



QF



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

08-125429

54. TÍTULO **"DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL LOS CUALES SON USADOS COMO ANTAGONISTAS PARA EL RECEPTOR CB1"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 401/06**

71. SOLICITANTE **ASTRAZENECA AB**

DOMICILIO **SÖDERTÄLJE, SUECIA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

25 NOV 2008

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-125429- -00000-0000

Fecha: 2008-11-25 16:24:56 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 99



FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.			
② SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA AB Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia. Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia. Lugar de Constitución: Suecia. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>	
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: BROWN, William; PAGE, Daniel; SRIVASTAVA, Sanjay; WALPOLE, Christopher; WEI, Zhong-yong y YANG, Hua. Dirección: AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 y 218 Berlioz, #103, Ile des Soeurs, Verdun, Québec H3E 1B8. Nacionalidad o Domicilio: Canadá.		
⑤ PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/SE2007/000562</u> Fecha: <u>11/06/07</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2007/145563 A1</u> Fecha: <u>21/12/07</u>			
⑥ Título (54) "DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL LOS CUALES SON USADOS COMO ANTAGONISTAS PARA EL RECEPTOR CB1"			
⑦ Clasificación Internacional (51) <u>C07D 401/06</u>			
⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US	(32) Fecha 13/06/06	(31) Número de Solicitud 60/804,599
⑨ Comprobante de Pago No. <u>08-87,917</u> Fecha: <u>7 de Noviembre de 2008</u>			

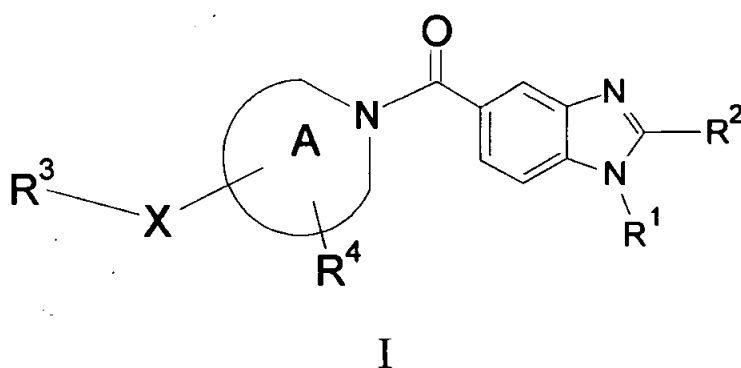
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Exam Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional y publicación.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

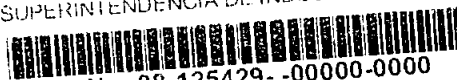
T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 87,917
FECHA : NOVIEMBRE 7 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-125429- -00000-0000

Fecha: 2008-11-25 16:24:56 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 99

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80211795	07/11/2008	13,309,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLORED**A y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLORED A RICAURTE -

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia
Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

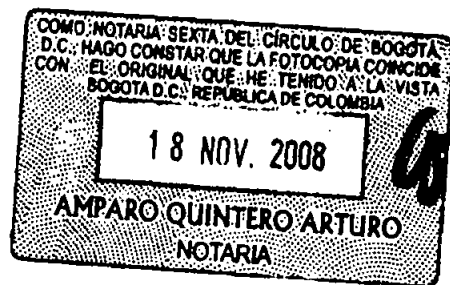
Certificación Notarial

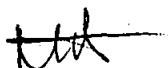
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

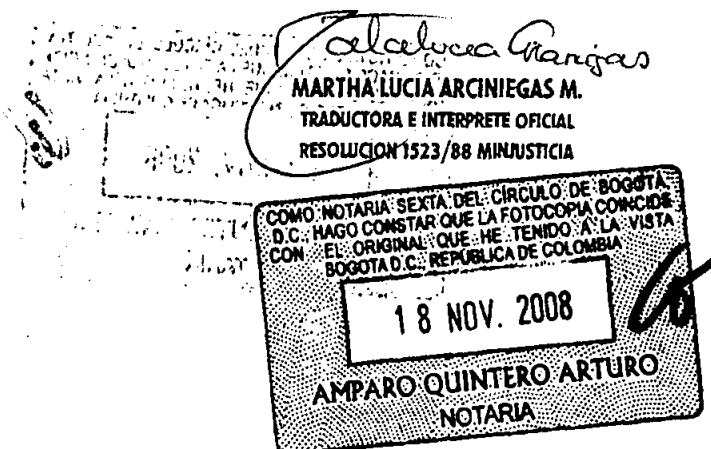
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



COLOMBIA
BOGOTÁ D.C.
18 NOV 2008
SECRETARÍA DE JUSTICIA
OFICINA DE REGISTRO Y
CONSERVACIÓN

250168
Marta Arriaga
CÓPIA FOTOCOPIADA DEL
DOCUMENTO DE SERENA
CANTINERAS INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

18 NOV. 2008

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

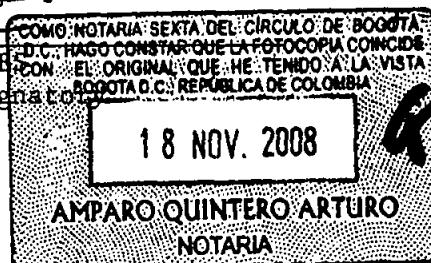
hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVE
Duly Authorised Signatory



46716

6

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, **AstraZeneca AB**,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

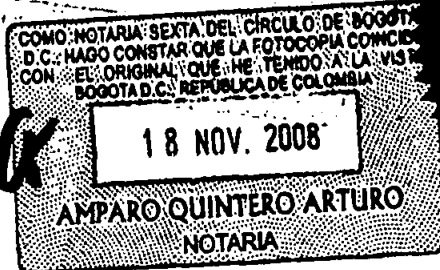
Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB**,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden
, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsiao
Notary Public
Wilkesbarre
Cheshire
England



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by John Haig Ekserdjian
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 02 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No G479981

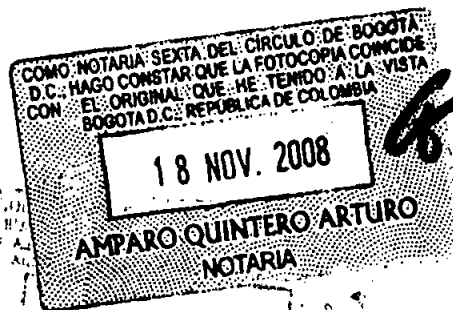
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: E. M. Fitzgerald



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



2CTRO FOLIO 9 "EXTA 10"

LLOREDA & CIA. S.A.

ABOGADOS

CALLE 72 No. 5 - 83 5o. PISO

APARTADO AEREO 12304

FAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704

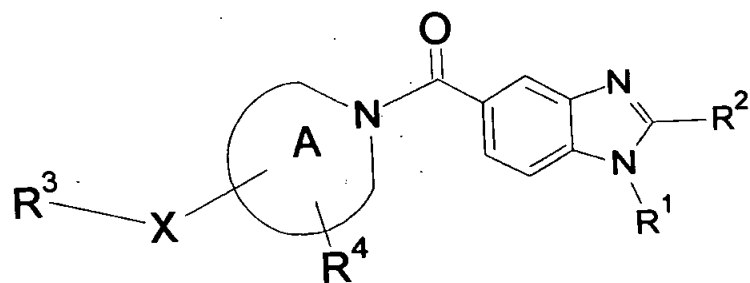
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

ASTRAZENECA AB

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/SE2007/000562

ARTE FINAL (1)



I



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 25-11-08

(51) Clasificación Internacional: C07D 401/06

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es): BROWN, William; PAGE, Daniel; SRIVASTAVA, Sanjay; WALPOLE, Christopher; WEI, Zhong-yong y YANG, Hua.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

60/804,599

13-06-06

US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 13-01-09

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **21-12-07**

Fecha de presentación de la solicitud: 11-06-07

N° publicación: **WO 2007/145563 A1**

No. de solicitud: **PCT/SE2007/000562**

(54) Título: **DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL LOS CUALES SON USADOS COMO ANTAGONISTAS PARA EL RECEPTOR CB1**

10

Nº de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 25-11-08

Clasificación Internacional: C07D 401/06

Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**

Inventor(es): BROWN, William; PAGE, Daniel; SRIVASTAVA, Sanjay; WALPOLE, Christopher; WEI, Zhong-yong y YANG, Hua.

