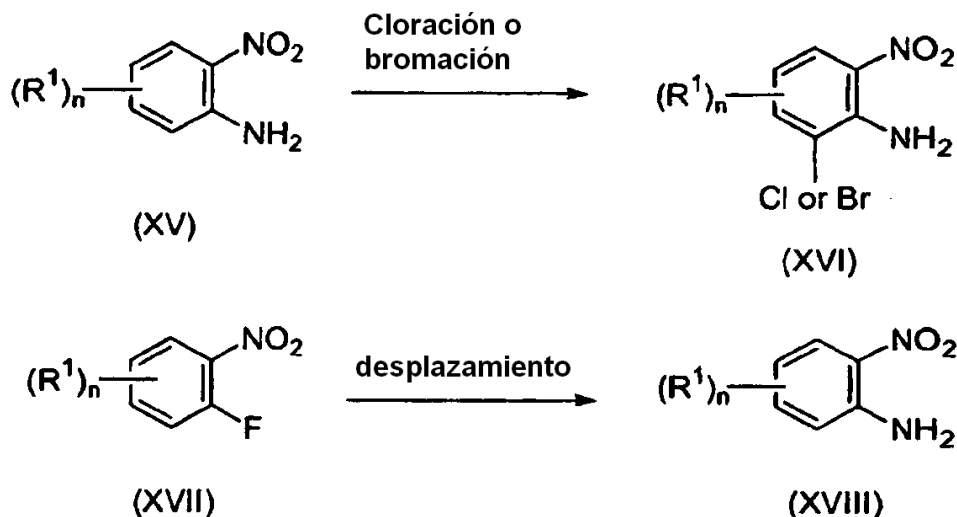
Esquema C



Se preparan 2-nitro-fenilaminas (XIV) según el Esquema C. Las anilinas de fórmula general (XI), en la que uno o más R^1 son H, -Cl, -CN, -F y - CF_3 , se hacen reaccionar con anhídrido acético en un disolvente tal como tolueno, en presencia de una base tal como DMAP, a temperaturas que oscilan de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, proporcionando productos intermedios acetilados de fórmula (XII). La posterior nitración se logra haciendo reaccionar productos intermedios de fórmula (XII) con un reactivo nitrante tal como KNO_3 y un ácido tal

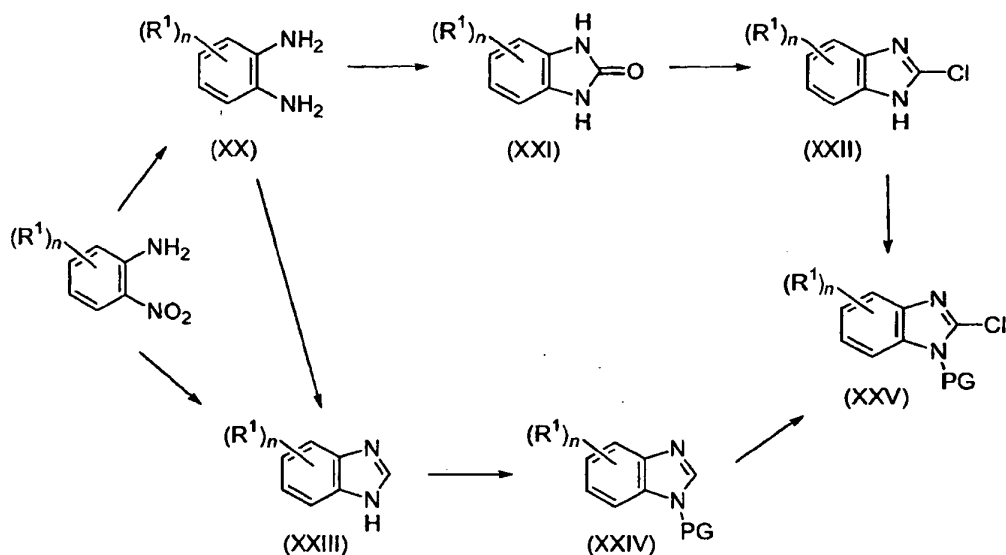
como ácido sulfúrico, a 0 °C, proporcionando productos intermedios nitrados de fórmula (XIII). La posterior desprotección del grupo acetilo con ácido acuoso tal como ácido clorhídrico con calentamiento proporciona nitroanilinas de fórmula (XIV).

Esquema D



Según el Esquema D, 2-halo-nitroanilinas de fórmula (XVI) se preparan mediante la reacción de nitroanilinas de fórmula (XV) con un reactivo de cloración o de bromación tal como NCS o NBS, a temperaturas que oscilan de 80 °C a 120 °C, en un disolvente tal como DMF. Adicionalmente, productos intermedios de halo-nitrobenceno de fórmula (XVII), en la que R¹ es independientemente -F y -Br, se hacen reaccionar con amoníaco 7 M en MeOH y se calientan convencionalmente o en un tubo cerrado a temperaturas que oscilan de 50 °C a 70 °C proporcionando halo-nitroanilinas de fórmula (XVIII).

ESQUEMA E

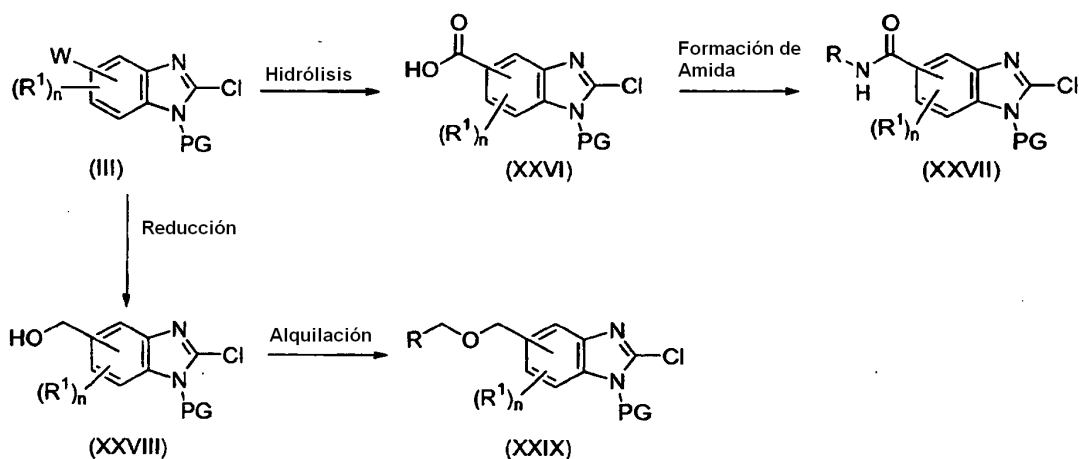


Se preparan productos intermedios de 2-cloro-1H-benzoimidazol de fórmula (XXV) por tres procedimientos como se muestran en el esquema E. Se reducen nitro-fenilaminas sustituidas (tanto nitrofenilaminas comercialmente disponibles, nitrofenilaminas conocidas como nitrofenilaminas preparadas usando los esquemas que se han proporcionado) empleando procedimientos de reducción conocidos para un experto en la materia, tales como polvo de cinc en presencia de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl en un disolvente tal como acetona, y similares, a temperaturas que oscilan de 0 °C a temperatura ambiente, proporcionando productos intermedios de diamina de fórmula (XX). La reacción de productos intermedios de diamina de fórmula (XX), tanto diaminas comercialmente disponibles como sintéticamente accesibles, con carbonildiimidazol, en un disolvente tal como THF y similares, a temperaturas entre 0 °C y temperatura ambiente, proporciona productos intermedios de 1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona de fórmula (XXI). La posterior cloración de (XXI) usando procedimientos conocidos para un experto en la

materia, por ejemplo, empleando oxiclورو de fósforo puro (POCl_3), con calentamiento, da 2-cloro-1H-benzimidazoles de fórmula (XXII). La posterior protección de los 1H-benzimidazoles (XXII) se logra usando un reactivo de grupo protector adecuado tal como cloruro de dimetilsulfamóilo, cloruro de 2-metoxietoximetilo (MEMCI) o cloruro de 2-(trimetilsilil)-etoximetilo (SEMCI), en presencia de una base adecuada en un disolvente tal como THF o DMF proporcionando compuestos de fórmula (XXV).

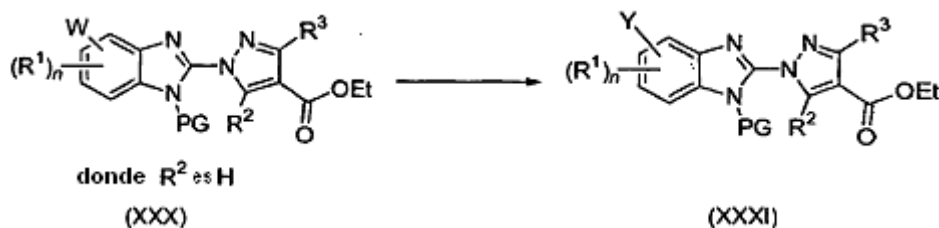
Adicionalmente, los benzimidazoles de fórmula (XXIII) se preparan en síntesis de una etapa a partir de o-nitroanilinas mediante una ciclación reductora en presencia de un agente reductor adecuado tal como $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, ditionato de sodio, y similares, en presencia de un aldehído o equivalente de aldehído tal como ortoformiato de trimetilo, y similares, o una fuente de ácido tal como ácido acético, ácido fórmico y similares, bajo calentamiento convencional, calentamiento en un tubo cerrado o calentamiento por microondas a temperaturas que oscilan de 80 °C a 130 °C. Además de la reacción de ciclación reductora de una etapa descrita anteriormente, los 1H-benzimidazoles de fórmula (XXIII) también se sintetizan mediante la reacción de diaminas de fórmula (XX) en presencia de un aldehído o equivalente de aldehído tal como ortoformiato de trimetilo, y un ácido tal como HCl a temperaturas que oscilan de 0 °C hasta temperatura ambiente. La posterior protección de 1H-benzimidazoles (XXIII) se logra usando un reactivo de grupo protector adecuado tal como cloruro de 2-metoxietoximetilo (MEMCI) o cloruro de 2-(trimetilsilil)-etoximetilo (SEMCI) en presencia de una base tal como NaH o DIPEA en un disolvente tal como THF proporcionando compuestos de fórmula (XXIV). La desprotonación del producto intermedio de 1H-benzimidazol desprotegido (XXIV) con una base de organolitio tal como butil-litio o diisopropilamida de litio, en un disolvente tal como THF, a temperaturas que oscilan de -80 °C a -40 °C, seguido de la adición de N-clorosuccinimida y similares, proporciona productos intermedios de 2-cloro-1H-benzimidazol de fórmula (XXV).

Esquema F



Con referencia al Esquema F, los compuestos de fórmula (III) en la que W es $-\text{CO}_2$ -alquilo C_{1-4} y R^1 es H, -F, -Cl, - CF_3 o $-\text{OCF}_3$, se saponifican con una base adecuada tal como NaOH ac., LiOH ac. o KOH ac. o una mezcla de las mismas, a temperaturas que oscilan de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, en un disolvente tal como THF, proporcionan compuestos de fórmula (XXVI). La posterior formación del enlace amida empleando procedimientos conocidos para un experto en la materia proporciona productos intermedios de benzimidazol de fórmula (XXVII). Alternativamente, los productos intermedios de benzimidazol de fórmula (III), en la que W es $-\text{CO}_2\text{Me}$, se reducen con un agente reductor adecuado tal como hidruro de litio y aluminio, en un disolvente tal como THF, a 0 °C, proporcionando el producto intermedio de alcohol correspondiente de fórmula (XXVIII). La alquilación del producto intermedio (XXVIII), empleando una base tal como NaH, agentes alquilantes tales como haluros de alquilo y haluros de arilo, en un disolvente tal como DMF, proporciona productos intermedios de benzimidazol de fórmula (XXIX).

Esquema G



Con referencia al Esquema G, los productos intermedios de benzimidazol de fórmula (XXX) bajo condiciones de Suzuki, en la que W es un halógeno adecuado o triflato y cada R^1 es independientemente H, -Cl, -F, $-\text{CF}_3$ o $-\text{OCF}_3$, se hacen reaccionar con ácidos arilborónicos o ésteres, en presencia de un catalizador de metal de organotransición

tal como $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ y una base adecuada tal como CsF proporcionando productos intermedios de biarilo de fórmula (XXXI), en la que Y es un anillo de arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

Con referencia al Esquema G, los productos intermedios de benzoimidazol de fórmula (XXX), en la que W es -S-alquilo C_{1-4} o -S-Ar (en la que Ar es un grupo fenilo adecuadamente sustituido), y cada R^1 es independientemente H, -F, -Cl, $-\text{CF}_3$ o $-\text{OCF}_3$, se oxidan empleando procedimientos conocidos para un experto en la materia, por ejemplo, empleando un agente de oxidación tal como peroxomonosulfato de potasio, ácido 3-cloroperoxibenzoico y similares, proporcionando los productos intermedios de sulfona y sulfóxido correspondientes de fórmula (XXXI), en la que Y es -S(O)-alquilo C_{1-4} , -S(O)₂-alquilo C_{1-4} , -S(O)-arilo o -S(O)₂-arilo.

Con referencia al Esquema G, los productos intermedios de benzoimidazol de fórmula (XXX), en la que W es $-\text{NO}_2$ y cada R^1 es independientemente H, -Cl, -F, $-\text{CF}_3$ o $-\text{OCF}_3$, se hacen reaccionar con un agente reductor, empleando procedimientos conocidos para un experto en la materia, proporcionando los productos intermedios de benzoimidazol de fórmula (XXXI), en la que Y es $-\text{NH}_2$, y R^1 es -Cl, $-\text{CF}_3$ o $-\text{OCF}_3$.

Con referencia al Esquema G, los productos intermedios de benzoimidazol de fórmula (XXX), en la que W es $-\text{NH}_2$ y cada R^1 es independientemente H, -Cl, -F, $-\text{CF}_3$ o $-\text{OCF}_3$, bajo condiciones de aminación reductora empleando procedimientos conocidos para un experto en la materia, se hacen reaccionar con alquilaldehídos y arilaldehídos sustituidos, proporcionando productos intermedios de amino sustituidos con alquilo y bencilo de fórmula (XXXI), en la que Y es -NH-alquilo C_{1-4} o -NH- CH_2 -arilo.

Con referencia al Esquema G, los productos intermedios de benzoimidazol de fórmula (XXX), en la que W es $-\text{NH}_2$ y cada R^1 es independientemente H, -Cl, -F, $-\text{CF}_3$ o $-\text{OCF}_3$, se hacen reaccionar con cloruros de alquilo, arilo y cicloalquilsulfonilo, cloruro de acilo y arilo, bromuros de 2-bromoacetilo y similares, proporcionando los productos intermedios de sulfonamida y amida sustituidos correspondientes.

Con referencia al Esquema G, los productos intermedios de benzoimidazol de fórmula (XXX), en la que W es $-\text{NH}_2$ y cada R^1 es independientemente H, -Cl, -F, $-\text{CF}_3$ o $-\text{OCF}_3$, se hacen reaccionar bajo condiciones de aminación con un bromuro de arilo, un catalizador de metal de organotransición tal como $\text{Pd}(\text{dba})_2$, un ligando tal como Q-Phos, una base adecuada tal como *tert*-butóxido de sodio, en un disolvente tal como tolueno, a temperaturas que oscilan de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, proporcionando productos intermedios de fórmula (XXXI), en la que Y es -NHAr.

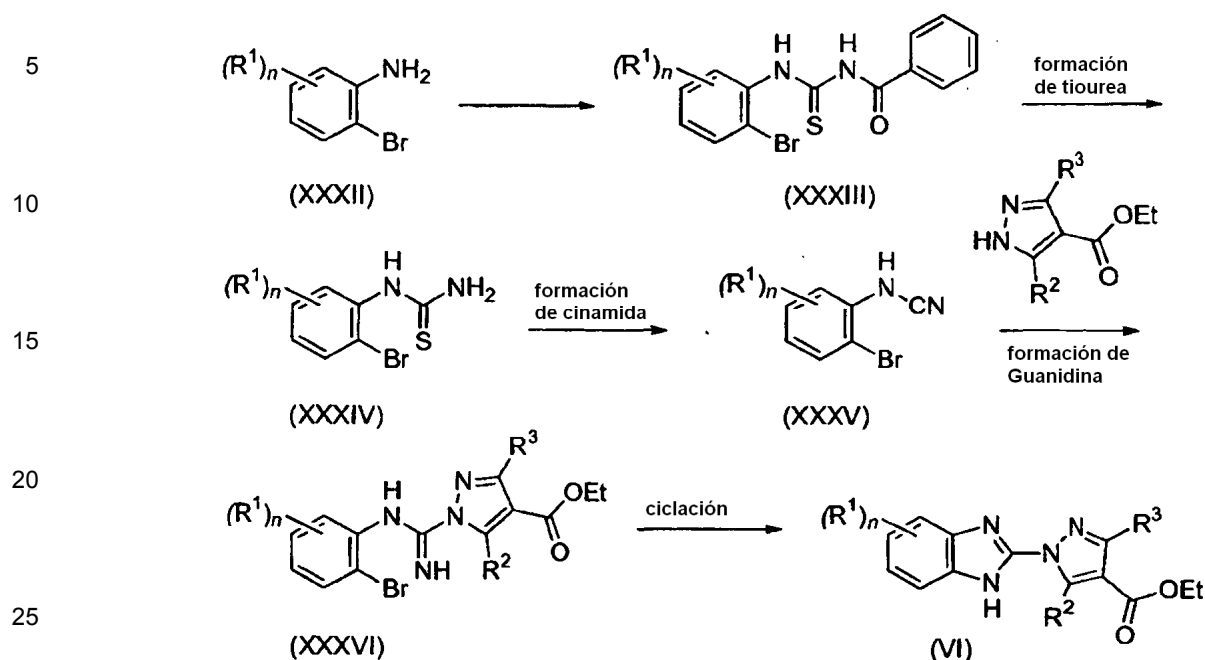
Con referencia al Esquema G, los productos intermedios de benzoimidazol de fórmula (XXX), en la que W es $-\text{NC}(\text{O})\text{CH}_2\text{Br}$ y cada R^1 es independientemente H, -Cl, -F, $-\text{CF}_3$ o $-\text{OCF}_3$, se hacen reaccionar con heterocicloalquilaminas, tales como morfolina, N-metilpiperazina, piperidina y similares, en un disolvente tal como diclorometano, a temperaturas que oscilan de 0 °C hasta temperatura ambiente, proporcionando productos intermedios de acetilaminobenzoimidazol sustituidos.

Con referencia al Esquema G, los productos intermedios de benzoimidazol de fórmula (XXX), en la que W es $-\text{S}^t\text{Bu}$ y cada R^1 es independientemente H, -F, -Cl, $-\text{CF}_3$ o $-\text{OCF}_3$, se tratan con cloruro de 2-nitrobencenosulfenilo en presencia de una base tal como K_2CO_3 para proporcionar el producto intermedio de disulfuro. La posterior reducción del disulfuro con un agente reductor tal como NaBH_4 , en EtOH acuoso, a 0 °C proporciona el producto intermedio de tiol (en ciertas circunstancias, el producto intermedio de tiol puede dimerizarse consigo mismo proporcionando un subproducto de disulfuro). La alquilación del tiol con bromuros de bencilo y de alquilo en presencia de base tal como K_2CO_3 , proporciona productos intermedios de benzoimidazol tioalquilados de fórmula (XXXI), en la que Y es -S-alquilo C_{1-4} o -S-alquil C_{1-4} -arilo. Adicionalmente, el subproducto de disulfuro como se ha descrito anteriormente se hace reaccionar con NCS y HCl acuoso, en un disolvente tal como acetonitrilo, a 0 °C, proporcionando productos intermedios de clorosulfonilo (A. Nishiguchi, K. Maeda, S. Miki. *Synthesis*, 2006, 24, 4131-4134) que tras la reacción con una anilina apropiada, en un disolvente tal como piridina, proporciona productos intermedios de aril-sulfamoilo de fórmula (XXXI), en la que Y es $-\text{SO}_2\text{-NH}$ -arilo.

La desprotección de productos intermedios-PG (XXXI) usando un ácido tal como HCl en un disolvente apropiado tal como EtOH, seguido de saponificación del grupo carboxi sobre el anillo de pirazol usando una base adecuada tal como NaOH ac., LiOH ac. o KOH ac., o una mezcla de las mismas, en un disolvente tal como THF, a temperaturas entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, proporciona compuestos de fórmula (I).

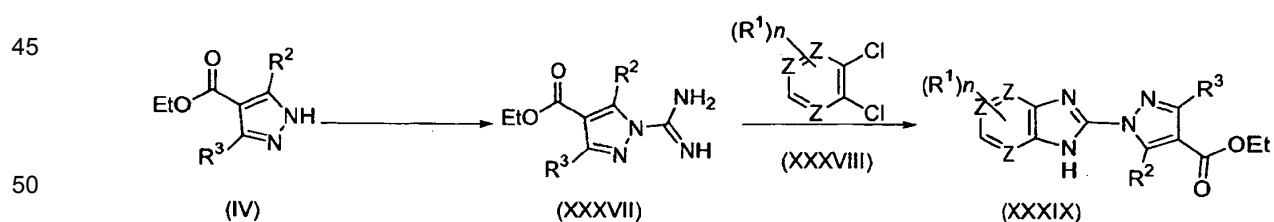
Adicionalmente, la conversión de productos intermedios de fórmula (XXXI) en compuestos de fórmula (I) se logra en una etapa con ácido acético y ácido clorhídrico acuoso a temperaturas que oscilan de 80 °C a 100 °C.

Esquema H



También puede prepararse benzoimidazoles de fórmula (VI) según el Esquema H. Bromoanilinas de fórmula general (XXXII) se tratan con isotiocianato de bencilo en un disolvente tal como tolueno, en presencia de una base tal como DMAP, a temperatura ambiente, proporcionando el derivado de tiourea correspondiente de fórmula (XXXIII). El grupo bencilo se elimina usando una base tal como metóxido de sodio, en un disolvente tal como MeOH, a 0 °C, proporcionando el derivado de tiourea de fórmula (XXXIV). La reacción de tioureas de fórmula (XXXIV) con acetato de plomo (II) trihidratado en presencia de una base tal como hidróxido potásico, en un disolvente tal como agua, a temperaturas que oscilan de 80 °C a 100 °C, proporciona productos intermedios de cianamida de fórmula (XXXV). La posterior reacción del producto intermedio de cianamida con éster etílico del ácido 1H-pirazol-4-carboxílico, en presencia de un ácido anhidro tal como HCl, en un disolvente tal como dioxano, a temperaturas elevadas tales como 80 °C a 100 °C, proporciona productos intermedios de guanidina de fórmula (XXXVI). El posterior tratamiento del producto intermedio de guanidina con un reactivo de acoplamiento tal como CuI, y una base tal como Cs₂CO₃, en un disolvente tal como DMF, a temperaturas de 60 °C a 100 °C, proporciona los productos intermedios de benzoimidazol de fórmula (VI).

Esquema I



Los productos intermedios de benzoimidazol de fórmula (XXXIX) se sintetizan según el Esquema I. Se hace reaccionar éster etílico del ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (IV) comercialmente disponible con cianamida en un disolvente tal como dioxano, en presencia de un ácido tal como HCl 4 M en dioxano, a temperaturas que oscilan de 80 °C a 100 °C, proporcionando ésteres etílicos del ácido carbamimidoil-pirazol-4-carboxílico de fórmula (XXXVII). La posterior reacción de los ésteres etílicos del ácido carbamimidoil-pirazol-4-carboxílico (XXXVII) con productos intermedios 2,3-dihalo-aromáticos comercialmente disponibles de fórmula (XXXVIII), en la que Z es uno o dos N (por ejemplo 2,3-dicloro-quinoxalina), y una base tal como Cs₂CO₃ (opcionalmente pueden emplearse catalizadores tales como CuI y similares) en un disolvente tal como DMF, DMA y similares, a temperaturas que oscilan de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, proporciona los productos intermedios de benzoimidazol de fórmula (XXXIX).

Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en sus sales correspondientes usando procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, los ácidos de fórmula (I) pueden tratarse con K₂CO₃ en agua, en un disolvente tal como EtOH, a temperaturas que oscilan de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del

disolvente, proporcionando las formas de sal correspondientes.

Los compuestos preparados según los esquemas descritos anteriormente pueden obtenerse como enantiómeros individuales, diaestereómeros o regioisómeros, por síntesis enantio-, diaestereo- o regioespecífica, o por resolución.

Los compuestos preparados según los esquemas anteriores pueden obtenerse alternativamente como mezclas racémicas (1:1) o no racémicas (no 1:1) o como mezclas de diaestereómeros o regioisómeros. Si se obtienen mezclas racémicas o no racémicas de enantiómeros, pueden aislarse enantiómeros individuales usando procedimientos de separación convencionales conocidos para un experto en la materia, tales como cromatografía quiral, recristalización, formación de sales diaestereoméricas, derivatización en aductos diaestereoméricos, biotransformación, o transformación enzimática. Si se obtienen mezclas regioisoméricas o diaestereoméricas, pueden separarse isómeros individuales usando procedimientos convencionales tales como cromatografía o cristalización.

Para materiales de partida que requieren química de aminoácidos estereoespecífica, estos materiales se compraron como enantiómeros estereoespecíficos preferidos que retuvieron su especificidad mediante las reacciones de síntesis.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la invención y diversas realizaciones preferidas.

Los compuestos preparados según los esquemas descritos anteriormente pueden obtenerse como enantiómeros, diaestereómeros o regioisómeros individuales, por síntesis enantio-, diaestereo- o regioespecífica, o por resolución. Los compuestos preparados según los esquemas anteriores pueden obtenerse alternativamente como mezclas racémicas (1:1) o no racémicas (no 1:1) o como mezclas de diaestereómeros o regioisómeros. Si se obtienen mezclas racémicas y no racémicas de enantiómeros, pueden aislarse enantiómeros individuales usando procedimientos de separación convencionales conocidos para un experto en la materia, tales como cromatografía quiral, recristalización, formación de sales diaestereoméricas, derivatización en aductos diaestereoméricos, biotransformación, o transformación enzimática. Si se obtienen mezclas regioisoméricas o diaestereoméricas, pueden separarse isómeros individuales usando procedimientos convencionales tales como cromatografía o cristalización.

Para materiales de partida que requieren química de aminoácidos estereoespecífica, estos materiales se compraron como enantiómeros estereoespecíficos preferidos que retuvieron su especificidad durante las reacciones de síntesis.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la invención y diversas realizaciones preferidas.

Ejemplos

Química:

En la obtención de los compuestos descritos en los ejemplos a continuación y los datos analíticos correspondientes, se siguieron los siguientes protocolos experimentales y analíticos, a menos que se indique lo contrario.

A menos que se establezca de otro modo, las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a temperatura ambiente (ta). Si las disoluciones estaban "secas", generalmente se secaron sobre un agente secante tal como Na_2SO_4 o MgSO_4 . Si las mezclas, disoluciones y extractos estaban "concentradas", normalmente se concentraron sobre un evaporador rotatorio a presión reducida.

Se realizó cromatografía en capa fina (CCF) usando placas de gel de sílice previamente recubiertas con 250 μm de 2,5 cm x 7,5 cm o 250 μm de 5,0 cm x 10,0 cm de gel de sílice 60 F₂₅₄ de Merck. Se realizó cromatografía en capa fina usando placas de 20 cm x 20 cm previamente recubiertas con 0,5 mm de gel de sílice 60 F₂₅₄ de EM Science con una zona de concentración de 20 cm x 4 cm.

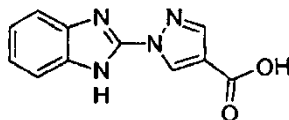
Se realizó cromatografía ultrarrápida de fase normal (CCF) sobre gel de sílice (SiO_2) eluyendo con NH_3 2 M en MeOH/DCM, a menos que se indique lo contrario. Se realizó HPLC de fase inversa sobre un Hewlett Packard HPLC Series 1100, con una columna Phenomenex Luna C18 (5 μm , 4,6 x 150 mm). La detección se hizo a $\lambda = 230, 254$ y 280 nm. El gradiente fue 10 al 99 % de acetonitrilo/agua (0,05 % de ácido trifluoroacético) durante 5,0 min con una velocidad de flujo de 1 ml/min. Alternativamente, se realizó HPLC sobre un Dionex APS2000 LC/MS con una columna C18 de Phenomenex Gemini (5 μm , 30 x 100 mm) y un gradiente del 5 al 100 % de acetonitrilo/agua (NH_4OH 20 mM) durante 16,3 min, y una velocidad de flujo de 30 ml/min.

Se obtuvieron espectros de masas (EM) sobre un Agilent series 1100 MSD equipado con una fuente multimodal positiva y negativa de ESI/APCI, a menos que se indique lo contrario.

Se obtuvieron espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) sobre espectrómetros Bruker modelo DRX. El

formato de los datos de RMN ^1H a continuación es: desplazamiento químico en ppm a campo bajo de la referencia de tetrametilsilano (multiplicidad aparente, constante de acoplamiento J en Hz, integración). Los nombres químicos se generaron usando ChemDraw Versión 6.0.2 (CambridgeSoft, Cambridge, MA) o ACD/Name Versión 9 (Advanced Chemistry Development, Toronto, Ontario, Canadá).

Ejemplo 1: Ácido 1-(1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



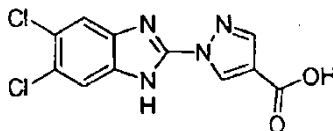
Etapa A: Preparación de 2-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol. Según el Esquema A, una mezcla de NaH (dispersión al 60 % en aceite, 0,40 g, 9,8 mmoles) y THF (10 ml) se enfrió a 0 °C, a continuación se añadió en porciones 2-clorobenzoimidazol sólido (1,0 g, 6,5 mmoles) durante 10 min. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, a continuación se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)-etoximetilo (1,5 ml, 8,5 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar a 23 °C y se agitó 16 h. La mezcla se vertió cuidadosamente sobre hielo (200 g) y a continuación se extrajo con Et₂O (3 X 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó (CCF) (1:99 a 15:85 de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título, que se ha descrito previamente (documento WO 2005/012296, Janssen Pharmaceutica N.V., Ejemplo 7).

Etapa B: Éster etílico del ácido 1-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Se agitó una mezcla de 2-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol (0,34 g, 1,2 mmoles), pirazol-4-carboxilato de etilo (0,24 g, 1,7 mmoles), carbonato de cesio (0,78 g, 2,4 mmoles) y DMF anhidra (2,5 ml) a 100 °C durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar a 23 °C y se diluyó con EtOAc, a continuación se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. La disolución resultante se concentró. El residuo se purificó (CCF) (5:95 a 40:60 de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (0,36 g, 77 %). RMN ^1H (500 MHz, CDCl₃): 8,88 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,77-7,69 (m, 1H), 7,60-7,50 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H), 6,03 (s, 2H), 4,34 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57-3,50 (m, 2H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,87-0,80 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Etapa C: Clorhidrato de éster etílico del ácido 1-(1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Una disolución de HCl y dioxano (4 M, 2 ml, 8 mmoles) se añadió a una mezcla de éster etílico del ácido 1-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-3-carboxílico (0,30 g, 0,78 mmoles) y EtOH (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min, a continuación se enfrió a 23 °C. Se añadió Et₂O (20 ml), y la mezcla se enfrió a 0 °C durante 10 min. Se recogió el precipitado resultante por filtración y se lavó bien con Et₂O proporcionando el compuesto del título (0,18 g, 91%). EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₃H₁₂N₄O₂, 256,3; m/z hallada, 257,1 [M+H]⁺. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,96 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,28-7,21 (m, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa D: Ácido 1-(1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió una disolución de LiOH y H₂O (1,0 M, 1,0 ml, 1,0 mmoles) a una mezcla de clorhidrato de éster etílico del ácido 1-(1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico (0,040 g, 0,16 mmoles) y THF (2,0 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 16 h. El THF se eliminó a vacío y a continuación se añadió HCl acuoso (1,0 M, 2 ml, 2 mmoles) a 0 °C. Se recogió el precipitado resultante y se lavó con agua dando el compuesto del título (0,033 g, 90 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₁H₈N₄O₂, 228,2; m/z hallada, 229,0 [M+H]⁺. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d₆): 13,32 (s, 1H), 13,00-12,86 (s a, 1H), 8,90 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H).

Ejemplo 2: Ácido 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



Procedimiento A:

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 1, sustituyendo el 2-clorobenzoimidazol por 2,5,6-tricloro-1H-benzoimidazol en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₁H₆Cl₂N₄O₂, 297,1; m/z hallada, 296,0 [M-H]⁻. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d₆): 14,18-12,52 (s a, 2H), 8,89 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 2H).

Procedimiento B:

Etapa A: 5,6-Dicloro-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona: A la disolución de 4,5-dicloro-benceno-1,2-diamina (25 g, 0,14 moles) en DMF seca (200 ml) se añadió CDI (23 g, 0,14 moles) como sólido. La disolución de reacción se agitó a

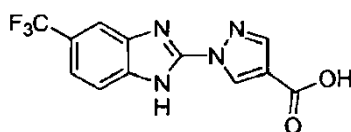
temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se añadió agua (500 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó minuciosamente proporcionando el compuesto del título (26,0 g, 90 %). El producto en bruto se usó en la siguiente reacción sin más purificación.

Etapa B: 2,5,6-Tricloro-1H-benzoimidazol: Se suspendió 5,6-dicloro-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (28,4 g, 0,14 moles) minuciosamente secada en POCl_3 (75 ml). La disolución de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La disolución se vertió en hielo picado/agua (1,5 l) lentamente con agitación suficiente. La disolución se neutralizó a pH = 7,0 con NaOH. El precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó proporcionando el compuesto del título (27,9 g, 90 %). El producto en bruto se usó en la siguiente reacción sin más purificación.

Etapa C: Éster etílico del ácido 1-(5,6-dicloro-1-dimetilsulfamoil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se disolvió 2,5,6-tricloro-1H-benzoimidazol 2 (27,6 g, 0,125 moles) en DMF seca (200 ml) y a continuación se añadieron K_2CO_3 (20,7 g, 0,15 moles) y cloruro de dimetilsulfamoilo (17,9 g, 0,125 moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El análisis de HPLC mostró la completa formación de dimetilamida del ácido 2,5,6-tricloro-benzoimidazol-1-sulfónico. En el mismo matraz, sin aislamiento de la dimetilamida del ácido 2,5,6-tricloro-benzoimidazol-1-sulfónico, se añadió éster etílico del ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (17,5 g, 0,125 moles) y K_2CO_3 (20,7 g, 0,15 moles). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 4 horas y se añadió agua (500 ml) mientras que la disolución de reacción estaba todavía caliente. La disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó. El producto en bruto se usó en la siguiente reacción sin más purificación.

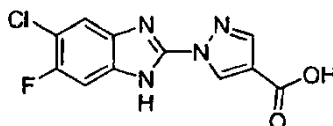
Etapa D: Ácido 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se disolvió éster etílico del ácido 1-(5,6-dicloro-1-dimetilsulfamoil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico en bruto en THF (125 ml) y se añadió $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (21 g, 0,5 moles) en agua (250 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió HCl concentrado para ajustar el pH a 2,0. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. El sólido se trituró en EtOAc caliente (1 l). Después de enfriarse a temperatura ambiente y filtración, el compuesto puro se obtuvo como un sólido de color tostado (18,5 g, 50 %). EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ hallada 297,0. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 13,71 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,67 (s, 1H). Se preparó la sal de potasio del ácido 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico suspendiendo el ácido libre (55 g, 1,7 moles) en EtOH (1,5 l) a temperatura de reflujo y a continuación se añadió gota a gota K_2CO_3 (12,79 g, 0,85 moles) en 20 ml de agua durante 5 min. Se requirió agitación mecánica fuerte para garantizar la adecuada agitación. La suspensión se agitó a temperatura de reflujo durante 8 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente durante 5 horas. El precipitado sólido se recogió por filtración y se lavó con agua (100 ml) rápidamente y a continuación EtOH. Se obtuvo la sal de potasio como un sólido blanco (38 g, 65 %). Se concentraron las aguas madres y el procedimiento anterior se repitió una vez dando la segunda cosecha de la sal de potasio (13 g, 22 %). EM $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 297,0. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,65 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,57 (s, 2H).

Ejemplo 3: Ácido 1-(5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



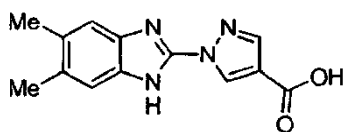
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 1, sustituyendo el 2-clorobenzoimidazol por 2-cloro-5-trifluorometil-1H-benzoimidazol en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$, 296,2; m/z hallada, 295,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 14,44-12,32 (s a, 2H), 8,94 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,96-7,83 (s a, 1H), 7,75 (d a, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,49, 1,41$ Hz, 1H).

Ejemplo 4: Ácido 1-(5-cloro-6-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



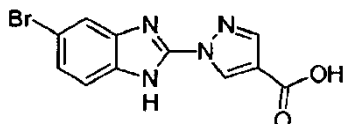
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 1, sustituyendo el 2-clorobenzoimidazol por 2,5-dicloro-6-fluoro-1H-benzoimidazol en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_2$, 280,7; m/z hallada, 279,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 14,21-12,25 (s a, 2H), 8,88 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,81-7,67 (s a, 1H), 7,65-7,52 (s a, 1H).

Ejemplo 5: Ácido 1-(5,6-dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



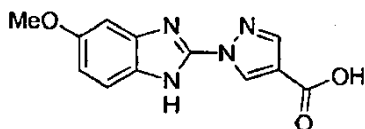
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 1, sustituyendo el 2-clorobenzoimidazol por 2-cloro-5,6-dimetil-1H-benzoimidazol en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_{12}N_4O_2$, 256,3; m/z hallada, 257,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,16-12,81 (m, 2H), 8,85 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,43-7,21 (s a, 2H), 2,31 (s, 6H).

Ejemplo 6: Ácido 1-(5-bromo-1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-pirazol-4-carboxílico.



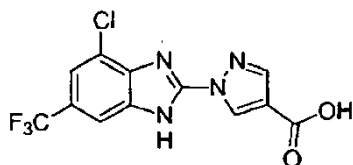
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 1, sustituyendo el 2-clorobenzoimidazol por 5-bromo-2-cloro-1H-benzoimidazol en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{11}H_7BrN_4O_2$, 306,0; m/z hallada, 307,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,82 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,5, 1,9$ Hz, 1H).

Ejemplo 7: Ácido 1-(5-metoxi-1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-pirazol-4-carboxílico.



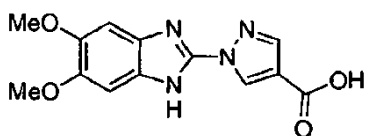
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 1, sustituyendo el 2-clorobenzoimidazol por 2-cloro-5-metoxi-1H-benzoimidazol en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{12}H_{10}N_4O_3$, 258,2; m/z hallada, 259,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , mezcla tautómera): 13,16 (s, 1H), 12,91 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 6,83-7,54 (m, 3H), 3,80 (s, 3H).

Ejemplo 8: Ácido 1-(4-cloro-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-pirazol-4-carboxílico.



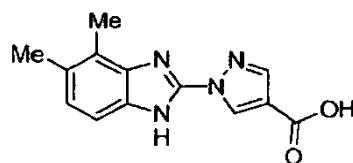
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 1, sustituyendo el 2-clorobenzoimidazol por 2,4-dicloro-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{12}H_6ClF_3N_4O_2$, 330,7; m/z hallada, 329,0 $[M-H]^-$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,90-14,50 (s a, 1H), 12,75-13,45 (s a, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,70 (s, 1H).

Ejemplo 9: Ácido 1-(5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-pirazol-4-carboxílico.



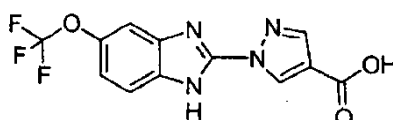
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 1, sustituyendo el 2-clorobenzoimidazol por 2-cloro-5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_{12}N_4O_4$, 288,3; m/z hallada, 289,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 8,81 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,09 (s, 2H), 3,80 (s, 6H).

Ejemplo 10: Ácido 1-(4,5-dimetil-1H-benzoimidazol-2-yl)-1H-pirazol-4-carboxílico.



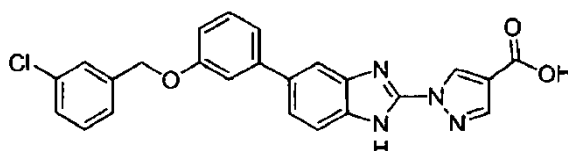
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 1, sustituyendo el 2-clorobenzoimidazol por 2-cloro-4,5-dimetil-1H-benzoimidazol en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_{12}N_4O_2$, 256,3; m/z hallada, 257,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , mezcla tautómera): 12,60-13,30 (m a, 2H), 8,83-8,90 (m, 1H), 8,23-8,29 (m, 1H), 7,0-7,35 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Ejemplo 11: Ácido 1-(5-trifluorometoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 1, sustituyendo el 2-clorobenzoimidazol por 2-cloro-5-trifluorometoxi-1H-benzoimidazol en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{12}H_7F_3N_4O_3$ 312,0. m/z hallada: 313,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,91 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,83-7,41 (m, 2H), 7,30-7,21 (m, 1H).

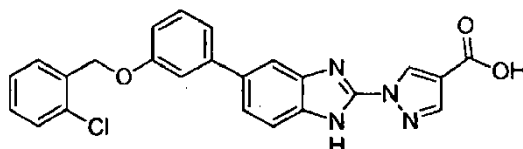
Ejemplo 12: Ácido 1-{5-[3-(3-cloro-benciloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-2-il}-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: Éster etílico del ácido 1-{5-[3-(3-cloro-benciloxi)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il}-1H-pirazol-4-carboxílico y éster etílico del ácido 1-{6-[3-(3-cloro-benciloxi)-fenil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il}-1H-pirazol-4-carboxílico. Según el Esquema B, se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (0,12 g, 0,16 mmoles) a una mezcla de fluoruro de cesio (0,33 g 2,2 mmoles), ácido 3-(3'-clorobenciloxi)fenilborónico (0,37 g, 1,3 mmoles), éster etílico del ácido 1-[5-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico y éster etílico del ácido 1-[6-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 6). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{19}H_{25}BrN_4O_3Si$, 464,1; m/z hallada, 465,1, (0,5 g, 1,1 mmoles), y DME (5 ml) en un tubo que puede cerrarse. La reacción se agitó a 80 °C. Después de 3 h, la mezcla se enfrió a ta, a continuación se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó (CCF) (15:85 de EtOAc/hexanos) dando los compuestos del título como una mezcla regioisomérica (0,47 g, 72 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{32}H_{35}ClN_4O_4Si$, 602,2; m/z hallada, 603,2 $[M+H]^+$.

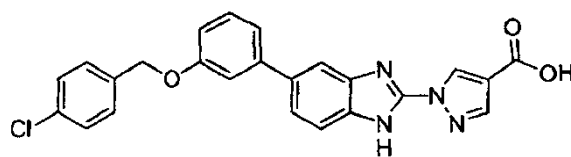
Etapa B: Ácido 1-{5-[3-(3-cloro-benciloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-2-il}-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 1, Etapas C-D. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{24}H_{17}ClN_4O_3$ 444,1; m/z hallada, 445,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,93 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,52-7,37 (m, 4H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,03 (dd, $J = 7,8, 2,1$ Hz, 1H), 5,26 (s, 2H).

Ejemplo 13: Ácido 1-{5-[3-(2-cloro-benciloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-2-il}-1H-pirazol-4-carboxílico.



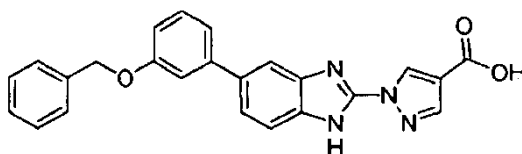
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 12, sustituyendo el ácido 3-(3'-clorobenciloxi)fenilborónico por ácido 3-(2'-clorobenciloxi)fenilborónico en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{24}H_{17}ClN_4O_3$, 444,1; m/z hallada, 445,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,91 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72-7,60 (m, 2H), 7,59-7,48 (m, 2H), 7,48-7,36 (m, 3H), 7,36-7,25 (m, 2H), 7,02 (dd, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 1H), 5,27 (s, 2H).

Ejemplo 14: Ácido 1-{5-[3-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-2-il}-1H-pirazol-4-carboxílico.



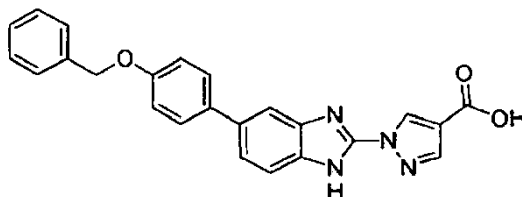
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 12, sustituyendo el ácido 3-(3'-clorobenciloxi)fenilborónico por ácido 3-(4'-clorobenciloxi)fenilborónico en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{24}H_{17}ClN_4O_3$, 444,1; m/z hallada, 445,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 8,91 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,98-7,50 (m, 5H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,35-7,22 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,22 (s, 2H).

Ejemplo 15: Ácido 1-[5-(3-benciloxi-fenil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



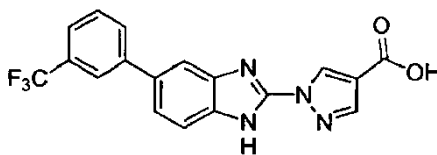
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 12, sustituyendo el ácido 3-(3'-clorobenciloxi)fenilborónico por ácido 3-(benciloxi)fenilborónico en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{24}H_{18}N_4O_3$, 410,1; m/z hallada, 411,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,99 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,02-7,28 (m, 11H), 7,09 (dd, $J = 8,1,1,9$ Hz, 1H), 5,31 (s, 2H).

Ejemplo 16: Ácido 1-[5-(4-benciloxi-fenil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



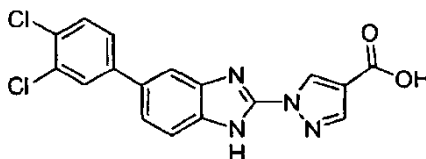
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 12, sustituyendo el ácido 3-(3'-clorobenciloxi)fenilborónico por ácido 4-(benciloxi)fenilborónico en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{24}H_{18}N_4O_3$, 410,1; m/z hallada; 411,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 9,00 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,81-7,39 (m, 10H), 7,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,26 (s, 2H).

Ejemplo 17: Ácido 1-[5-(3-trifluorometil-fenil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



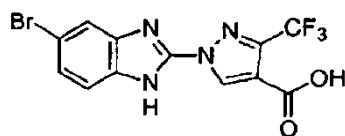
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 12, sustituyendo el ácido 3-(3'-clorobenciloxi)fenilborónico por ácido 3-trifluorometilfenilborónico en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{11}F_3N_4O_2$, 372,1; m/z hallada, 373,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,91 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,11-7,79 (m, 3H), 7,78-7,52 (m, 4H).

Ejemplo 18: Ácido 1-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



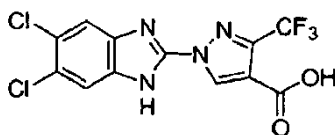
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 12, sustituyendo el ácido 3-(3'-clorobenciloxi)fenilborónico por ácido 3,4-diclorofenilborónico en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{17}H_{10}Cl_2N_4O_2$, 372,0. m/z hallada: 373,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 9,01 (s, 1H), 8,41 (s, 1H); 8,06 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 1H).

Ejemplo 19: Ácido 1-(5-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico.



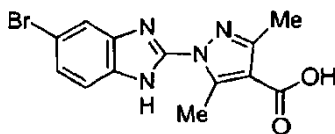
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 1, sustituyendo el 2-clorobenzoimidazol por 5-bromo-2-cloro-1H-benzoimidazol en la Etapa A y el pirazol-4-carboxilato de etilo por éster etílico del ácido 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico en la Etapa B. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{12}H_6BrF_3N_4O_2$, 374,0; m/z hallada, 375,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,69 (s a, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,55 (s a, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H).

Ejemplo 20: Ácido 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico.



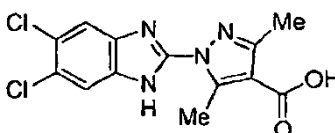
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 1, sustituyendo el 2-clorobenzoimidazol por 2,5,6-tricloro-1H-benzoimidazol en la Etapa A y el pirazol-4-carboxilato de etilo por éster etílico del ácido 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico en la Etapa B. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{12}H_5Cl_2F_3N_4O_2$, 365,1; m/z hallada, 363,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,25-14,30 (s a, 2H), 9,10 (s, 1H), 7,87 (s a, 2H).

Ejemplo 21: Ácido 1-(5-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico.



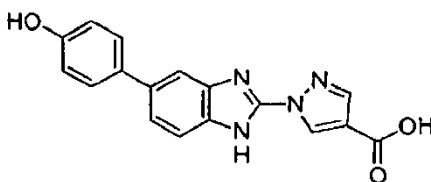
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 1, sustituyendo el 2-clorobenzoimidazol por 5-bromo-2-cloro-1H-benzoimidazol en la Etapa A y el pirazol-4-carboxilato de etilo por 3,5-dimetil-1H-4-pirazol-4-carboxilato en la Etapa B. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_{11}BrN_4O_2$, 334,0; m/z hallada, 335,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,21 (s a, 1H), 12,77 (s a, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,51 (s a, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

Ejemplo 22: Ácido 1-(5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico.



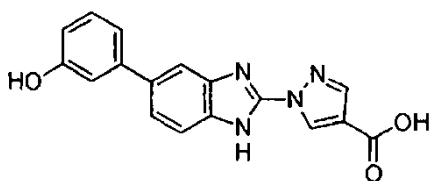
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 1, sustituyendo por 2,5,6-tricloro-1H-benzoimidazol el 2-clorobenzoimidazol en la Etapa A y el pirazol-4-carboxilato de etilo por 3,5-dimetil-1H-4-pirazol-4-carboxilato en la Etapa B y se purificó por HPLC preparativa. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_{11}Cl_2N_4O_2$, 325,2; m/z hallada, 327,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 7,79 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

Ejemplo 23: Ácido 1-[5-(4-hidroxi-fenil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



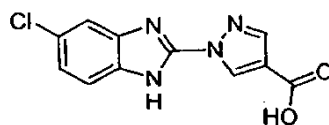
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 12, sustituyendo el ácido 3-(3'-clorobenciloxi)fenilborónico por ácido 4-hidroxi-fenilborónico en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{17}H_{12}N_4O_3$, 320,3; m/z hallada, 321,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 12,52-13,80 (s a, 1H), 9,25-10,05 (s a, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,43-7,80 (m, 5H), 6,86 (d, $J = 8,6$, 2H).

Ejemplo 24: Ácido 1-[5-(3-hidroxi-fenil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



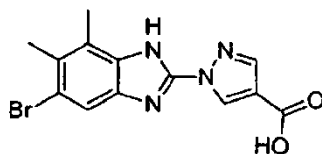
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 12, sustituyendo el ácido 3-(3'-clorobenciloxi)fenilborónico por ácido 3-hidroxi-fenilborónico en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{17}H_{12}N_4O_3$, 320,3; m/z hallada, 321,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 12,50-13,56 (m a, 2H), 9,54 (s a, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,45-7,88 (m a, 3H), 7,26 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,04-7,14 (m, 2H), 6,75 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1H).

Ejemplo 25: Ácido 1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



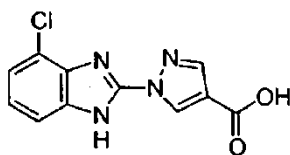
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 1, sustituyendo el 2-clorobenzimidazol por 2,5-dicloro-1H-benzimidazol en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{11}H_7ClN_4O_2$, 262,0; m/z hallada, 263,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD , ensanchamiento tautómero): 8,89 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,67-7,44 (m, 2H), 7,26 (dd, $J = 8,6, 1,9$ Hz, 1H).

Ejemplo 26: Ácido 1-(5-bromo-6,7-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 1, sustituyendo el 2-clorobenzimidazol por 5-bromo-2-cloro-6,7-dimetil-1H-benzimidazol en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{11}H_7ClN_4O_2$, 334,0; m/z hallada, 335,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ensanchamiento tautómero): 13,51-12,68 (m, 2H), 8,88 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,80-7,40 (m, 1H); 2,56 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

Ejemplo 27: Ácido 1-(4-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: 3-Cloro-benceno-1,2-diamina. A una disolución de 3-cloro-2-nitro-fenilamina (1,73 g, 10,0 mmoles), NH_4Cl (2,68 g, 50,0 mmoles), acetona (40 ml) y agua (10 ml) se añadió polvo de cinc en porciones (tres porciones iguales durante 5 minutos) (3,26 g, 50,0 mmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h, a continuación se calentó a 23 °C. La mezcla se filtró a través de Celite® y los disolventes se concentraron a presión reducida. La mezcla se redisolvió en EtOAc/DCM y se filtró una segunda vez a través de Celite® y los disolventes se evaporaron. La mezcla en bruto se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (40 ml), se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (10-50 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (1,00 g, 70 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_6H_7ClN_2$, 142,0; m/z hallada, 143,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): 6,86-6,78 (m, 1H), 6,65-6,58 (m, 2H), 3,74 (s a, 2H), 3,46 (s a, 2H).

Etapa B: 4-Cloro-1,3-dihidro-benzimidazol-2-ona. A una disolución de 3-cloro-benceno-1,2-diamina (0,820 g, 5,75 mmoles) y THF (25 ml) se añadió carbonildiimidazol (1,12 g, 6,90 mmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 16 h y se dejó calentar a 23 °C. Se añadió una disolución de HCl acuoso 1 M (25 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C, seguido de agua (100 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. El precipitado sólido se filtró y se secó bajo alto vacío durante 18 h dando el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación (0,800 g, 83 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_7H_5ClN_2O$, 168,0; m/z hallada, 169,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 11,13 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 7,00-6,86 (m, 3H).

Etapa C: 2,4-Dicloro-1H-benzimidazol. Se añadió oxiclورو de fósforo (10 ml) a 4-cloro-1,3-dihidro-benzimidazol-2-ona (0,750 g, 4,45 mmoles) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 48 h. La mezcla se enfrió a 23 °C y se eliminó

POCl₃ a presión reducida. El residuo se enfrió a 0 °C, y se añadió cuidadosamente NaHCO₃ acuoso saturado frío (20 ml). Después de agitar a 23 °C durante 15 min, la mezcla se sonicó y el residuo resultante se filtró dando el compuesto del título (0,760 g, 92 %), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. EM (ESI/CI): masa calc. para C₇H₅Cl₂N₂, 186,0; m/z hallada, 187,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 13,68 (s, 1H), 7,51-7,42 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,22 (m, 1H).

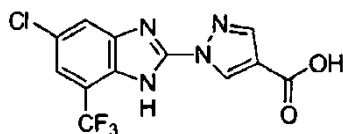
Etapa D: 2,4-Dicloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzoimidazol. A una mezcla de 2,4-dicloro-1*H*-benzoimidazol (0,550 g, 2,94 mmoles) y THF (15 ml) se añadió DIPEA (1,54 ml, 8,82 mmoles) seguido de 1-clorometoxi-2-metoxietano (0,550 g, 4,41 mmoles) a 23 °C. Después de agitar durante 18 h, se añadió EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml) y salmuera (30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (10-50 % de EtOAc/hexanos dando el compuesto del título como una mezcla de regioisómeros (0,660 g, 82 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₂, 274,0; m/z hallada, 275,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 7,61 (dd, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,31-7,20 (m, 3H), 5,98 (s, 2H), 5,66 (s, 2H), 3,76-3,69 (m, 2H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,55-3,46 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 3,36 (s, 3H).

Etapa E: Éster etílico del ácido 1-[4-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. A una mezcla de 2,4-dicloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzoimidazol (0,660 g, 2,40 mmoles) y DMF (10 ml) se añadió Cs₂CO₃ (1,88 g, 5,76 mmoles) y éster etílico del ácido 1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,400 g, 2,88 mmoles). La mezcla resultante se calentó a continuación a 80 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 23 °C, se vertió en salmuera (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (10-50 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título como una mezcla de regioisómeros (0,880 g, 97 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₇H₁₉ClN₄O₄, 378,1; m/z hallada, 379,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 8,97 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40-7,23 (m, 4H), 6,38 (s, 2H), 6,16 (s, 2H), 4,41-4,31 (m, 4H), 3,68-3,59 (m, 2H), 3,57-3,49 (m, 2H), 3,48-3,41 (m, 2H), 3,41-3,35 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 1,38 (td, *J* = 7,1, 1,2 Hz, 6H).

Etapa F: Éster etílico del ácido 1-(4-cloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. A una mezcla de éster etílico del ácido 1-[4-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,370 g, 0,980 mmoles) y EtOH (2,5 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (2,5 ml, 10 mmoles). La mezcla se agitó durante 18 h a 23 °C. Se filtró el precipitado blanco resultante y se lavó con EtOH dando el compuesto del título (0,260 g, 93 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₃H₁₁ClN₄O₂, 290,1; m/z hallada, 291,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 13,83 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,45-8,29 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38-7,16 (m, 2H), 4,59-4,01 (m, 2H), 1,60-1,01 (m, 3H).

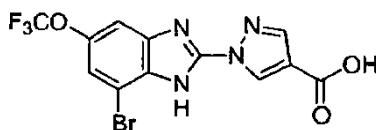
Etapa G: Preparación de ácido 1-(4-cloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. A una mezcla de éster etílico del ácido 1-(4-cloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,180 g, 0,550 mmoles), THF (3 ml) y agua (1 ml) se añadió LiOH·H₂O (95,0 mg, 2,20 mmoles). La mezcla se agitó 18 h a 23 °C. Se evaporó el disolvente, se añadió agua (3 ml) y la mezcla se acidificó con HCl 1 M ac. Se filtró el precipitado blanco resultante y se secó dando el compuesto del título (0,130 g, 90 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₁H₇ClN₄O₂, 262,0; m/z hallada, 263,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,64 (s, 1H), 12,97 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H).

Ejemplo 28: Ácido 1-(5-cloro-7-trifluorometil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



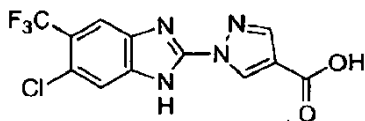
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, sustituyendo la 3-cloro-2-nitro-fenilamina por 4-cloro-2-nitro-6-trifluorometil-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₂H₆ClF₃N₄O₂, 330,0; m/z hallada, 331,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 14,08 (s, 1H), 12,97 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H).

Ejemplo 29: Ácido 1-(7-bromo-5-trifluorometoxi-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



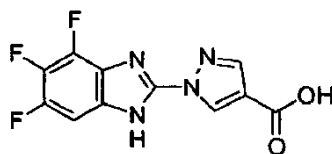
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, sustituyendo el 3-cloro-2-nitro-fenilamina por 2-bromo-6-nitro-4-trifluorometoxi-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₂H₆BrF₃N₄O₃, 390,0; m/z hallada, 391,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,98 (s, 1H), 12,94 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,48 (s, 1H).

Ejemplo 30: Ácido 1-(6-cloro-5-trifluorometil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



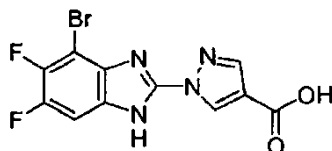
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, sustituyendo el 3-cloro-2-nitro-fenilamina por 4-cloro-2-nitro-5-trifluorometil-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{12}H_6ClF_3N_4O_2$, 330,0; m/z hallada, 331,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 8,93 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (s, 1H).

Ejemplo 31: Ácido 1-(4,5,6-trifluoro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



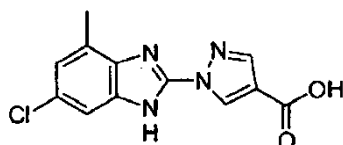
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, sustituyendo el 3-cloro-2-nitro-fenilamina por 2,3,4-trifluoro-6-nitro-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{11}H_5F_3N_4O_2$, 282,0; m/z hallada, 283,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,95 (s, 1H), 12,96 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,42 (s, 1H).

Ejemplo 32: Ácido 1-(4-bromo-5,6-difluoro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



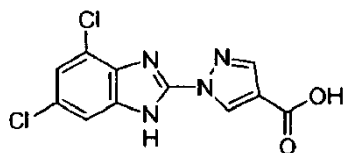
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, Etapas B-G, sustituyendo el 3-cloro-benceno-1,2-diamina por 3-bromo-4,5-difluoro-benceno-1,2-diamina en la Etapa B. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{11}H_5BrF_2N_4O_2$, 342,0; m/z hallada, 343,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,93 (s, 1H), 12,93 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,55 (s, 1H).

Ejemplo 33: Ácido 1-(6-cloro-4-metil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



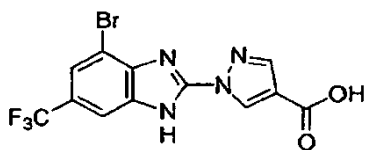
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, sustituyendo la 3-cloro-2-nitro-fenilamina por 4-cloro-2-metil-6-nitro-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{12}H_9ClN_4O_2$, 276,0; m/z hallada, 277,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,77-13,17 (m, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H).

Ejemplo 34: Ácido 1-(4,6-dicloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



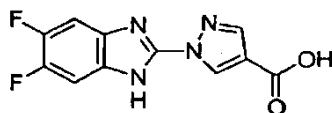
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, sustituyendo la 3-cloro-2-nitro-fenilamina por 2,4-dicloro-6-nitro-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{11}H_6Cl_2N_4O_2$, 296,0; m/z hallada, 297,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,76-13,08 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

Ejemplo 35: Ácido 1-(4-bromo-6-trifluorometil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



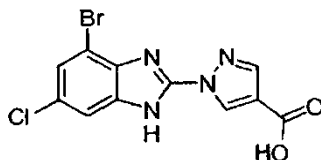
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, sustituyendo el 3-cloro-2-nitro-fenilamina por 2-bromo-6-nitro-4-trifluorometil-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{12}H_6BrF_3N_4O_2$, 375,0; m/z hallada, 376,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 14,21 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (s, 1H).

Ejemplo 36: Ácido 1-(5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



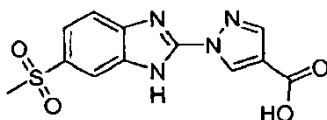
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, Etapas D-G, sustituyendo el 2,4-dicloro-1H-benzimidazol por 2-cloro-5,6-difluoro-1H-benzimidazol (*J. Med. Chem.* **1997**, 40(5), 811-818) en la Etapa D. EM (CI): masa calc. para $C_{11}H_6F_2N_4O_2$, 264,1; m/z hallada, 263,0 $[M-H]^-$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 12,50-14,10 (m a, 2H), 8,86 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,55-7,66 (s a, 2H).

Ejemplo 37: Ácido 1-(4-bromo-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



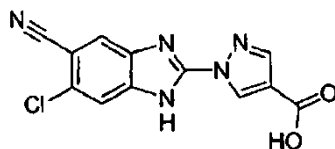
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, sustituyendo el 3-cloro-2-nitro-fenilamina por 2-bromo-4-cloro-6-nitro-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{11}H_6BrClN_4O_2$, 339,9; m/z hallada, 340,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 8,72 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H).

Ejemplo 38: Ácido 1-(6-metanosulfonyl-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, sustituyendo la 3-cloro-2-nitro-fenilamina por 4-metanosulfonyl-2-nitro-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{12}H_{10}N_4O_4S$, 306,0; m/z hallada, 307,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ensanchamiento tautómero): 13,94 (s a, 1H), 13,02 (s a, 1H), 8,96 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,29-7,60 (m, 3H), 3,24 (s, 3H).

Ejemplo 39: Ácido 1-(6-cloro-5-ciano-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: *N*-(4-Cloro-3-ciano-fenil)-acetamida. Se combinaron anhídrido acético (2,79 ml, 29,5 mmoles), 5-amino-2-cloro-benzonitrilo (3,00 g, 19,7 mmoles), *N,N*-dimetilaminopiridina (0,241 g, 1,97 mmoles) y tolueno (50 ml) y se calentaron a reflujo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se añadieron agua y EtOAc (150 ml). El sólido restante en la mezcla se recogió y se desechó. La fase acuosa se extrajo una vez más con EtOAc, y las fases combinadas se lavaron con salmuera. El precipitado reservado se disolvió a continuación en EtOAc, que se lavó con salmuera. Todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con DCM/hexanos dando el compuesto del título (3,52 g, rendimiento del 92 %). Este compuesto no proporcionó datos de EM. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,92 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 2,1, 1,2$ Hz, 2H), 2,17 (s, 3H).

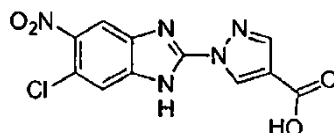
Etapa B: *N*-(4-Cloro-5-ciano-2-nitro-fenil)-acetamida. Se disolvió *N*-(4-cloro-3-ciano-fenil)-acetamida (3,00 g, 15,4

mmoles) en ácido sulfúrico conc. (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una disolución de nitrato de potasio (3,12 g, 30,8 mmoles) en ácido sulfúrico conc. (15 ml) con agitación. La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 3,5 h, a continuación se añadió lentamente a hielo/agua agitado. Se recogió el precipitado resultante, se disolvió en EtOAc, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó (CCF) (10-80 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (1,06 g, rendimiento del 29 %). Este compuesto no proporcionó datos de EM. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 10,60 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 2,36 (s, 3H).

Etapa C: 4-Amino-2-cloro-5-nitro-benzonitrilo. Se añadió *N*-(4-cloro-5-ciano-2-nitro-fenil)-acetamida (1,06 g, 4,415 mmoles) a HCl 2 M (45 ml) y se calentó a reflujo durante 2 h, a continuación se mantuvo a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se llevó a pH 9 con bicarbonato sódico acuoso saturado. Ésta se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se lavó con salmuera (1 x 15 ml), se secó, se filtró y se concentró dando el compuesto del título (0,868 g, 99 %). Este compuesto no proporcionó datos de EM. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,49 (s, 1H), 7,23 (s a, 2H), 7,02 (s, 1H), 2,40 (s, 3H).

Etapa D: Ácido 1-(6-cloro-5-ciano-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, sustituyendo la 3-cloro-2-nitrofenilamina por 4-amino-2-cloro-5-nitro-benzonitrilo en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₂H₆ClN₅O₂, 287,0; m/z hallada, 288,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 13,51 (s a, 1H), 8,93 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

Ejemplo 40: Ácido 1-(6-cloro-5-nitro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: 5-Cloro-6-nitro-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona. A una disolución de 4-cloro-5-nitro-benceno-1,2-diamina (8,34 g, 44,4 mmoles) y THF (625 ml) se añadió carbonilimidazol (8,65 g, 53,3 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a 23 °C y se agitó durante 20 h a esta temperatura. Se concentró la mezcla de reacción a un volumen de 300 ml y se añadieron 500 ml de HCl 1 M acuoso, seguido de agua (volumen total 2 l). La suspensión resultante se enfrió a 0 °C durante 2 h, y el precipitado se recogió y se secó sobre el filtro. A continuación se trituro con EtOAc frío (20 ml) y se aclaró el EtOAc (2 x 5 ml) dando el compuesto del título (7,26 g, rendimiento del 76 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₇H₄ClN₃O₃, 213,0; m/z hallada, 214,0 [M+H]⁺.

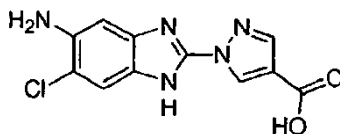
Etapa B: 2,6-Dicloro-5-nitro-1*H*-benzoimidazol. A 5-cloro-6-nitro-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (5,63 g, 26,35 mmoles) se añadió oxicloruro de fósforo (35 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 36 h. Se concentró la mezcla de reacción y el residuo se trituro con bicarbonato sódico acuoso saturado frío (a pH 8, 0,8 l). Se recogió el precipitado resultante y se secó dando el compuesto del título (5,43 g, rendimiento del 89 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₇H₃Cl₂N₃O₂, 231,0; m/z hallada, 232,0 [M+H]⁺.

Etapa C: 2,6-Dicloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-nitro-1*H*-benzoimidazol. A una disolución con agitación de 2,6-dicloro-5-nitro-1*H*-benzoimidazol (5,43 g, 23,4 mmoles), diisopropiltilamina (12,2 ml, 70,2 mmoles) y THF (120 ml) se añadió en porciones 1-clorometoxi-2-metoxi-etano (3,30 ml, 28,1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h y se concentró. Se añadió agua (50 ml) al residuo, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 125 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (20-55 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (6,23 g, rendimiento del 83 %) como una mezcla 1:1 de regioisómeros. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₁H₁₁Cl₂N₃O₄, 319,0; m/z hallada, 320,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,24 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 5,71 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 3,72-3,64 (m, 4H), 3,57-3,50 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 3,35 (s, 3H).

Etapa D: Éster etílico del ácido 1-[6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-nitro-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. A una disolución de 2,6-dicloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-nitro-1*H*-benzoimidazol (6,15 g, 19,2 mmoles), éster etílico del ácido 1*H*-pirazol-4-carboxílico (2,96 g, 21,1 mmoles) y DMF (40 ml) se añadió carbonato de cesio (12,5 g, 38,4 mmoles) en un recipiente a presión que puede cerrarse. El recipiente se purgó con nitrógeno, se cerró y se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla 1:1 de salmuera/agua (80 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 125 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 125 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (5-45 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (8,09 g, 98 %) como una mezcla de regioisómeros. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₇H₁₈ClN₅O₆, 423,1; m/z hallada, 424,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,93 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,26 (s, 2H), 4,37 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,73-3,67 (m, 2H), 3,49-3,44 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa E: Ácido 1-(6-cloro-5-nitro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, Etapas F-G. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₁H₆ClN₅O₄, 307,0; m/z hallada, 308,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆, ensanchamiento tautómero): 14,14 (s a, 1H), 13,03 (s a, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,57-7,52 (m, 3H).

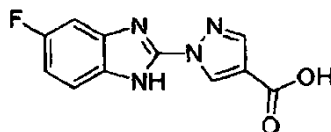
Ejemplo 41: Ácido 1-(5-amino-6-cloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A. Éster etílico del ácido 1-[5-amino-6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. A una disolución de éster etílico del ácido 1-[6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-nitro-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio D del Ejemplo 40) (7,88 g, 18,6 mmoles), cloruro de amonio (14,9 g, 0,279 moles), acetona (75 ml) y agua (15 ml) a 0 °C se añadió en porciones polvo de cinc (12,2 g, 0,186 moles). La mezcla de reacción se sacó del baño de hielo y después de 15 min, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®/tierra de diatomeas y se aclaró con EtOAc. El filtrado se concentró y el resto se repartió entre EtOAc (300 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (55 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 125 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 40 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (5-65 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (6,29 g, rendimiento del 86 %) como una mezcla 1:1 de regioisómeros. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₇H₂₀ClN₅O₄, 393,1; m/z hallada, 394,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,83 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 1,9, 0,6 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,03 (s, 2H), 6,00 (s, 2H), 4,35 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 4,18 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,66-3,60 (m, 4H), 3,49-3,42 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 6H).