Autorizado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		60/804,599		13-06-06		US

Fecha límite inicio fase nacional: 13-01-09

Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

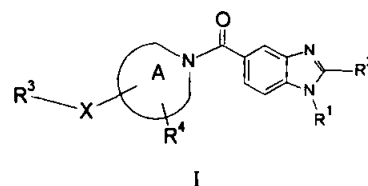
Fecha de presentación de la solicitud: 11-06-07

No. de solicitud: **PCT/SE2007/000562**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **21-12-07**

No. Publicación: **WO 2007/145563 A1**



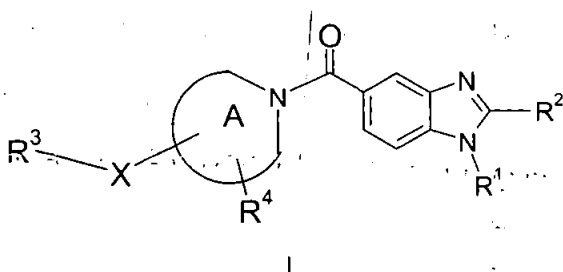
Título:

DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL LOS CUALES SON USADOS COMO ANTAGONISTAS PARA EL RECEPTOR CB1

Resumen:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un diastereómero, un enantiómero, o una mezcla de los mismos:



donde:

R¹ es seleccionado de C₁₋₁₀alquil, C₂₋₁₀alquenil, C₁₋₁₀alcoxi, C₆₋₁₀aril-C₁₋₆alquil, C₆₋₁₀aril-C(=O)-C₁₋₆alquil, C₃₋₁₀cicloalquil-C₁₋₆alquil, C₄₋₈cicloalquenil-C₁₋₆alquil, C₃₋₆heterociclil-C₁₋₆alquil, C₃₋₆heterociclil-C(=O)-C₁₋₆alquil, C₆₋₁₀aril, C₆₋₁₀aril-C(=O)-, C₃₋₁₀cicloalquil, C₄₋₈cicloalquenil, C₃₋₆heterociclil y C₃₋₆heterociclil-C(=O)-; donde dicho C₁₋₁₀alquil, C₂₋₁₀alquenil, C₁₋₁₀alcoxi, C₆₋₁₀aril-C₁₋₆alquil, C₆₋₁₀aril-C(=O)-C₁₋₆alquil, C₃₋₁₀cicloalquil-C₁₋₆alquil, C₄₋₈cicloalquenil-C₁₋₆alquil, C₃₋₆heterociclil-C₁₋₆alquil, C₃₋₆heterociclil-C(=O)-C₁₋₆alquil, C₆₋₁₀aril, C₆₋₁₀aril-C(=O)-, C₃₋₁₀cicloalquil, C₄₋₈cicloalquenil, C₃₋₆heterociclil o C₃₋₆heterociclil-C(=O)- es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, -(C=O)-NH₂, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metil, etil, hidroxil, -N(R⁶)-C(=O)R⁵, -S(=O)₂-NR⁵R⁶, -C(=O)-NR⁵R⁶, -NH-C(=O)-NR⁵R⁶ y -NR⁵R⁶;

R² es seleccionado del grupo que consiste de C₁₋₁₀alquil, C₂₋₁₀alquenil, C₂₋₁₀alquinil, C₃₋₈cicloalquil, C₃₋₈cicloalquil-C₁₋₆alquil, C₄₋₈cicloalquenil-C₁₋₆alquil, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₆alquil, C₄₋₈cicloalquenil y C₃₋₆heterocicloalquil, donde dicho C₁₋₁₀alquil, C₂₋₁₀alquenil, C₂₋₁₀alquinil, C₃₋₈cicloalquil, C₃₋₈cicloalquil-C₁₋₆alquil, C₄₋₈cicloalquenil-C₁₋₆alquil, C₃₋₆heterocicloalquil-C₁₋₆alquil, C₄₋₈cicloalquenil o C₃₋₆heterocicloalquil usado en definir R² es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, -(C=O)-NH₂, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metil, etil, hidroxil, y -NR⁵R⁶;

R³ es seleccionado de C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₃₋₆cicloalquil, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₄alquil, C₂₋₅heteroaril, C₂₋₅heteroaril-C₁₋₄alquil, C₂₋₅heterocicloalquil, C₂₋₅heterocicloalquil-C₁₋₄alquil, fenil y bencil, donde dicho C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₃₋₆cicloalquil, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₄alquil, C₂₋₅heteroaril, C₂₋₅heteroaril-C₁₋₄alquil, C₂₋₅heterocicloalquil, C₂₋₅heterocicloalquil-C₁₋₄alquil, fenil o bencil es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de C₁₋₆alquil, carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, hidroxil, y -NR⁵R⁶; y

R⁴ es seleccionado de C₁₋₆alquil, carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, hidroxil, y -NR⁵R⁶;



es un heterociclo de 4, 5 ó 6 miembros el cual opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de O, S y N en su anillo además del nitrógeno mostrado;

X es seleccionado de -O-C(=O)-, -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-, -NHR⁷-C(=O)-, -C(=O)-NHCH₂-, -NH-C(=O)CH₂-, -NH-C(=O)-NH-, -O-C(=O)-NH-, -NH-(CH₂)_m-, -O-(CH₂)_m-, -C(=O)-O-, y -NH-C(=O)-O-;

donde R⁵ y R⁶ son independientemente seleccionados de -H, C₁₋₆alquil opcionalmente sustituidos con -OH, metoxi, etoxi o halógeno, C₃₋₆cicloalquil-C₀₋₆alquil opcionalmente sustituidos con -OH, metoxi, etoxi o halógeno, C₂₋₆alquenil opcionalmente sustituidos con -OH, metoxi, etoxi o halógeno, y un divalente C₁₋₆alquileno opcionalmente sustituidos con -OH, metoxi, etoxi o halógeno que junto con otro divalente R⁵ o R⁶ forman una porción de un anillo;

R⁷ es C₁₋₆alquil, y

m es 0, 1, 2 ó 3.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000562

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM. ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004108688 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED), 16 December 2004 (16.12.2004), examples 7 and 18 --	1-26
A	WO 0250062 A2 (NEUROGEN CORPORATION ET AL), 27 June 2002 (27.06.2002), compounds 277, 279, 280, 281 --	1-26
A	WO 02085866 A1 (ASTRAZENECA AB), 31 October 2002 (31.10.2002), claim 1(k), 6 --	1-26
A	WO 2006033630 A1 (ASTRAZENECA AB), 30 March 2006 (30.03.2006), claims 1, 9, 10 -- -----	1-26

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 Sept 2007

Date of mailing of the international search report

02-10-2007

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Eva Johansson/EÖ

Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000562

International patent classification (IPC)

C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 23/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
C07D 235/08 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is GWENJPIHWS.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000562

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(e) for the following reasons:

- 1.
- ☒
- Claims Nos.: 24, 25

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 24 and 25 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic

.../...

- 2.
- ☐
- Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3.
- ☐
- Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000562

Bcx II.1

methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

01/09/2007

International application No.
PCT/SE2007/000562

WO	2004108688	A1	16/12/2004	AU	2003280944	A	00/00/0000
				AU	2004245296	A	16/12/2004
				BR	PI0411226	A	18/07/2006
				CA	2528924	A	16/12/2004
				CN	1805940	A	19/07/2006
				EP	1636193	A	22/03/2006
				IS	8220	A	04/01/2006
				JP	2006527247	T	30/11/2006
				KR	20060017863	A	27/02/2006
				MX	PA05013050	A	02/03/2006
				NO	20060146	A	07/03/2006
				RU	2005138371	A	27/07/2006
				SE	0301699	D	00/00/0000
				US	20070060583	A	15/03/2007

WO	0250062	A2	27/06/2002	AP	1503	A	28/02/2005
				AP	200302818	D	00/00/0000
				AT	304008	T	15/09/2005
				AU	3276802	A	01/07/2002
				BG	107899	A	31/08/2004
				BR	0116385	A	13/12/2005
				CA	2431592	A	27/06/2002
				CN	1553909	A	08/12/2004
				CZ	20031676	A	17/03/2004
				DE	60113302	D,T	29/06/2006
				EE	200300304	A	15/12/2003
				EP	1368342	A,B	10/12/2003
				ES	2256325	T	16/07/2006
				HR	20030483	A	30/04/2005
				HU	0303849	A	01/03/2004
				IL	156294	D	00/00/0000
				IS	6855	A	20/06/2003
				JP	2004536782	T	09/12/2004
				MA	26974	A	20/12/2004
				MX	PA03005493	A	20/04/2004
				NO	20032834	A	08/08/2003
				NZ	526330	A	29/09/2006
				OA	12539	A	05/06/2006
				PL	366243	A	24/01/2005
				SK	7672003	A	07/07/2004
				UA	75902	C	15/09/2003
				US	6916819	B	12/07/2005
				US	20030069257	A	10/04/2003
				US	20060025425	A	02/02/2006
				YU	51703	A	25/05/2006
				ZA	200304544	A	07/04/2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

01/09/2007

International application No.

PCT/SE2007/000562

WO	02085866	A1	31/10/2002	AU	7477201	A	14/01/2002
				BG	108271	A	30/12/2004
				BR	0208907	A	20/04/2004
				CA	2414995	A	10/01/2002
				CA	2444381	A	31/10/2002
				CN	1250531	C	12/04/2006
				CN	1503787	A	09/06/2004
				CZ	20032833	A	12/05/2004
				DE	60122167	D	00/00/0000
				EE	200300524	A	16/02/2004
				EP	1307481	A,B	07/05/2003
				EP	1390350	A	25/02/2004
				HU	0303825	A	01/03/2004
				IL	158142	D	00/00/0000
				IS	6971	A	29/09/2003
				JP	2004502416	T	29/01/2004
				JP	2004528334	T	16/09/2004
				MX	PA03009558	A	12/02/2004
				NO	20034665	A	10/12/2003
				NZ	528403	A	27/05/2005
				NZ	538692	A	29/09/2006
				PL	366517	A	07/02/2005
				RU	2003129638	A	10/04/2005
				SE	0101387	D	00/00/0000
				SK	13032003	A	03/01/2005
				UA	76743	C	15/12/2003
				US	7030139	B	18/04/2006
				US	20040116465	A	17/06/2004
				US	20060135554	A	22/06/2006
				ZA	200307752	A	03/01/2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

01/09/2007

International application No.

PCT/SE2007/000562

WO	2006033630	A1	30/03/2006	AR	053096 A	25/04/2007
				AU	2004276062 A	07/04/2005
				AU	2005287426 A	30/03/2006
				AU	2005287427 A	30/03/2006
				AU	2005287429 A	30/03/2006
				BR	PI0414780 A	21/11/2006
				CA	2539738 A	07/04/2005
				CA	2581232 A	30/03/2006
				CA	2582507 A	30/03/2006
				CA	2582512 A	30/03/2006
				EP	1670769 A	21/06/2006
				EP	1797070 A	20/06/2007
				EP	1797077 A	20/06/2007
				EP	1797078 A	20/06/2007
				IS	8422 A	21/04/2006
				JP	2007506721 T	22/03/2007
				KR	20070054215 A	28/05/2007
				MX	PA06003197 A	23/06/2006
				NO	20061839 A	26/06/2006
				NO	20072091 A	01/06/2007
				US	20060264490 A	23/11/2006
				WO	2006033631 A	30/03/2006
				WO	2006033633 A	30/03/2006
				AR	050955 A	06/12/2006
				KR	20070054217 A	28/05/2007

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
21 December 2007 (21.12.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/145563 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/06 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
 A61K 31/4184 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
 A61K 31/454 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
 A61P 1/00 (2006.01) C07D 235/08 (2006.01)
 A61P 23/00 (2006.01) C07D 403/06 (2006.01)
 A61P 25/16 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
 A61P 25/22 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)

R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent,
 Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). YANG, Hua [CA/CA];
 218 Berlioz, #103, Ile des Socurs, Verdun, Québec H3L
 1B8 (CA).

(74) Agent: ASTRAZENECA AB; Global Intellectual Prop-
 erty, S-151 85 Södertälje (SE).

(21) International Application Number:

PCT/SE2007/000562

(22) International Filing Date: 11 June 2007 (11.06.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/804,599 13 June 2006 (13.06.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
 TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BROWN, William
 [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Freder-
 ick-Banting, St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9
 (CA). PAGE, Daniel [CA/CA]; AstraZeneca R & D
 Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal,
 Québec H4S 1Z9 (CA). SRIVASTAVA, Sanjay [CA/CA];
 AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St.
 Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). WALPOLE,
 Christopher [GB/CA]; AstraZeneca R & D Montreal,
 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Montreal, Québec
 H4S 1Z9 (CA). WEI, Zhong-yong [CA/CA]; AstraZeneca

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
 kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
 AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
 CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
 ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
 IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
 LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
 MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
 RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM,
 TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
 kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
 GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
 ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
 European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
 FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
 PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
 GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

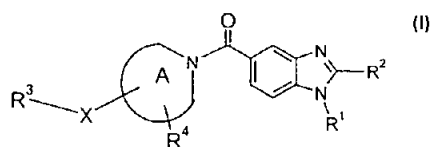
(48) Date of publication of this corrected version:

13 November 2008

(15) Information about Correction:

see Notice of 13 November 2008

(54) Title: BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES WHICH ARE TO BE USED AS ANTAGONIST FOR THE CB1-RECEPTOR



(57) Abstract: Compounds of formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof: wherein X, A, R¹, R², R³ and R⁴ are as defined in the specification as well as salts and pharmaceutical compositions including the compounds are prepared. They are useful in therapy, in particular in the management of pain.

WO 2007/145563 A1

**DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL LOS CUALES SON USADOS COMO
ANTAGONISTAS PARA EL RECEPTOR CBI**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

Se preparan compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos: en donde X, A, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definieron en la descripción así como sales y composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos. Son útiles en terapia, en particular en el manejo del dolor.

10

DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL LOS CUALES SON USADOS COMO ANTAGONISTAS PARA EL RECEPTOR CB1

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 1. Campo de la invención

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

2. Discusión de la Tecnología Relevante

El manejo del dolor ha sido un importante campo de estudio durante muchos años. Ha sido bien conocido que los ligandos del receptor cannabinoide (por ejemplo, receptor CB₁, receptor CB₂) incluyendo agonistas, antagonistas y agonistas inversos produce alivio del dolor en una variedad de modelos animales mediante la interacción con los receptores CB₁ y/o CB₂. Generalmente, los receptores CB₁ son localizados predominantemente en el sistema nervioso central, mientras que los receptores CB₂ son localizados primariamente en la periferia y son primariamente restringidos a las células y tejidos derivados del sistema inmune.

Aunque los agonistas del receptor CB₁, como Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) y anadamida, son útiles en modelos antinocicepción en animales, estos tienden a ejercer efectos secundarios sobre el CNS indeseados, por ejemplo, efectos secundarios psicoactivos, el abuso potencial, tolerancia y dependencia a los fármacos, etc. Se conoce que estos efectos secundarios indeseados son mediados por los receptores CB₁ localizados en el CNS. Existen líneas de evidencia, sin embargo, que sugieren que los agonistas CB₁ que actúan en los sitios periféricos o con exposición del CNS limitada pueden manejar el dolor en humanos o animales con un perfil in vivo general mejorado.

Por lo tanto, existe una necesidad de nuevos ligandos del receptor CB₁ como agonistas que pueden ser útiles en manejar el dolor o tratar otros síntomas o enfermedades relacionadas con efectos secundarios al CNS indeseables reducidos o mínimos.

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES

La presente invención proporciona ligandos del receptor CB_1 que pueden ser útiles en el tratamiento del dolor y/u otros síntomas o enfermedades relacionadas.

5 A menos que otra cosa sea especificada dentro de esta especificación, la nomenclatura usada en esta especificación generalmente sigue los ejemplos y reglas establecidas en *Nomenclature of Organic Chemistry, Secciones A, B, C, D, E, F, y H*, Pergamon Press, Oxford, 1979, la cual es incorporada como referencia aquí por sus nombres de estructura química ejemplar y las reglas para nombrar las estructuras
10 químicas.

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

El término "hidrocarburo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a cualquier estructura que comprende solamente átomos de carbono e hidrógeno hasta 14
15 átomos de carbono.

El término "radical hidrocarburo" o "hidrocarbilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a cualquier estructura como resultado de eliminar uno o más hidrógenos del hidrocarburo.

El término "alquil" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical
20 hidrocarburo de cadena lineal o ramificada monovalente saturado que comprende de 1 a alrededor de 12 átomos de carbono. Ejemplos ilustrativos de alquilo incluyen, pero no son limitados a, grupos C_{1-6} alquil, como metil, etil, propil, isopropil, 2-metil-1-propil, 2-metil-2-propil, 2-metil-1-butil, 3-metil-1-butil, 2-metil-3-butil, 2,2-dimetil-1-propil, 2-metil-1-pentil, 3-metil-1-pentil, 4-metil-1-pentil, 2-metil-2-pentil, 3-
25 metil-2-pentil, 4-metil-2-pentil, 2,2-dimetil-1-butil, 3,3-dimetil-1-butil, 2-etil-1-butil, butil, isobutil, t-butil, pentil, isopentil, neopentil, y hexil, y grupos alquil más largos, como heptil, y octil. Un alquil puede ser no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados.

El término "alquileo" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a radicales
30 hidrocarburos de cadena lineal o ramificada divalentes que comprenden de 1 a alrededor de 12 átomos de carbono, los cuales sirven para enlazar dos estructuras juntas.