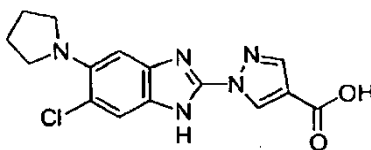
Etapa B: Ácido 1-(5-amino-6-cloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, Etapas F-G. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₁H₈ClN₅O₂, 277,0; m/z hallada, 278,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12,90 (s a, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,98 (s, 1H).

Ejemplo 42: Ácido 1-(5-fluoro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, Etapas B-G, sustituyendo la 3-clorobenceno-1,2-diamina por 4-fluorobenceno-1,2-diamina en la Etapa B. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₁H₇FN₄O₂, 246,1; m/z hallada, 247,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 13,47 (s, 1H), 12,94 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,54 (s a, 1H), 7,39 (s a, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H).

Ejemplo 43: Ácido 1-(6-cloro-5-pirrolidin-1-il-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: 4-cloro-2-nitro-5-pirrolidin-1-il-fenilamina. Se añadió pirrolidina (6 ml) a 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina (2,58 g, 12,5 mmoles) en un tubo cerrado y la mezcla se calentó a 100 °C durante 6 h. La mezcla se enfrió a 23 °C, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título (3,00 g, 99 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₀H₁₂ClN₃O₂, 241,1; m/z hallada, 242,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,08 (s, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,82 (s, 1H), 3,58 (ddd, J = 6,6, 4,2, 2,7 Hz, 4H), 2,02-1,90 (m, 4H).

Etapa B: 6-Cloro-5-pirrolidin-1-il-1*H*-benzoimidazol. Se añadió ácido fórmico (2,9 ml) a una mezcla de 4-cloro-2-nitro-5-pirrolidin-1-il-fenilamina (0,240 g, 1,00 mmol) y SnCl₂·H₂O (0,680 g, 3,00 mmoles), y la mezcla se calentó a 130 °C en un reactor de microondas durante 5 min. Se realizaron seis reacciones a la misma escala. La mezcla en bruto combinada se filtró y se lavó con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se trató con agua (25 ml) y se neutralizó con NaOH 6 M acuoso. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con EtOAc y el sólido se recogió dando el compuesto del título (1,08 g, 70 %) como la sal de formiato. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₁H₁₂ClN₃, 221,1; m/z hallada, 222,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12,84-12,16 (s a, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,20 (t, J = 6,3 Hz, 4H), 2,06-1,66 (m, 4H).

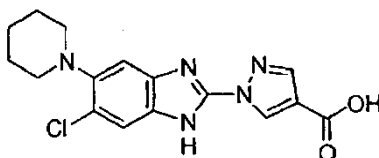
Etapa C: 5-Cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-6-pirrolidin-1-il-1*H*-benzoimidazol. A una mezcla de 6-cloro-5-pirrolidin-1-il-1*H*-benzoimidazol (0,443 g, 2,00 mmoles) y THF (5 ml) se añadió NaH (96,0 mg, dispersión al 60 % en aceite

mineral, 2,40 mmoles) a 0 °C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 min a 0 °C, se añadió 1-clorometoxi-2-metoxi-etano (0,299 g, 2,40 mmoles) y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (0-10 % de MeOH/DCM) dando el compuesto del título como una mezcla de regioisómeros (0,240 g, 39 %) con una pureza del 90 %. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{15}H_{20}ClN_3O_2$, 309,1; m/z hallada, 310,1 $[M+H]^+$.

Etapas D: 2,5-Dicloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-6-pirrolidin-1-il-1H-benzoimidazol. Se enfrió una disolución de 5-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-6-pirrolidin-1-il-1H-benzoimidazol (0,221 g, 0,714 mmoles) y THF (2,5 ml) a -78 °C en un baño de acetona/hielo seco. Se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (disolución 2,0 M en THF/heptano/etilbenceno, 0,90 ml, 1,8 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió N-clorosuccinimida (267 mg, 2,00 mmoles) a -78 °C y la mezcla de reacción se calentó a 23 °C y se agitó durante 2 h. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado (20 ml) y el producto en bruto se extrajo en EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (0-100 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (0,240 g, 71 %) como una mezcla de regioisómeros con pureza del 70 %. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{15}H_{19}Cl_2N_3O_2$, 343,1; m/z hallada, 344,1 $[M+H]^+$.

Etapas E: Ácido 1-(6-cloro-5-pirrolidin-1-il-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, Etapas E-G. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{15}H_{14}ClN_5O_2$, 331,1; m/z hallada, 332,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (DMSO- d_6): 13,35 (s, 1H), 12,88 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,71 (s, 0,6H), 7,50 (s, 0,4H), 7,44 (s, 0,4H), 7,20 (s, 0,6H), 3,83-3,72 (m, 4H), 3,03-2,89 (m, 4H).

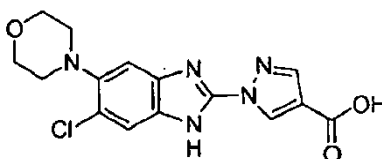
Ejemplo 44: Ácido 1-(6-cloro-5-piperidin-1-il-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapas A: 4-Cloro-2-nitro-5-piperidin-1-il-fenilamina: El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 43, sustituyendo la pirrolidina por piperidina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{11}H_{14}ClN_3O_2$, 255,1; m/z hallada, 256,1 $[M+H]^+$.

Etapas B: Ácido 1-(6-cloro-5-piperidin-1-il-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico: El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{16}H_{16}ClN_5O_2$, 345,1; m/z hallada, 346,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 8,86 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 2,99 (s, 4H), 1,72 (s, 4H), 1,56 (s, 2H).

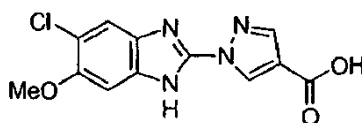
Ejemplo 45: Ácido 1-(6-cloro-5-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapas A: 4-Cloro-5-morfolin-4-il-2-nitro-fenilamina: El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 43, sustituyendo la pirrolidina por morfolina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{10}H_{12}ClN_3O_3$, 257,1; m/z hallada, 258,1 $[M+H]^+$.

Etapas B: Ácido 1-(6-cloro-5-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{15}H_{14}ClN_5O_3$, 347,1; m/z hallada, 348,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (DMSO- d_6): 13,17 (s, 1H), 12,86 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,62 (s, 0,7H), 7,43 (s, 0,3H), 7,31 (s, 0,3H), 7,08 (s, 0,7H), 3,23 (s, 5H), 1,90 (s, 4H).

Ejemplo 46: Ácido 1-(6-cloro-5-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapas A: 4-Cloro-5-metoxi-2-nitro-fenilamina. A una mezcla de 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina (1,29 g, 6,23 mmoles) y MeOH seco (2 ml) se añadió una disolución al 25 % en peso de metóxido de sodio en MeOH (10 ml) y la mezcla se agitó durante 6 h a 100 °C en un tubo cerrado. La mezcla se enfrió a 23 °C, se vertió en agua (50 ml) y se extrajo

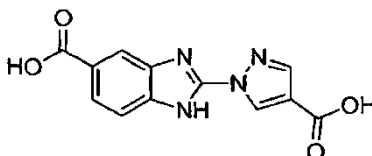
con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto del título (0,700 g, 56 %). El material en bruto se usó sin más purificación en la siguiente reacción.

- 5 Etapa B: 5-Cloro-6-metoxi-1H-benzoimidazol. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 45, Etapa B sustituyendo la 4-cloro-2-nitro-5-pirrolidin-1-il-fenilamina por 4-cloro-5-metoxi-2-nitro-fenilamina. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_8H_7ClN_2O$, 182,1; m/z hallada, 183,1 $[M+H]^+$.

- 10 Etapa C: 5-Cloro-6-metoxi-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzoimidazol. A una mezcla de 5-cloro-6-metoxi-1H-benzoimidazol (0,320 g, 1,75 mmoles) y THF (10 ml) se añadió DIPEA (0,850 ml, 4,9 mmoles) seguido de 1-clorometoxi-2-metoxi-etano (0,310 g, 2,45 mmoles) a 23 °C. Después de agitar durante 18 h se añadió EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando (0,31 g) material en bruto que se usó sin más purificación en la siguiente reacción.

- 15 Etapa D: Ácido 1-(6-cloro-5-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 43, Etapa D-E. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{12}H_9ClN_4O_3$, 292,0; m/z hallada, 293,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,85 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,90 (s, 3H). Téngase en cuenta que las Etapas D-E se refiere a otro ejemplo

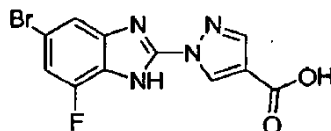
- 20 Ejemplo 47: Ácido 2-(4-carboxi-pirazol-1-il)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico.



- 25 Etapa A: Éster metílico del ácido 2-(4-etoxicarbonil-pirazol-1-il)-1-(2-metoxietoximetil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, Etapas B-E, sustituyendo la 3-cloro-benceno-1,2-diamina por éster metílico del ácido 3,4-diamino-benzoico en la Etapa B, dando una mezcla de regioisómeros. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{19}H_{22}N_7O_6$, 402,2; m/z hallada, 403,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 9,02 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,03 (dd, $J = 8,6, 1,4$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 6,01 (s, 2H), 4,31 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,55-3,52 (m, 4H), 3,33-3,30 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H).

- 30 Etapa B: Ácido 2-(4-carboxi-pirazol-1-il)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico. A una disolución con agitación de éster metílico del ácido 2-(4-etoxicarbonil-pirazol-1-il)-1-(2-metoxietoximetil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (0,150 g, 0,373 mmoles) y ácido acético (4,5 ml) se añadió ácido clorhídrico acuoso (6 M, 4,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h y a continuación se enfrió a 23 °C. Se recogió el precipitado resultante dando el compuesto del título (0,30 mg, rendimiento del 30 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{12}H_8N_4O_4$, 272,1; m/z hallada, 273,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 8,94 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

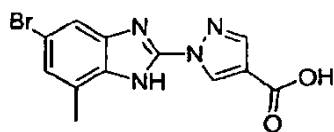
- 35 Ejemplo 48: Ácido 1-(5-bromo-7-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



- 40 Etapa A: 5-Bromo-3-fluoro-benceno-1,2-diamina. A una disolución de 5-bromo-3-fluoro-2-nitro-fenilamina (2 g, 8,5 mmoles), NH_4Cl (6,81 g, 127,6 mmoles), acetona (100 ml) y agua (20 ml) se añadió polvo de cinc en porciones (tres porciones iguales durante 5 minutos) (8,34 g, 127,6 mmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h, a continuación se calentó a 23 °C. La mezcla se filtró a través de Celite® y los disolventes se concentraron a presión reducida. La mezcla se redisolvió en EtOAc/DCM y se filtró una segunda vez a través de Celite® y los disolventes se evaporaron. La mezcla en bruto se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con salmuera (40 ml), se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se usó en la siguiente reacción sin más purificación.

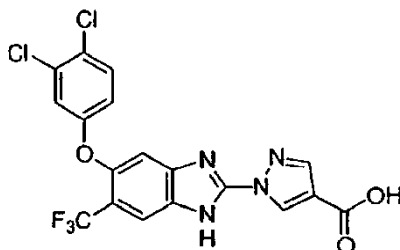
- 45 Etapa B: Ácido 1-(5-bromo-7-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 47, sustituyendo la 3-cloro-benceno-1,2-diamina por 5-bromo-3-fluoro-benceno-1,2-diamina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{11}H_6BrFN_4O_2$, 324,0; m/z hallada, 325,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 8,88 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,45 (dd, $J = 9,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H).

- 50 Ejemplo 49: Ácido 1-(5-bromo-7-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 47 sustituyendo la 3-cloro-benceno-1,2-diamina por 5-bromo-3-metil-benceno-1,2-diamina en la Etapa A. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{12}H_9BrN_4O_2$, 320,0; m/z hallada, 321,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 8,88 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 2,53 (s, 3H).

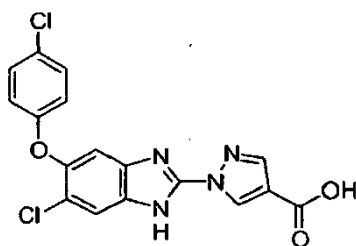
Ejemplo 50: Ácido 1-[5-(3,4-dicloro-fenoxi)-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: 5-(3,4-Dicloro-fenoxi)-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina. A una mezcla de 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina (1,00 g, 4,16 mmoles) y DMA (21 ml) se añadió K_2CO_3 (1,15 g, 8,32 mmoles) y 3,4-dicloro-fenol (1,36 g, 8,32 mmoles). La mezcla se calentó a 85 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a 23 °C y se vertió en agua con hielo. Se recogió el precipitado, se disolvió en EtOAc (150 ml) y se lavó con salmuera (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando el compuesto del título (1,51 g, 99 %). RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,52 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,7, 2,7$ Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 6,06 (s, 1H).

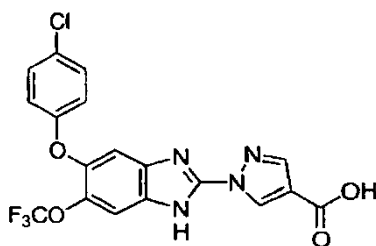
Etapa B: Ácido 1-[5-(3,4-dicloro-fenoxi)-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{18}H_9Cl_2F_3N_4O_3$, 456,0; m/z hallada, 457,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,29 (s, 2H), 8,90 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 8,9, 2,9$ Hz, 1H).

Ejemplo 51: Ácido 1-[6-cloro-5-(4-cloro-fenoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 50, sustituyendo el 3,4-dicloro-fenol por 4-cloro-fenol y la 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina por 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{17}H_{10}Cl_2N_4O_3$, 388,0; m/z hallada, 389,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (DMSO- d_6): 13,25 (s, 2H), 8,88 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50-7,22 (m, 3H), 7,04-6,80 (m, 2H).

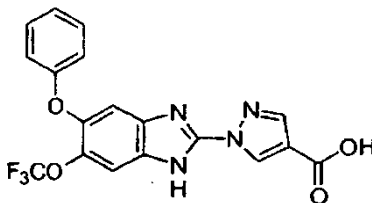
Ejemplo 52: Ácido 1-[5-(4-cloro-fenoxi)-6-trifluorometoxi-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 50, sustituyendo el 3,4-dicloro-fenol por 4-cloro-fenol y la 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina por 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometoxi-fenilamina en la Etapa A.

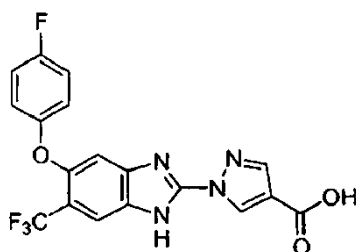
EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{10}ClF_3N_4O_4$, 438,0; m/z hallada, 439,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,82 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,99 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H).

Ejemplo 53: Ácido 1-(5-fenoxi-6-trifluorometoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



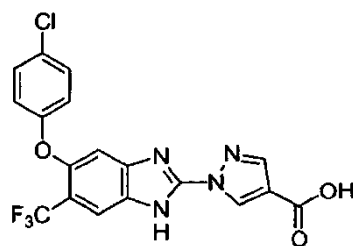
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 50, sustituyendo la 3,4-dicloro-fenol por fenol y la 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina por 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometoxi-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{11}F_3N_4O_4$, 404,1; m/z hallada, 405,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (DMSO- d_6): 13,30 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,48-7,34 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H).

Ejemplo 54: Ácido 1-[5-(4-fluoro-fenoxi)-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



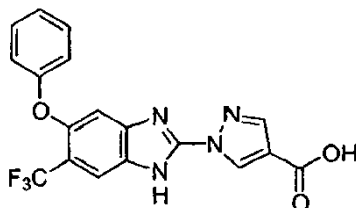
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 50, sustituyendo el 3,4-dicloro-fenol por 4-fluoro-fenol en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{10}F_4N_4O_3$, 406,1; m/z hallada, 407,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (DMSO- d_6): 13,30 (s, 2H), 8,87 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,31-7,18 (m, 2H), 7,10 (ddd, $J = 6,7, 5,4, 3,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 55: Ácido 1-[5-(4-cloro-fenoxi)-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



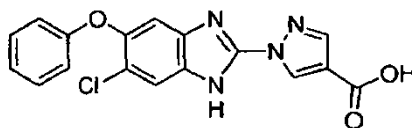
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 50, sustituyendo el 3,4-dicloro-fenol por 4-cloro-fenol en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{10}ClF_3N_4O_3$, 422,0; m/z hallada, 423,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,81 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,50-7,32 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,07-6,91 (m, 2H).

Ejemplo 56: Ácido 1-(5-fenoxi-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 50, sustituyendo el 3,4-dicloro-fenol por fenol en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{11}F_3N_4O_3$, 388,1; m/z hallada, 389,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (DMSO- d_6): 13,32 (s, 2H), 8,87 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,41 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,16 (dd, $J = 16,1, 8,7$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).

Ejemplo 57: Ácido 1-(6-cloro-5-fenoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: 5-Cloro-2-nitro-4-fenoxifenilamina. A una disolución de fenol (0,500 g, 5,31 mmoles) en DMF seca (20 ml) se añadió t-butoxido de sodio sólido (0,510 g, 5,31 mmoles). La mezcla se calentó a 100 °C durante 60 min, a continuación se añadió 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina (1,00 g, 4,83 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con Na₂CO₃ 1 M, se secaron, se filtraron y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (hexanos:EtOAc, 5 % al 30 % durante 20 minutos) dando el compuesto del título como un sólido naranja (0,821 g, 64 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,27 (s, 1H), 7,50-7,34 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,10 (dd, J = 8,6, 1,1 Hz, 2H), 6,02 (s, 3H).

Etapa B: 6-Cloro-5-fenoxi-1H-benzimidazol. A una disolución de 5-cloro-2-nitro-4-fenoxifenilamina (0,810 g, 3,06 mmoles) en DMF (12 ml) se añadió ortoformiato de trimetilo (12 ml) seguido de ditionito de sodio (2,66 g, 15,3 mmoles) y ácido acético glacial (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado a 100 °C durante 14 h. Se añadieron ditionito de sodio adicional (0,5 g) y ácido acético (1 ml) y el calentamiento continuó a 120 °C durante 3 h adicionales. El matraz de reacción se enfrió en hielo, se añadió cuidadosamente a disolución medio saturada de bicarbonato sódico (300 ml) y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 5 % de NaHCO₃, salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (hexanos:EtOAc, 0 % al 5 % durante 20 minutos) dando el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo (0,57 g, 76 %) como una mezcla de tautómeros. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₃H₉ClN₂O, 244; m/z hallada, 245 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 9,55 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,0-7,2 (m, 2H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,09 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 2H).

Etapa C: 6-Cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-fenoxi-1H-benzimidazol. A una disolución de 6-cloro-5-fenoxi-1H-benzimidazol (0,565 g, 2,31 mmoles) y diisopropiletilamina (0,890 ml, 5,08 mmoles) en DMF seca (10 ml) se añadió cloruro de MEM (0,29 ml, 2,54 mmoles) a 0 °C. Después de 3 d a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió a NH₄Cl saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico 0,5 M, 5 % de NaHCO₃, salmuera y se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (DCM:MeOH, 0 % al 5 % durante 10 min) dando el compuesto del título como un aceite rojo que era una mezcla 1:1 de regioisómeros (0,563 g, 73 %). Este material se usó directamente en la siguiente etapa.

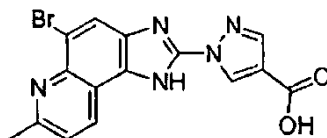
Etapa D: 2,6-Dicloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-fenoxi-1H-benzimidazol. A una disolución de diisopropilamina (260 l, 1,85 mmoles) en THF seco (2 ml) enfriada en un baño a -78 °C se añadió n-butil-litio en hexanos (1,16 ml de una disolución 1,6 M). Después de 45 min, el contenido del matraz se añadió mediante jeringa a una disolución a -78 °C de 6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-fenoxi-1H-benzimidazol (0,560 g, 1,68 mmoles) en THF seco (2 ml). Después de 60 min se añadió N-clorosuccinimida (0,247 g, 1,85 mmoles) en THF (3 ml) mediante jeringa a la disolución oscura momento en el que el color cambió a marrón claro. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, a continuación se añadió a NH₄Cl ac. saturado y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico 0,5 M, 5 % de NaHCO₃ ac., salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) dando el compuesto del título como una mezcla de regioisómeros (0,251 g, 41 %; aceite naranja). EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₇H₁₆Cl₂N₂O₃, 366; m/z hallada, 367 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 4H), 7,18 (s, 1H), 7,14 - 7,04 (m, 2H), 6,98 - 6,90 (m, 4H), 5,63 (s, 2H), 5,54 (s, 2H), 3,72 - 3,63 (m, 2H), 3,63 - 3,57 (m, 2H), 3,57 - 3,50 (m, 2H), 3,49 - 3,42 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,28 (s, 3H).

Etapa E: Éster etílico del ácido 1-(6-cloro-5-fenoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. A una disolución con agitación de 2,6-dicloro-1-(2-metoxietoximetil)-5-fenoxi-1H-benzimidazol (0,251 g, 0,684 mmoles) y pirazol-4-carboxilato de etilo (0,115 g, 0,820 mmoles) en DMF seca (4 ml) se añadió carbonato de cesio anhidro (0,535 g, 1,64 mmoles). La suspensión con agitación se calentó en un baño a 80 °C en un tubo cerrado durante 2 h. Después de llegar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió a agua con hielo (100 ml), se acidificó con HCl 1 N (3 ml) y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando el producto del título como una pasta naranja en bruto (0,361 g). EM (ESI/CI): masa calc. para C₂₃H₂₃ClN₄O₅, 470; m/z hallada, 471 [M+H]⁺.

Etapa F: Ácido 1-(6-cloro-5-fenoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se disolvió éster etílico del ácido 1-(6-cloro-5-fenoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,361 g) en ácido acético glacial (9 ml) y HCl 6 N (9 ml) y se calentó en un tubo cerrado a 100 °C durante 6 h. Después de enfriarse en hielo se añadió agua (5 ml) y los sólidos se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron a vacío (60 °C, 10 mm de Hg). El polvo color tostado resultante se recrystalizó en MeOH:agua (10 ml, 10:1), se recogió mediante filtración y se secó a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido de color tostado (115 mg, 90 %). Pf = 134 - 138 °C (dec.). EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₇H₁₁ClN₄O₃, 354; m/z hallada, 355 [M+H]⁺, 396 [MH+MeCN]⁺. RMN ¹H

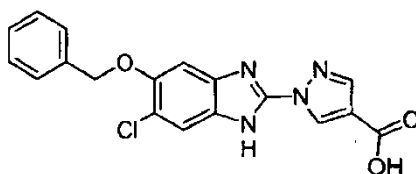
(mezcla de tautómeros) (500 MHz, DMSO- d_6): 13,60 (s, 0,5H), 13,50 (s, 0,5H), 12,93 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,90 (s, 0,5H), 7,65 (s, 0,5H), 7,42 (m, 2,5H), 7,15 (m, 1,5H), 7,02-6,75 (m, 2H).

Ejemplo 58: Ácido 1-(5-bromo-7-metil-1*H*-imidazo[4,5-*f*]quinolin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 57, Etapas B-F, sustituyendo la 5-cloro-2-nitro-4-fenoxifenilamina por 8-bromo-2-metil-6-nitro-quinolin-5-ilamina en la Etapa B. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{15}H_{10}BrN_5O_2$, 371,0; m/z hallada, 372,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 8,94 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,74 (s, 3H).

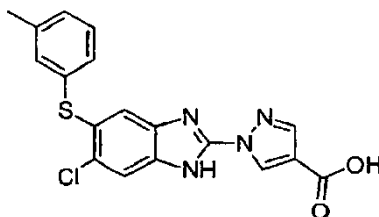
Ejemplo 59: Ácido 1-(5-benciloxi-6-cloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: Preparación de 5-benciloxi-4-cloro-2-nitro-fenilamina. Se combinaron alcohol bencílico (12,5 ml, 0,121 moles), 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina (5,00 g, 24,2 mmoles), carbonato de cesio (15,7 g, 48,3 mmoles) y DMA (110 ml) en un recipiente a presión que puede cerrarse. El recipiente se purgó con nitrógeno seco, se cerró y se calentó a 80 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se vertió en salmuera (400 ml) y se enfrió a 0 °C. Se recogió el precipitado resultante y se disolvió en EtOAc (400 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (1-50 % de EtOAc/hexanos, se cargó en seco) dando el compuesto del título (2,47 g, rendimiento del 37 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_{11}ClN_2O_3$, 278,1; m/z hallada, 279,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,20 (s, 1H), 7,50-7,30 (m, 5H), 6,23 (s, 1H), 6,19 (s a, 2H), 5,16 (s, 2H).

Etapa B: Ácido 1-(5-benciloxi-6-cloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{13}ClN_4O_3$, 368,1; m/z hallada, 369,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ensanchamiento tautómero): 13,45-13,28 (m, 1H), 12,93 (s a, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,81-7,13 (m, 7H), 5,25 (s, 2H).

Ejemplo 60: Ácido 1-(6-cloro-5-*m*-tolilsulfanil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: 4-cloro-2-nitro-5-*m*-tolilsulfanil-fenilamina. Se calentó una mezcla de 3-metil-benzenotiol (2,30 ml, 19,3 mmoles), 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina (2,00 g, 9,66 mmoles), carbonato de potasio (2,67 g, 19,3 mmoles) y DMF (48 ml) a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 23 °C. Se añadió EtOAc y la fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 x 80 ml) y salmuera (1 x 80 ml). Las fases acuosas se extrajeron con EtOAc (3 x 80 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (0-100 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (2,30 g, 81 %). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,12 (s, 1H), 7,41-7,36 (m, 3H), 7,34-7,30 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,88 (s a, 2H), 2,41 (s, 3H).

Etapa B: Preparación de 4-cloro-5-*m*-tolilsulfanil-benceno-1,2-diamina. A una disolución enfriada en baño de hielo (0 °C) de 4-cloro-2-nitro-5-*m*-tolilsulfanil-fenilamina (2,30 g, 7,80 mmoles), cloruro de amonio (6,26 g, 117 mmoles), acetona (32,5 ml) y agua (6,5 ml) se añadió en porciones polvo de cinc (5,10 g, 78,0 mmoles). La mezcla de reacción se sacó del baño de hielo y después de 30 min la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con EtOAc. El filtrado se colocó en un embudo de separación y se recogió la fase orgánica. Las fases orgánicas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se usó sin más purificación en la siguiente reacción.

Etapa C: Preparación de 6-cloro-5-*m*-tolilsulfanil-1*H*-benzoimidazol. A una disolución enfriada (0 °C) de 4-cloro-5-*m*-tolilsulfanil-benceno-1,2-diamina (2,07 g, 7,80 mmoles) y ortoformiato de trimetilo (5,81 ml, 53,0 mmoles) se añadió HCl concentrado (0,722 ml, 11,5 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 23 °C durante 16 h, a continuación se concentró a presión reducida. Se añadió EtOAc (100 ml) al producto en bruto y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 75 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₄H₁₁ClN₂S, 274,0; m/z hallada, 275,1 [M+H]⁺.

Etapa D: 6-Cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-*m*-tolilsulfanil-1*H*-benzoimidazol. A una disolución enfriada (0 °C) de 6-cloro-5-*m*-tolilsulfanil-1*H*-benzoimidazol (2,14 g, 7,78 mmoles) y THF (39 ml) se añadió DIPEA (2,71 ml, 15,6 mmoles). Se añadió 1-clorometoxi-2-metoxi-etano (0,977 ml, 8,56 mmoles) gota a gota, y la mezcla de reacción se dejó calentar a 23 °C durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo se purificó (CCF) (0-100 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (1,89 g, 67 %) como una mezcla 1:1 de regioisómeros. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₈H₁₉ClN₂O₂S, 362,1; m/z hallada, 363,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 7,95 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,22-7,18 (m, 3H), 7,16-7,13 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 3H), 5,56 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 2H), 3,48-3,45 (m, 2H), 3,44-3,42 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,30 (s, 6H).

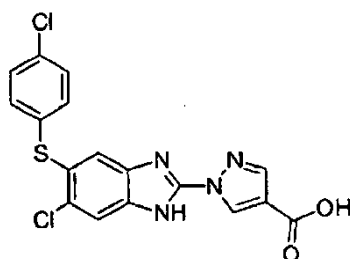
Etapa E: 2,6-Dicloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-*m*-tolilsulfanil-1*H*-benzoimidazol. Una disolución de 6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-*m*-tolilsulfanil-1*H*-benzoimidazol (1,89 g, 5,21 mmoles) y THF (13 ml) se enfrió a -78 °C en un baño de acetona/hielo seco. Se añadió gota a gota butil-litio (disolución 2,2 M en hexanos, 2,60 ml, 5,73 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h (también puede usarse diisopropilamida de litio como disolución 2,0 M en THF/heptano/etilbenceno como base). Se añadió una disolución de *N*-clorosuccinimida (765 mg, 5,73 mmoles) y THF (11,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 23 °C y se agitó durante 2 h. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado (20 ml) y el producto en bruto se extrajo en CH₂Cl₂ (3 x 75 ml). Las fases orgánicas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (0-100 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto del título (1,46 g, 71 %) como una mezcla 1:1 de regioisómeros. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₈H₁₈Cl₂N₂O₂S, 396,0; m/z hallada, 397,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 7,74 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,23-7,18 (m, 3H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 3H), 5,58 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,54-3,48 (m, 4H), 3,43-3,40 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,30 (s, 6H).

Etapa F: Éster etílico del ácido 1-[6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-*m*-tolilsulfanil-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. A una mezcla de 2,6-dicloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-*m*-tolilsulfanil-1*H*-benzoimidazol (0,500 g, 1,26 mmoles) y DMF (2,52 ml) se añadió carbonato de cesio (0,820 g, 2,52 mmoles) y éster etílico del ácido 1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,194 g, 1,38 mmoles). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h en un tubo cerrado. La mezcla se enfrió a 23 °C y se vertió en salmuera (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (0-50 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título como una mezcla 1:1 de regioisómeros (0,387 g, 61 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 8,84 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,23-7,18 (m, 4H), 7,18-7,16 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 4,36-4,27 (m, 4H), 3,66-3,60 (m, 2H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,38-1,30 (m, 6H).

Etapa G: Éster etílico del ácido 1-(6-cloro-5-*m*-tolilsulfanil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. A una mezcla de éster etílico del ácido 1-[6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-*m*-tolilsulfanil-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,190 g, 0,379 mmoles) y EtOH (1 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (1 ml). La mezcla se agitó durante 3 h a 23 °C. Se concentró la mezcla de reacción y se añadió Et₂O (10 ml). Se filtraron los sólidos y se lavaron con Et₂O dando el compuesto del título (0,143 g, 91 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₂₀H₁₇ClN₄O₂S, 412,1; m/z hallada, 413,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,95 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 1H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

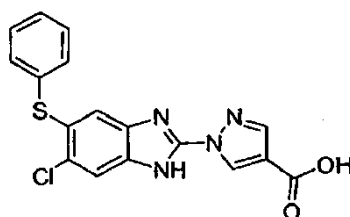
Etapa H: Ácido 1-(6-cloro-5-*m*-tolilsulfanil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. A una mezcla de éster etílico del ácido 1-(6-cloro-5-*m*-tolilsulfanil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,100 g, 0,242 mmoles), THF (1 ml) y agua (0,3 ml) se añadió LiOH·H₂O (40,7 mg, 0,969 mmoles). La mezcla se agitó durante 18 h a 23 °C. Se evaporó el disolvente, se añadió agua (3 ml) y la mezcla se acidificó con HCl 1 M. Se filtró el precipitado blanco resultante y se secó dando el compuesto del título (85,0 mg, 89 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₈H₁₃ClN₄O₂S, 384,0; m/z hallada, 385,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 8,82 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H).

Ejemplo 61: Ácido 1-[6-cloro-5-(4-cloro-fenilsulfanil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



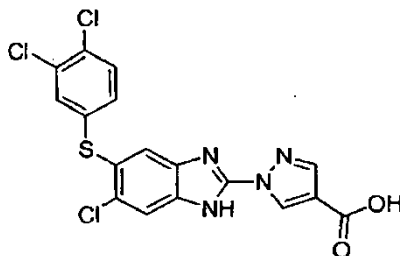
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 60, sustituyendo el 3-metil-benzenotiol por 4-cloro-benzenotiol en la Etapa A, y sustituyendo el butil-litio por diisopropilamida de litio en la Etapa E. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{17}H_{10}Cl_2N_4O_2S$, 404,0; m/z hallada, 405,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 8,84 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 2H).

Ejemplo 62: Ácido 1-(6-cloro-5-fenilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



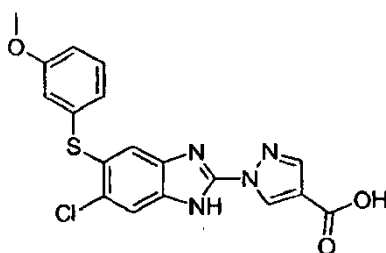
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 60, sustituyendo el 3-metil-benzenotiol por benzenotiol en la Etapa A y sustituyendo el butil-litio por diisopropilamida de litio en la Etapa E. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{17}H_{11}ClN_4O_2S$, 370,0; m/z hallada, 371,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,93 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,49-7,37 (m, 3H), 7,37-7,27 (m, 3H).

Ejemplo 63: Ácido 1-[6-cloro-5-(3,4-dicloro-fenilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



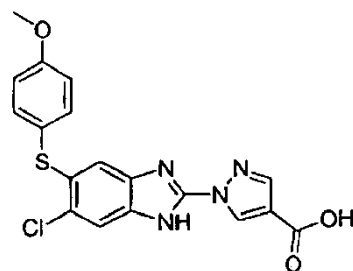
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 60, sustituyendo el 3-metil-benzenotiol por 3,4-dicloro-benzenotiol en la Etapa A. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{17}H_9Cl_3N_4O_2S$, 437,9; m/z hallada, 438,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 8,82 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H).

Ejemplo 64: Ácido 1-[6-cloro-5-(3-metoxi-fenilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



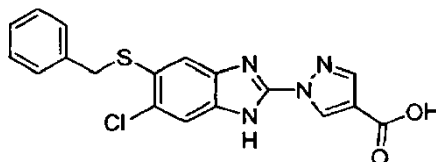
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 60, sustituyendo el 3-metil-benzenotiol por 3-metoxi-benzenotiol en la Etapa A. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{18}H_{13}ClN_4O_3S$, 400,0; m/z hallada, 401,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 8,87 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 6,89 (ddd, $J = 8,3, 2,4, 0,9$ Hz, 1H), 6,82-6,79 (m, 2H), 3,72 (s, 3H).

Ejemplo 65: Ácido 1-[6-cloro-5-(4-metoxi-fenilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 60, sustituyendo el 3-metil-benzenotiol por 4-metoxi-benzenotiol en la Etapa A, y sustituyendo el butil-litio por diisopropilamida de litio en la Etapa E. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{13}ClN_4O_3S$, 400,0; m/z hallada, 401,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 8,72 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H).