El término “alquenil” usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada monovalente que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que comprende al menos de 2 hasta alrededor de 12 átomos de carbono. El doble enlace de un alquenil puede ser no conjugado o conjugado con otro grupo no saturado. Grupos alquenil adecuados incluyen, pero no son limitados a, grupos C₂₋₆alquenil, como vinil, alil, butenil, pentenil, hexenil, butadienil, pentadienil, hexadienil, 2-etilhexenil, 2-propil-2-butenil, 4-(2-metil-3-butenil)-pentenil. Un alquenilo puede ser no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados.

El término “alquinil” usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada monovalente que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que comprende al menos de 2 hasta alrededor de 12 átomos de carbono. El triple enlace de un grupo alquinil puede ser no conjugado o conjugado con otro grupo no saturado. Grupos alquinil adecuados incluyen, pero no son limitados a, grupos C₂₋₆alquinil, como etinil, propinil, butinil, pentinil, hexinil, metilpropinil, 4-metil-1-butinil, 4-propil-2-pentinil, y 4-butil-2-hexinil. Un alquinil puede ser no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados.

El término “cicloalquil,” usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo que contiene un anillo monovalente saturado que comprende al menos de 3 hasta alrededor de 12 átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilos incluyen, pero no son limitados a, grupos C₃₋₇cicloalquil, como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, y cicloheptil, y terpenos cíclicos y bicíclicos saturados. Un cicloalquil puede ser no sustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes adecuados. Preferiblemente, el cicloalquil es un anillo monocíclico o anillo bicíclico.

El término “cicloalquenil” usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo que contiene un anillo monovalente que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que comprende al menos de 3 hasta alrededor de 12 átomos de carbono.

El término “cicloalquinil” usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo que contiene un anillo monovalente que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que comprende al menos de 7 hasta alrededor de 12 átomos de carbono.

El término “aril” usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente que tiene uno o más anillos de carbono poliinsaturados que

· tienen carácter aromático, (*por ejemplo*, $4n + 2$ electrones deslocalizados) y que comprende de 5 hasta alrededor de 14 átomos de carbono.

El término “arileno” usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical hidrocarburo divalente que tiene uno o más anillos de carbono poliinsaturados que tiene
5 carácter aromático, (*por ejemplo*, $4n + 2$ electrones deslocalizados) y que comprende de 5 hasta alrededor de 14 átomos de carbono, los cuales sirven para enlazar dos estructuras juntas.

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

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

El término “grupo heterocíclico,” “fracción heterocíclica,” “heterocíclico,” o
25 “heterociclo” usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical derivado de un heterociclo eliminando uno o más hidrógenos de ahí.

El término “heterocicli” usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical monovalente derivado de un heterociclo eliminando uno o más hidrógenos de ahí.

30 El término “heterociclileno” usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical divalente derivado de un heterociclo eliminando dos hidrógenos de ahí, el cual sirve para enlazar dos estructuras juntas.

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

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

- 5 Un heteroaril con anillo de cinco miembros es un heteroaril con un anillo que tiene cinco átomos en el anillo donde 1, 2 ó 3 átomos del anillo son independientemente seleccionados de N, O y S.

Heteroarilos con anillo de cinco miembros ejemplares son tienil, furil, pirrolil, imidazolil, tiazolil, oxazolil, pirazolil, isotiazolil, isoxazolil, 1,2,3-triazolil, tetrazolil, 10 1,2,3-tiadiazolil, 1,2,3-oxadiazolil, 1,2,4-triazolil, 1,2,4-tiadiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-triazolil, 1,3,4-tiadiazolil, y 1,3,4-oxadiazolil.

Un heteroaril con anillo de seis miembros es un heteroaril con un anillo que tiene seis átomos en el anillo donde 1, 2 ó 3 átomos del anillo son independientemente seleccionados de N, O y S.

- 15 Heteroarilos con anillo de seis miembros ejemplares son piridil, pirazinil, pirimidinil, triazinil y piridazinil.

El término "heteroaril" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclil que tiene carácter aromático.

- El término "heterocicloalquil" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a 20 un anillo monocíclico o policíclico que comprende átomos de carbono e hidrógeno y al menos un heteroátomo, preferiblemente, 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y que no tiene insaturación. Ejemplos de grupos heterocicloalquil incluyen pirrolidinil, pirrolidino, piperidinil, piperidino, piperazinil, piperazino, morfolinil, morfolino, tiomorfolinil, tiomorfolino, y piranil. Un grupo heterocicloalquil 25 puede ser no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados.

Preferiblemente, el grupo heterocicloalquil es un anillo monocíclico o bicíclico, más preferiblemente, un anillo monocíclico, donde el anillo comprende de 3 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos, referidos aquí como C₃₋₆heterocicloalquil.

- El heterociclo incluye, por ejemplo, heterociclos monocíclicos como: aziridina, 30 oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, dioxolano, sulfolano 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano tetrahidrofurano, tiofano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidro-piridina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, tiopirano, 2,3-dihidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dihidropiridina,

1,4-dioxano, 1,3-dioxano, dioxano, homopiperidina, 2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-azepina homopiperazina, 1,3-dioxepano, 4,7-dihidro-1,3-dioxepin, y óxido de hexametileno.

En adición, el heterociclo incluye heterociclos aromáticos, por ejemplo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tiofeno, furano, furazano, pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-triazol, tetrazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-triazol, 1,3,4-tiadiazol, y 1,3,4-oxadiazol.

Adicionalmente, heterociclo abarca los heterociclos policíclicos, por ejemplo, indol, indolina, isoindolina, quinolina, tetrahidroquinolina, isoquinolina, tetrahidroisoquinolina, 1,4-benzodioxan, cumarina, dihidrocumarina, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, isobenzofurano, cromo, croman, isocroman, xanteno, fenoxatiin, tiantreno, indolizina, isoindol, indazol, purina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, fenantridina, perimidina, fenantrolina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, 1,2-bencisoxazol, benzotiofeno, benzoxazol, benztiazol, bencimidazol, benztriazol, tioxantina, carbazol, carbolina, acridina, pirolizidina, y quinolizidina.

En adición a los heterociclos policíclicos descritos anteriormente, heterociclo incluye heterociclos policíclicos donde la fusión del anillo entre dos o más anillos incluyen más de un enlace común a ambos anillos y más de dos átomos comunes a ambos anillos. Ejemplos de tales heterociclos puenteados incluyen quinuclidina, diazabicyclo[2.2.1]heptano y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano.

Heterociclil incluye, por ejemplo, heterociclicos monocíclicos, como: aziridinil, oxiranil, tiiranil, azetidil, oxetanil, tietanil, pirrolidinil, pirrolinil, imidazolidinil, pirazolidinil, pirazolinil, dioxolanil, sulfolanil, 2,3-dihidrofuranil, 2,5-dihidrofuranil, tetrahidrofuranil, tiofanil, piperidinil, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, piranil, tiopiranil, 2,3-dihidropiranil, tetrahidropiranil, 1,4-dihidropiridinil, 1,4-dioxanil, 1,3-dioxanil, dioxanil, homopiperidinil, 2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-azepinil, homopiperazinil, 1,3-dioxepanil, 4,7-dihidro-1,3-dioxepinil, y hexametileno oxidil.

En adición, heterociclil incluye heterociclicos aromáticos o heteroaril, por ejemplo, piridinil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, tienil, furil, furazanil, pirrolil, imidazolil, tiazolil, oxazolil, pirazolil, isotiazolil, isoxazolil, 1,2,3-triazolil, tetrazolil,

1,2,3-tiadiazolil, 1,2,3-oxadiazolil, 1,2,4-triazolil, 1,2,4-tiadiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-triazolil, 1,3,4-tiadiazolil, y 1,3,4 oxadiazolil.

Adicionalmente, heterociclil abarca heterociclilos policíclicos (incluyendo ambos aromático o no aromático), por ejemplo, indolil, indolinil, isoindolinil, quinolinil, tetrahydroquinolinil, isoquinolinil, tetrahydroisoquinolinil, 1,4-benzodioxanil, cumarinil, dihydrocumarinil, benzofuranil, 2,3-dihydrobenzofuranil, isobenzofuranil, cromenil, cromanil, isocromanil, xantenil, fenoxatiinil, tiantrenil, indolizinil, isoindolil, indazolil, purinil, ftalazinil, naftiridinil, quinoxalinil, quinazolinil, cinnolinil, pteridinil, fenantridinil, perimidinil, fenantrolinil, fenazinil, fenotiazinil, fenoxazinil, 1,2-bencisoxazolil, benzotiofenil, benzoxazolil, benzotiazolil, bencimidazolil, benzotriazolil, tioxantinil, carbazolil, carbolinil, acridinil, pirolizidinil, y quinolizidinil.

En adición a los heterociclilos policíclicos descritos anteriormente, heterociclil incluye heterociclilos policíclicos donde la fusión del anillo entre dos o más anillos incluye más de un enlace común a ambos anillos y más de dos átomos comunes a ambos anillos. Ejemplos de tales heterociclos puenteados incluyen quinuclidinil, diazabicyclo[2.2.1]heptil; y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptil.

El término "alcoxi" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de la fórmula general $-O-R$, donde R es seleccionado de un radical hidrocarburo. Alcoxi ejemplar incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, isobutoxi, ciclopropilmetoxi, aliloxi, y propargiloxi.

El término "amina" o "amino" se refiere a $-NH_2$.

Halógeno incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

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

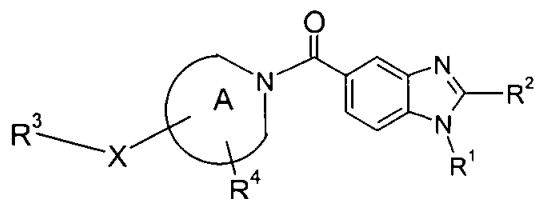
"TA", "t.a." o "ta" significa temperatura ambiente.

"DMF" se refiere a dimetil formamida.

"DIPEA" se refiere a N,N-diisopropiletilamina.

"HATU" se refiere a 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato.

Un aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un diastereómero, un enantiómero, o una mezcla de los mismos:



donde:

- R^1 es seleccionado de C_{1-10} alquil, C_{2-10} alquenil, C_{1-10} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil, C_{6-10} aril- $C(=O)$ - C_{1-6} alquil, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil, C_{4-8} cicloalquenil- C_{1-6} alquil, C_{3-6} heterociclil- C_{1-6} alquil, C_{3-6} heterociclil- $C(=O)$ - C_{1-6} alquil, C_{6-10} aril, C_{6-10} aril- $C(=O)$ -, C_{3-10} cicloalquil, C_{4-8} cicloalquenil, C_{3-6} heterociclil y C_{3-6} heterociclil- $C(=O)$ -; donde dicho C_{1-10} alquil, C_{2-10} alquenil, C_{1-10} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil, C_{6-10} aril- $C(=O)$ - C_{1-6} alquil, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil, C_{4-8} cicloalquenil- C_{1-6} alquil, C_{3-6} heterociclil- C_{1-6} alquil, C_{3-6} heterociclil- $C(=O)$ - C_{1-6} alquil, C_{6-10} aril, C_{6-10} aril- $C(=O)$ -, C_{3-10} cicloalquil, C_{4-8} cicloalquenil, C_{3-6} heterociclil o C_{3-6} heterociclil- $C(=O)$ - es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, $-(C=O)-NH_2$, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metil, etil, hidroxil, $-N(R^6)-C(=O)R^5$, $-S(=O)_2-NR^5R^6$, $-C(=O)-NR^5R^6$, $-NH-C(=O)-NR^5R^6$ y $-NR^5R^6$;

- R^2 es seleccionado del grupo que consiste de C_{1-10} alquil, C_{2-10} alquenil, C_{2-10} alquinil, C_{3-8} cicloalquil, C_{3-8} cicloalquil- C_{1-6} alquil, C_{4-8} cicloalquenil- C_{1-6} alquil, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-6} alquil, C_{4-8} cicloalquenil y C_{3-6} heterocicloalquil, donde dicho C_{1-10} alquil, C_{2-10} alquenil, C_{2-10} alquinil, C_{3-8} cicloalquil, C_{3-8} cicloalquil- C_{1-6} alquil, C_{4-8} cicloalquenil- C_{1-6} alquil, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-6} alquil, C_{4-8} cicloalquenil o C_{3-6} heterocicloalquil usado en definir R^2 es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, $-(C=O)-NH_2$, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metil, etil, hidroxil, y $-NR^5R^6$;

- R^3 es seleccionado de C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-4} alquil, C_{2-5} heteroaril, C_{2-5} heteroaril- C_{1-4} alquil, C_{2-5} heterocicloalquil, C_{2-5} heterocicloalquil- C_{1-4} alquil, fenil y bencil, donde dicho C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-4} alquil, C_{2-5} heteroaril, C_{2-5} heteroaril- C_{1-4} alquil, C_{2-5} heterocicloalquil, C_{2-5} heterocicloalquil- C_{1-4} alquil, fenil o bencil es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de C_{1-6} alquil, carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, hidroxil, y $-NR^5R^6$; y

R^4 es seleccionado de C_{1-6} alquil, carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, hidroxilo, y $-NR^5R^6$;



es un heterociclo de 4, 5 ó 6 miembros el cual opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de O, S y N en su anillo además del nitrógeno mostrado;

X es seleccionado de $-O-C(=O)-$, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-NHR^7-$, $C(=O)-$, $-C(=O)-NHCH_2-$, $-NH-C(=O)CH_2-$, $-NH-C(=O)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$, $-NH-(CH_2)_m-$, $-O-(CH_2)_m-$, $-C(=O)-O-$, y $-NH-C(=O)-O-$;

donde R^5 y R^6 son independientemente seleccionados de $-H$, C_{1-6} alquil opcionalmente sustituidos con $-OH$, metoxi, etoxi o halógeno, C_{3-6} cicloalquil- C_0- $_m$ alquil opcionalmente sustituido con $-OH$, metoxi, etoxi o halógeno, C_{2-6} alquenil opcionalmente sustituido con $-OH$, metoxi, etoxi o halógeno, y un C_{1-6} alquileo divalente opcionalmente sustituido con $-OH$, metoxi, etoxi o halógeno que junto con otro R^5 o R^6 divalente forman una porción de un anillo;

R^7 es C_{1-6} alquil, y m es 0, 1, 2 ó 3.

En una realización particular, R^1 es seleccionado de C_{3-7} cicloalquil- C_{1-2} alquil y C_{2-6} heterocicloalquil- C_{1-2} alquil, donde dicho C_{3-7} cicloalquil o C_{2-6} heterocicloalquil es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de carboxi, $-C(=O)-NH_2$, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metil, etil, hidroxilo, y amino.

En otra realización particular, R^1 es seleccionado de ciclohexilmetil y tetrahidropiranilmetil donde dicho ciclohexilmetil o tetrahidropiranilmetil es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de carboxi, $-C(=O)-NH_2$, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metil, etil, hidroxilo, y amino.

En una realización adicional, R^1 es seleccionado de ciclohexilmetil y tetrahidropiranilmetil donde dicho ciclohexilmetil o tetrahidropiranilmetil es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de metil, hidroxilo, cloro, fluoro y bromo.

En aún una realización adicional, R^1 es seleccionado de ciclohexilmetil y tetrahidropiran-4-ilmetil donde dicho ciclohexilmetil o tetrahidropiran-4-ilmetil es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de cloro y fluoro.

En aún una realización adicional, R^1 es seleccionado de ciclohexilmetil, (4,4-difluorociclohexil)metil, (4-fluorociclohexil)metil y tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil.

En otra realización particular, R^2 es seleccionado de C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{3-6} cicloalquil, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-2} alquil, donde dicho C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{3-6} cicloalquil, o C_{3-6} cicloalquil- C_{1-2} alquil está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, metoxi, etoxi, metil, etil, e hidroxil.

En una realización adicional, R^2 es seleccionado de propil, isopropil, n-butil, isobutil, t-butil, 1-pentil, 2-pentil, 3-pentil, 1,1-dimetil-1-propil, 3-metil-1-butil, 1,1-difluoroetil y 2,2-dimetil-1-propil, donde dicho propil, isopropil, n-butil, isobutil, t-butil, 1-pentil, 2-pentil, 3-pentil, 1,1-dimetil-1-propil, 3-metil-1-butil, o 2,2-dimetil-1-propil es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, metoxi y etoxi.

En aún una realización adicional, R^2 es seleccionado de propil, isopropil, n-butil, isobutil, t-butil, 1-pentil, 2-pentil, 3-pentil, 1,1-dimetil-1-propil, 3-metil-1-butil, 1,1-difluoroetil y 2,2-dimetil-1-propil.

En aún una realización adicional, R^2 es seleccionado de t-butil, 1,1-difluoroetil y 1,1-dimetil-1-propil.

En una realización particular, R^3 es seleccionado de hidrógeno, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alquil halogenado, hidroxil- C_{1-4} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-2} alquil, metoxil- C_{1-4} alquil, etoxil- C_{1-4} alquil, y C_{2-4} alquenil.

Particularmente, R^4 es seleccionado de hidrógeno, hidroxil, halógeno, isocianato, metoxil, etoxil, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alquil halogenado, fenil, bencil, amino, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-2} alquil, y C_{1-4} alcoximetil.

Particularmente,  es seleccionado de piperidinil, isoxazolidinil, azetidil, morfolinil, pirazolil, pirrolil y pirrolidinil.

En una realización particular, R^4 es hidrógeno.