Ejemplo 66: Ácido 1-(5-bencilsulfanil-6-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



Procedimiento A:

Etapa A: 5-Bencilsulfanil-4-cloro-2-nitro-fenilamina. A una mezcla de 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina (3,00 g, 14,5 mmoles) y DMF (72 ml) se añadió K_2CO_3 (5,31 g, 29,0 mmoles) y fenil-metanotiol (3,94 g, 31,7 mmoles). La mezcla se calentó a 70 °C durante 18 h y a continuación se enfrió a 23 °C. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc (200 ml), se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico (100 ml), se lavó con salmuera (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (5-45 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (2,39 g, 56 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_{11}ClN_2O_2S$, 294,0; m/z hallada, 295,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 7,96 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,50 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,37 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,31 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,27 (s, 2H).

Etapa B: Éster etílico del ácido 1-[5-bencilsulfanil-6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, Etapas A-E, sustituyendo la 3-cloro-2-nitro-fenilamina por 5-bencilsulfanil-4-cloro-2-nitro-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{24}H_{25}ClN_4O_4S$, 500,1; m/z hallada, 501,1 $[M+H]^+$.

Etapa C: Éster etílico del ácido 1-(5-bencilsulfanil-6-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. A una mezcla de éster etílico del ácido 1-[5-bencilsulfanil-6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (96,0 mg, 0,192 mmoles) y EtOH (5 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (5 ml, 20 mmoles). La mezcla se agitó durante 18 h a 23 °C. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo resultante se trituró en Et_2O . La suspensión resultante se filtró y se lavó con Et_2O dando el compuesto del título (69,0 mg, 87 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{20}H_{17}ClN_4O_2S$, 412,1; m/z hallada, 413,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 13,53 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 0,5H), 7,65 (s, 0,5H), 7,55 (s, 0,5H), 7,44 (s, 0,5H), 7,38 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,31 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 4,32-4,26 (m, 4H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapa D: Ácido 1-(5-bencilsulfanil-6-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. A una mezcla de éster etílico del ácido 1-(5-bencilsulfanil-6-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (57,0 mg, 0,127 mmoles), THF (2 ml) y agua (0,67 ml) se añadió LiOH· H_2O (27,0 mg, 0,654 mmoles). La mezcla se agitó durante 18 h a 23 °C. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió agua (3 ml) y la mezcla se acidificó a pH = 3 con HCl 1 M. Se filtró el precipitado blanco resultante y se secó dando el compuesto del título (39,0 mg, 80 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{13}ClN_4O_3S$, 384,0; m/z hallada, 385,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 8,86 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,31 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,29 (s, 2H).

Procedimiento B:

Etapa A: Éster etílico del ácido 1-[5-terc-butilsulfanil-6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 66, Procedimiento A, Etapas A-B, sustituyendo el fenil-metanotiol por 2-metil-propano-2-ol en la Etapa A dando una mezcla 1:1 de regiosómeros. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{21}H_{27}ClN_4O_4S$, 466,1; m/z hallada, 467,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz,

CDCl₃): 8,89-8,88 (m, 2H), 8,19 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,17 (s, 2H), 6,13 (s, 2H), 4,39-4,33 (m, 4H), 3,71-3,64 (m, 4H), 3,50-3,42 (m, 4H), 3,31 (s, *J* = 5,1 Hz, 3H), 3,30 (s, 3H), 1,43-1,29 (m, 24H).

5 Etapa B: Éster etílico del ácido 1-[6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-(2-nitro-fenildisulfanil)-1*H*-benzimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. A una disolución con agitación de éster etílico del ácido 1-[5-*tert*-butilsulfanil-6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (3,00 g, 6,42 mmoles) y DCM (32 ml) se añadió carbonato de potasio (1,78 g, 12,9 mmoles). La mezcla de reacción se trató con cloruro de 2-nitrobenzenosulfenilo (3,05 g, 16,1 mmoles) y se agitó a 23 °C durante 16 h. El residuo resultante se concentró y se purificó por CCF (5-30
10 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto del título (2,99 g, rendimiento en bruto del 82 %) como una relación 2:1 de regioisómeros. Este compuesto se usó sin más purificación en reacciones posteriores. EM (ESI/CI): masa calc. para C₂₃H₂₂ClN₅O₆S₂, 563,1; *m/z* hallada, 564,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): 8,85-8,82 (m, 2H), 8,17 (s, 2H), 7,75 (s, 0,66H), 7,72 (s, 1,34H), 7,68 (s, 1,34H), 7,64 (s, 0,66H), 7,45-7,42 (m, 4H), 7,31-7,26 (m, 4H), 6,09 (d, *J* = 2,1 Hz, 4H), 4,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H), 3,67-3,62 (m, 4H), 3,49-3,42 (m, 4H), 3,31 (d, *J* = 1,9, 6H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

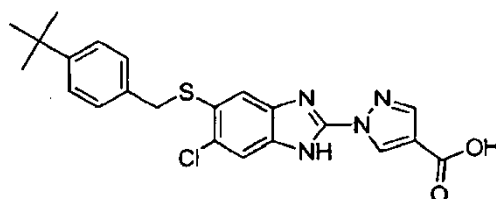
Etapa C: Éster etílico del ácido 1-[6-cloro-5-mercapto-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. A una disolución enfriada (0 °C) con agitación de éster etílico del ácido 1-[6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-(2-nitro-fenildisulfanil)-1*H*-benzimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (2,99 g, 5,29 mmoles) y EtOH (24 ml) se añadió gota a gota una disolución de NaBH₄ (0,729 g, 19,3 mmoles), EtOH (24 ml) y agua (10 ml) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y se añadió NaBH₄ adicional (0,486 g, 12,8 mmoles) en EtOH (16 ml) y agua (6,7 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min adicionales y a continuación se repartió entre DCM (200 ml) y agua (200 ml). La fase acuosa se acidificó hasta pH 5 con HCl 1 M y el producto se extrajo con DCM (3 x 300 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida.
25 El residuo se purificó (CCF) (5-80 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (1,27 g, 48 %) como una mezcla 2:1 de regioisómeros. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₇H₁₉ClN₄O₄S, 410,1; *m/z* hallada, 411,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): 8,85-8,84 (m, 2H), 8,17 (s, 2H), 7,75 (s, 0,67H), 7,72 (s, 1,33 H), 7,68 (s, 1,33H), 7,64 (s, 0,67H), 6,10-6,09 (m, 4H), 4,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H), 4,02 (s, 0,67H), 3,93 (s, 1,33H), 3,66-3,62 (m, 4H), 3,47-3,44 (m, 4H), 3,31-3,30 (m, 6H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H). La síntesis a gran escala del compuesto del título también proporcionó un subproducto de dímero, en el que el enlace del dímero es mediante el enlace de azufre que forma un producto intermedio de disulfuro de éster etílico del ácido 1-[6-cloro-5-mercapto-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico, este subproducto se aisló pero no se probó: EM (ESI/CI): masa calc. para C₃₄H₃₆Cl₂N₈O₈S₂, 818,1; *m/z* hallada, 819,1 [M+H]⁺.

35 Etapa D: Éster etílico del ácido 1-[5-bencilsulfanil-6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. A una disolución de éster etílico del ácido 1-[6-cloro-5-mercapto-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,300 g, 0,730 mmoles), bromuro de bencilo (0,130 ml, 1,10 mmoles) y DMF (20 ml) se añadió carbonato de potasio (0,151 g, 1,10 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 23 °C y se vertió sobre agua (40 ml). El producto se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (2-50 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (0,330 g, 90 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₂₄H₂₅ClN₄O₄S, 500,1; *m/z* hallada, 501,1 [M+H]⁺.

45 Etapa E: Éster etílico del ácido 1-(5-bencilsulfanil-6-cloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. A una mezcla de éster etílico del ácido 1-[5-bencilsulfanil-6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (160 mg, 0,319 mmoles) y EtOH (3,2 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (3,21 ml, 12,8 mmoles). La mezcla se agitó durante 18 h a 23 °C. Se concentró la mezcla de reacción y el residuo resultante se trituró en Et₂O. La suspensión se filtró y se lavó con Et₂O dando el compuesto del título (0,125 g, 95 %) EM (ESI/CI): masa calc. para C₂₀H₁₇ClN₄O₂S, 412,1; *m/z* hallada, 413,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 13,53 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 0,5H), 7,65 (s, 0,5H), 7,55 (s, 0,5H), 7,44 (s, 0,5H), 7,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,31 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 4,32-4,26 (m, 4H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

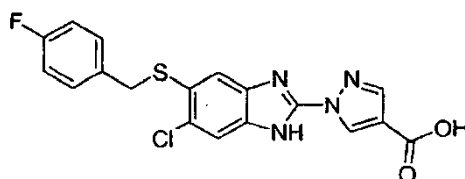
50 Etapa F: Ácido 1-(5-bencilsulfanil-6-cloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. A una mezcla de éster etílico del ácido 1-(5-bencilsulfanil-6-cloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,115 g, 0,256 mmoles), THF (4,8 ml) y agua (1,2 ml) se añadió LiOH·H₂O (0,107 g, 2,56 mmoles). La mezcla se agitó durante 18 h a 23 °C. Se evaporó el disolvente, se añadió agua (3 ml) y la mezcla se acidificó a pH 3 con HCl 1 M. Se filtró el precipitado blanco resultante y se secó dando el compuesto del título (97,0 mg, 99 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₈H₁₃ClN₄O₂S, 384,0; *m/z* hallada, 385,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 8,86 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,31 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H).

60 Ejemplo 67: Ácido 1-[5-(4-*tert*-butil-bencilsulfanil)-6-cloro-1*H*-benzimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



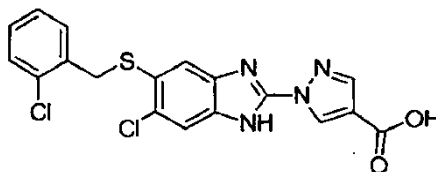
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 66, Procedimiento A, sustituyendo el fenilmetanotiol por (4-*terc*-butil-fenil)-metanotiol en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{22}H_{21}ClN_4O_2S$, 440,1; m/z hallada, 441,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 8,80 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,34-7,23 (m, 4H), 4,21 (s, 2H), 1,26 (s, 9H).

Ejemplo 68: Ácido 1-[6-cloro-5-(4-fluoro-bencilsulfanil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



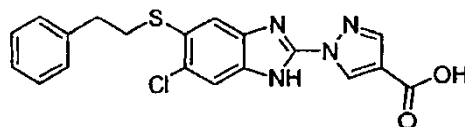
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 66, Procedimiento A, sustituyendo el fenilmetanotiol por (4-fluoro-fenil)-metanotiol en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{12}ClFN_4O_2S$, 402,0; m/z hallada, 403,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 8,85 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,60-7,46 (m, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,7, 5,5$ Hz, 2H), 7,19-7,06 (m, 2H), 4,27 (s, 2H).

Ejemplo 69: Ácido 1-[6-cloro-5-(2-cloro-bencilsulfanil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



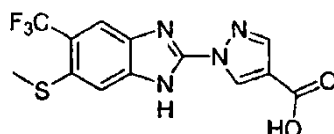
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 66, Procedimiento A, sustituyendo el fenilmetanotiol por (2-cloro-fenil)-metanotiol en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{12}Cl_2N_4O_2S$, 418,0; m/z hallada, 419,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 8,84 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 7,5, 1,7$ Hz, 1H), 7,29 (td, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,24 (td, $J = 7,4, 1,3$ Hz, 1H), 4,31 (s, 2H).

Ejemplo 70: Ácido 1-(6-cloro-5-fenetilsulfanil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 66, Procedimiento A, sustituyendo el fenilmetanotiol por 2-fenil-etanotiol en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{19}H_{15}ClN_4O_2S$, 398,1; m/z hallada, 399,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 13,26 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,34-7,29 (m, 4H), 7,24-7,21 (m, 1H), 3,30-3,25 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 2H).

Ejemplo 71: Ácido 1-(6-metilsulfanil-5-trifluorometil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

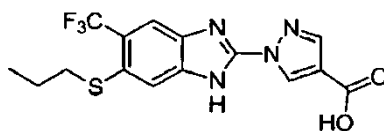


Etapa A: 5-Metilsulfanil-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina. A una disolución de 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina (2,02 g, 8,40 mmoles) y DMF (40 ml) se añadió tiometóxido de sodio (0,618 g, 8,82 mmoles). La mezcla se calentó a 90 °C durante 50 min, a continuación se vertió en salmuera. Se añadió agua para llevar el volumen total a 300 ml y se recogió el precipitado naranja dando el compuesto del título (2,02 g, 95 %). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,42 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,39 (s, 2H), 2,53 (s, 3H).

Etapa B: Éster etílico del ácido 1-[1-(2-metoxi-etoximetil)-6-metilsulfanil-5-trifluorometil-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, Etapas A-E, sustituyendo la 3-cloro-2-nitro-fenilamina por 5-metilsulfanil-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina en la Etapa A. El producto resultante se recuperó como una mezcla 1:1 de regioisómeros. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{19}H_{21}F_3N_4O_4S$, 458,1; m/z hallada, 459,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,91 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,21-8,19 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,22-6,19 (m, 4H), 4,37 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 3,70-3,63 (m, 4H), 3,49-3,45 (m, 4H), 3,32-3,30 (m, 6H), 2,61-2,57 (m, 6H), 1,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H).

Etapa C: Ácido 1-(6-metilsulfanil-5-trifluorometil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. A una disolución con agitación de éster etílico del ácido 1-[1-(2-metoxi-etoximetil)-6-metilsulfanil-5-trifluorometil-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,200 g, 0,436 mmoles) y ácido acético (1,3 ml) se añadió ácido clorhídrico 6 M ac. (1,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h y a continuación se enfrió a 23 °C. Se recogió el precipitado dando el compuesto del título como la sal de HCl (0,118 g, rendimiento del 71 %). EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{13}H_9F_3N_4O_2S$, 342,0; m/z hallada, 343,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8,92 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 2,59 (s, 3H).

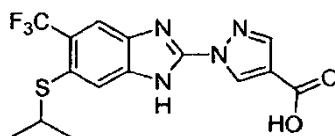
Ejemplo 72: Ácido 1-(6-propilsulfanil-5-trifluorometil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: 2-Nitro-5-propilsulfanil-4-trifluorometil-fenilamina. A una mezcla de 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina (1,50 g, 6,26 mmoles), carbonato de potasio (1,72 g, 12,5 mmoles) y DMF (31 ml) se añadió 1-propanotiol (0,620 ml, 6,86 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h, a continuación se dejó enfriar a 23 °C y se vertió en hielo/salmuera (300 ml). Se recogió el precipitado amarillo resultante dando el compuesto del título (1,67 g, 95 %). EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{10}H_{11}F_3N_2O_2S$, 280,1; m/z hallada, 281,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,41 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,36 (s, 2H), 2,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,87-1,72 (m, 2H), 1,10 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

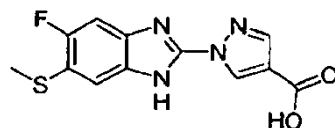
Etapa B: Ácido 1-(6-propilsulfanil-5-trifluorometil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 71, Etapas B-C. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa dando el compuesto del título. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{15}H_{13}F_3N_4O_2S$, 370,1; m/z hallada, 371,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$, ensanchamiento tautómero): 13,77 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,92 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,17-7,54 (m, 2H), 3,02 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,68-1,52 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 73: 1 Ácido -(6-isopropilsulfanil-5-trifluorometil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



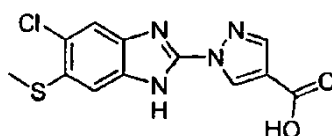
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 72, sustituyendo el 1-propanotiol por 2-propanotiol en la Etapa A. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{15}H_{13}F_3N_4O_2S$, 370,1; m/z hallada, 371,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD , ensanchamiento tautómero): 8,94 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,03-7,78 (m, 2H), 3,53-3,38 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

Ejemplo 74: Ácido 1-(5-fluoro-6-metilsulfanil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



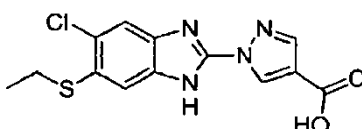
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 71, sustituyendo la 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina por 4,5-difluoro-2-nitro-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{12}H_9FN_4O_2S$, 292,0; m/z hallada, 293,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8,87 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 2,52 (s, 3H).

Ejemplo 75: Ácido 1-(5-cloro-6-metilsulfanil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



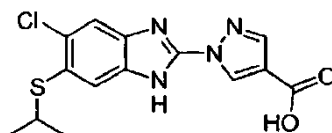
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 71, sustituyendo la 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina por 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_9ClN_4O_2S$, 308,0; m/z hallada, 309,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,87 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 2,54 (s, 3H).

Ejemplo 76: Ácido 1-(5-cloro-6-etilsulfanil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



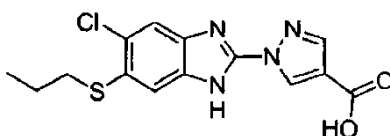
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 71, sustituyendo la 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina por 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina y el tiometóxido de sodio por tioetóxido de sodio en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_{11}ClN_4O_2S$, 322,0; m/z hallada, 323,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 8,85 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 2,99 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 77: Ácido 1-(5-cloro-6-isopropilsulfanil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



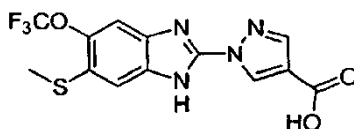
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 71, sustituyendo la 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina por 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina y el tiometóxido de sodio por tioisopropóxido de sodio en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{14}H_{13}ClN_4O_2S$, 336,0; m/z hallada, 337,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 8,89 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 3,56-3,48 (m, 1H), 1,27 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

Ejemplo 78: Ácido 1-(5-cloro-6-propilsulfanil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



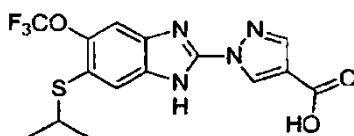
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 72, sustituyendo la 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina por 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina en la Etapa A; y precipitando el compuesto final en la Etapa B sin purificación por HPLC de fase inversa. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{14}H_{13}ClN_4O_2S$, 336,0; m/z hallada, 337,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 8,88 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 2,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,64 (h, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,02 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 79: Ácido 1-(6-metilsulfanil-5-trifluorometoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



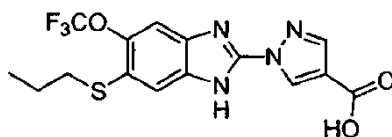
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 71, sustituyendo la 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina por 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometoxi-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_9F_3N_4O_3S$, 358,0; m/z hallada, 359,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ensanchamiento tautómero): 13,00 (s a, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,81-7,12 (m, 2H), 2,54 (s, 3H).

Ejemplo 80: Ácido 1-(6-isopropilsulfanil-5-trifluorometoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



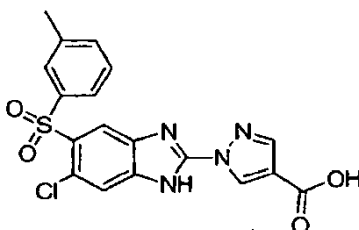
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 72, sustituyendo la 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina por 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometoxi-fenilamina y el 1-propanotiol por 2-propanotiol en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{15}H_{13}F_3N_4O_3S$, 386,1; m/z hallada, 387,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ensanchamiento tautómero): 13,65 (s, 1H), 13,00 (s, 1H), 8,89 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,65 (s a, 2H), 3,57-3,44 (m a, 1H), 1,24 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

Ejemplo 81: Ácido 1-(6-propilsulfanil-5-trifluorometoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 72, sustituyendo la 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina por 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometoxi-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{15}H_{13}F_3N_4O_3S$, 386,1; m/z hallada, 387,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ensanchamiento tautómero): 13,80-12,75 (m, 2H), 8,88 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,57 (s, 2H), 2,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,68-1,53 (m, 2H), 0,99 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

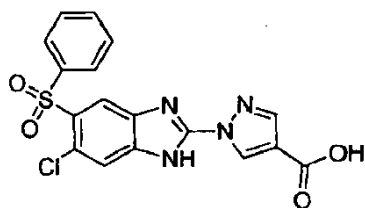
Ejemplo 82: Ácido 1-[6-cloro-5-(tolueno-3-sulfonil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: Éster etílico del ácido 1-[6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-(tolueno-3-sulfonil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. A una disolución de éster etílico del ácido 1-[6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-*m*-tolilsulfanil-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 60, producto de la Etapa F) (0,160 g, 0,319 mmoles) y MeOH (1,6 ml) se añadió una disolución de Oxone[®] (0,412 g, 0,671 mmoles) y agua (1,7 ml) a 23 °C. La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 16 h. Se añadió diclorometano (30 ml) seguido de una disolución de tiosulfato de sodio (0,106 g, 0,670 mmoles) en 80 % de NaHCO₃ ac. saturado (30 ml). La mezcla se agitó vigorosamente hasta que ambas fases fueron claras. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (0-100 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (0,105 mg, 62 %) como una mezcla de regioisómeros. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{24}H_{25}ClN_4O_6S$, 532,1; m/z hallada, 533,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃): 8,90 (d, $J = 0,6$ Hz, 1,5H), 8,89 (d, $J = 0,6$ Hz, 0,5H), 8,73 (s a, 1,5H), 8,69 (s a, 0,5H), 8,19 (d, $J = 0,6$ Hz, 0,5H), 8,18 (d, $J = 0,6$, 1,5H), 7,79-7,75 (m, 2H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,71 (s, 0,5H), 7,67 (s, 1,5H), 7,39-7,36 (m, 4H), 6,27 (s, 1H), 6,14 (s, 3H), 4,40-4,32 (m, 4H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,66-3,61 (m, 3H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,44-3,39 (m, 3H), 3,28 (s, 1,5H), 3,24 (s, 4,5H), 2,38 (s a, 6H), 1,38-1,33 (m, 6H).

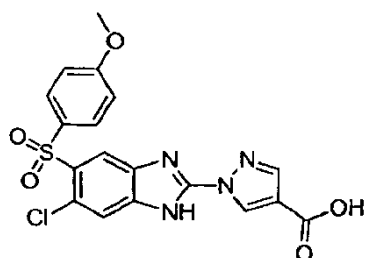
Etapa B: Ácido 1-[6-cloro-5-(tolueno-3-sulfonil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 60, Etapas G-H. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{13}ClN_4O_4S$, 416,0; m/z hallada, 417,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,93 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 7,75-7,69 (m, 3H), 7,53-7,48 (m, 2H), 2,37 (s, 3H).

Ejemplo 83: Ácido 1-(5-bencenosulfonil-6-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



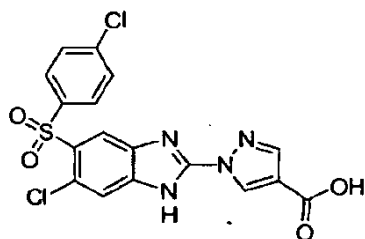
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 82, a partir de éster etílico del ácido 1-[6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-fenilsulfanil-1*H*-benzimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 62). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{17}H_{11}ClN_4O_4S$, 402,0; m/z hallada, 403,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,94 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,76 (s a, 1H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H).

Ejemplo 84: Ácido 1-[6-cloro-5-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1*H*-benzimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 82 a partir de éster etílico del ácido 1-[6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-(4-metoxi-fenilsulfanil)-1*H*-benzimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 65). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{13}ClN_4O_5S$, 432,0; m/z hallada, 433,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 14,09 (s a, 1H), 13,04 (s a, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,89-7,84 (m, 2H), 7,75 (s a, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 3,84 (s, 3H).

Ejemplo 85: Ácido 1-[6-cloro-5-(4-cloro-bencenosulfonil)-1*H*-benzimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



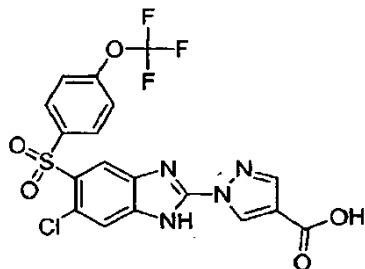
Etapa A: Éster etílico del ácido 1-[6-cloro-5-(4-cloro-bencenosulfonil)-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. A una disolución de éster etílico del ácido 1-[6-cloro-5-(4-cloro-fenilsulfanil)-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 61) (2,69 g, 5,16 mmoles) y diclorometano (26 ml) se añadió mCPBA (2,43 g, 10,8 mmoles) a 23 °C. La reacción se agitó durante 16 h a 23 °C. Se añadió diclorometano (30 ml) seguido de una disolución de tiosulfato de sodio (1,71 g, 10,8 mmoles) en 80 % de $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 ml). La mezcla se agitó vigorosamente hasta que ambas fases fueron claras. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 80 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (0-100 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (2,55 g, 89 %) como una mezcla de regioisómeros. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{23}H_{22}Cl_2N_4O_6S$, 552,1; m/z hallada, 553,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,91-8,89 (m, 2H), 8,73 (s, 1,4H), 8,68 (s, 0,6H), 8,20 (d, $J = 0,6$ Hz, 0,6H), 8,18 (d, $J = 0,6$ Hz, 1,4H), 7,91-7,87 (m, 4H), 7,72 (s, 0,6H), 7,68 (s, 1,4H), 7,48-7,43 (m, 4H), 6,27 (s, 1,2 H), 6,15 (s, 2,8H), 4,39-4,32 (m, 4H), 3,71-3,66 (m, 1,2H), 3,67-3,62 (m, 2,8H), 3,48-3,45 (m, 1,2H), 3,44-3,40 (m, 2,8H), 3,28 (s, 1,8H), 3,24 (s, 4,2H), 1,40-1,34 (m, 6H).

Etapa B: Éster etílico del ácido 1-[6-cloro-5-(4-cloro-bencenosulfonil)-1*H*-benzimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. A una mezcla de éster etílico del ácido 1-[6-cloro-5-(4-clorobencenosulfonil)-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (2,55 g, 4,61 mmoles) y EtOH (11,5 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (11,5 ml). La mezcla se agitó durante 3 h a 23 °C. Se concentró la mezcla de reacción y se añadió Et_2O . Se filtraron los sólidos y se lavaron con Et_2O dando el compuesto del título (1,92 g, 89 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{19}H_{14}Cl_2N_4O_4S$, 464,0; m/z hallada, 465,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 9,02 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,76 (s a, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapa C: Ácido 1-[6-cloro-5-(4-cloro-bencenosulfonil)-1*H*-benzimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. A una mezcla

de éster etílico del ácido 1-[6-cloro-5-(4-cloro-bencenosulfonil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (1,92 g, 4,13 mmoles), THF (16 ml) y agua (5 ml) se añadió LiOH·H₂O (0,693 g, 16,5 mmoles). La mezcla se agitó durante 18 h a 23 °C. Se evaporó el disolvente, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se acidificó con HCl 1 M. El precipitado resultante se filtró y se secó dando el compuesto del título (1,73 g, 94 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₇H₁₀Cl₂N₄O₄S, 436,0; m/z hallada, 437,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 8,89 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,69-7,66 (m, 3H).

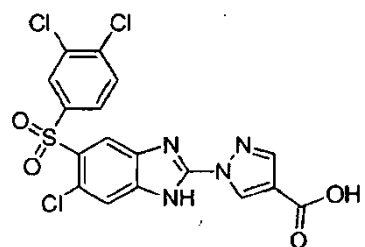
Ejemplo 86: Ácido 1-[6-cloro-5-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: Éster etílico del ácido 1-[6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-(4-trifluorometoxi-fenilsulfanil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 60, Etapas A-F, sustituyendo el 3-metil-bencenotiol por 4-trifluorometoxi-bencenotiol en la Etapa A.

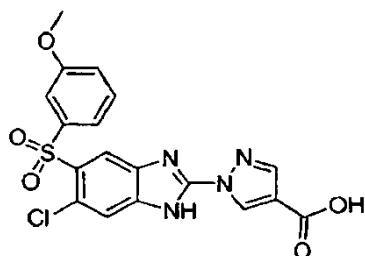
Etapa B: Ácido 1-[6-cloro-5-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 85. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₈H₁₀ClF₃N₄O₅S, 486,0; m/z hallada, 487,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 8,77 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,45 (s, 1H).

Ejemplo 87: Ácido 1-[6-cloro-5-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



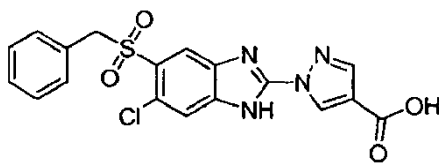
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 85, a partir de éster etílico del ácido 1-[6-cloro-5-(3,4-dicloro-fenilsulfanil)-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 63). EM (CI): masa calc. para C₁₇H₉Cl₃N₄O₄S, 469,9; m/z hallada, 468,9 [M-H]⁻. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 8,95 (s, 1H), 8,48 (s a, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,92-7,88 (m, 2H), 7,78 (s a, 1H).

Ejemplo 88: Ácido 1-[6-cloro-5-(3-metoxi-bencenosulfonil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



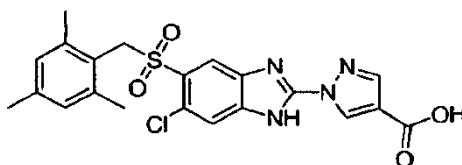
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 85, a partir de éster etílico del ácido 1-[6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-(3-metoxi-fenilsulfanil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 64). EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₈H₁₃ClN₄O₅S, 432,0; m/z hallada, 433,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 14,15 (s, 1H), 13,04 (s, 1H), 8,95 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,27 (ddd, J = 8,3, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H).

Ejemplo 89: Ácido 1-(6-cloro-5-fenilmetanosulfonil)-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 85, a partir de éster etílico del ácido 1-[5-benzilsulfanyl-6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 66). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{13}ClN_4O_4S$, 416,0; m/z hallada, 417,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,92 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98-7,82 (m, 2H), 7,33-7,15 (m, 5H), 4,86 (s, 2H).

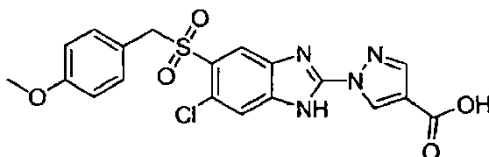
Ejemplo 90: Ácido 1-[6-cloro-5-(2,4,6-trimetil-fenilmetanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapas A: Éster etílico del ácido 1-[6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-(2,4,6-trimetil-benzilsulfanyl)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 66, Procedimiento A, Etapas A-B, sustituyendo el fenil-metanotiol por (2,4,6-trimetil-fenil)-metanotiol en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{27}H_{31}ClN_4O_4S$, 542,2; m/z hallada, 543,2 $[M+H]^+$.

Etapas B: Ácido 1-[6-cloro-5-(2,4,6-trimetil-fenilmetanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 85. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{21}H_{19}ClN_4O_4S$, 458,1; m/z hallada, 459,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 8,95 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,23 (s, 3H).

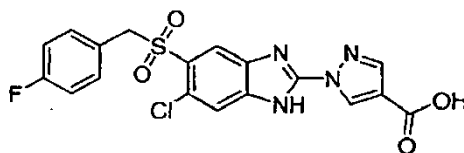
Ejemplo 91: Ácido 1-[6-cloro-5-(4-metoxi-fenilmetanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapas A: Éster etílico del ácido 1-[6-cloro-5-(4-metoxi-benzilsulfanyl)-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 66, Procedimiento A, Etapas A-B, sustituyendo el fenil-metanotiol por (4-metoxi-fenil)-metanotiol en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{25}H_{27}ClN_4O_5S$, 530,1; m/z hallada, 531,1 $[M+H]^+$.

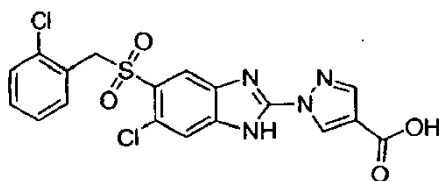
Etapas B: Ácido 1-[6-cloro-5-(4-metoxi-fenilmetanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 85. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{19}H_{15}ClN_4O_5S$, 446,1; m/z hallada, 447,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 8,92 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,03 (s, 0,6H), 7,92 (s, 0,4H), 7,83 (s, 0,6H), 7,74 (s, 0,4H), 7,11 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,68 (s, 3H).

Ejemplo 92: Ácido 1-[6-cloro-5-(4-fluoro-fenilmetanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



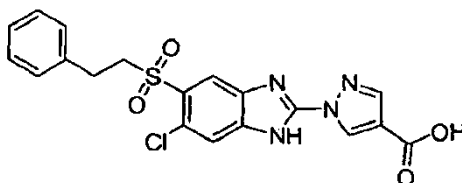
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 85, a partir de éster etílico del ácido 1-[6-cloro-5-(4-fluoro-benzilsulfanyl)-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 68). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{12}ClFN_4O_4S$, 434,0; m/z hallada, 435,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 8,92 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,95-7,83 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,11 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,87 (s, 2H).

Ejemplo 93: Ácido 1-[6-cloro-5-(2-cloro-fenilmetanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



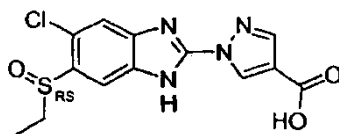
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 85, a partir de éster etílico del ácido 1-[6-cloro-5-(2-cloro-bencilsulfanyl)-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 69). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{12}Cl_2N_4O_4S$, 450,0; m/z hallada, 451,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 14,05 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,04-7,83 (m, 2H), 7,43 (dd, $J = 7,2$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 7,7$ Hz, 1,5, 1H), 7,34 (pd, $J = 7,3$ Hz, 1,8 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H).

Ejemplo 94: Ácido 1-[6-cloro-5-(2-fenil-etanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 85, a partir de éster etílico del ácido 1-[6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-fenilsulfanyl-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 70). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{19}H_{15}ClN_4O_4S$, 430,1; m/z hallada, 431,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 8,95 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,22-7,16 (m, 4H), 7,15-7,11 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 2H), 2,96-2,87 (m, 2H).

Ejemplo 95: Ácido 1-(5-cloro-6-etanosulfonil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



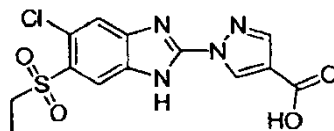
Etapa A: Éster etílico del ácido 1-[1-(2-Metoxi-etoximetil)-6-etilsulfanyl-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 71, Etapas A-B, sustituyendo la 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina por 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina y el tiometóxido de sodio por tioetóxido de sodio en la Etapa A. Se observó una mezcla 1:1 de regioisómeros. RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): 8,86 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,85 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,14 (s, 2H), 6,10 (s, 2H), 4,36 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 3,68-3,63 (m, 4H), 3,48-3,44 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,02 (p, $J = 7,3$ Hz, 4H), 1,41-1,36 (m, 12H).