En una realización particular, X es seleccionado de $-O-C(=O)-$, $-C(=O)-NH-$, $-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-NHCH_2-$, $-NH-C(=O)CH_2-$, $-NH-C(=O)-NH-$, $-O-C(=O)-NH-$, $-NH-$, $-O-$, $-C(=O)-O-$, y $-NH-C(=O)-O-$.

En otra realización particular, $-X-R^3$ es seleccionado de ciclobutanilcarbonilamino, hidrocarbonil, 2-hidroxietilaminocarbonil,

isopropilaminocarbonil, ciclobutanilaminocarbonil, etilaminocarbonil, ciclopropilaminocarbonil, metoxycarbonil, etoxycarbonil, t-butoxycarbonil, t-butoxycarbonilamino, alilaminocarbonil, metilaminocarbonil, aminocarbonil, 2-fluoroetilaminocarbonil, propilaminocarbonil, ciclopropilmetilaminocarbonil, 5 ciclobutilmetilaminocarbonil, t-butoxycarbonilamino, etilaminocarbonilamino, isocianato, ciclopropilaminocarbonilamino, 2-hidroxi-etilaminocarbonilamino, etilaminocarboxi, acetilamino, propionilamino, etilaminocarbonilmetil, 2-fluoroetilaminocarbonilmetil, 2,2-difluoroetilaminocarbonil, 2,2-difluoroetilaminocarbonilmetil, acetilaminometil, ciclopropilcarbonilaminometil, 10 propionilaminometil, y metilaminocarbonilmetil.

Será entendido que cuando los compuestos de la presente invención contengan uno o más centros quirales, los compuestos de la invención pueden existir en, y ser aislados como, formas enantioméricas o diastereoméricas, o como una mezcla racémica. La presente invención incluye cualquier posible enantiómero, diastereómero, racemato 15 o mezclas de los mismos, de un compuesto de fórmula I. Las formas ópticamente activas del compuesto de la invención pueden ser preparadas, por ejemplo, por separación cromatográfica quiral de un racemato, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o mediante síntesis asimétrica basada en los procedimientos descritos en lo adelante.

20 Será también apreciado que algunos compuestos de la presente invención pueden existir como isómeros geométricos, por ejemplo isómeros E y Z de alquenos. La presente invención incluye cualquier isómero geométrico de un compuesto de fórmula I. Será igualmente entendido que la presente invención abarca tautómeros de los compuestos de fórmula I.

25 Será igualmente entendido que algunos compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como no solvatadas. Será adicionalmente entendido que la presente invención abarca todas dichas formas solvatadas de los compuestos de la fórmula I.

Dentro del alcance de la invención están también las sales de los compuestos de 30 la fórmula I. Generalmente, sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención pueden ser obtenidas usando procedimientos estándares bien conocidos en el arte, por ejemplo mediante la reacción de un compuesto suficientemente básico, por ejemplo una alquil amina con un ácido adecuado, por ejemplo, HCl o ácido

acético, para proporcionar un anión fisiológicamente aceptable. También puede ser posible hacer una sal de metal alcalino (como sodio, potasio o litio) o una sal de metal alcalino térreo (como calcio) correspondiente mediante el tratamiento de un compuesto de la presente invención que tiene un protón adecuadamente ácido, tal como un ácido carboxílico o un fenol con un equivalente de un hidróxido o alcóxido de un metal alcalino o metal alcalino térreo (como el etóxido o metóxido), o una amina orgánica adecuadamente básica (como colina o meglumina) en un medio acuoso, seguido de técnicas de purificación convencionales.

En una realización, el compuesto de fórmula I anterior puede ser convertido a una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente, una sal de adición ácida como un hidrocloreto, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato.

Hemos encontrado ahora que los compuestos de la invención tienen actividad como farmacéuticos, en particular como moduladores o ligandos como agonistas, agonistas parciales, antagonistas o agonistas inversos de los receptores CB₁. Más particularmente, los compuestos de la invención exhiben actividad como agonistas de los receptores CB₁ y son útiles en terapia, especialmente para aliviar varias condiciones de dolor como dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor por cáncer, dolor causado por artritis reumatoide, migraña, dolor visceral, etc. Esta lista no debe sin embargo ser interpretada como exhaustiva. Adicionalmente, compuestos de la presente invención son útiles en otros estados de enfermedad en los cuales la disfunción del receptor CB₁ está presente o implicada. Además, los compuestos de la invención pueden ser usados para tratar el cáncer, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos de ansiedad, los trastornos gastrointestinales y los trastornos cardiovasculares.

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

Los compuestos de la invención son útiles en estados de enfermedad donde la degeneración o disfunción del receptor cannabinoide está presente o implicado en ese paradigma. Esto puede incluir el uso de versiones isotópicamente etiquetadas de los

compuestos de la invención en técnicas diagnósticas y aplicaciones de imagen como la tomografía por emisión de positrones (PET).

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de la diarrea, la depresión, la ansiedad y los trastornos relacionados con el estrés como los trastornos de estrés post-traumáticos, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizado, fobia social, y trastorno obsesivo compulsivo, la incontinencia urinaria, la eyaculación precoz, varias enfermedades mentales, tos, edema del pulmón, varios trastornos gastro-intestinales, por ejemplo constipación, los trastornos gastrointestinales funcionales como Síndrome del Intestino Irritable y Dispepsia Funcional, la enfermedad de Parkinson y otros trastornos motores, lesión cerebral traumática, accidente cerebro-vascular, cardioprotección seguido de infarto al miocardio, lesión espinal y adicción a los fármacos, incluyendo el tratamiento del alcohol, nicotina, opioide y otros abusos de fármacos y para trastornos del sistema nervioso simpático por ejemplo la hipertensión.

Los compuestos de la invención son útiles como un agente analgésico para uso durante la anestesia general y el cuidado de la anestesia monitoreada. Combinaciones de agentes con diferentes propiedades son a menudo usadas para lograr un balance de los efectos necesarios para mantener el estado de anestesia (por ejemplo amnesia, analgesia, relajación muscular y sedación). Incluidos en esta combinación están los anestésicos inhalados, hipnóticos, ansiolíticos, bloqueadores neuromusculares y opioides.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo a la Fórmula I, para la inhibición de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (TLESR) y así para el tratamiento o prevención del trastorno de reflujo gastroesofágico (GERD). El principal mecanismo detrás del reflujo ha sido considerado que depende de un esfínter esofágico inferior hipotónico. Sin embargo, por ejemplo *Holloway & Dent (1990) Gastroenterol. Clin. N. Amer. 19, págs. 517–535*, mostró que la mayoría de los episodios de reflujo ocurre durante las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (TLESR), es decir relajaciones no provocadas por degluciones. En otras realizaciones adicionales de la presente invención, los compuestos de acuerdo a la Fórmula I son útiles para la prevención del reflujo, tratamiento o prevención de la regurgitación, tratamiento o prevención del asma, tratamiento o prevención de la laringitis, tratamiento o prevención de enfermedades pulmonares y para la gestión del fallo de medro.

Un aspecto adicional de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo a la Fórmula I, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, para el tratamiento o prevención de la GERD, para la prevención del reflujo, para el tratamiento o prevención de la regurgitación, tratamiento o prevención del asma, tratamiento o prevención de la laringitis, tratamiento o prevención de enfermedades pulmonares y para la gestión del fallo de medro.

Aún otro aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo a la Fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de trastornos gastrointestinales funcionales, como la dispepsia funcional (FD). Aún otro aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto de acuerdo a la Fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención del síndrome del intestino irritable (IBS), como la constipación por IBS predominante, diarrea por IBS predominante o alternación del movimiento del intestino por IBS predominante. Síndrome del intestino irritable (IBS) y trastornos gastrointestinales funcionales (FGD) ejemplares, como la dispepsia funcional (FD), son ilustrados en *Tompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Mueller-Lissner SA. C. Functional Bowel Disorder and Functional Abdominal Pain. En: Drossman DA, Talley NJ, Tompson WG, Whitehead WE, Corazziari E, eds. Roma II: Functional Gastrointestinal Disorders: Diagnosis, Pathophysiology and Treatment. 2ª ed. McLean, VA: Degnon Associates, Inc.; 2000:351-432 y Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, Tompson WG y Whitehead WE. Roma II: A multinational consensus document on Functional Gastrointestinal Disorders. Gut 45(Supl.2), III-II81.9-1-1999.*

También dentro del alcance de la presente invención está el uso de cualquiera de los compuestos de acuerdo a la Fórmula I anterior, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente.

Un aspecto adicional de la invención es un método para el tratamiento de un sujeto que padece de cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente, donde una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a la fórmula I anterior, es administrado a un paciente con necesidad de tal tratamiento.

De esta forma, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, como es definido aquí antes para uso en terapia.

5 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, como es definido aquí antes en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

En el contexto de la presente especificación, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que haya indicaciones específicas en contrario. El término "terapéutico" y "terapéuticamente" deber ser construido en correspondencia. El término "terapia" dentro del contexto de la presente invención abarca además administrar una
10 cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, para mitigar un estado de enfermedad preexistente, agudo o crónico, o una condición recurrente. Esta definición también abarca terapias profilácticas para la prevención de condiciones recurrentes y terapia continuada para trastornos crónicos.

15 Los compuestos de la presente invención son útiles en terapia, especialmente para la terapia de varias condiciones de dolor incluyendo, pero no limitado a: dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor lumbar, dolor por cáncer, y dolor visceral.

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

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

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

30 Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de esta invención, portadores farmacéuticamente aceptables, inertes, pueden ser tanto sólidos o líquidos. Las preparaciones sólidas incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, píldoras, y supositorios.

Un portador sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizadores, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, o agentes de desintegración de tabletas, también puede ser un material de encapsulación.

5 En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido, que está en mezcla con el compuesto de la invención finamente dividido o con el componente activo. En las tabletas, el componente activo se mezcla con el portador que tiene las propiedades de aglutinación necesarias en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados.

10 Para la preparación de composiciones de supositorios, una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao es primero fundida y el ingrediente activo es dispersado en ella, por ejemplo, mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte entonces en los moldes de tamaño conveniente y se deja enfriar y solidificar.

15 Portadores adecuados son el carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares.

 El término composición se pretende que incluya la formulación del componente activo con el material de encapsulación como un portador que proporciona una cápsula en la cual el componente activo (con o sin otros portadores) está rodeado por un portador el cual está de esta manera en asociación con éste. De manera similar las píldoras están incluidas.

20 Las tabletas, polvos, píldoras, y cápsulas pueden ser usadas como formas sólidas de dosificación adecuadas para la administración oral.

 Las composiciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, agua estéril o soluciones de agua con propileno glicol de los compuestos activos pueden ser preparaciones líquidas adecuadas para la administración parenteral. Las composiciones líquidas también pueden ser formuladas en solución en una solución acuosa de polietileno glicol.

30 Las soluciones acuosas para la administración oral pueden ser preparadas disolviendo el componente activo en agua y adicionando colorantes adecuados, agentes saborizantes, estabilizantes, y agentes espesantes, según se desee. Las suspensiones

acuosas para uso oral pueden ser hechas dispersando el componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, y otros agentes de suspensión conocidos en el arte de la formulación farmacéutica.

- 5 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica preferiblemente incluirá desde 0.05%p hasta 99%p (por ciento en peso) más preferiblemente desde 0.10%p hasta 50%p, de un compuesto de la invención, todos los porcentajes por peso estando basados la composición total.

- 10 Una cantidad terapéuticamente efectiva para la práctica de la presente invención puede ser determinada por uno de los criterios conocidos que incluyen la edad, el peso y la respuesta del paciente particular, e interpretados dentro del contexto de la enfermedad que está siendo tratada o que está siendo prevenida, por una persona experta en el arte.

Dentro del alcance de la invención está el uso de cualquier compuesto de fórmula I como se definió anteriormente para la fabricación de un medicamento.

- 15 También dentro del alcance de la invención está el uso de cualquier compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor.

- 20 Adicionalmente se proporciona el uso de cualquier compuesto de acuerdo a la Fórmula I para la fabricación de un medicamento para la terapia de varias condiciones de dolor incluyendo, pero no limitadas a: dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor lumbar, dolor por cáncer, y dolor visceral.

Un aspecto adicional de la invención es un método para la terapia de un sujeto que padece de cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente, donde una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a la fórmula I anterior, es administrado a un paciente que necesita tal terapia.

- 25 Adicionalmente, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.

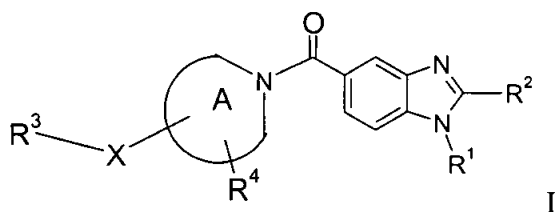
- 30 Particularmente, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable para terapia, más particularmente para la terapia del dolor.

Además, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en

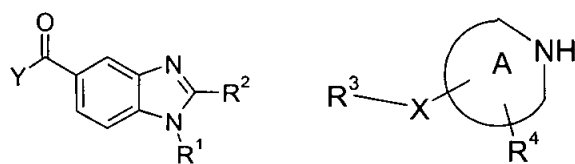
asociación con el uso de un portador farmacéuticamente aceptable en cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente.

Otro aspecto de la invención es un método de preparar los compuestos de la presente invención.

- 5 En una realización, el método de la invención es un método para preparar un compuesto de fórmula I,



que comprende el paso de reaccionar un compuesto de fórmula II,



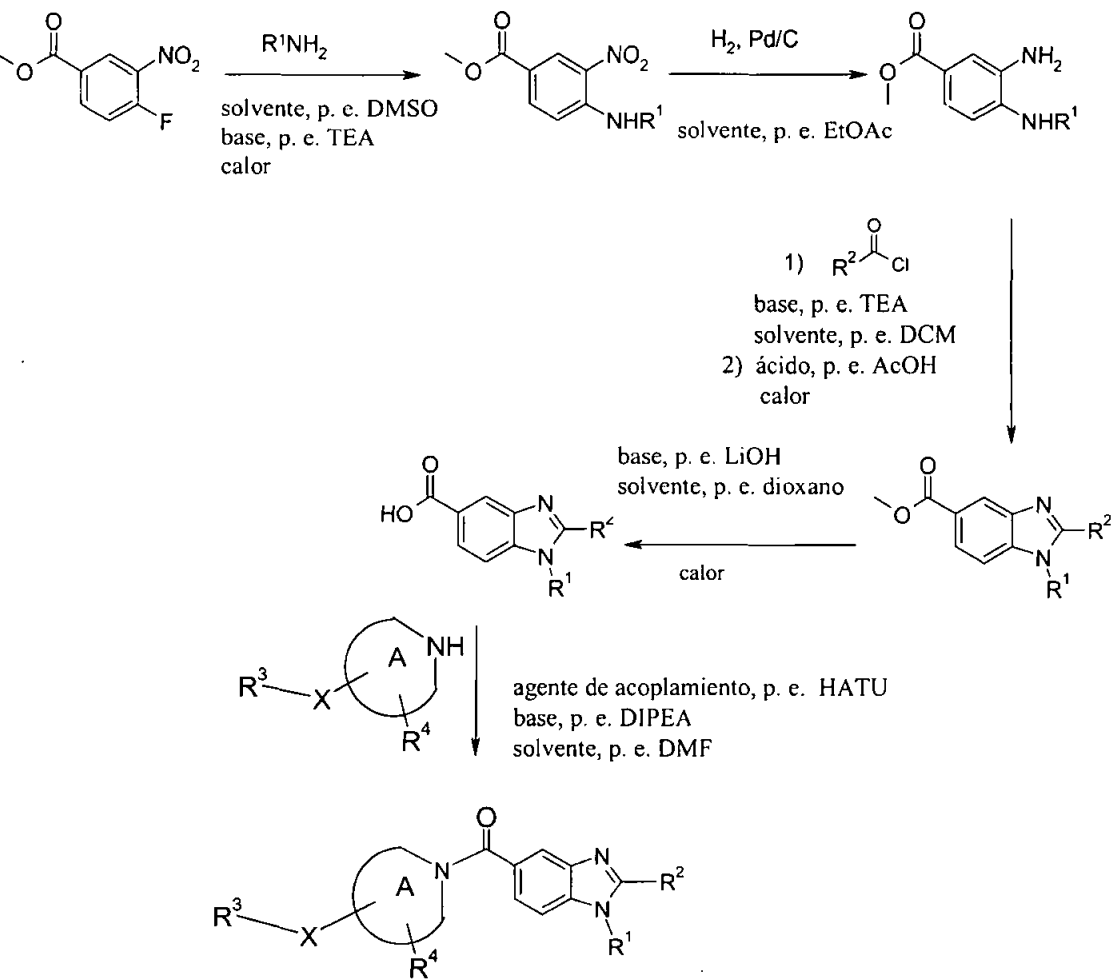
10

con un compuesto de fórmula III, opcionalmente en presencia de una base, tal como DIPEA o trietilamina, un agente de acoplamiento tal como HATU, un solvente tal como DMF, donde Y es seleccionado de Cl, Br, F y OH; y X, A, R¹, R², R³ y R⁴ son definidos como anteriormente.