Etapa B: Éster etílico del ácido 1-[1-(2-metoxi-etoximetil)-6-etilsulfonil-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. A una mezcla de éster etílico del ácido 1-[1-(2-metoxi-etoximetil)-6-etilsulfanyl-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,501 g, 1,14 mmoles) y MeOH (5,7 ml) se añadió una disolución de Oxone[®]/peroximonosulfato de potasio (1,47 g, 2,40 mmoles) en agua (5,7 ml). La mezcla se agitó durante 44 h a 23 °C. Se añadieron EtOAc (50 ml) y agua (30 ml) y se agitó la mezcla bifásica. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (10-80 % de EtOAc/hex) dando el compuesto del título (0,232 g, rendimiento del 45 %, mezcla 2:1 de regioisómeros) y éster etílico del ácido 1-[1-(2-metoxi-etoximetil)-6-etilsulfonil-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,260 g, rendimiento del 48 %, mezcla 5:2 de regioisómeros). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_{23}ClN_4O_5S$, 454,1; m/z hallada, 455,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,90 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,25-6,16 (m, 2H), 4,37 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,46-3,41 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,26-3,13 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 1,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,27 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Etapa C: Éster etílico del ácido 1-(5-Cloro-6-etanosulfonil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. A una disolución de éster etílico del ácido 1-[1-(2-metoxi-etoximetil)-6-etilsulfonil-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,191 g, 0,420 mmoles) en etanol (2 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 2 h. Se recogió el precipitado resultante y se aclaró con éter dietílico dando el compuesto del título (0,103 g, rendimiento del 67 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{15}H_{15}ClN_4O_3S$, 366,1; m/z hallada, 367,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 9,02 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,17 (dq, $J = 14,6, 7,3$ Hz, 1H), 2,84 (dq, $J = 14,6, 7,4$ Hz, 1H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,08 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Etapa D: Ácido 1-(5-cloro-6-etanosulfinil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. A una disolución de éster etílico del ácido 1-(5-cloro-6-etanosulfinil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,273 mmoles), THF (1,0 ml) y agua (0,33 ml) se añadió hidróxido de litio (31,3 mg, 0,818 mmoles). La mezcla se sonicó brevemente y se agitó a 23 °C durante 56 h. Se evaporó el disolvente, se añadió agua y la disolución resultante se acidificó hasta pH 1 con HCl ac. 1 M. Se recogió el precipitado dando el compuesto del título (79,1 mg, rendimiento del 85 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_{11}ClN_4O_3S$, 338,0; m/z hallada, 339,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ensanchamiento tautómero): 13,88 (s a, 1H), 13,01 (s a, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,03-7,55 (m, 2H), 3,23-3,11 (m, 1H), 2,89-2,78 (m, 1H), 1,08 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

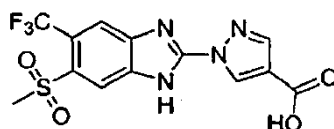
Ejemplo 96: Ácido 1-(5-cloro-6-etanosulfinil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: Éster etílico del ácido 1-[1-(2-metoxi-etoximetil)-6-etilsulfinil-5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. A una mezcla de éster etílico del ácido 1-[1-(2-metoxi-etoximetil)-6-etilsulfinil-5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (EJEMPLO 95, producto de la Etapa A) (0,501 g, 1,14 mmoles) y metanol (5,7 ml) se añadió una disolución de Oxone® / peroximonosulfato de potasio (1,47 g, 2,40 mmoles) en agua (5,7 ml). La mezcla se agitó durante 44 h a 23 °C. Se añadieron EtOAc (50 ml) y agua (30 ml) y se agitó la mezcla bifásica. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (10-80 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (0,260 g, rendimiento del 48 %, mezcla 5:2 de regioisómeros) y éster etílico del ácido 1-[1-(2-metoxi-etoximetil)-6-etilsulfinil-5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,232 g, rendimiento del 45 %, mezcla 2:1 de regioisómeros). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_{23}ClN_4O_6S$, 470,1; m/z hallada, 471,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,91 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,37 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,53-3,42 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 1,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,30 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

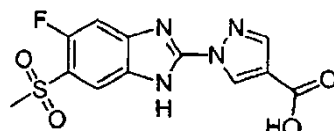
Etapa B: Ácido 1-(5-cloro-6-etanosulfinil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 95, Etapas C-D, a partir de éster etílico del ácido 1-[1-(2-metoxi-etoximetil)-6-etilsulfinil-5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_{11}ClN_4O_4S$, 354,0; m/z hallada, 355,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ensanchamiento tautómero): 13,02 (s a, 1H), 8,95 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90 (s a, 1H), 3,53 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,14 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Ejemplo 97: Ácido 1-(6-metanosulfinil-5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



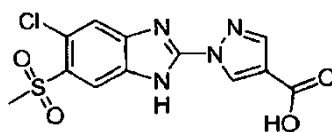
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 95, sustituyendo la 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina por 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_9F_3N_4O_4S$, 374,0; m/z hallada, 375,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ensanchamiento tautómero): 14,41 (s a, 1H), 13,08 (s a, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,60-7,85 (m, 3H), 3,33 (s, 3H).

Ejemplo 98: Ácido 1-(5-fluoro-6-metanosulfinil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



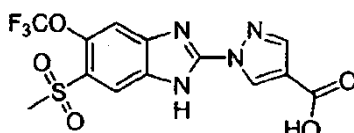
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 95, sustituyendo la 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina por 4,5-difluoro-2-nitro-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{12}H_9FN_4O_4S$, 324,0; m/z hallada, 325,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ensanchamiento tautómero): 14,03 (s a, 1H), 13,04 (s a, 1H), 8,95 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,15-7,41 (m, 2H), 3,35 (s, 3H).

Ejemplo 99: Ácido 1-(5-cloro-6-metanosulfinil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



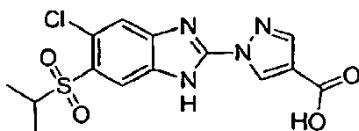
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 95, sustituyendo la 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina por 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{12}H_9ClN_4O_4S$, 340,0; m/z hallada, 341,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ensanchamiento tautómero): 14,10 (s a, 1H), 13,05 (s a, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,32-7,63 (m, 2H), 3,40 (s, 3H).

Ejemplo 100: Ácido 1-(6-metanosulfonil-5-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al Ejemplo 95, sustituyendo la 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina por 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometoxi-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_9F_3N_4O_5S$, 390,0; m/z hallada, 391,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ensanchamiento tautómero): 14,19 (s a, 1H), 13,07 (s a, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,81 (s a, 1H), 3,33 (s, 3H).

Ejemplo 101: Ácido 1-[5-cloro-6-(propano-2-sulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: 4-Cloro-5-isopropilsulfanil-2-nitro-fenilamina. A una disolución de 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina (3 g, 14,5 mmoles) y DMF (73 ml) se añadió tioisopropóxido de sodio (4,95 g, 45,6 mmoles). La disolución se calentó a 100 °C durante 4 días, se enfrió y se vertió en salmuera (300 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 200 ml) y salmuera (1 x 200 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_9H_{11}ClN_2O_2S$, 246,0; m/z hallada, 247,0 $[M+H]^+$.

Etapa B: Éster etílico del ácido 1-[5-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-6-(propano-2-sulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, Etapas A-E, sustituyendo la 3-cloro-2-nitro-fenilamina por 4-cloro-5-isopropilsulfanil-2-nitro-fenilamina en la Etapa A. Resultó una mezcla 1:1 de regioisómeros. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{20}H_{25}ClN_4O_4S$, 452,1; m/z hallada, 453,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): 8,87-8,86 (m, 2H), 8,18 (d, $J = 0,4$ Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,14 (s, 2H), 6,11 (s, 2H), 4,36 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 3,69-3,62 (m, 4H), 3,55-3,43 (m, 6H), 3,31 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 1,38 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 1,35 (dd, $J = 6,7, 2,0$ Hz, 12H).

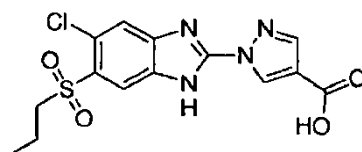
Etapa C: Éster etílico del ácido 1-[5-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-6-(propano-2-sulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. A una disolución de éster etílico del ácido 1-[5-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-6-(propano-2-sulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,249 g, 0,550 mmoles) y diclorometano (2,8 ml) se añadió *m*-CPBA (0,259 g, 1,15 mmoles, 77 % en peso/peso). La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 días a 23 °C. Se añadieron acetato de etilo (20 ml) y una disolución de tiosulfato de sodio (0,182 g, 1,15 mmoles) en 80 % de carbonato sódico acuoso saturado (10 ml) y las fases se agitaron vigorosamente durante 10 minutos, hasta que fueron claras. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (10-60 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (0,254 g, rendimiento del 95 %) como una mezcla 10:9 de regioisómeros. EM (ESI/II): masa calc. para $C_{20}H_{25}ClN_4O_5S$, 484,1; m/z hallada, 485,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): 8,91 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,37 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,72-3,68 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Etapa D: Éster etílico del ácido 1-[5-cloro-6-(propano-2-sulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. A una disolución de éster etílico del ácido 1-[5-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-6-(propano-2-sulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,243 g, 0,501 mmoles) en etanol (1,8 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (1,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 1,5 h. Se añadió éter dietílico y se recogió el precipitado dando el compuesto del título (0,183 g, rendimiento del 92 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{16}H_{17}ClN_4O_4S$, 369,1; m/z

hallada, 397,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): 9,03 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 4,31 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,89-3,76 (m, 1H), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Etapa E: Ácido 1-[5-cloro-6-(propano-2-sulfonyl)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. A una disolución de éster etílico del ácido 1-[5-cloro-6-(propano-2-sulfonyl)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,179 mg, 0,451 mmoles), THF (1,7 ml) y agua (0,55 ml) se añadió LiOH·H₂O (56,8 mg, 1,35 mmoles). La mezcla se sonicó brevemente, y se agitó a 23 °C durante 56 h. Se evaporó el disolvente, se añadió agua y la disolución resultante se acidificó hasta pH 1 con HCl ac. 1 M. Se recogió el precipitado dando el compuesto del título (0,146 g, rendimiento del 86 %). EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₄H₁₃ClN₄O₄S, 368,0; m/z hallada, 369,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆, ensanchamiento tautómero): 14,07 (s, 1H), 13,03 (s, 1H), 8,95 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09-7,64 (m, 1H), 3,88-3,76 (m, 1H), 1,22 (d, *J* = 7,9 Hz, 6H).

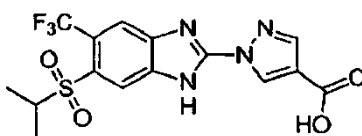
Ejemplo 102: Ácido 1-[5-cloro-6-(propano-1-sulfonyl)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: 4-Cloro-2-nitro-5-propilsulfanil-fenilamina. A una mezcla de 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina (3,50 g, 16,9 mmoles), carbonato de potasio (4,67 g, 33,8 mmoles) y DMF (85 ml) se añadió 1-propanotiol (2,30 ml, 25,4 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1,5 h, y dejó enfriar a 23 °C. La mezcla se vertió en hielo/salmuera (600 ml) y se recogió el precipitado resultante dando el compuesto del título (4,09 g, 98 %). RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): 8,11 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,10 (s a, 2H), 2,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,12 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

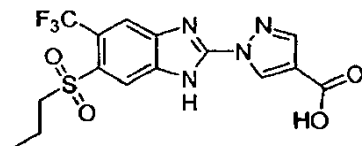
Etapa B: Ácido 1-[5-cloro-6-(propano-1-sulfonyl)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 101, Etapas B-E. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₄H₁₃ClN₄O₄S, 368,0; m/z hallada, 369,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆, ensanchamiento tautómero): 14,05 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,30-8,08 (m, 1H), 8,07-7,64 (m, 1H), 3,57-3,44 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 103: Ácido 1-[6-(propano-2-sulfonyl)-5-trifluorometil-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



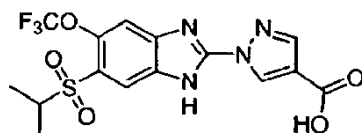
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 102, sustituyendo la 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina por 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina y el 1-propanotiol por 2-propanotiol en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₅H₁₃F₃N₄O₄S, 402,1; m/z hallada, 403,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ensanchamiento tautómero): 13,68-12,50 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 3,59-3,47 (m, 1H), 1,22 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 104: Ácido 1-[6-(propano-1-sulfonyl)-5-trifluorometil-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



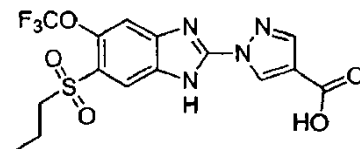
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 102, sustituyendo la 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina por 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₅H₁₃F₃N₄O₄S, 402,1; m/z hallada, 403,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ensanchamiento tautómero): 14,37 (s, 1H), 13,08 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,51-7,88 (m, 3H), 3,40-3,32 (m, 2H), 1,75-1,57 (m, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 105: Ácido 1-[6-(propano-2-sulfonyl)-5-trifluorometoxi-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



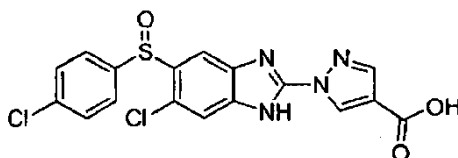
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 102, sustituyendo la 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina por 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometoxi-fenilamina y el 1-propanotiol por 2-propanotiol en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{15}H_{13}F_3N_4O_5S$, 418,1; m/z hallada, 419,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ensanchamiento tautómero): 14,17 (s, 1H), 13,07 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,40-8,35 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 3,59-3,45 (m, 1H), 1,20 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Ejemplo 106: Ácido 1-[6-(propano-1-sulfonyl)-5-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



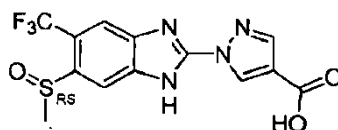
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 102, sustituyendo la 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina por 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometoxi-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{15}H_{13}F_3N_4O_5S$, 418,1; m/z hallada, 419,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ensanchamiento tautómero): 14,17 (s, 1H), 13,06 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 3,44-3,34 (m, 2H), 1,67-1,51 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Ejemplo 107: Ácido 1-(5-bencenosulfinil-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 82, a partir de éster etílico del ácido 1-[6-cloro-5-(4-cloro-fenilsulfonil)-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 61). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{17}H_{10}Cl_2N_4O_3S$, 420,0; m/z hallada, 421,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 13,94 (s a, 1H), 13,05 (s a, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,76 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,65-7,58 (m, 2H). Los enantiómeros se separaron sobre una columna de CFS preparativa Kromasil® DMB 250 x 21,2 mm (L x D.I.) a 40 °C usando 8,5 ml/min de MeOH que contenía 0,2 % de diisopropilamina y 34 g/min de CO₂, con detección de UV a 214 nm. Los dos enantiómeros se aislaron como la sal de diisopropilamina. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{17}H_{10}Cl_2N_4O_3S$, 420,0; m/z hallada, 421,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 8,56 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,70-7,66 (m, 2H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 1,11(d, $J = 6,4$ Hz, 12H).

Ejemplo 108: Ácido 1-(6-metanosulfinil-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



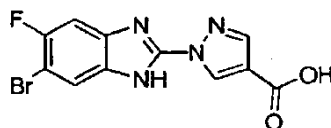
Etapa A: Éster etílico del ácido 1-[1-(2-metoxi-etoximetil)-6-metilsulfinil-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. A una mezcla de éster etílico del ácido 1-[1-(2-metoxi-etoximetil)-6-metilsulfinil-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 71, producto de la Etapa B) (0,300 g, 0,654 mmoles) y metanol (3,3 ml) se añadió una disolución de OXONE®/ peroximonosulfato de potasio (0,402 g, 0,654 mmoles) en agua (3,3 ml). La mezcla se dejó con agitación durante 4 h a 23 °C. Se añadieron EtOAc (40 ml) y agua (20 ml) y se agitó la mezcla bifásica. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (20-100 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (0,249 g, rendimiento del 80 %) como una mezcla 10:9 de regioisómeros. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{19}H_{21}F_3N_4O_5S$, 474,1; m/z hallada, 475,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃): 8,94 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,34-6,23 (m, 2H), 4,38 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,74-3,66 (m, 2H), 3,51-3,41 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 1,40 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapa B: Ácido 1-(6-metanosulfinil-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, Etapas F-G. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_9F_3N_4O_3S$, 358,0; m/z hallada, 359,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ensanchamiento tautómero): 14,25 (s a, 1H), 13,06 (s a, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,34 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 2,79 (s, 3H).

Los enantiómeros resultantes se aislaron como las sales de isopropilamina respectivas usando CFS quiral preparativa. La separación se realizó usando una columna Chiralpak® AD-H a 40 °C, con una velocidad de flujo de

8,6 ml/min de metanol con 0,2 % de isopropilamina y 33 ml/min de CO₂, y una presión de la columna de 37 bar. No se asignó estereoquímica absoluta para estos compuestos. EM (ESI/Cl): masa calc. para C₁₃H₉F₃N₄O₃S, 358,0; m/z hallada, 359,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): 8,78 (s, 1H), 8,26-7,14 (s a, 3H), 8,16 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

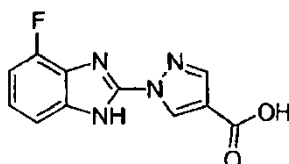
Ejemplo 109: Ácido 1-(6-bromo-5-fluoro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



Etapas A: 5-Bromo-4-fluoro-2-nitro-fenilamina. Se calentó una mezcla de 1-bromo-2,5-difluoro-4-nitro-benceno (1,50 g, 6,30 mmoles) y amoníaco 7 M en metanol (25 ml) en un tubo cerrado a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz redondo, lavando el tubo cerrado con EtOAc. La mezcla de reacción se concentró, y el material en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

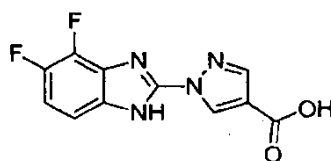
Etapas B: Ácido 1-(6-bromo-5-fluoro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 60, Etapas B-H, sustituyendo la 4-cloro-2-nitro-5-*m*-tolilsulfanil-fenilamina por 5-bromo-4-fluoro-2-nitro-fenilamina en la Etapa B y el butil-litio por diisopropilamida de litio en la Etapa E. EM (ESI/Cl): masa calc. para C₁₁H₆BrFN₄O₂, 324,0; m/z hallada, 325,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12,92 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,57 (s a, 1H).

Ejemplo 110: Ácido 1-(4-fluoro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



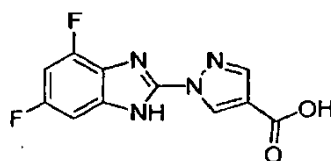
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 60, Etapas B-H, sustituyendo la 4-cloro-2-nitro-5-*m*-tolilsulfanil-fenilamina por 2-fluoro-6-nitro-fenilamina en la Etapa B y el butil-litio por diisopropilamida de litio en la Etapa E. EM (ESI/Cl): masa calc. para C₁₁H₇FN₄O₂, 246,1; m/z hallada, 247,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,91 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (td, *J* = 8,1, 4,9 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 11,0, 8,1 Hz, 1H).

Ejemplo 111: Ácido 1-(4,5-difluoro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



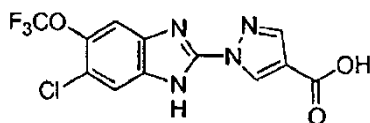
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 60, Etapas D-H, sustituyendo el 6-cloro-5-*m*-tolilsulfanil-1*H*-benzoimidazol por 4,5-difluorobenzoimidazol en la Etapa B y el butil-litio por diisopropilamida de litio en la Etapa E. EM (ESI/Cl): masa calc. para C₁₁H₆F₂N₄O₂, 264,1; m/z hallada, 265,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 13,76 (s a, 1H), 12,97 (s a, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,38-7,21 (m, 2H).

Ejemplo 112: Ácido 1-(4,6-difluoro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 60, Etapas C-H, sustituyendo la 4-cloro-5-*m*-tolilsulfanil-benceno-1,2-diamina por 3,5-difluoro-benceno-1,2-diamina en la Etapa C y el butil-litio por diisopropilamida de litio en la Etapa E. EM (ESI/Cl): masa calc. para C₁₁H₆F₂N₄O₂, 264,1; m/z hallada, 265,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 13,84 (s a, 1H), 12,95 (s a, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,19-7,11 (m, 2H).

Ejemplo 113: Ácido 1-(6-cloro-5-trifluorometoxi-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



Procedimiento A:

El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27 sustituyendo la 3-cloro-2-nitro-fenilamina por 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometoxi-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{12}H_6ClF_3N_4O_3$, 346,0; m/z hallada, 347,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,37 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (s, 1H).

Procedimiento B:

Etapa A: 6-Cloro-5-trifluorometoxi-1*H*-benzoimidazol. Se calentó una mezcla de 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometoxi-fenilamina (2,00 g, 7,80 mmoles), ditionito de sodio (7,06 g, 40,5 mmoles), ortoformiato de trimetilo (23,1 ml, 210 mmoles), DMF (23 ml) y ácido acético (4,0 ml) en un tubo cerrado durante 15 h a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 23 °C y se repartió entre EtOAc (100 ml) y $NaHCO_3$ ac. saturado (100 ml). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (0-15 % de MeOH/DCM) dando el compuesto del título (1,46 g, 78 %). EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_8H_4ClF_3N_2O$, 236,0; m/z hallada, 237,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,11 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64 (s, 1H).

Etapa B: Ácido 1-(6-Cloro-5-trifluorometoxi-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 60, Etapas D-H. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{12}H_6ClF_3N_4O_2$, 346,0; m/z hallada, 347,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 8,90 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (s, 1H).

Procedimiento C:

Etapa A: 4-Cloro-5-trifluorometoxi-benceno-1,2-diamina. Se disolvió 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometoxi-fenilamina (180 g, 0,7 moles, 1,0 equiv.) en DMF seca (1 l) y a continuación se añadió 5 % de Pt/C que contenía 50,2 % de agua (4,0 g). La disolución de reacción se hidrogenó (50 psi) a temperatura ambiente durante 16 horas. El análisis de HPLC indica reacción completa. EM $[M+H]^+$ hallada 225,2. La disolución de reacción se usó en la siguiente etapa sin aislamiento.

Etapa B: 5-Cloro-6-trifluorometoxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona. El Pt/C de la Etapa A se separó por filtración y se lavó con DMF seca (250 ml). La disolución de filtrado se concentró a 750 ml. Se añadieron tamices moleculares de 3A activados (100 g) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los tamices moleculares se separaron por filtración y se lavaron con DMF seca (250 ml). A la disolución de DMF seca se añadió como CDI sólido (125 g, 0,77 moles, 1,1 equiv.) (ligeramente exotérmico), a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos se añadió agua (1,8 l). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido blanco precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó minuciosamente proporcionando el compuesto del título (154,6 g, 87 %). EM $[M+H]^+$ hallada 253,1.

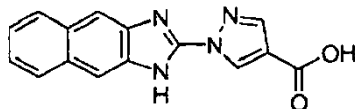
Etapa C: 2,6-Dicloro-5-trifluorometoxi-1*H*-benzoimidazol. Se suspendió 5-cloro-6-trifluorometoxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona minuciosamente secada (154,6 g, 0,61 moles, 1,0 equiv.) en $POCl_3$ (450 ml, 8,0 equiv.). La disolución de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 6 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La disolución se vertió en hielo picado/agua (~ 3 l) lentamente con agitación suficiente. La disolución se neutralizó a pH = 6,0 con NaOH. El precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó proporcionando el compuesto del título (159,97 g, 96 %). El producto en bruto se usó en la siguiente reacción sin más purificación.

Las 3 siguientes etapas se realizaron en un modo de una etapa. Los productos intermedios no se aislaron.

Etapa D: Ácido 1-(6-cloro-5-trifluorometoxi-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Se disolvió 2,6-dicloro-5-trifluorometoxi-1*H*-benzoimidazol (160 g, 0,59 moles, 1,0 equiv.) en DMF seca (1,5 l) y a continuación se añadieron secuencialmente K_2CO_3 (98 g, 0,71 moles, 1,2 equiv.) y cloruro de dimetilsulfamoilo (85 g, 0,59 moles, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas proporcionando dimetilamida del ácido 2,6-dicloro-5-trifluorometoxi-benzoimidazol-1-sulfónico. Sin aislamiento de la dimetilamida del ácido 2,6-dicloro-5-trifluorometoxi-benzoimidazol-1-sulfónico, se añadieron éster etílico del ácido 1*H*-pirazol-4-carboxílico (91 g, 0,65 moles, 1,1 equiv.) y K_2CO_3 (98 g, 0,71 moles, 1,2 equiv.) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 10 horas y se enfrió a temperatura ambiente, proporcionando éster etílico del ácido 1-(6-cloro-1-dimetilsulfamoilo-5-trifluorometoxi-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. A la mezcla de reacción en bruto se añadió $LiOH \cdot H_2O$ (124 g, 2,95 moles, 5,0 equiv.) en 2,5 l de agua. La disolución de reacción se calentó a 70 °C

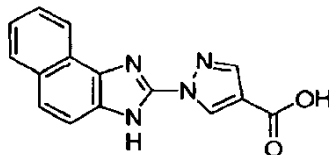
durante 6 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió HCl concentrado para ajustar el pH = 4,0. El precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. Se recrystalizó el sólido en EtOAc caliente (~3 l). Después de enfriarse a temperatura ambiente y filtración, el compuesto puro se obtuvo como un sólido blanco (109 g, 0,31 moles, 54 % durante 3 etapas). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{12}H_6ClF_3N_4O_2$, 346,0; m/z hallada, 347,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,79 (s, 1H), 13,06 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,79 (d, 2H).

Ejemplo 114: Ácido 1-(1*H*-nafto[2,3-*d*]imidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



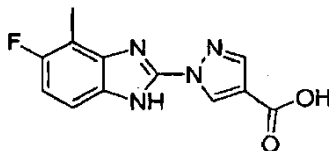
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 60, Etapas C-H, sustituyendo la naftaleno-2,3-diamina por 4-cloro-5-*m*-tolilsulfanil-benceno-1,2-diamina en la Etapa C. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{15}H_{10}N_4O_2$, 278,1; m/z hallada, 279,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,12-12,83 (m, 1H), 9,00 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,06 (s, 2H), 8,01 (dd, $J = 6,3, 3,3$ Hz, 2H), 7,40 (dd, $J = 6,4, 3,2$ Hz, 2H).

Ejemplo 115: Ácido 1-(3*H*-nafto[1,2-*d*]imidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 60, Etapas C-H, sustituyendo la naftaleno-1,2-diamina por 4-cloro-5-*m*-tolilsulfanil-benceno-1,2-diamina en la Etapa C. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{15}H_{10}N_4O_2$, 278,1; m/z hallada, 279,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,92 (s, 1H), 8,95 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,75 (q, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,67-7,59 (m, 1H), 7,51 (ddd, $J = 8,2, 6,9, 1,2$ Hz, 1H).

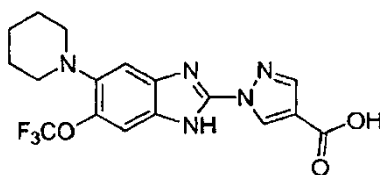
Ejemplo 116: Ácido 1-(5-fluoro-4-metil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: Éster etílico del ácido 1-[5-fluoro-1-(2-metoxi-etoximetil)-4-metil-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 60, Etapas B-F, sustituyendo la 4-cloro-2-nitro-5-*m*-tolilsulfanil-fenilamina por 3-fluoro-2-metil-6-nitro-fenilamina en la Etapa B y el butil-litio por diisopropilamida de litio en la Etapa E. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{21}FN_4O_4$, 376,2; m/z hallada, 377,1 $[M+H]^+$.

Etapa B: Ácido 1-(5-fluoro-4-metil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Una mezcla de éster etílico del ácido 1-[5-fluoro-1-(2-metoxi-etoximetil)-4-metil-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,131 g, 0,481 mmoles), ácido acético glacial (4,8 ml) y HCl acuoso 6 M (4,8 ml) se calentó a 100 °C durante 4 h en un tubo cerrado. La mezcla de reacción se enfrió a 23 °C y a continuación a 0 °C. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua fría dando el compuesto del título (75,0 mg, 60 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{12}H_9FN_4O_2$, 260,1; m/z hallada, 261,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 8,88 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,7, 4,5$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 10,4, 8,8$ Hz, 1H), 2,46 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 117: Ácido 1-(5-piperidin-1-il-6-trifluorometoxi-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: 2-Nitro-5-piperidin-1-il-4-trifluorometoxi-fenilamina. Se añadió piperidina (1,2 ml) a 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometoxi-fenilamina (0,757 g, 2,94 mmoles) en un tubo cerrado y la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. La

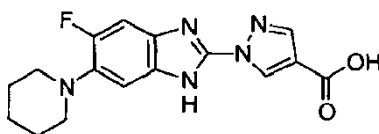
mezcla se enfrió a 23 °C, se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando el compuesto del título (0,900 g, 99,9 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{12}H_{14}F_3N_3O_3$, 305,1; m/z hallada, 306,1 $[M+H]^+$.

Etapa B: 5-Piperidin-1-il-6-trifluorometoxi-1H-benzimidazol. Se calentó una mezcla de 2-nitro-5-piperidin-1-il-4-trifluorometoxi-fenilamina (0,900 g, 2,94 mmoles), ditionito de sodio (2,67 g, 15,3 mmoles), ortoformiato de trimetilo (8,72 ml, 79,6 mmoles), DMF (8,56 ml) y ácido acético (1,45 ml) en un tubo cerrado durante 15 h a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 23 °C y se repartió entre EtOAc (80 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (80 ml). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (0-15 % de MeOH/DCM) dando el compuesto del título (0,589 g, 71 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_{14}F_3N_3O$, 285,1; m/z hallada, 286,1 $[M+H]^+$.

Etapa C: Éster etílico del ácido 1-[1-(2-metoxi-etoximetil)-5-piperidin-1-il-6-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó como una mezcla 1:1 de regioisómeros de un modo análogo al EJEMPLO 60, Etapas D-F, sustituyendo el butil-litio por diisopropilamida de litio en la Etapa E. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{23}H_{28}F_3N_5O_5$, 511,2; m/z hallada, 512,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,82 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,80 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,17-8,15 (m, 2H), 7,56-7,55 (m, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,08 (s, 2H), 6,07 (s, 2H), 4,39-4,32 (m, 4H), 3,67-3,61 (m, 4H), 3,48-3,42 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,05-2,95 (m, 8H), 1,79-1,70 (m, 8H), 1,63-1,55 (m, 4H), 1,41-1,34 (m, 6H).

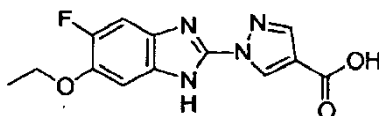
Etapa D: Ácido 1-(5-piperidin-1-il-6-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Una mezcla de éster etílico del ácido 1-[1-(2-metoxi-etoximetil)-5-piperidin-1-il-6-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,300 g, 0,586 mmoles), ácido acético glacial (5,9 ml) y HCl acuoso 6 M (6,9 ml) se calentó a 100 °C durante 4,5 h en un tubo cerrado. La mezcla de reacción se enfrió a 23 °C y a continuación a 0 °C. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua fría dando el compuesto del título (60,0 mg, 26 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{17}H_{16}F_3N_5O_3$, 395,1; m/z hallada, 396,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8,84 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,47 (s a, 1H), 7,21 (s a, 1H), 2,98-2,89 (m, 4H), 1,71-1,59 (m, 4H), 1,58-1,47 (m, 2H).

Ejemplo 118: Ácido 1-(5-fluoro-6-piperidin-1-il-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



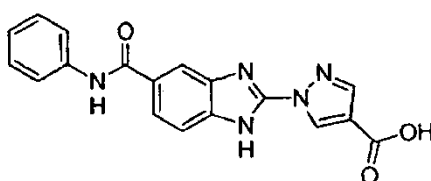
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 117, sustituyendo la 2-nitro-4-trifluorometoxi-5-cloroanilina por 2-nitro-4,5-difluoroanilina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{16}H_{16}FN_5O_2$, 329,1; m/z hallada, 330,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8,88 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,99 (s a, 1H), 7,56 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,39 (s a, 4H), 1,93 (s a, 4H), 1,64 (m a, 2H).

Ejemplo 119: Ácido 1-(6-etoxi-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 117, sustituyendo la 2-nitro-4-trifluorometoxi-5-cloroanilina por 2-nitro-4,5-difluoroanilina y la piperidina por etóxido de sodio (21 % en peso de disolución en etanol) en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_{11}FN_4O_3$, 290,1; m/z hallada, 291,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): 13,63-12,41 (m, 2H), 8,82 (s, 1H), 8,25 (s, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,61-6,97 (m, 2H), 4,13 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,38 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Ejemplo 120: Ácido 1-(5-fenilcarbamoil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: Éster metílico del ácido 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-carboxílico. A una disolución de éster metílico del ácido 3,4-diamino-benzoico (5,00 g, 30,1 mmoles) y THF (40 ml) se añadió carbonildiimidazol (7,32 g,

45,1 mmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 16 h, y se dejó calentar a 23 °C. Se añadió una disolución de HCl ac. 1 M (50 ml) a 0 °C, seguido de agua (70 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. El precipitado resultante se filtró y se secó a presión reducida durante 18 h dando el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación (5,45 g, 94 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_9H_8N_2O_3$, 192,1; m/z hallada, 193,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 11,01 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H).

Etapa B: Éster metílico del ácido 2-cloro-1*H*-benzoimidazol-5-carboxílico. Se combinaron éster metílico del ácido 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzoimidazol-5-carboxílico (3,00 g, 15,6 mmoles) y oxicloruro de fósforo (30 ml) y se calentaron a 100 °C durante 48 h. La mezcla se enfrió a 23 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se enfrió a 0 °C, y se añadió cuidadosamente $NaHCO_3$ acuoso saturado frío (60 ml). Después de agitar a 23 °C durante 15 min, la mezcla se sonicó y el residuo resultante se filtró dando el compuesto del título (3,13 g, 95 %), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_9H_7ClN_2O_2$, 210,02; m/z hallada, 211,0 $[M+H]^+$.

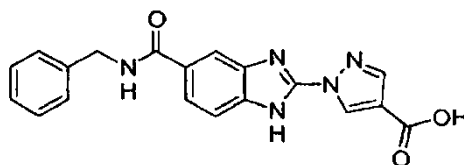
Etapa C: Éster metílico del ácido 2-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzoimidazol-5-carboxílico. A una mezcla de éster metílico del ácido 2-cloro-1*H*-benzoimidazol-5-carboxílico (2,00 g, 9,50 mmoles) y THF (17 ml) se añadió DIPEA (2,46 ml, 14,3 mmoles) seguido de 1-clorometoxi-2-metoxi-etano (1,30 ml, 11,4 mmoles) a 23 °C. Después de agitar durante 18 h la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (5-50 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título como una mezcla de regioisómeros (1,71 g, 60 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_{15}ClN_2O_4$, 298,1; m/z hallada, 299,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8,34-8,31 (m, 1H), 8,21-8,20 (m, 1H), 7,98 (dd, $J = 8,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 8,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,6, 0,5$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,5, 0,5$ Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 3,89 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 3,64-3,60 (m, 5H), 3,43-3,39 (m, 5H), 3,17 (d, $J = 2,6$ Hz, 6H).

Etapa D: Ácido 2-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzoimidazol-5-carboxílico. A una mezcla de éster metílico del ácido 2-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzoimidazol-5-carboxílico (0,600 g, 0,200 mmoles), THF (10 ml) y agua (3,33 ml), se añadió $LiOH \cdot H_2O$ (47,0 mg, 1,96 mmoles). La mezcla se agitó 18 h a 23 °C. Se evaporó el disolvente, se añadió agua (5 ml) y la mezcla se acidificó con HCl 1 M. Se filtró el precipitado blanco resultante y se secó dando el compuesto del título (0,490 g, 86 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{12}H_{13}ClN_2O_4$, 284,1; m/z hallada, 285,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): 12,93 (s, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 8,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,74 (d, $J = 17,5$ Hz, 4H), 3,64-3,60 (m, 4H), 3,43-3,39 (m, 4H), 3,18 (d, $J = 0,6$ Hz, 6H).

Etapa E: Fenilamina del ácido 2-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzoimidazol-5-carboxílico. A una disolución de ácido 2-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzoimidazol-5-carboxílico (0,235 g, 0,825 mmoles) y acetonitrilo (4 ml) se añadió HATU (0,408 g, 1,07 mmoles). La suspensión resultante se agitó a 23 °C durante 5 min, se trató con DIPEA (0,428 ml, 2,48 mmoles) y se agitó durante 20 minutos adicionales. La mezcla de reacción se trató a continuación con anilina (90,0 μ l, 0,990 mmoles) y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (5-70 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (0,265 g, 89 %) como una mezcla de regioisómeros. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{18}ClN_3O_3$, 359,1; m/z hallada, 360,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): 10,26 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 8,32 (dd, $J = 3,6, 1,5$ Hz, 2H), 7,99 (dd, $J = 8,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 8,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,87-7,73 (m, 6H), 7,41-7,32 (m, 4H), 7,16-7,02 (m, 2H), 5,75 (d, $J = 8,6$ Hz, 4H), 3,67-3,61 (m, 4H), 3,43 (ddd, $J = 6,3, 4,7, 3,1$ Hz, 4H), 3,19 (d, $J = 1,5$ Hz, 6H).

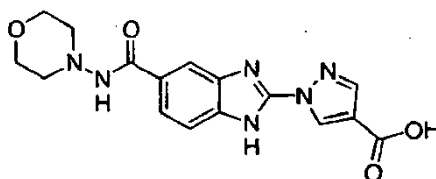
Etapa F: Ácido 1-(5-fenilcarbamoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, Etapas E-G. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{13}N_5O_3$, 347,1; m/z hallada, 348,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): 13,73 (s, 1H), 12,93 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,36 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H).

Ejemplo 121: Ácido 1-(5-bencilcarbamoil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



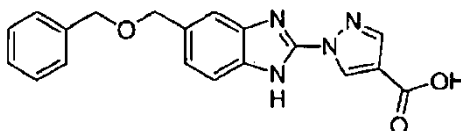
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 120, sustituyendo la anilina por bencilamina en la Etapa E. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{19}H_{15}N_5O_3$, 361,1; m/z hallada, 362,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, $DMSO-d_6$): 13,63 (s, 1H), 12,93 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,22 (s, 0,5H), 8,05 (s, 0,5H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (s, 0,5H), 7,55 (s, 0,5H), 7,44-7,27 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 4,51 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H).

Ejemplo 122: Ácido 1-[5-(morfolin-4-ilcarbamoil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 120, sustituyendo la anilina por morfolin-4-ilamina en la Etapa E. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{16}H_{16}N_6O_4$, 356,1; m/z hallada, 357,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 12,95 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,68 (s, 6H), 2,93 (s, 5H).

Ejemplo 123: Ácido 1-(5-benciloximetil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

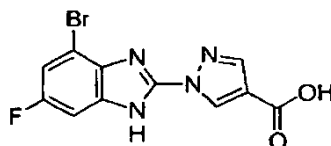


Etapa A: [2-Cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-metanol. A una disolución con agitación de éster metílico del ácido 2-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 120, producto de Etapa C) (0,500 g, 1,67 mmoles) y THF (30 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (2 M en THF, 0,836 ml) gota a gota durante 10 min a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 48 h, calentando a 23 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió agua (20 ml) y la mezcla resultante se acidificó con HCl 1 M. El producto se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (5-80 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (0,356 g, 78 %) como una mezcla 1:1 de regioisómeros. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{12}H_{15}ClN_2O_3$, 270,1; m/z hallada, 271,1 $[M+H]^+$. ^1H (600 MHz, $CDCl_3$): 7,65-7,61 (m, 2H), 7,52 (s, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,3$ Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,2$ Hz, 1,5 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,62 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,64-3,60 (m, 4H), 3,49 (dd, $J = 5,4$ Hz, 3,6 Hz, 4H), 3,35 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,59 (s, 1H), 2,50 (s, 1H).

Etapa B: 5-Benciloximetil-2-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzoimidazol. A una disolución de [2-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzoimidazol-5-il]-metanol (100 mg, 0,370 mmoles) y DMF (3 ml) se añadió NaH (30,0 mg, 0,740 mmoles, suspensión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C, a continuación se trató con bromuro de bencilo (52,0 μ l, 0,440 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Se añadió agua (5 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (5-50 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto del título (100 mg, 75 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{19}H_{21}ClN_2O_3$, 360,1; m/z hallada, 361,1 $[M+H]^+$.

Etapa C: Preparación de ácido 1-(5-benciloximetil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, Etapas E-G. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{19}H_{16}N_4O_3$, 348,1; m/z hallada, 349,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 13,31 (s, 1H), 12,93 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39-7,35 (m, 4H), 7,32-7,21 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,55 (s, 2H).

Ejemplo 124: Ácido 1-(4-bromo-6-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: 1-Benzoil-3-(2,6-dibromo-4-fluoro-fenil)-tiourea. Una mezcla de 2,6-dibromo-4-fluoro-fenilamina (1,00 g, 3,72 mmoles), isotiocianato de benzoílo (0,600 ml, 4,46 mmoles), dimetil-piridin-4-il-amina (45,0 g, 0,370 mmoles) y tolueno (5 ml) se agitó a 23 °C durante 16 horas. Se recogió el precipitado resultante por filtración y se lavó con hexano dando el compuesto del título (1,37 g, 85 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{14}H_9Br_2FN_2OS$, 429,9; m/z hallada, 430,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD-d_4): 8,05-7,98 (m, 2H), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 4H).

Etapa B: (2,6-Dibromo-4-fluoro-fenil)-tiourea. A una disolución de 1-benzoil-3-(2,6-dibromo-4-fluoro-fenil)-tiourea (1,37 g, 3,17 mmoles) en MeOH (12 ml) se añadió gota a gota una disolución de metóxido de sodio (5,4 M en MeOH, 1,29 ml, 6,96 mmoles) a 0 °C. La mezcla se calentó a 23 °C y se agitó durante 16 horas. Se concentró MeOH a presión reducida. El residuo se disolvió en agua, se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH 4 con HCl 1 M. Se recogió el precipitado resultante por filtración y se lavó con hexanos dando el compuesto del título (1,04 g, 99 %). EM (ESI/CI):

masa calc. para $C_7H_5Br_2FN_2S$, 325,9; m/z hallada, 326,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD-d_4): 8,05-8,01 (m, 2H).

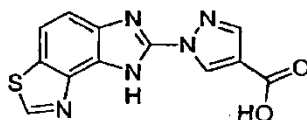
Etapas C: 2,6-Dibromo-4-fluoro-fenil-cianamida. Una disolución de (2,6-dibromo-4-fluoro-fenil)-tiourea (0,300 g, 0,920 mmoles) y KOH ac. 1 M (7,23 ml) se calentó a 100 °C. A continuación se añadió acetato de plomo (II) trihidratado (0,400 g, 1,05 mmoles) en agua (2 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante otros 10 minutos mientras que se observó un precipitado. La mezcla se enfrió a 0 °C y se filtró proporcionando una disolución incolora clara. El filtrado se acidificó hasta pH 5 con ácido acético. Se recogió el precipitado por filtración dando el compuesto del título (0,170 g, 63 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 7,80-7,78 (m, 2H).

Etapas D: Éster etílico del ácido 1-[N-(2,6-dibromo-4-fluoro-fenil)-carbamimidoil]-1H-pirazol-4-carboxílico. Se calentó una mezcla de 2,6-dibromo-4-fluoro-fenil-cianamida (0,167 g, 0,570 mmoles), pirazol-4-carboxilato de etilo (80,0 mg, 0,570 mmoles), HCl 4 M en dioxano (0,156 ml, 0,630 mmoles) y 1,4 dioxano (2 ml) a reflujo durante 2 h, tiempo durante el cual se formó un precipitado. La mezcla se dejó enfriar a 23 °C. Se añadió Et₂O (10 ml) a la mezcla. Se recogió el precipitado resultante por filtración, se lavó con Et₂O y se secó dando el compuesto del título (0,134 g, 50 %) como la sal de HCl. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{13}H_{11}Br_2FN_4O_2$, 431,9; m/z hallada, 432,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,20 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,82 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 3,56 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 0,57 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapas E: Éster etílico del ácido 1-(4-bromo-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se calentó una mezcla de éster etílico del ácido 1-[N-(2,6-dibromo-4-fluoro-fenil)-carbamimidoil]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,134 g, 0,290 mmoles), CuI (6,00 mg, 0,0290 mmoles), Cs₂CO₃ (0,464 g, 1,43 mmoles) y DMF (2 ml) a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a 23 °C, se diluyó con EtOAc (3 ml), se filtró a través de Celite® y se aclaró con EtOAc. El filtrado se lavó con HCl 1 M acuoso y agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. Se añadió diclorometano y se recogió el precipitado resultante por filtración dando el compuesto del título (17,0 mg, 17 %). EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{13}H_{10}BrFN_4O_2$, 353,2; m/z hallada, 354,2 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,86 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,45 (dd, $J = 9,6$, 2,3 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapas F: Ácido 1-(4-bromo-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido 1-(4-bromo-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (16,0 mg, 45,0 mmoles), LiOH (10,0 mg, 0,230 mmoles), THF (0,5 ml) y H₂O (0,17 ml) a 23 °C durante 16 h. Se eliminó THF a presión reducida y a continuación se añadió HCl acuoso. Se recogió el precipitado resultante y se lavó con agua dando el compuesto del título (10,0 mg, 67 %). EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{11}H_6BrFN_4O_2$, 325,1; m/z hallada, 326,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,82 (s, 1H), 12,94 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 9,6$, 2,3 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H).

Ejemplo 125: Ácido 1-(8H-imidazo[4',5':3,4]benzo[2,1-d]tiazol-7-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

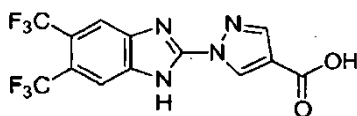


El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 124, Etapas A-E, sustituyendo la 2,6-dibromo-4-fluoro-fenilamina por 4-bromo-benzotiazol-5-ilamina en la Etapa A. Se hicieron las siguientes modificaciones en la Etapa E:

Etapas E: Éster etílico del ácido 1-(8H-imidazo[4',5':3,4]benzo[2,1-d]tiazol-7-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se combinaron la sal de clorhidrato del éster etílico del ácido 1-[N-(4-bromo-benzotiazol-5-il)-carbamimidoil]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,128 g, 0,297 mmoles), 1,10-fenantroline (10,7 mg, 59,4 μ moles), carbonato de cesio (0,290 g, 0,891 mmoles) y DME (5,5 ml) en un tubo de microondas que puede cerrarse. El tubo se burbujeó con nitrógeno seco y se añadió yoduro de cobre (I) (5,70 mg, 29,7 μ moles). La mezcla de reacción se burbujeó adicionalmente y el tubo se cerró y se calentó a 80 °C durante 1,75 h. La mezcla de reacción se repartió entre HCl ac. 1 M (15 ml) y EtOAc (25 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (10-60 % de EtOAc/hexanos, se cargó en seco), las fracciones claras se concentraron y el residuo se trituró con éter dietílico dando el compuesto del título (19,5 mg, rendimiento del 21 %). EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{14}H_{11}N_5O_2S$, 313,1; m/z hallada, 314,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,75 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,31 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

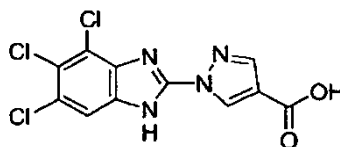
Etapas F: Ácido 1-(8H-imidazo[4',5':3,4]benzo[2,1-d]tiazol-7-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 124, Etapa F. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{12}H_7N_5O_2S$, 285,0; m/z hallada, 286,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,94 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,98 (d, $J = 0,47$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

Ejemplo 126: Ácido 1-(5,6-bis-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 124, sustituyendo la 2,6-dibromo-4-fluorofenilamina por 2-bromo-4,5-bis-trifluorometil-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_6F_6N_4O_2$, 364,0; m/z hallada, 365,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 14,29 (s, 1H), 13,06 (s, 1H), 8,97 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,15 (s, 2H).

Ejemplo 127: Ácido 1-(4,5,6-tricloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: 2,3,4-Tricloro-6-nitro-fenilamina. Se calentó una mezcla de 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina (0,500 g, 2,42 mmoles), N-clorosuccinimida (0,403 g, 3,02 mmoles) y DMF (5 ml) a 100 °C durante 1 h. Después de enfriarse a 23 °C, la disolución se vertió en agua con hielo. El precipitado amarillo se recogió por filtración y se disolvió en diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró dando el compuesto del título (0,468 g, 81 %). RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,28 (s, 1H), 6,70 (s, 2H). El compuesto no proporcionó datos de EM.

Etapa B: 4,5,6-Tricloro-1H-benzimidazol. Se calentó una mezcla de 2,3,4-tricloro-6-nitro-fenilamina (0,250 g, 1,04 mmoles), ditionito de sodio (0,907 g, 5,21 mmoles), ortoformiato de trimetilo (4 ml), DMF (4 ml) y ácido acético (0,5 ml) en un tubo cerrado durante 15 h a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 23 °C y se repartió entre EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron dando el compuesto del título (0,098 g, 43 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_7H_3Cl_3N_2$, 219,9; m/z hallada, 221,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,16 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,90 (s, 1H).

Etapa C: 4,5,6-Tricloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzimidazol. A una mezcla de 4,5,6-tricloro-1H-benzimidazol (0,098 g, 0,446 mmoles) y THF (2,5 ml) se añadió DIPEA (0,155 ml, 0,892 mmoles), seguido de 1-clorometoxi-2-metoxi-etano (0,057 ml, 0,49 mmoles) a 23 °C. Después de agitar durante 18 h, se añadió EtOAc. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) dando el compuesto del título como una mezcla de regioisómeros (0,084 g, 61 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{11}H_{11}Cl_3N_2O_2$, 308,0; m/z hallada, 309,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,59 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 5,71 (s, 2H), 3,59-3,57 (m, 2H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,42-3,38 (m, 4H), 3,18 (s, 3H), 3,17 (s, 3H).

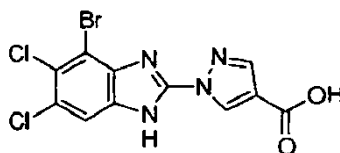
Etapa D: 2,4,5,6-Tetracloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzimidazol. Se enfrió una disolución de 4,5,6-tricloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzimidazol (0,388 g, 1,26 mmoles) y THF (6 ml) a -78 °C en un baño de acetona/hielo seco. Se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (disolución 1,0 M en THF, 2,52 ml, 2,52 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió una disolución de N-clorosuccinimida (0,336 g, 2,52 mmoles) y THF (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 23 °C y se agitó durante 2 h. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado y el producto en bruto se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) dando el compuesto del título como una mezcla de regioisómeros (0,267 g, 62 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{11}H_{10}Cl_4N_2O_2$, 342,0; m/z hallada, 343,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,18 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 5,88 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 5,71 (s, 2H), 3,71-3,66 (m, 2H), 3,64-3,61 (m, 2H), 3,44-3,38 (m, 4H), 3,17 (t, $J = 1,7$ Hz, 6H).

Etapa E: Éster etílico del ácido 1-[4,5,6-Tricloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Una mezcla de 2,4,5,6-tetracloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzimidazol (0,275 g, 0,80 mmoles), Cs_2CO_3 (0,524 g, 1,61 mmoles), éster etílico del ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (0,124 g, 0,89 mmoles) y DMF (4 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 23 °C. Se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) dando el compuesto del título como una mezcla de regioisómeros (0,166 g, 46 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{17}H_{17}Cl_3N_4O_4$, 446,0; m/z hallada, 447,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 9,01-8,97 (m, 2H), 8,40 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 6,09 (s, 2H), 6,01 (s, 2H), 4,30 (qd, $J = 7,1$ Hz, 2,9, 8H), 3,58-3,51 (m, 2H), 3,44 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,32 (tt, $J = 7,1$ Hz, 1,7 Hz, 6H).

Etapa F: Ácido 1-(4,5,6-tricloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. A una disolución con agitación de éster etílico del ácido 1-[4,5,6-tricloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,166

g, 0,372 mmoles) y ácido acético (6 ml) se añadió ácido clorhídrico ac. 6 M (6 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h y a continuación se enfrió a 23 °C. Se recogió el precipitado dando el compuesto del título como la sal de HCl (0,91 g, rendimiento del 74 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{11}H_5Cl_3N_4O_2$, 330,0; m/z hallada, 331,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,92 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,74 (s, 1H).

Ejemplo 128: Ácido 1-(4-bromo-5,6-dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

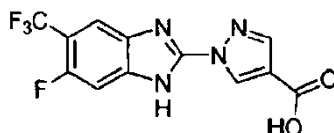


Etapa A: Éster etílico del ácido 1-[4-bromo-5,6-dicloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 127, Etapas A-E, sustituyendo la *N*-clorosuccinimida con *N*-bromosuccinimida en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{17}H_{17}BrCl_2N_4O_4$, 490,0; m/z hallada, 491,0 $[M+H]^+$.

Etapa B: Éster etílico del ácido 1-(4-bromo-5,6-dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. A una mezcla de éster etílico del ácido 1-[4-bromo-5,6-dicloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,132 g, 0,27 mmoles) y EtOH (2 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml). La mezcla se agitó durante 18 h a 23 °C. Se filtró el precipitado blanco resultante y se lavó con EtOH dando el compuesto del título (0,088 g, 81 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_9BrCl_2N_4O_4$, 402,9; m/z hallada, 403,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 14,22-13,94 (m, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Etapa C: Ácido 1-(4-bromo-5,6-dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió LiOH·H₂O (0,046 g, 1,09 mmoles) a una mezcla de éster etílico del ácido 1-(4-bromo-5,6-dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,088 g, 0,22 mmoles), THF (1 ml) y agua (0,33 ml), y la mezcla se agitó 18 h a 23 °C. Se evaporó el disolvente, se añadió agua (3 ml) y la mezcla se acidificó con HCl 1 M. Se filtró el precipitado blanco resultante y se secó dando el compuesto del título (0,068 g, 83 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{11}H_5BrCl_2N_4O_2$, 374,9; m/z hallada, 375,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 8,89 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,74 (s, 1H).

Ejemplo 129: Ácido 1-(6-fluoro-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



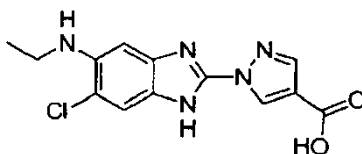
Etapa A: *N*-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-acetamida. A una mezcla de 3-fluoro-4-trifluorometil-fenilamina (16,9 g, 92,6 mmoles), *N,N*-dimetil-4-aminopiridina (1,13 g, 9,26 mmoles) y tolueno (230 ml) se añadió anhídrido acético (13,1 ml, 0,139 moles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h, y se agitó a 23 °C durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción y el producto en bruto se disolvió en EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido en bruto se trituró en DCM/hexanos dando el compuesto del título (16,5 g, rendimiento del 81 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_9H_7F_4NO$, 221,1; m/z hallada, 222,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃): 7,68 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,45 (s a, 1H), 7,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,22 (s, 3H).

Etapa B: *N*-(5-Fluoro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-acetamida. A una disolución vigorosamente agitada de *N*-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-acetamida (0,663 g, 3,00 mmoles) y ácido sulfúrico (3 ml) se añadió gota a gota una disolución de nitrato de potasio (0,607 g, 6,00 mmoles) y ácido sulfúrico conc. (3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y a continuación se pipeteó lentamente en hielo/agua con agitación. Se recogió el precipitado resultante y se secó a vacío dando el compuesto del título (0,648 g, rendimiento del 81 %) como un único regioisómero. El compuesto no proporcionó datos de EM. RMN ^1H (600 MHz, CDCl₃): 10,67 (s a, 1H), 8,86 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H).

Etapa C: 5-Fluoro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina. Se calentó una suspensión de *N*-(5-fluoro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-acetamida (17,8 g, 67,0 mmoles) en HCl acuoso (3M, 400 ml) a reflujo durante 3 h. La suspensión resultante se enfrió a 0 °C y se llevó a pH 8 con NaHCO₃. El sólido resultante se recogió dando el compuesto del título (13,7 g, rendimiento del 91 %). El compuesto no proporcionó datos de EM. RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃): 8,48 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,75-6,18 (m, 3H).

Etapa D: Ácido 1-(6-fluoro-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 71, Etapas B-C. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{12}H_6F_4N_4O_2$, 314,0; m/z hallada, 315,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD₃OD, ensanchamiento tautómero): 8,93 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,49 (s a, 1H).

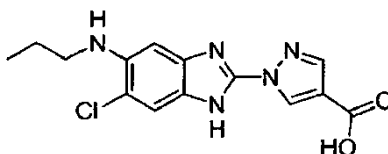
Ejemplo 130: Ácido 1-(6-cloro-5-etilamino-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: Éster etílico del ácido 1-[6-cloro-5-etilamino-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. A una suspensión de tamices moleculares de 4 A (1,2 g) y éster etílico del ácido 1-[5-amino-6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 41, producto de la Etapa A) (0,300 g, 0,762 mmoles) y etanol (3 ml) se añadió acetaldehído (0,500 ml, 8,91 mmoles) a 0 °C en un tubo de microondas que puede cerrarse. El tubo se cerró y la mezcla de reacción se dejó calentar a 23 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. Los tamices moleculares se eliminaron de la disolución resultante por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (0,242 g, 1,14 mmoles), THF (3 ml) y ácido acético glacial (0,04 ml) al residuo y la suspensión resultante se agitó durante 7,5 h a 23 °C. Se concentró la mezcla de reacción y el residuo se repartió entre bicarbonato sódico acuoso saturado y EtOAc (35 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 35 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (10-45 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (0,169 g, rendimiento del 47 % en bruto). Este compuesto se usó sin más purificación en reacciones posteriores. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₉H₂₄ClN₅O₄, 421,2; m/z hallada, 422,1 [M+H]⁺.

Etapa B: Ácido 1-(6-cloro-5-etilamino-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, Etapas F-G. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₃H₁₂ClN₅O₂, 305,1; m/z hallada, 306,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ensanchamiento tautómero): 8,84 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,03 (s a, 1H), 3,22 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

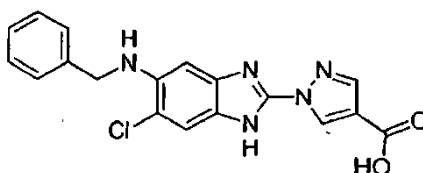
Ejemplo 131: Ácido 1-(6-cloro-5-propilamino-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: Éster etílico del ácido 1-[6-cloro-5-etilamino-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. A una disolución de éster etílico del ácido 1-[5-amino-6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 41, producto de la Etapa A) (0,300 g, 0,762 mmoles) y propionaldehído (61,0 µl, 0,838 mmoles) en THF (3 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,226 g, 1,07 mmoles) seguido de ácido acético (40,9 µl, 0,762 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 22 h. Se añadieron tamices moleculares (4 A, 1,2 g) y la reacción se mantuvo a 40-50 °C durante 24 h. Durante las 48 h siguientes se añadieron dos porciones adicionales de tanto propionaldehído como triacetoxiborohidruro de sodio. La reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 35 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (10-45 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (0,178 g, rendimiento del 54 %) como una mezcla 1:1 de regioisómeros. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,83 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,03 (s, 4H), 4,42 (s a, 1H), 4,35 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H), 4,27 (s a, 1H), 3,65-3,59 (m, 4H), 3,49-3,41 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,23-3,12 (m, 4H), 1,82-1,69 (m, 4H), 1,37 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H), 1,11-1,01 (m, 6H).

Etapa B: Ácido 1-(6-cloro-5-etilamino-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, Etapas F-G. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₄H₁₄ClN₅O₂, 319,1; m/z hallada, 320,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ensanchamiento tautómero): 12,91 (s a, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,51 (s a, 1H), 6,71 (s a, 1H), 3,10 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,69-1,59 (m, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 132: Ácido 1-(5-bencilamino-6-cloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



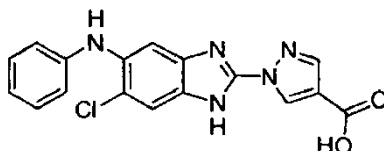
Etapa A: Éster etílico del ácido 1-[5-(benciliden-amino)-6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-

pirazol-4-carboxílico. Se combinaron benzaldehído (93,0 mg, 0,876 mmoles), éster etílico del ácido 1-[5-amino-6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 41, producto de la Etapa A) (0,300 g, 0,762 mmoles), THF (3 ml) y tamices moleculares de 4 Å (0,910 g) y se agitaron durante 18 h a 23 °C. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,242 g, 1,14 mmoles) y la agitación continuó durante 4 días. La reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (15 ml) y se agitó con diclorometano (25 ml). Esta mezcla se filtró y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron, se filtraron y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (10-45 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (0,288 g, rendimiento del 78 %) como una mezcla 4:3 de regioisómeros. El compuesto del título no fue suficientemente estable para obtener un espectro de masas. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,87 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03-7,94 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,58-7,48 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,7-3,6 (m, 2H), 3,5-3,4 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa B: Éster etílico del ácido 1-[5-bencilamino-6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. A una suspensión de éster etílico del ácido 1-[5-(benciliden-amino)-6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,177 g, 0,366 mmoles) en etanol (7 ml) se añadió borohidruro de sodio (41,6 mg, 1,10 mmoles) a 0 °C. La suspensión amarilla se calentó a 23 °C durante 24 h. Se concentró la mezcla de reacción y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml) al residuo. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (10-45 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título como una mezcla 6:5 de regioisómeros (0,144 g, rendimiento del 81 %). EM (ESI/Cl): masa calc. para C₂₄H₂₆ClN₅O₄, 483,2; m/z hallada, 484,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,79 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43-7,27 (m, 5H), 6,92 (s, 1H), 6,03 (s, 2H), 4,75 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,49-4,43 (m, 2H), 4,34 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,65-3,61 (m, 2H), 3,47-3,44 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa C: Ácido 1-(5-bencilamino-6-cloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, Etapas F-G. EM (ESI/Cl): masa calc. para C₁₈H₁₄ClN₅O₂, 367,1; m/z hallada, 368,0 [M+H]⁺, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ensanchamiento tautómero): 12,87 (s a, 1H), 8,76 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,52 (s a, 1H), 7,40-7,31 (m, 4H), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,56 (s a, 1H), 6,00 (s a, 1H), 4,44 (s, 2H).

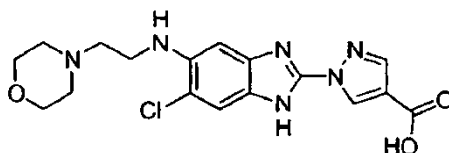
Ejemplo 133: Ácido 1-(6-cloro-5-fenilamino-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: Éster etílico del ácido 1-[6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-fenilamino-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Un matraz secado en estufa se cargó con éster etílico del ácido 1-[5-amino-6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 41, producto de la Etapa A) (0,100 g, 0,254 mmoles), bromobenceno (43,8 mg, 0,279 mmoles), Pd(dba)₂ (1,50 mg, 2,50 μmoles), Q-Phos (3,60 mg, 5,10 μmoles) y *tert*-butóxido de sodio (36,6 mg, 0,381 mmoles). El matraz se purgó con N₂. Se añadió tolueno seco (0,5 ml) y la suspensión se soncó brevemente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con diclorometano y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La torta de filtración se aclaró con EtOAc y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (10-45 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (7,1 mg, rendimiento del 6 %), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. EM (ESI/Cl): masa calc. para C₂₃H₂₄ClN₅O₄, 469,2; m/z hallada, 470,1 [M+H]⁺.

Etapa B: Ácido 1-(6-cloro-5-fenilamino-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, Etapas F-G. EM (ESI/Cl): masa calc. para C₁₇H₁₂ClN₅O₂, 353,1; m/z hallada, 354,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ensanchamiento tautómero): 12,94 (s a, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,74-7,69 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,81 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H).

Ejemplo 134: Ácido 1-[6-cloro-5-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.

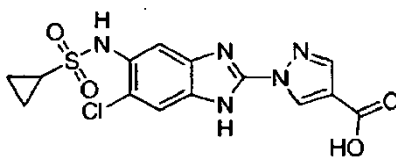


Etapa A: Éster etílico del ácido 1-[6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. A una suspensión de tamices moleculares de 4 Å (0,9 g), éster etílico del ácido 1-[5-amino-6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 41, producto de la Etapa A) (0,187 g, 0,475 mmoles), 1-hidroxi-2-morfolin-4-il-etanosulfonato de sodio (0,122 g, 0,523

mmoles) y THF (2,5 ml) se añadió trietilamina (0,300 ml, 2,15 mmoles). La suspensión se agitó a 23 °C durante 24 h, y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,282 g, 1,33 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h adicionales. Se añadió 1-hidroxi-2-morfolin-4-il-etanosulfonato de sodio adicional (62,0 mg, 0,270 mmoles) y la reacción se dejó continuar durante otras 24 h a 23 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (30 mg, rendimiento del 12 % en bruto). Este compuesto se usó sin más purificación en reacciones posteriores. EM (ESI/Cl): masa calc. para C₂₃H₃₁ClN₆O₅, 506,2; m/z hallada, 507,2 [M+H]⁺.

Etapas F-G. Etapa B: Ácido 1-[6-cloro-5-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, Etapas F-G. EM (ESI/Cl): masa calc. para C₁₇H₁₉ClN₆O₃, 390,1; m/z hallada, 391,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD-*d*₄, ensanchamiento tautómero): 8,77 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,50 (s a, 1H), 6,86 (s a, 1H), 3,79-3,74 (m, 4H), 3,38 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,89-2,82 (m a, 2H), 2,69 (s a, 4H).

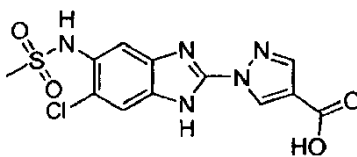
Ejemplo 135: Ácido 1-(6-cloro-5-ciclopropanosulfonilamino-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapas A. Éster etílico del ácido 1-[6-cloro-5-ciclopropanosulfonilamino-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. A una disolución con agitación de éster etílico del ácido 1-[5-amino-6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 41, producto de la Etapa A) (0,100 g, 0,254 mmoles) en piridina (1,5 ml) se añadió gota a gota cloruro de ciclopropanosulfonilo (71,0 mg, 0,510 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta 23 °C, y se mantuvo a esta temperatura durante 42 h. La reacción se inactivó con bicarbonato sódico ac. sat. (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (10-55 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (96,0 mg, 76 %), que se recuperó como una mezcla 5:4 de regioisómeros. EM (ESI/Cl): masa calc. para C₂₀H₂₄ClN₅O₆S, 497,1; m/z hallada, 498,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,83 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,14 (s, 2H), 4,31-4,28 (m, 2H), 3,71-3,64 (m, 2H), 3,51-3,45 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,54-2,44 (m, 1H), 1,43-1,35 (m, 3H), 1,21-1,11 (m, 2H), 1,00-0,92 (m, 2H).

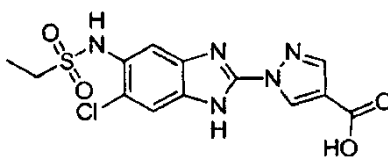
Etapas B. Preparación de ácido 1-(6-cloro-5-ciclopropanosulfonilamino-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 71, Etapa C. EM (ESI/Cl): masa calc. para C₁₄H₁₂ClN₅O₄S, 381,0; m/z hallada, 382,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, ensanchamiento tautómero): 13,55 (s a, 1H), 12,97 (s a, 1H), 9,46 (s a, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,94-7,45 (m, 2H), 2,69-2,59 (m, 1H), 0,98-0,79 (m, 4H).

Ejemplo 136: Ácido 1-(6-cloro-5-metanosulfonilamino-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 135, sustituyendo el cloruro de ciclopropanosulfonilo por cloruro de metanosulfonilo en la Etapa A. EM (ESI/Cl): masa calc. para C₁₂H₁₀ClN₅O₄, 355,0; m/z hallada, 356,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,48 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 3,01 (s, 3H).

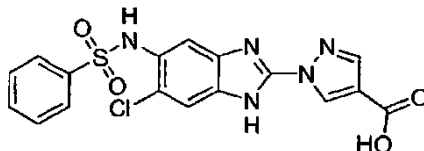
Ejemplo 137: Ácido 1-(6-cloro-5-etanosulfonilamino-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 135, sustituyendo el cloruro de ciclopropanosulfonilo por cloruro de etanosulfonilo en la Etapa A. Se observó una mezcla 5:4 de tautómeros en el espectro de RMN ¹H. EM (ESI/Cl): masa calc. para C₁₃H₁₂ClN₅O₄S, 369,0; m/z hallada, 370,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400

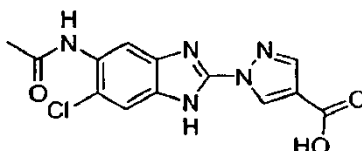
MHz, DMSO- d_6): 13,60-13,48 (m, 1H), 12,97 (s a, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,85-7,52 (m, 2H), 3,18-3,04 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 3H).

Ejemplo 138: Ácido 1-(5-bencenosulfonilamino-6-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 135, sustituyendo el cloruro de ciclopropanosulfonilo por cloruro de bencenosulfonilo en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{17}H_{12}ClN_5O_4S$, 417,0; m/z hallada, 418,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,58-13,46 (m, 1H), 12,97 (s a, 1H), 10,02-9,90 (m, 1H), 8,93-8,81 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,70-7,42 (m, 6H), 7,34 (s, 1H).

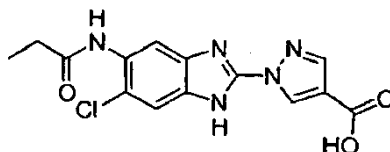
Ejemplo 139: Ácido 1-(5-acetilamino-6-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: Éster etílico del ácido 1-[5-acetilamino-6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. A una suspensión con agitación de éster etílico del ácido 1-[5-amino-6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 41, producto de la Etapa A) (0,300 g, 0,762 mmoles) y THF (4 ml) se añadió diisopropilietilamina (0,330 ml, 1,90 mmoles) a 0 °C. A continuación se añadió cloruro de acetilo (57,0 μ l, 0,800 mmoles). Después de 3 h, la reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 35 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (5-65 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (0,270 g, 81 %) como una mezcla 2:1 de regioisómeros. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{19}H_{22}ClN_5O_5$, 435,1; m/z hallada, 436,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,83 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,36 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,66-3,62 (m, 2H), 3,48-3,43 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,38 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

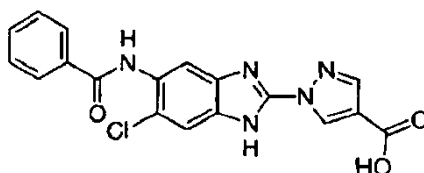
Etapa B: Ácido 1-(5-acetilamino-6-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, Etapas F-G. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_{10}ClN_5O_3$, 319,1; m/z hallada, 320,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 9,54 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 2,11 (s, 3H).

Ejemplo 140: Ácido 1-(6-cloro-5-propionilamino-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 139, sustituyendo el cloruro de acetilo por cloruro de propionilo en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{14}H_{12}ClN_5O_3$, 333,1; m/z hallada, 334,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ensanchamiento tautómero): 13,48 (s a, 1H), 12,96 (s a, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,93-7,43 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 2H), 1,11 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

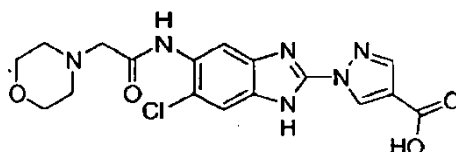
Ejemplo 141: Ácido 1-(5-benzoilamino-6-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 139, sustituyendo el cloruro de acetilo por cloruro de benzoílo en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{12}ClN_5O_3$, 381,1; m/z hallada, 382,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 12,96 (s a, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,06-8,00 (m, 2H), 7,78-7,72

(m, 2H), 7,65-7,51 (m, 3H).

Ejemplo 142: Ácido 1-[6-cloro-5-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

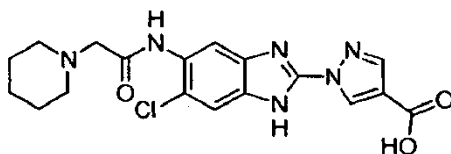


Etapa A: Éster etílico del ácido 1-[5-(2-bromo-acetilamino)-6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. A una disolución de diisopropiletilamina (0,86 ml, 4,95 mmoles), éster etílico del ácido 1-[5-amino-6-cloro-1-(2-metoxietoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 41, producto de la Etapa A) (0,650 g, 1,65 mmoles) y THF (8 ml) a 0 °C se añadió bromuro de bromoacetilo (0,244 ml, 2,81 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a 23 °C. Se añadió una segunda alícuota de bromuro de bromoacetilo (0,244 ml, 2,81 mmoles) y la mezcla de reacción se mantuvo a 23 °C durante 25 min adicionales. Se añadió agua (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó (CCF) (10-45 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (0,361 g, rendimiento del 42 %) después de la trituración con EtOAc. Se observó una mezcla 3:2 mezcla de regioisómeros en el espectro de RMN ¹H. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₉H₂₁BrClN₅O₅, 513,0; m/z hallada, 514,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,89 (s, 1H), 8,87 (s a, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,13 (s, 2H), 4,36 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,49-3,43 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa B: Éster etílico del ácido 1-[6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. A una suspensión de éster etílico del ácido 1-[5-(2-bromo-acetilamino)-6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (0,100 g, 0,194 mmoles) y diclorometano (1 ml) se añadió morfolina (51,0 µl, 0,580 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 50 min. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (15 ml) y agua (10 ml), y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando el compuesto del título (97 mg, rendimiento del 96 %) como una mezcla 3:1 de regioisómeros. EM (ESI/CI): masa calc. para C₂₃H₂₉ClN₆O₆, 520,2; m/z hallada, 521,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 10,00 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,87-3,80 (m, 4H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,73-2,67 (m, 4H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

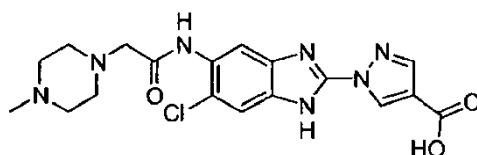
Etapa C: Ácido 1-[6-cloro-5-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27, Etapas F-G. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₇H₁₇ClN₆O₄, 404,1; m/z hallada, 405,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, ensanchamiento tautómero): 13,46 (s a, 1H), 12,95 (s a, 1H), 10,04-9,86 (m, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,96-7,43 (m, 1H), 3,73-3,65 (m, 4H), 3,21 (s, 2H), 2,64-2,56 (m, 4H).

Ejemplo 143: Ácido 1-[6-cloro-5-(2-piperidin-1-il-acetilamino)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 142, sustituyendo la morfolina por piperidina en la Etapa B, y se recuperó como la sal de clorhidrato. EM (ESI/CI): masa calc. para C₁₈H₁₉ClN₆O₃, 402,1; m/z hallada, 403,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, ensanchamiento tautómero): 13,68 (s a, 1H), 13,00 (s a, 1H), 10,47 (s, 1H), 10,02 (s a, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,89-7,62 (m, 2H), 4,32-4,13 (m, 2H), 3,60-3,45 (m, 2H), 3,21-3,02 (m, 2H), 1,90-1,61 (m, 5H), 1,50-1,33 (m, 1H).

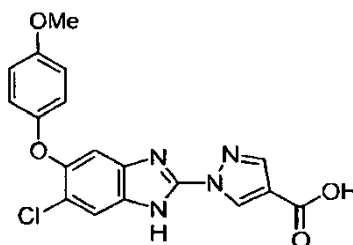
Ejemplo 144: Ácido 1-[6-cloro-5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetilamino]-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 142, sustituyendo la morfolina por N-

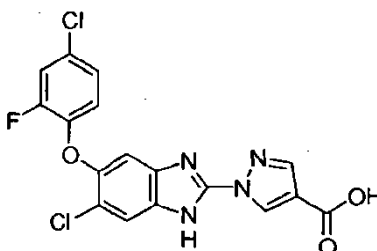
metilpiperazina en la Etapa B. El compuesto del título se recuperó como la sal de clorhidrato. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{18}H_{20}ClN_7O_3$, 417,1; m/z hallada, 418,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ensanchamiento tautómero): 13,53 (s a, 1H), 12,98 (s a, 1H), 10,67 (s a, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,33-8,23 (m, 2H), 7,77 (s a, 1H), 3,50-3,35 (m, 4H), 3,18-3,03 (m, 4H), 2,85-2,70 (m, 5H).

Ejemplo 145: Ácido 1-[6-cloro-5-(4-metoxi-fenoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



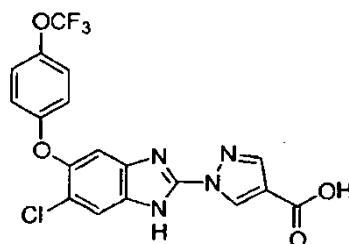
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 50, sustituyendo el 3,4-dicloro-fenol por 4-metoxi-fenol y la 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina por 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{18}H_{13}ClN_4O_4$, 384,1; m/z hallada, 385,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,23 (s, 2H), 8,86 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,95 (s, 4H), 3,75 (s, 3H).

Ejemplo 146: Ácido 1-[6-cloro-5-(4-cloro-2-fluoro-fenoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



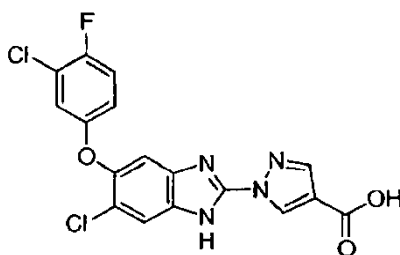
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 50, sustituyendo el 3,4-dicloro-fenol por 4-cloro-2-fluoro-fenol y la 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina por 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{17}H_9Cl_2FN_4O_3$, 406,0; m/z hallada, 407,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,33 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,65 (dd, $J = 10,9$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,23 (dd, $J = 8,8$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 6,91 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H).

Ejemplo 147: Ácido 1-[6-cloro-5-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



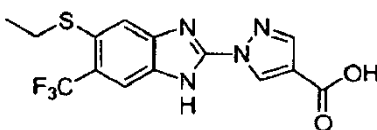
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 50, sustituyendo el 3,4-dicloro-fenol por 4-trifluorometoxi-fenol y la 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina por 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{18}H_{10}ClF_3N_4O_4$, 438,0; m/z hallada, 439,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (mezcla de tautómeros, 500 MHz, DMSO- d_6): 13,64 (s, 0,5H), 13,58 (s, 0,5H), 12,97 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,92 (s, 0,5H), 7,67 (s, 0,5H), 7,59 (s, 0,5H), 7,37 (d, $J = 7,6$, 2H), 7,28 (s, 0,5H), 7,03 (s, 2H).

Ejemplo 148: Ácido 1-[6-cloro-5-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 50, sustituyendo el 3,4-dicloro-fenol por 3-cloro-4-fluoro-fenol y la 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina por 4,5-dicloro-2-nitrofenilamina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{17}H_9Cl_2FN_4O_3$, 406,0; m/z hallada, 407,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 8,88 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,41 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H).

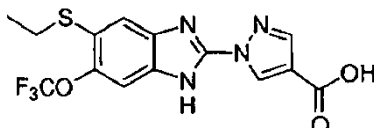
Ejemplo 149: Ácido 1-(5-etilsulfanil-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: 4-Cloro-5-etilsulfanil-2-nitro-fenilamina. A una disolución de 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina (2,23 g, 9,25 mmoles) y DMF (46 ml) se añadió tiotóxido de sodio (2,16 g, 23,1 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h, se enfrió y se vertió en hielo/salmuera (350 ml). Se recogió el precipitado resultante dando el compuesto del título (2,10 g, rendimiento del 85 %). Este compuesto no proporcionó datos de EM. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,41 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,38 (s, 3H), 3,02 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,43 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

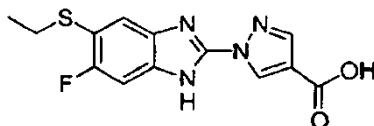
Etapa B: Ácido 1-(5-etilsulfanil-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{14}H_{11}F_3N_4O_2S$, 356,1; m/z hallada, 357,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,02 (s, 1H), 8,92 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 3,06 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,23 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 150: Ácido 1-(5-etilsulfanil-6-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



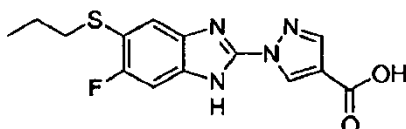
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 149, sustituyendo la 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina por 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometoxi-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{14}H_{11}F_3N_4O_3S$, 372,1; m/z hallada, 373,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ensanchamiento tautómero): 13,60 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,83-7,36 (m, 2H), 3,02 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 151: Ácido 1-(5-etilsulfanil-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 149, sustituyendo la 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometilfenilamina por 4,5-difluoro-2-nitro-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_{11}FN_4O_2S$, 306,1; m/z hallada, 307,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,46 (s, 1H), 12,97 (s, 1H), 8,87 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 2,95 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,21 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

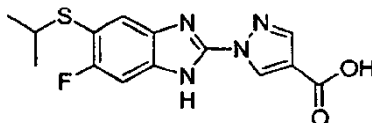
Ejemplo 152: Ácido 1-(6-fluoro-5-propilsulfanil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: 4-Fluoro-2-nitro-5-propilsulfanil-fenilamina. A una mezcla de 4,5-difluoro-2-nitro-fenilamina (1,51 g, 8,67 mmoles), carbonato de potasio (2,40 g, 17,3 mmoles) y DMF (43 ml) se añadió 1-propanotiol (0,865 ml, 9,54 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1,5 h y dejó enfriar a 23 °C. La mezcla se vertió en hielo/salmuera (400 ml) y se recogió el precipitado resultante dando el compuesto del título (1,97 g, rendimiento del 98 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_9H_{11}FN_2O_2S$, 230,1; m/z hallada, 231,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,78 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 2,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,84-1,70 (m, 2H), 1,09 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

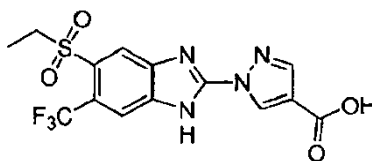
Etapa B: Ácido 1-(6-fluoro-5-propilsulfanil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 27. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{14}H_{13}F_3N_4O_2S$, 320,1; m/z hallada, 321,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ensanchamiento tautómero): 13,99-12,55 (m, 2H), 8,87 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,87-7,18 (m, 2H), 2,91 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,66-1,48 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 153: Ácido 1-(6-fluoro-5-isopropilsulfanil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



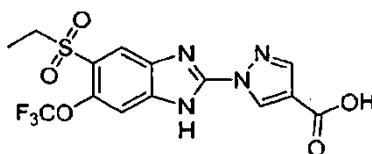
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 152, sustituyendo el 1-propanotiol por 2-propanotiol en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{14}H_{13}FN_4O_2S$, 320,1; m/z hallada, 321,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ensanchamiento tautómero): 13,88-13,19 (m, 1H), 12,97 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,87-7,22 (m, 2H), 3,46-3,33 (m, 1H), 1,21 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).

Ejemplo 154: Ácido 1-(5-etilsulfonil-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



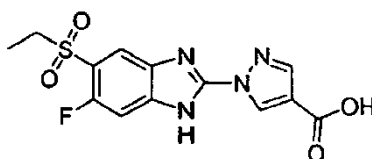
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 101, sustituyendo la 4,5-dicloro-2-nitrofenilamina por 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina y el tioisopropóxido de sodio por tioetóxido de sodio en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{14}H_{11}F_3N_4O_4S$, 388,0; m/z hallada, 389,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ensanchamiento tautómero): 14,38 (s, 1H), 13,08 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,38-7,94 (m, 2H), 3,39 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,18 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Ejemplo 155: Ácido 1-(5-etilsulfonil-6-trifluorometoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 101, sustituyendo la 4,5-dicloro-2-nitrofenilamina por 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometoxi-fenilamina y el tioisopropóxido de sodio por tioetóxido de sodio en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{14}H_{11}F_3N_4O_5S$, 404,0; m/z hallada, 405,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 14,19 (s, 1H), 13,07 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 3,40 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,13 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

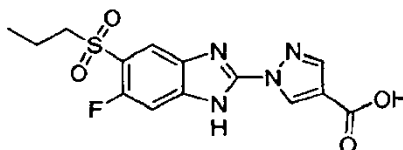
Ejemplo 156: Ácido 1-(5-etilsulfonil-6-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 101, sustituyendo la 4,5-dicloro-2-nitrofenilamina por 4,5-difluoro-2-nitro-fenilamina y el tioisopropóxido de sodio por tioetóxido de sodio en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_{11}FN_4O_4S$, 338,1; m/z hallada, 339,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ensanchamiento tautómero): 14,04 (s, 1H), 13,04 (s, 1H), 8,95 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,09-7,35 (m, 2H),

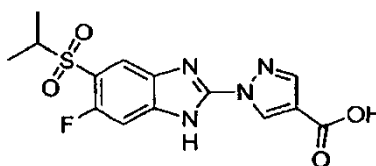
3,42 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,15 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 157: Ácido 1-(6-fluoro-5-propilsulfonil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



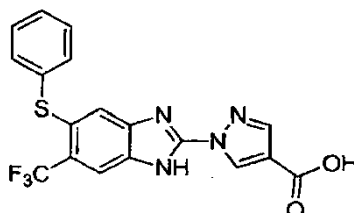
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 102, sustituyendo la 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina por 4,5-difluoro-2-nitro-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{14}H_{13}FN_4O_4S$, 352,1; m/z hallada, 353,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ensanchamiento tautómero): 14,04 (s, 1H), 13,04 (s, 1H), 8,94 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,09-7,46 (m, 2H), 3,44-3,37 (m, 2H), 1,72-1,53 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Ejemplo 158: Ácido 1-(6-fluoro-5-isopropilsulfonil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



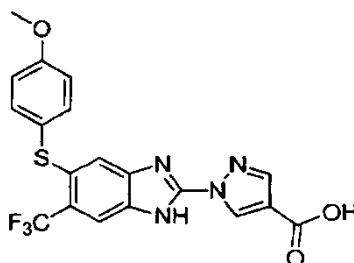
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 102, sustituyendo la 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina por 4,5-difluoro-2-nitro-fenilamina y el 1-propanotiol por 2-propanotiol en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{14}H_{13}FN_4O_4S$, 352,1; m/z hallada, 353,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ensanchamiento tautómero): 14,03 (s, 1H), 13,04 (s, 1H), 8,94 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,08-7,45 (m, 2H), 3,61-3,46 (m, 1H), 1,22 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Ejemplo 159: Ácido 1-(5-fenilsulfanil-6-trifluorometil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



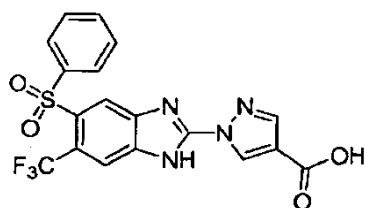
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 60, sustituyendo el 3-metil-benzenotiol por benzenotiol y la 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina por 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{11}F_3N_4O_2S$, 404,1; m/z hallada, 405,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO): 8,80 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 2H).

Ejemplo 160: Ácido 1-[5-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-trifluorometil-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



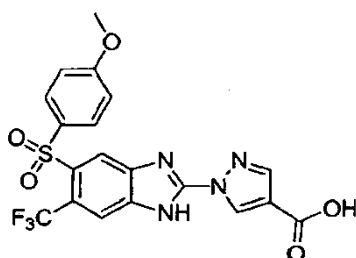
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 60, sustituyendo el 3-metil-benzenotiol por 4-metoxi-benzenotiol y la 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina por 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina en la Etapa A. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{19}H_{13}F_3N_4O_3S$, 434,1; m/z hallada, 435,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO): 8,79 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H).

Ejemplo 161: Ácido 1-(5-bencenosulfonil-6-trifluorometil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



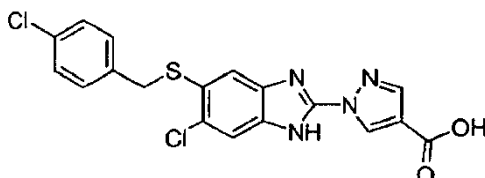
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 85, a partir de éster etílico del ácido 1-[1-(2-metoxi-etoximetil)-5-fenilsulfanil-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 159). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{11}F_3N_4O_4S$, 436,0; m/z hallada, 437,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO): 14,40 (s, 1H), 13,03 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,70-7,66 (m, 1H), 7,63-7,58 (m, 2H).

Ejemplo 162: Ácido 1-[5-(4-metoxi-bencenosulfonil)-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



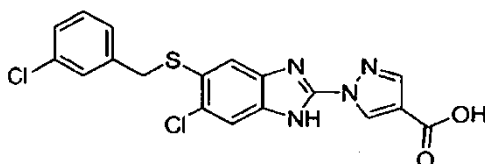
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 85, a partir de éster etílico del ácido 1-[1-(2-metoxi-etoximetil)-5-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 160). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{19}H_{13}F_3N_4O_5S$, 466,1; m/z hallada, 467,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO): 14,35 (s, 1H), 13,05 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,16-7,07 (m, 2H), 3,83 (s, 3H).

Ejemplo 163: Ácido 1-[6-cloro-5-(4-cloro-bencilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



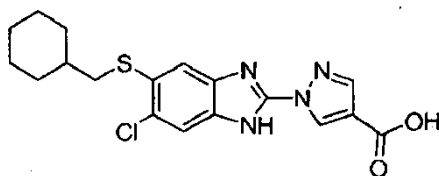
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 66, Procedimiento B, sustituyendo el bromuro de bencilo por 1-bromometil-4-cloro-benceno en la Etapa D. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{12}Cl_2N_4O_2S$, 418,0; m/z hallada, 419,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 13,50 (s, 1H), 12,95 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,84-7,49 (m, 2H), 7,37 (q, $J = 8,6$ Hz, 4H), 4,29 (s, 2H).

Ejemplo 164: Ácido 1-[6-cloro-5-(3-cloro-bencilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



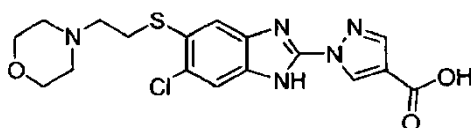
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 66, Procedimiento B, sustituyendo el bromuro de bencilo por 1-bromometil-3-cloro-benceno en la Etapa D. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{12}Cl_2N_4O_2S$, 418,0; m/z hallada, 419,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 8,86 (d, $J = 0,5$, 1H), 8,28 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,34-7,29 (m, 3H), 4,30 (s, 2H).

Ejemplo 165: Ácido 1-(6-cloro-5-ciclohexilmetilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



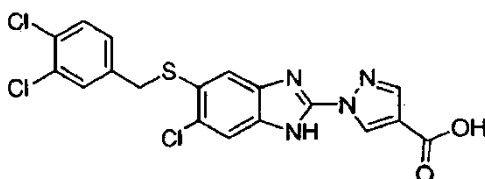
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 66, Procedimiento B, sustituyendo el bromuro de bencilo por bromometil-ciclohexano en la Etapa D. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{18}H_{19}ClN_4O_2S$, 390,1; m/z hallada, 391,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 8,87 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 2,90 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,88 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 1,69 (dd, $J = 9,6$ Hz, 3,1 Hz, 2H), 1,61 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 1,57-1,47 (m, 1H), 1,25-1,10 (m, 3H), 1,10-1,00 (m, 2H).

Ejemplo 166: Ácido 1-[6-cloro-5-(2-morfolin-4-il-etilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



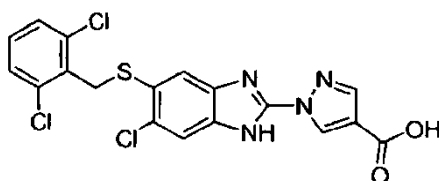
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 66, Procedimiento B, sustituyendo el bromuro de bencilo por 4-(2-bromo-etil)-morfolina en la Etapa D. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{17}H_{18}ClN_5O_3S$, 407,1; m/z hallada, 408,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 13,62 (s, 1H), 12,99 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,12 (s, 2H).

Ejemplo 167: Ácido 1-[6-cloro-5-(3,4-dicloro-bencilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



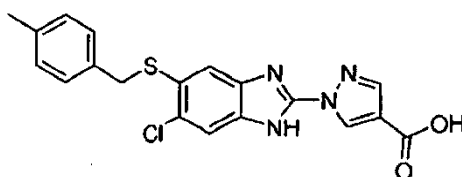
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 66, Procedimiento B, sustituyendo el bromuro de bencilo por 4-bromometil-1,2-dicloro-benceno en la Etapa D. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{18}H_{11}Cl_3N_4O_2S$, 452,0; m/z hallada, 452,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 13,52 (s, 1H), 12,95 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,86 - 7,28 (m, 5H), 4,30 (s, 2H).

Ejemplo 168: Ácido 1-[6-cloro-5-(2,6-dicloro-bencilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



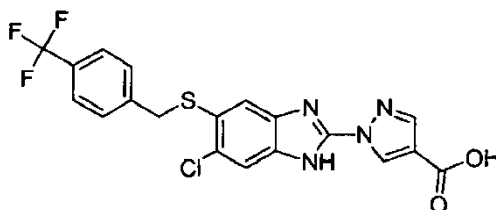
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 66, Procedimiento B, sustituyendo el bromuro de bencilo por 2-bromometil-1,3-dicloro-benceno en la Etapa D. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{18}H_{11}Cl_3N_4O_2S$, 452,0; m/z hallada, 452,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 8,89 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,33 (dd, $J = 8,4$ Hz, 7,8 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H).

Ejemplo 169: Ácido 1-[6-cloro-5-(4-metil-bencilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



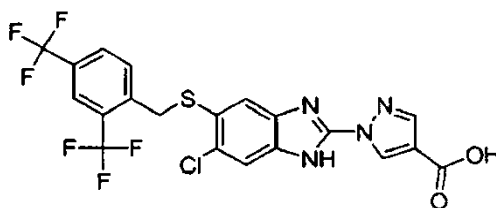
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 66, Procedimiento B, sustituyendo el bromuro de bencilo por 1-bromometil-4-metil-benceno en la Etapa D. EM (ESI/Cl): masa calc. para $C_{19}H_{15}ClN_4O_2S$, 398,1; m/z hallada, 399,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,86 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,25 (s, 2H), 2,26 (s, 3H).

Ejemplo 170: Ácido 1-[6-cloro-5-(4-trifluorometil-bencilsulfanil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



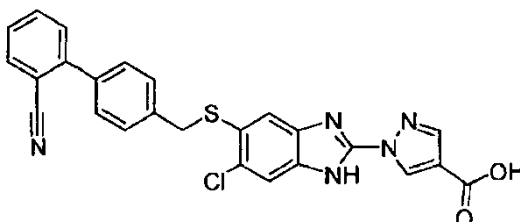
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 66, Procedimiento B, sustituyendo el bromuro de bencilo por 1-bromometil-4-trifluorometil-benceno en la Etapa D. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{19}H_{12}ClF_3N_4O_2S$; 452,0; m/z hallada, 453,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,25 (s, 2H), 8,86 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,70-7,47 (m, 6H), 4,40 (s, 2H).

Ejemplo 171: Ácido 1-[5-(2,4-bis-trifluorometil-bencilsulfanil)-6-cloro-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



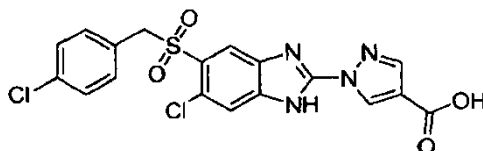
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 66, Procedimiento B, sustituyendo el bromuro de bencilo por 1-bromometil-2,4-bis-trifluorometil-benceno en la Etapa D. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{20}H_{11}ClF_6N_4O_2S$, 520,0; m/z hallada, 521,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,56 (s, 2H), 12,99 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,05-7,99 (m, 2H), 7,90-7,33 (m, 5H), 4,45 (s, 2H).

Ejemplo 172: Ácido 1-[6-cloro-5-(2'-ciano-bifenil-4-ilmetilsulfanil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



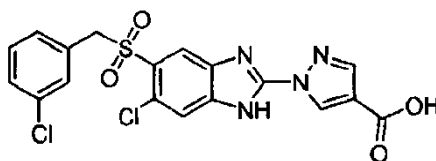
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 66, Procedimiento B, sustituyendo el bromuro de bencilo por 4'-bromometil-bifenil-2-carbonitrilo en la Etapa D. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{25}H_{16}ClN_5O_2S$, 485,1; m/z hallada, 486,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 13,50 (s, 1H), 12,98 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 7,7 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (td, J = 7,7 Hz, 1,3 Hz, 1H), 7,74-7,50 (m, 8H), 4,40 (s, 2H).

Ejemplo 173: Ácido 1-[6-cloro-5-(4-cloro-fenilmetanosulfonil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



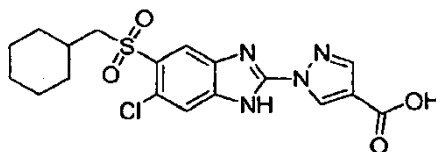
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 85, a partir de éster etílico del ácido 1-[6-cloro-5-(4-cloro-bencilsulfanil)-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 163). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{12}Cl_2N_4O_4S$, 450,0; m/z hallada, 451,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 14,01 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,96-8,90 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 4,90 (s, 2H).

Ejemplo 174: Ácido 1-[6-cloro-5-(3-cloro-fenilmetanosulfonil)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



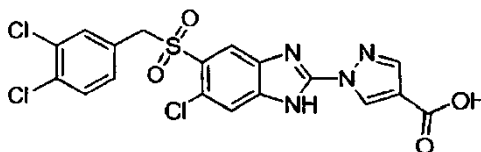
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 85, a partir de éster etílico del ácido 1-[6-cloro-5-(3-cloro-benzilsulfanil)-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 164). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{12}Cl_2N_4O_4S$, 450,0; m/z hallada, 451,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 14,03 (s, 1H), 13,03 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,96-7,86 (m, 2H), 7,37 (ddd, $J = 8,0$ Hz, 2,1 Hz, 0,9 Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,91 (s, 2H).

Ejemplo 175: Ácido 1-(6-cloro-5-ciclohexilmetanosulfonil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.



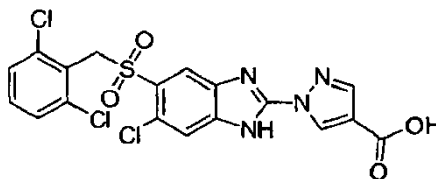
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 85, a partir de éster etílico del ácido 1-[6-cloro-5-ciclohexilmetilsulfanil)-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 165). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{19}ClN_4O_4S$, 422,1; m/z hallada, 423,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 14,06 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 3,44 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 1,89-1,81 (m, 1H), 1,75 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H), 1,60 (dd, $J = 9,3$ Hz, 3,4 Hz, 2H), 1,53 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 1,22-1,05 (m, 5H).

Ejemplo 176: Ácido 1-[6-cloro-5-(3,4-dicloro-fenilmetanosulfonil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



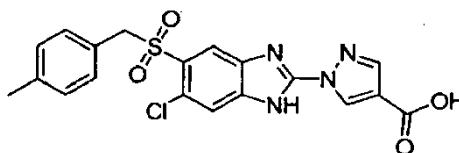
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 85, a partir de éster etílico del ácido 1-[6-cloro-5-(3,4-dicloro-benzilsulfanil)-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 167). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{11}Cl_3N_4O_4S$, 484,0; m/z hallada, 484,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 14,05 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,94-8,93 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,10 - 7,82 (m, 2H), 7,57 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,3$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H).

Ejemplo 177: Ácido 1-[6-cloro-5-(2,6-dicloro-fenilmetanosulfonil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 85, a partir de éster etílico del ácido 1-[6-cloro-5-(2,6-dicloro-benzilsulfanil)-1-(2-metoxi-etoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 168). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{18}H_{11}Cl_3N_4O_4S$, 484,0; m/z hallada, 484,9 $[M+H]^+$. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): 8,95 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,03-7,85 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,41 (dd, $J = 8,7$ Hz, 7,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H).

Ejemplo 178: Ácido 1-(6-cloro-5-p-tolilmetanosulfonil)-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

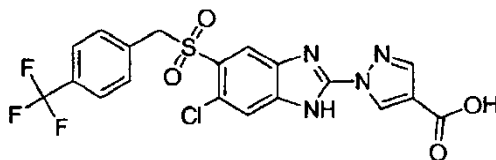


El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 85, a partir de éster etílico del ácido 1-[6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-(4-metil-benzilsulfanil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio

del Ejemplo 169). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{19}H_{15}ClN_4O_4S$, 430,1; m/z hallada, 431,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,98 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,07 (s, 4H), 4,82 (s, 2H), 2,22 (s, 3H).

5 Ejemplo 179: Ácido 1-[6-cloro-5-(4-trifluorometil-fenilmetanosulfonil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

10



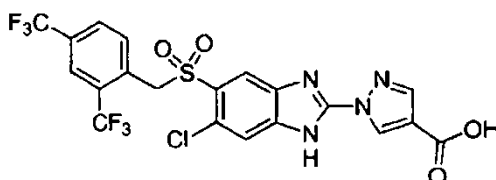
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 85, a partir de éster etílico del ácido 1-[6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-(4-trifluorometil-bencilsulfonil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 170). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{19}H_{12}ClF_3N_4O_4S$, 484,0; m/z hallada, 485,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 14,05 (d, $J = 57,4$ Hz, 1H), 13,03 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,10-7,74 (m, 3H), 7,69 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,02 (s, 2H).

15

Ejemplo 180: Ácido 1-[5-(2,4-bis-trifluorometil-fenilmetanosulfonil)-6-cloro-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

20

25

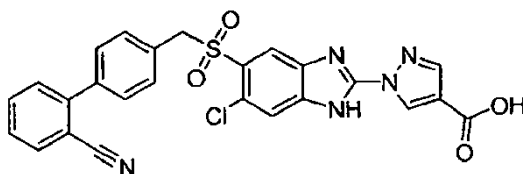


El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 85, a partir de éster etílico del ácido 1-[5-(2,4-bis-trifluorometil-bencilsulfonil)-6-cloro-1-(2-metoxietoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 171). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{20}H_{11}ClF_6N_4O_4S$, 552,0; m/z hallada, 553,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 14,10 (s, 1H), 13,04 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,13-7,98 (m, 3H), 7,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,16 (s, 2H).

30

35 Ejemplo 181: Ácido 1-[6-cloro-5-(2'-ciano-bifenil-4-ilmetanosulfonil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico.

40

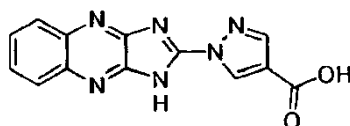


El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 85, a partir de éster etílico del ácido 1-[6-cloro-5-(2'-ciano-bifenil-4-ilmetilsulfonil)-1-(2-metoxietoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (producto intermedio del Ejemplo 172). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{25}H_{16}ClN_5O_4S$, 517,1; m/z hallada, 518,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,97 (s, 1H), 13,03 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,94-7,83 (m, 2H), 7,76 (td, $J = 7,9$ Hz, 1,3 Hz, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,97 (s, 2H).

45

50 Ejemplo 182: Ácido 1-(1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico.

55



Etapa A: Clorhidrato de éster etílico del ácido 1-carbamimidoil-1H-pirazol-4-carboxílico. A una disolución de éster etílico del ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (5,00 g, 35,7 mmoles), cianamida (1,50 g, 35,7 mmoles) y dioxano (25 ml) se añadió una disolución de HCl 4 M en dioxano (9,80 ml, 39,3 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a 23 °C y se añadió Et₂O (20 ml). El precipitado blanco resultante se filtró dando el compuesto del título (7,26 g, 93 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 9,65 (m a, 4H), 9,29 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 4,31 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

60

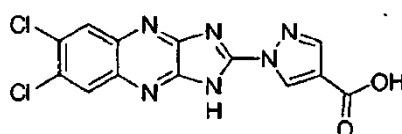
Etapa B: Éster etílico del ácido 1-(1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se agitó una disolución de clorhidrato de éster etílico del ácido 1-carbamimidoil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,220 g, 1,00 mmol), 2,3-dicloroquinoxalina (200 mg, 1,00 mmol) y Cs₂CO₃ (1,63 g, 5,00 mmoles) en DMF (2 ml) durante 4 h. Se añadió H₂O (3 ml) y

65

la mezcla se acidificó hasta pH 2 con HCl 1 M acuoso para formar un precipitado blanco. El precipitado se filtró, se trituró con anhidro EtOH (2 ml) y se filtró dando el compuesto del título (0,130 g, 43 %). EM (CI): masa calc. para $C_{15}H_{12}N_6O_2$, 308,1; m/z hallada, 309,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 9,08 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

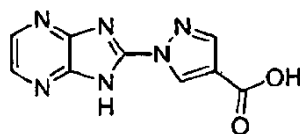
Etapa C: Ácido 1-(1*H*-imidazo[4,5-*b*]quinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Se agitó una mezcla de éster etílico del ácido 1-(1*H*-imidazo[4,5-*b*]quinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (0,110 g, 0,360 mmoles), KOH acuoso (1M, 3,0 ml) y THF (3,0 ml) durante 4 h. La mezcla se concentró y el residuo acuoso se acidificó hasta pH 2 con HCl acuoso 1 M. Se recogió el precipitado resultante por filtración dando el compuesto del título (89,0 mg, 89 %). EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{13}H_8N_6O_2$, 280,2; m/z hallada, 281,1 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,32-12,37 (m a, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,0 Hz, 1H).

Ejemplo 183: Ácido 1-(6,7-dicloro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]quinoxalin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



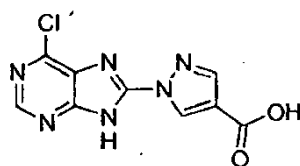
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 182, sustituyendo la 2,3-dicloro-quinoxalina por 2,3,6,7-tetracloro-quinoxalina en la Etapa B. EM (CI): masa calc. para $C_{13}H_6Cl_2N_6O_2$, 349,1; m/z hallada, 349,0 $[M]^+$. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD-d_4): 9,23 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (s, 1H).

Ejemplo 184: Ácido 1-(1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



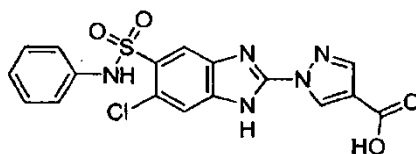
El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 182, sustituyendo la 2,3-dicloro-quinoxalina por 2,3-dicloro-pirazina en la Etapa B. EM (ESI): masa calc. para $C_9H_6N_6O_2$, 230,2; m/z hallada, 229,2 $[M-H]^-$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 13,21-12,59 (m a, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,21 (s, 1H).

Ejemplo 185: Ácido 1-(6-cloro-9*H*-purin-8-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



El compuesto del título se preparó de un modo análogo al EJEMPLO 182, sustituyendo la 2,3-dicloro-quinoxalina por 4,5,6-tricloro-pirimidina en la Etapa B. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_9H_5ClN_6O_2$, 264,6; m/z hallada, 265,0 $[M+H]^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 8,76 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,19 (s, 1H).

Ejemplo 186: Ácido 1-(6-cloro-5-fenilsulfamoi-1*H*-benzimidazol-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico.



Etapa A: Éster etílico del ácido 1-[6-cloro-5-clorosulfonil-1-(2-metoxi-etoximetil)-1*H*-benzimidazol-2-il]-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Se añadió N-clorosuccinimida (97,7 mg, 0,732 mmoles) a una suspensión de disulfuro (Ejemplo 66, Procedimiento B, Etapa C, subproducto de síntesis a gran escala) (0,100 g, 0,122 mmoles) en HCl acuoso 2 M (0,15 ml, 0,305 mmoles) y acetonitrilo (0,75 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 75 min. En este momento se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante CCF (5-40 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (77,0 mg, rendimiento del 66 %) como una mezcla 1:1 de regioisómeros. EM (ESI/CI): masa calc. para $C_{17}H_{18}Cl_2N_4O_6S$, 476,0; m/z hallada, 477,0 $[M+H]^+$. RMN

^1H (400 MHz, CDCl_3): 8,96 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,92 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,29 (s, 2H), 6,25 (s, 2H), 4,38 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 3,75-3,67 (m, 4H), 3,51-3,43 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 1,43-1,37 (m, 6H).

Etapa B: Éster etílico del ácido 1-[6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-fenilsulfamoil-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió anilina (15,8 μl , 0,173 mmoles) a una disolución de éster etílico del ácido 1-[6-cloro-5-clorosulfonil-1-(2-metoxietoximetil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (75,0 mg, 0,157 mmoles) en piridina (0,79 ml) y la mezcla de reacción se dejó con agitación a 23 °C durante 1,5 h. En este momento se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (20 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante CCF (5-80 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (36,0 mg, rendimiento del 43 %). EM (ESI/Cl): masa calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$, 533,1; m/z hallada, 534,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa C: Éster etílico del ácido 1-(6-cloro-5-fenilsulfamoil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se añadió ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 0,241 ml) a éster etílico del ácido 1-[6-cloro-1-(2-metoxi-etoximetil)-5-fenilsulfamoil-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (35,0 mg, 65,5 μmoles) en etanol (0,50 ml) y se dejó con agitación a 23 °C durante 2,5 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante CCF (5-100 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título (28,7 mg, rendimiento del 98 %). EM (ESI/Cl): masa calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$, 445,1; m/z hallada, 446,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa D: Ácido 1-(6-cloro-5-fenilsulfamoil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Se combinaron hidróxido de litio monohidratado (7,90 mg, 0,188 mmoles), éster etílico del ácido 1-(6-cloro-5-fenilsulfamoil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (28,0 mg, 62,8 μmoles), THF (0,24 ml) y agua (79 μl), se sonicaron brevemente y se dejaron con agitación a 23 °C durante 18 h. Se evaporó el disolvente y se añadieron 2 ml de agua. Esta disolución se llevó a pH 1 con HCl 1 M acuoso y se recogió el precipitado resultante y se secó dando el compuesto del título (20,6 mg, rendimiento del 75 %). EM (ESI/Cl): masa calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$, 417,0; m/z hallada, 418,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ensanchamiento tautómero): 13,96 (s, 1H), 13,02 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,31-8,08 (m, 1H), 7,95-7,53 (m, 1H), 7,26-7,04 (m, 4H), 6,96 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H).

Protocolos biológicos:

Como se indica en el presente documento (véase la tabla anterior), la actividad biológica de los compuestos ejemplificados se determinó según los siguientes protocolos.

Expresión y purificación de PHD2₁₈₁₋₄₁₇

La construcción de expresión de PHD2 humana que contiene los aminoácidos 181-417 de ID de acceso de GenBank NM_022051 se clonó en un vector pBAD (Invitrogen), que incorporaba tanto una marca de histidina del extremo N como una marca de Smt3, escindiéndose ambas por Ulp1. La producción de proteínas se logró por la expresión en células BL21 cultivadas en caldo Terrific que contenía 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de ampicilina. Los cultivos celulares se inocularon a 37 °C y se cultivaron a una DO_{600} de 0,8. Los cultivos se indujeron con 0,1 % de arabinosa y se cultivaron durante la noche a 20 °C con agitación continua a 225 rpm. A continuación se recogieron las células por centrifugación y se guardaron a -80° C. Se suspendieron los sedimentos de células en tampón A (Tris-HCl 50 mM a pH 7,2, NaCl 100 mM, L-arginina 100 mM, TCEP 1 mM, 0,05 % (peso/volumen) de NP-40, imidazol 50 mM), seguido de la adición de lisozima y benzonasa. Se lisaron las células por sonicación y el lisado se aclaró por centrifugación (15.000 rpm, 90 min, 4 °C). La proteína se purificó por cromatografía de afinidad por níquel usando una columna HisTrap Crude FF (GE Healthcare). Se eluyeron muestras en tampón A con un gradiente de imidazol 50-200 mM. La escisión de la marca de Smt con la proteasa Ulp1 se logró mediante incubación durante la noche dializando contra tampón A. La muestra de PHD2₁₈₁₋₄₁₇ se pasó a continuación sobre una segunda columna HisTrap Crude FF (GE Healthcare) para eliminar la proteína sin escindir. El flujo a través se dializó a continuación en MES 50 mM a pH 6,0, TCEP 1 mM, NaCl 5 mM para cromatografía de intercambio iónico sobre una columna de intercambio catiónico HiTrap SP (GE Healthcare). La proteína PHD2₁₈₁₋₄₁₇ se eluyó con un gradiente de NaCl 0-0,2 M. Se reunieron las fracciones para purificación adicional por cromatografía de exclusión por tamaño sobre una columna de exclusión por tamaño Superdex 75 (GE Healthcare). Se concentró la proteína final a 4 mg/ml y se dializó en PIPES 10 mM a pH 7,0, NaCl 100 mM, TCEP 0,5 mM. Se determinó que la proteína tenía una pureza de >95 % por electroforesis en gel.

Ensayo de actividad enzimática

Se pre-incubó el polipéptido PHD2₁₈₁₋₄₁₇ (3 μg) durante 30 minutos con compuesto de prueba antes de evaluar la actividad enzimática del polipéptido. A continuación se realizó el ensayo enzimático de PHD transfiriendo la mezcla de polipéptido PHD2₁₈₁₋₄₁₇ purificado (3 μg) con compuesto a 0,5 ml de mezcla de reacción que contenía lo siguiente: péptido HIF-1 α sintético que comprende los residuos [KNPFSTGDTDLLEMLAPYIPMDDDFQLRSFDQLS] (10 μM , California Peptide Research Inc., Napa, CA) y ácido [5- ^{14}C]-2-oxoglutarico (50 mCi/mmol, Moravek Chemicals, Brea, CA) en tampón de reacción (Tris-HCl 40 mM, pH 7,5, 0,4 mg/ml de catalasa, DTT 0,5 mM, ascorbato 1 mM) durante 10 minutos en presencia de compuesto. La reacción se detuvo mediante la adición de 50 μl de H_3PO_4 70 mM y 50 μl de NaH_2PO_4 500 mM, pH 3,2. La detección

de ácido [^{14}C]-succínico se logró separando ácido [$5\text{-}^{14}\text{C}$]-2-oxoglutarico incubando la mezcla de reacción con 100 μl de DNP 0,16 M preparado en 30 % de ácido perclórico. A continuación, se añadieron 50 μl de ácido 2-oxoglutarico 20 mM no marcado/ácido succínico 20 mM, que sirvieron de vehículo para la radiactividad, a la mezcla, y se dejó que avanzara durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se incubó a continuación con 50 μl de ácido 2-oxoglutarico 1 M durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente para precipitar el DNP en exceso. La reacción se centrifugó a continuación a 2800 x g durante 10 minutos a temperatura ambiente para separar ácido [^{14}C]-succínico en el sobrenadante de la [^{14}C]-dinitrofenilhidrazona precipitada. Las fracciones del sobrenadante (400 μl) se contaron usando un contador beta (Beckman Coulter, Fullerton, CA). La inhibición de la actividad de PHD2₁₈₁₋₄₁₇ se midió como una disminución en la producción de ácido [^{14}C]-succínico. Los valores de CI_{50} se estimaron ajustando los datos a una función logística de tres parámetros usando GraphPad Prism, versión 4.02 (Graph Pad Software, San Diego, CA). Los valores de CI_{50} hasta 10 μM que se cuantificaron de otro modo se observaron como >10 μM . Todos los compuestos se diluyeron a 10 mM en 100 % de DMSO (peso/volumen) y se probaron a partir de 10 μM a 3 nM a diluciones sucesivas semilogarítmicas, con una concentración final del 2 % de DMSO (peso/volumen) en el ensayo.

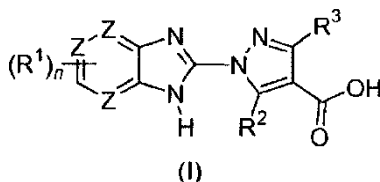
Ensayo celular

Se sembraron células Hep-3B (ATCC, Manassas, VA) en placas de 96 pocillos a 20.000 células por pocillo en 100 μl de DMEM que contenía 10 % de suero bovino fetal, 1 % de aminoácidos no esenciales, 50 UI/ml de penicilina y 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de estreptomicina (todos los reactivos de cultivo celular de Invitrogen, Carlsbad, CA). Veinticuatro horas después de la siembra, los compuestos se añadieron y se incubaron durante 24 horas adicionales. Todos los compuestos de prueba se disolvieron a 10 mM en 100 % de DMSO (peso/volumen) y se probaron bajo condiciones de saturación con concentraciones de compuesto final a 100 μM en 1 % de DMSO (peso/volumen). A continuación se transfirieron cincuenta microlitros del sobrenadante a un kit de ensayo de hipoxia humana (Meso-Scale Discovery, Gaithersburg, MD). Se detectó eritropoyetina en el sobrenadante según las instrucciones del fabricante del siguiente modo. Se bloquearon placas de detección de EPO con 3 % de BSA en PBS durante la noche y se incubaron 50 μl del sobrenadante a temperatura ambiente en un agitador orbital durante 2 h. Se añadieron veinticinco microlitros de 0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de anticuerpo de detección anti-EPO durante 2 horas a temperatura ambiente en un agitador orbital. Después de 3 lavados en PBS, se añadieron 150 μl de 1X tampón de lectura y la placa se leyó a continuación sobre el instrumento MSD SECTOR. A continuación se analizaron los datos determinando el porcentaje de secreción de EPO en presencia de compuesto 10 μM o 100 μM con respecto a un compuesto de control del ensayo, 7-[(4-clorofenil)-(5-metil-isoxazol-3-ilamino)-metil]-quinolin-8-ol. Los datos se informan como un porcentaje de secreción de EPO del compuesto de control y muestran que son reproducibles dentro del 10 %.

Aunque la invención se ha ilustrado por referencia a realizaciones a modo de ejemplo y preferidas, se entenderá que está previsto no limitar la invención a la anterior descripción detallada.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene actividad de inhibidor de PHD de fórmula (I):



en la que:

n es 2-4

cada R^1 está seleccionado independientemente de H, halógeno, -alquilo C_{1-4} , -cicloalquilo C_{3-8} , -perhaloalquilo C_{1-4} , trifluoroalcoxi C_{1-4} , -OH, -NO₂, -CN, CO₂H, -O-alquilo C_{1-4} , -S-alquilo C_{1-4} , -S(alquilo C_{1-4})- R^c , -S(O)₂(alquilo C_{1-4})- R^c , -S(O)-alquilo C_{1-4} , -SO₂-alquilo C_{1-4} , -S- R^c , -S(O)- R^c , -SO₂- R^c , -SO₂-NH- R^c , -O- R^c , -CH₂-O- R^c , -C(O)NH- R^c , -NR^a R^b , benciloxi opcionalmente sustituido con R^d , fenilo o heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con R^d , -cicloalquilo C_{3-8} que opcionalmente contiene uno o más O, S o N en el que dicho -cicloalquilo C_{3-8} está opcionalmente sustituido con R^d , benciloxi-fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres halógeno, cianobifenil-4-ilmetilsulfanilo, ciano-bifenil-4-ilmetanosulfonilo, -S-(CH₂)₂-morfolina y -C(O)-NH-morfolina, y dos grupos R^1 adyacentes pueden unirse para formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente contiene uno o más O, S o N;

R^a y R^b son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-4} , -C(O)alquilo C_{1-4} , -C(O)- R^c , -C(O)CH₂- R^e , alquil C_{1-4} - R^e , -SO₂- R^c , -SO₂-alquilo C_{1-4} , fenilo opcionalmente sustituido con R^d , bencilo opcionalmente sustituido con R^d o anillo de heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con R^d ; o R^a y R^b pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de heterocicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos;

R^c es -cicloalquilo C_{3-8} , fenilo opcionalmente sustituido con R^d , bencilo opcionalmente sustituido con R^d , o un anillo de heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con R^d ;

R^d es independientemente -H, halógeno, -OH, -alquilo C_{1-4} o -perhaloalquilo C_{1-4} , trifluoroalcoxi C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-4} , -O-fenilo o -O-bencilo;

R^e es -heterocicloalquilo C_{3-8} que opcionalmente contiene uno o más O, S o N;

R^2 y R^3 son ambos H, -CF₃ o alquilo C_{1-3} ;

cada Z es C; o cada Z es C o N, a condición de que exactamente dos Z sean simultáneamente N; y enantiómeros, diaestereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 y R^3 son cada uno -H.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que cada R^1 está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, -CF₃, -OCF₃, fenilo (opcionalmente sustituido o sin sustituir con hasta tres -CF₃, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y -OCF₃), fenoxi (opcionalmente sustituido o sin sustituir con hasta tres halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y -OCF₃), benciloxi-fenilo (opcionalmente sustituido o sin sustituir con hasta tres halo), benciloxi, benciloximetilo, fenilsulfanilo (opcionalmente sustituido o sin sustituir con hasta tres -alquilo C_{1-4} , halógeno, -CF₃, -OCF₃ y -alcoxi C_{1-4}), bencilsulfanilo (opcionalmente sustituido o sin sustituir con hasta tres halógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquil C_{3-8} -metilo, -CF₃ y -OCF₃), fenetilsulfanilo, bencenosulfonilo (opcionalmente sustituido o sin sustituir con hasta tres alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halógeno, -CF₃ y -OCF₃), fenilmetanosulfonilo (opcionalmente sustituido o sin sustituir con hasta tres alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halógeno, cicloalquil C_{3-8} -metilo, -CF₃ y -OCF₃), fenil-etanosulfonilo, bencenosulfonilo, ciano-bifenil-4-ilmetilsulfanilo, ciano-bifenil-4-ilmetanosulfonilo, fenilcarbamoilo, bencilcarbamoilo, bencilamino, fenilsulfamolio, fenilamino, benzoilamino y bencenosulfonilamino.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que dos grupos R^1 adyacentes se unen para formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más O, S o N.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido es aromático.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que cada R^1 está seleccionado independientemente de H, halógeno, -alquilo C_{1-4} , -CF₃, -cicloalquilo C_{3-8} , -OCF₃, -alquil C_{1-4} -sulfonilo, -alquil C_{1-4} -sulfinilo, -alquil C_{1-4} -sulfanilo, -NO₂, -NH₂, -NH-alquilo C_{1-4} , -NH-SO₂-cicloalquilo C_{3-8} , -NH-SO₂-alquilo C_{1-4} , -NH-C(O)-alquilo C_{1-4} , -CN, -CO₂H, -O-alquilo C_{1-4} , -NH-(CH₂)₂-morfolina, -NH(CO)CH₂-morfolina, -NHC(O)-CH₂-piperidina, -NHC(O)-CH₂-(N-metilpiperazina), -NH-alquil C_{1-4} -morfolina, -S-(CH₂)₂-morfolina, -C(O)-NH-morfolina, pirrolidina, piperidina y morfolina.

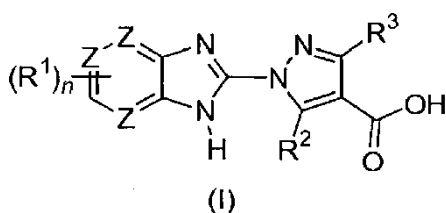
7. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

- ácido 1-((1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-cloro-6-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 5 ácido 1-((5,6-dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((4-cloro-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 10 ácido 1-((4,5-dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-trifluorometoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[5-[3-(3-cloro-benciloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[5-[3-(2-cloro-benciloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[5-[3-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 15 ácido 1-[5-(3-benciloxi-fenil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[5-(4-benciloxi-fenil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[5-(3-trifluorometil-fenil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
 20 ácido 1-((5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[5-(4-hidroxi-fenil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[5-(3-hidroxi-fenil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 25 ácido 1-((5-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-bromo-6,7-dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((4-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-cloro-7-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((7-bromo-5-trifluorometoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 30 ácido 1-((6-cloro-5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((4,5,6-trifluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((4-bromo-5,6-difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((4,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 35 ácido 1-((4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5,6-difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((4-bromo-6-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-metanosulfonil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-ciano-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 40 ácido 1-((6-cloro-5-nitro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-amino-6-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-piperidin-1-il-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-piperidin-1-il-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 45 ácido 1-((6-cloro-5-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 2-((4-carboxi-pirazol-1-il)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico;
 ácido 1-((5-bromo-7-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-bromo-7-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 50 ácido 1-((5-bromo-7-metil-1H-imidazo[4,5-f]quinolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[5-(3,4-dicloro-fenoxi)-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(4-cloro-fenoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[5-(4-cloro-fenoxi)-6-trifluorometoxi-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-fenoxi-6-trifluorometoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 55 ácido 1-[5-(4-fluoro-fenoxi)-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[5-(4-cloro-fenoxi)-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-fenoxi-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-fenoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-benciloxi-6-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 60 ácido 1-((6-cloro-5-m-tolilsulfanil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(4-cloro-fenilsulfanil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-fenilsulfanil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(3,4-dicloro-fenilsulfanil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(3-metoxi-fenilsulfanil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 65 ácido 1-[6-cloro-5-(4-metoxi-fenilsulfanil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-bencilsulfanil-6-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

- ácido 1-[5-(4-*tert*-butil-bencilsulfanil)-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(4-fluoro-bencilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(2-cloro-bencilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-fenetilsulfanil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 5 ácido 1-((6-metilsulfanil-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-propilsulfanil-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-isopropilsulfanil-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-fluoro-6-metilsulfanil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-cloro-6-metilsulfanil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 10 ácido 1-((5-cloro-6-etilsulfanil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-cloro-6-isopropilsulfanil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-cloro-6-propilsulfanil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-metilsulfanil-5-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-isopropilsulfanil-5-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 15 ácido 1-((6-propilsulfanil-5-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(tolueno-3-sulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-bencenosulfonil-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(4-cloro-bencenosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 20 ácido 1-[6-cloro-5-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(3-metoxi-bencenosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-fenilmetanosulfonil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(2,4,6-trimetil-fenilmetanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 25 ácido 1-[6-cloro-5-(4-metoxi-fenilmetanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(4-fluoro-fenilmetanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(2-cloro-fenilmetanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(2-fenil-etanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-cloro-6-etanosulfonil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 30 ácido 1-((5-cloro-6-etanosulfonil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-metanosulfonil-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-fluoro-6-metanosulfonil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-cloro-6-metanosulfonil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-metanosulfonil-5-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 35 ácido 1-[5-cloro-6-(propano-2-sulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-cloro-6-(propano-1-sulfonil)-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(propano-2-sulfonil)-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(propano-1-sulfonil)-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(propano-2-sulfonil)-5-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 40 ácido 1-[6-(propano-1-sulfonil)-5-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-bencenosulfonil-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-metanosulfonil-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-bromo-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((4-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 45 ácido 1-((4,5-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((4,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((1H-nafto[2,3-*d*]imidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((3H-nafto[1,2-*d*]imidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 50 ácido 1-((5-fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-piperidin-1-il-6-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-fluoro-6-piperidin-1-il-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-etoxi-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-fenilcarbamoil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 55 ácido 1-((5-bencilcarbamoil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[5-(morfolin-4-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-benciloximetil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((4-bromo-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((8H-imidazo[4',5':3,4]benzo[2,1-*d*]tiazol-7-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 60 ácido 1-((5,6-bis-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((4,5,6-tricloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((4-bromo-5,6-dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-fluoro-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-etilamino-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 65 ácido 1-((6-cloro-5-propilamino-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-bencilamino-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-((6-cloro-5-fenilamino-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-ciclopropanosulfonilamino-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-metanosulfonilamino-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 5 ácido 1-((6-cloro-5-etanosulfonilamino-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-bencenosulfonilamino-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-acetilamino-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-propionilamino-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-benzoilamino-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 10 ácido 1-[6-cloro-5-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(2-piperidin-1-il-acetilamino)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetilamino]-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(4-metoxi-fenoxi)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(4-cloro-2-fluoro-fenoxi)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 15 ácido 1-[6-cloro-5-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-etilsulfanil-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-etilsulfanil-6-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-etilsulfanil-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 20 ácido 1-((6-fluoro-5-propilsulfanil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-fluoro-5-isopropilsulfanil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-bencenosulfonil-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-etilsulfonil-6-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-etilsulfonil-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 25 ácido 1-((6-fluoro-5-propilsulfonil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-fluoro-5-isopropilsulfonil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-fenilsulfanil-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[5-(4-metoxi-fenilsulfanil)-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-bencenosulfonil-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 30 ácido 1-[5-(4-metoxi-bencenosulfonil)-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(4-cloro-bencilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(3-cloro-bencilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-ciclohexilmetilsulfanil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(2-morfolin-4-il-etilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 35 ácido 1-[6-cloro-5-(3,4-dicloro-bencilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(2,6-dicloro-bencilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(4-metil-bencilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(4-trifluorometil-bencilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[5-(2,4-bis-trifluorometil-bencilsulfanil)-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 40 ácido 1-[6-cloro-5-(2'-ciano-bifenil-4-ilmetilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(4-cloro-fenilmetanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-ciclohexilmetanosulfonil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(3,4-dicloro-fenilmetanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 45 ácido 1-[6-cloro-5-(2,6-dicloro-fenilmetanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-p-tolilmetanosulfonil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(4-trifluorometil-fenilmetanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[5-(2,4-bis-trifluorometil-fenilmetanosulfonil)-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 50 ácido 1-[6-cloro-5-(2'-ciano-bifenil-4-ilmetanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-(6,7-dicloro-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-9H-purin-8-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 55 ácido 1-((6-cloro-5-fenilsulfamoi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico y sales farmacéuticamente
 aceptables de los mismos.

8. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de compuesto que tiene actividad de inhibidor de PHD de fórmula (I):



en la que:

n es 2-4

cada R¹ está seleccionado independientemente de H, halógeno, -alquilo C₁₋₄, -cicloalquilo C₃₋₈, -perhaloalquilo C₁₋₄, trifluoroalcoxi C₁₋₄, -OH, -NO₂, -CN, CO₂H, -O-alquilo C₁₋₄, -S-alquilo C₁₋₄, -S(alquilo C₁₋₄)-R^c, -S(O)₂(alquilo C₁₋₄)-R^c, -S(O)-alquilo C₁₋₄, -SO₂-alquilo C₁₋₄, -S-R^c, -S(O)-R^c, -SO₂-R^c, -SO₂-NH-R^c, -O-R^c, -CH₂-O-R^c, -C(O)NH-R^c, -NR^aR^b, benciloxi opcionalmente sustituido con R^d, fenilo o heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con R^d, -cicloalquilo C₃₋₈ que opcionalmente contiene uno o más O, S o N en el que dicho -cicloalquilo C₃₋₈ está opcionalmente sustituido con R^d, benciloxi-fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres halógeno, cianobifenil-4-ilmetilsulfanilo, ciano-bifenil-4-ilmetanosulfonilo, -S-(CH₂)₂-morfolina y -C(O)-NH-morfolina, y dos grupos R¹ adyacentes pueden unirse para formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente contiene uno o más O, S o N;

R^a y R^b son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₄, -C(O)alquilo C₁₋₄, -C(O)-R^c, -C(O)CH₂-R^e, alquilo C₁₋₄-R^e, -SO₂-R^c, -SO₂-alquilo C₁₋₄, fenilo opcionalmente sustituido con R^d, bencilo opcionalmente sustituido con R^d o anillo de heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con R^d; o R^a y R^b pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de heterocicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos;

R^c es -cicloalquilo C₃₋₈, fenilo opcionalmente sustituido con R^d, bencilo opcionalmente sustituido con R^d, o un anillo de heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con R^a;

R^d es independientemente -H, halógeno, -OH, -alquilo C₁₋₄ o -perhaloalquilo C₁₋₄, trifluoroalcoxi C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -O-fenilo o -O-bencilo;

R^e es -heterocicloalquilo C₃₋₈ que opcionalmente contiene uno o más O, S o N;

R² y R³ son ambos H, -CF₃ o alquilo C₁₋₃;

cada Z es C; o cada Z es C o N, a condición de que exactamente dos Z sean simultáneamente N; y enantiómeros, diaestereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 8 que comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

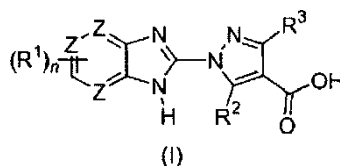
- ácido 1-((1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-((5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-((5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-((5-cloro-6-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-((5,6-dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-((5-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-((5-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-((4-cloro-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-((5,6-dimetoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-((4,5-dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-((5-trifluorometoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[5-[3-(3-cloro-benciloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[5-[3-(2-cloro-benciloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[5-[3-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[5-[3-benciloxi-fenil]-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[5-(4-benciloxi-fenil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[5-(3-trifluorometil-fenil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-((5-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-((5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-((5-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-((5,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[5-(4-hidroxi-fenil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-[5-(3-hidroxi-fenil)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-((5-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-((5-bromo-6,7-dimetil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-((4-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-((5-cloro-7-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-((7-bromo-5-trifluorometoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-((6-cloro-5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-((4,5,6-trifluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-((4-bromo-5,6-difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-((6-cloro-4-metil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-((4,6-dicloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-((4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-((5,6-difluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 1-((4-bromo-6-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;

- ácido 1-((6-metanosulfonil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-ciano-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-nitro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-amino-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 5 ácido 1-((5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-pirrolidin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-piperidin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-morfolin-4-il)-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 10 ácido 1-((6-cloro-5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 2-((4-carboxi-pirazol-1-il)-1H-benzimidazol-5-carboxílico;
 ácido 1-((5-bromo-7-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-bromo-7-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-bromo-7-metil-1H-imidazo[4,5-f]quinolin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 15 ácido 1-[5-(3,4-dicloro-fenoxi)-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[(6-cloro-5-(4-cloro-fenoxi)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[5-(4-cloro-fenoxi)-6-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-fenoxi-6-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[5-(4-fluoro-fenoxi)-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 20 ácido 1-[5-(4-cloro-fenoxi)-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-fenoxi-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-fenoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-benciloxi-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-m-tolilsulfanil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 25 ácido 1-[6-cloro-5-(4-cloro-fenilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-fenilsulfanil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(3,4-dicloro-fenilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(3-metoxi-fenilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(4-metoxi-fenilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 30 ácido 1-((5-bencilsulfanil-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[5-(4-*terc*-butil-bencilsulfanil)-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(4-fluoro-bencilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(2-cloro-bencilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-fenetilsulfanil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 35 ácido 1-((6-metilsulfanil-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-propilsulfanil-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-isopropilsulfanil-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-fluoro-6-metilsulfanil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-cloro-6-metilsulfanil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 40 ácido 1-((5-cloro-6-etilsulfanil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-cloro-6-isopropilsulfanil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-cloro-6-propilsulfanil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-metilsulfanil-5-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-isopropilsulfanil-5-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 45 ácido 1-((6-propilsulfanil-5-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(tolueno-3-sulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-bencenosulfonil-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(4-metoxi-bencenosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(4-cloro-bencenosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 50 ácido 1-[6-cloro-5-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-fenilmetanosulfonil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(2,4,6-trimetil-fenilmetanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(4-metoxi-fenilmetanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 55 ácido 1-[6-cloro-5-(4-fluoro-fenilmetanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(2-cloro-fenilmetanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(2-fenil-etanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-cloro-6-etanosulfonil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-cloro-6-etanosulfonil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 60 ácido 1-((6-metanosulfonil-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-fluoro-6-metanosulfonil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-cloro-6-metanosulfonil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-metanosulfonil-5-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[5-cloro-6-(propano-2-sulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 65 ácido 1-[5-cloro-6-(propano-1-sulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(propano-2-sulfonil)-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

- ácido 1-[6-(propano-1-sulfonyl)-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(propano-2-sulfonyl)-5-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-(propano-1-sulfonyl)-5-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-bencenosulfinil-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 5 ácido 1-((6-metanosulfinil-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-bromo-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((4-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((4,5-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((4,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 10 ácido 1-((6-cloro-5-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((1H-nafto[2,3-d]imidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-fluoro-4-metil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-piperidin-1-il-6-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 15 ácido 1-((5-fluoro-6-piperidin-1-il-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-etoxi-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-fenilcarbamoil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-bencilcarbamoil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[5-(morfolin-4-ilcarbamoil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 20 ácido 1-((5-benciloximetil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((4-bromo-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((8H-imidazo[4',5':3,4]benzo[2,1-d]tiazol-7-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5,6-bis-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((4,5,6-tricloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 25 ácido 1-((4-bromo-5,6-dicloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-fluoro-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-etilamino-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-propilamino-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-bencilamino-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 30 ácido 1-((6-cloro-5-fenilamino-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-ciclopropanosulfonylamino-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-metanosulfonylamino-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-etanosulfonylamino-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 35 ácido 1-((5-bencenosulfonylamino-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-acetilamino-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-propionilamino-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-benzilamino-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 40 ácido 1-[6-cloro-5-(2-piperidin-1-il-acetilamino)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetilamino]-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(4-metoxi-fenoxi)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(4-cloro-2-fluoro-fenoxi)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 45 ácido 1-[6-cloro-5-(3-cloro-4-fluoro-fenoxi)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-etilsulfinil-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-etilsulfinil-6-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-etilsulfinil-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-fluoro-5-propilsulfinil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 50 ácido 1-((6-fluoro-5-isopropilsulfinil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-etilsulfonyl-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-etilsulfonyl-6-trifluorometoxi-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-etilsulfonyl-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-fluoro-5-propilsulfonyl-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 55 ácido 1-((6-fluoro-5-isopropilsulfonyl-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-fenilsulfinil-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[5-(4-metoxi-fenilsulfinil)-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((5-bencenosulfonyl-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[5-(4-metoxi-bencenosulfonyl)-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 60 ácido 1-[6-cloro-5-(4-cloro-bencilsulfinil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(3-cloro-bencilsulfinil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-ciclohexilmetilsulfinil-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(2-morfolin-4-il-etilsulfinil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(3,4-dicloro-bencilsulfinil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 65 ácido 1-[6-cloro-5-(2,6-dicloro-bencilsulfinil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(4-metil-bencilsulfinil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;

ácido 1-[6-cloro-5-(4-trifluorometil-bencilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[5-(2,4-bis-trifluorometil-bencilsulfanil)-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(2'-ciano-bifenil-4-ilmetilsulfanil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(4-cloro-fenilmetanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(3-cloro-fenilmetanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-ciclohexilmetanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(3,4-dicloro-fenilmetanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(2,6-dicloro-fenilmetanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-p-tolilmetanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(4-trifluorometil-fenilmetanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[5-(2,4-bis-trifluorometil-fenilmetanosulfonil)-6-cloro-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-[6-cloro-5-(2'-ciano-bifenil-4-ilmetanosulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6,7-dicloro-1H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-9H-purin-8-il)-1H-pirazol-4-carboxílico;
 ácido 1-((6-cloro-5-fenilsulfamoil)-1H-benzimidazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico y sales farmacéuticamente
 aceptables de los mismos.

10. Un compuesto que tiene actividad de inhibidor de PHD de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el
 tratamiento de anemia, hipoxia, isquemia, enfermedad vascular periférica, infarto de miocardio, accidente
 cerebrovascular, diabetes, obesidad, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn,
 heridas, infección, quemaduras y fractura de hueso, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de administrar a
 un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto que tiene actividad de
 inhibidor de PHD de fórmula (I):



en la que:

n es 2-4

cada R^1 está seleccionado independientemente de H, halógeno, -alquilo C_{1-4} , -cicloalquilo C_{3-8} , -perhaloalquilo C_{1-4} ,
 trifluoroalcoxi C_{1-4} , -OH, -NO₂, -CN, CO₂H, -O-alquilo C_{1-4} , -S-alquilo C_{1-4} , -S(alquilo C_{1-4})-R^c, -S(O)₂(alquilo C_{1-4})-R^c, -
 S(O)-alquilo C_{1-4} , -SO₂-alquilo C_{1-4} , -S-R^c, -S(O)-R^c, -SO₂-R^c, -SO₂-NH-R^c, -O-R^c, -CH₂-O-R^c, -C(O)NH-R^c, -NR^aR^b,
 benciloxi opcionalmente sustituido con R^d, fenilo o heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con R^d, -
 cicloalquilo C_{3-8} que opcionalmente contiene uno o más O, S o N en el que dicho -cicloalquilo C_{3-8} está
 opcionalmente sustituido con R^d, benciloxi-fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres halógeno, cianobifenil-4-
 ilmetilsulfanilo, ciano-bifenil-4-ilmetanosulfonilo, -S-(CH₂)₂-morfolina y -C(O)-NH-morfolina, y dos grupos R¹
 adyacentes pueden unirse para formar un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente
 contiene uno o más O, S o N;

R^a y R^b son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-4} , -C(O)alquilo C_{1-4} , -C(O)-R^c, -C(O)CH₂-R^e, alquilo C_{1-4} -R^e, -
 SO₂-R^c, -SO₂-alquilo C_{1-4} , fenilo opcionalmente sustituido con R^d, bencilo opcionalmente sustituido con R^d o anillo de
 heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con R^d; o R^a y R^b pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno
 al que están unidos para formar un anillo de heterocicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido que
 opcionalmente contiene uno o más heteroátomos;

R^c es -cicloalquilo C_{3-8} , fenilo opcionalmente sustituido con R^d, bencilo opcionalmente sustituido con R^d, o un anillo
 de heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con R^d;

R^d es independientemente -H, halógeno, -OH, -alquilo C_{1-4} o -perhaloalquilo C_{1-4} , trifluoroalcoxi C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-4} , -
 O-fenilo o -O-bencilo;

R^e es -heterocicloalquilo C_{3-8} que opcionalmente contiene uno o más O, S o N;

R² y R³ son ambos H, -CF₃ o alquilo C_{1-3} ;

cada Z es C; o cada Z es C o N, a condición de que exactamente dos Z sean simultáneamente N; y
 enantiómeros, diaestereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

11. Un compuesto que tiene actividad de inhibidor de PHD de fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, para
 su uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno hipóxico.