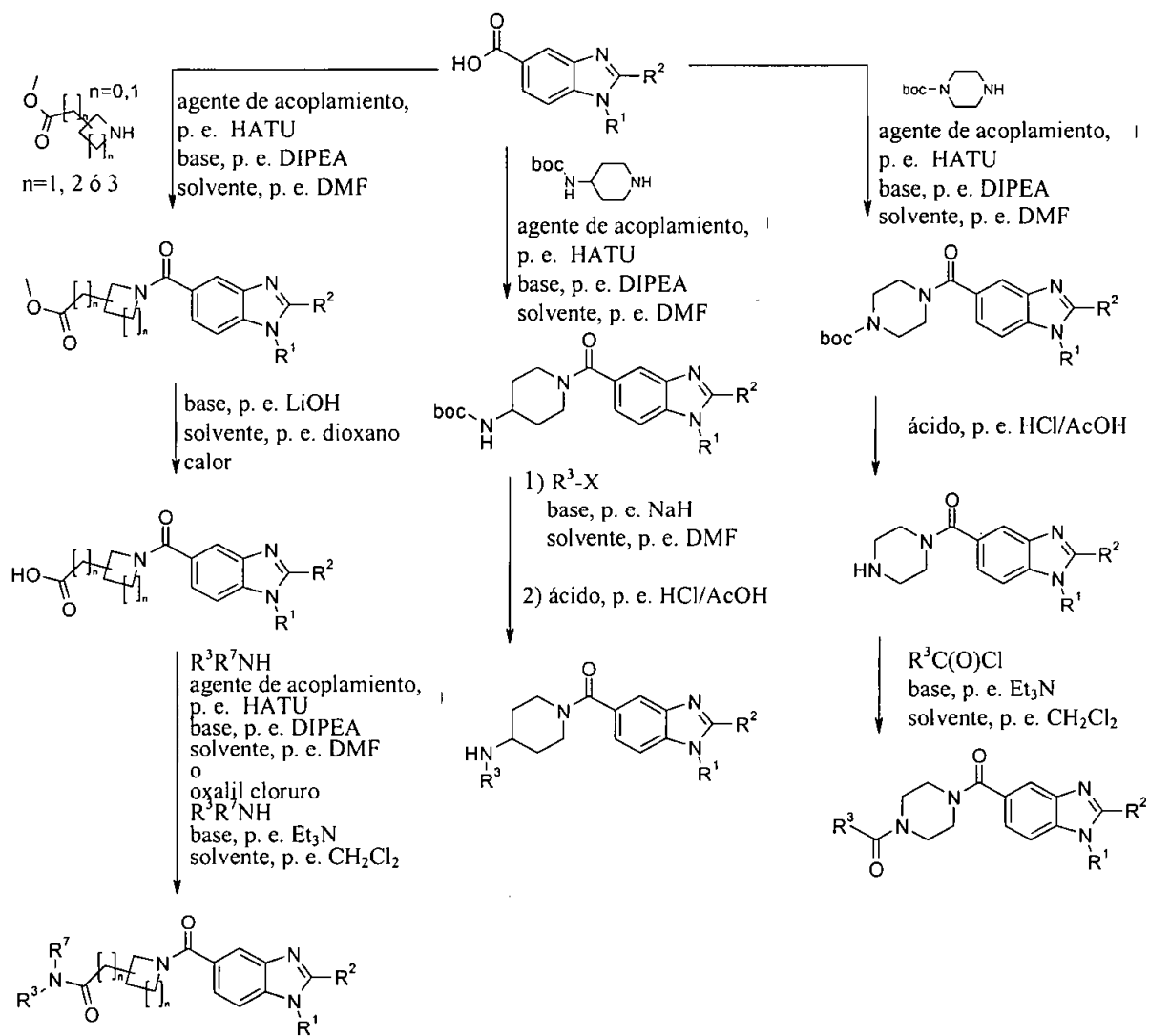
15

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados de acuerdo con las rutas sintéticas representadas en los Esquemas 1-3.

Esquema 1

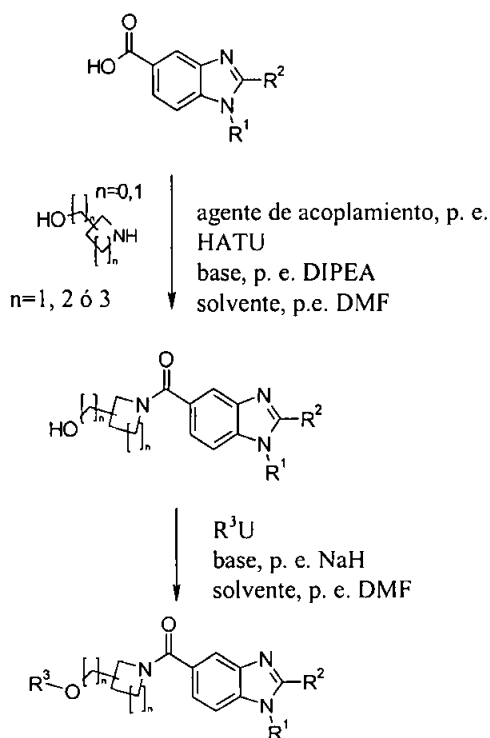


Esquema 2



R^1 , R^2 , R^3 y R^7 son como los definidos anteriormente

Esquema 3



R^1 , y R^2 son como los definidos anteriormente

U es seleccionado de bromo y yodo, y MsO o TsO:

R^3 es seleccionado de C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, aril, C_{3-6} heteroaril

5 Evaluación Biológica

Unión al receptor hCB_1 y hCB_2

- Membranas del receptor CB_1 humano de Receptor Biology (hCB_1) o del receptor CB_2 humano de BioSignal (hCB_2) fueron descongeladas a 37°C , pasadas 3 veces a través de una aguja despuntada de calibre 25, diluidas en el buffer de unión
- 10 cannabinoide (50 mM Tris, 2.5 mM EDTA, 5 mM MgCl_2 , y 0.5 mg/mL BSA libre de ácido graso, pH 7.4) y alícuotas conteniendo la cantidad apropiada de proteína son distribuidas en placas de 96 pocillos. Las IC_{50} de los compuestos de la invención en hCB_1 y hCB_2 son evaluadas desde curvas dosis respuesta de 10 puntos hechas con ^3H -CP55,940 a 20000 hasta 25000 dpm por pocillo (0.17–0.21 nM) en un volumen final de
- 15 300 μl . La unión total y no específica son determinadas en ausencia y presencia de 0.2 μM de HU210 respectivamente. Las placas son agitadas en vórtice e incubadas durante 60 minutos a temperatura ambiente, filtradas a través de Unifilters GF/B (remojadas

previamente en 0.1% plietilenoimina) con el cosechador Tomtec o Packard usando 3 mL de buffer de lavado (50 mM Tris, 5 mM MgCl₂, 0.5 mg BSA pH 7.0). Los filtros son secados durante 1 hora a 55 °C. La radioactividad (cpm) es contada en un TopCount (Packard) después de añadir 65 µl/pocillo de líquido de centelleo MS-20.

5 Unión hCB₁ y hCB₂ GTPγS

- Membranas del receptor CB₁ humano de Receptor Biology (hCB₁) o del receptor CB₂ humano (BioSignal) son descongeladas a 37 °C, pasadas 3 veces a través de una aguja despuntada de calibre 25 y diluidas en el buffer de unión GTPγS (50 mM Hepes, 20 mM NaOH, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5 mM MgCl₂, pH 7.4, 0.1% BSA). Las
- 10 EC₅₀ y E_{max} de los compuestos de la invención son evaluadas a partir de curvas de dosis respuesta de 10 puntos hechas en 300µl con la cantidad apropiada de proteína de membrana y 100000–130000 dpm de GTPg³⁵S por pocillo (0.11 –0.14 nM). La unión estimulada máxima y basal es determinada en ausencia y presencia de 1 µM (hCB₂) o 10 µM (hCB₁) Win 55,212–2 respectivamente. Las membranas son preincubadas durante 5
- 15 minutos con 56.25 µM (hCB₂) o 112.5 µM (hCB₁) GDP antes de la distribución en las placas (15 µM (hCB₂) o 30 µM (hCB₁) GDP final). Las placas son agitadas en vórtice e incubadas durante 60 minutos a temperatura ambiente, filtradas en Unifilters GF/B (remojadas previamente en agua) con el cosechador Tomtec o Packard usando 3 ml de buffer de lavado (50 mM Tris, 5 mM MgCl₂, 50 mM NaCl, pH 7.0). Los filtros
- 20 son secados durante 1 hora a 55 °C. La radioactividad (cpm) es contada en un TopCount (Packard) después de añadir 65 µl/pocillo de líquido de centelleo MS-20. Estudios inversos de los antagonistas son hechos de la misma manera excepto que (a) una curva dosis respuesta del agonista es hecha en presencia de una concentración constante del antagonista, o (b) una curva dosis respuesta del antagonista es hecha en presencia de
- 25 una concentración constante del agonista.

Basado en los ensayos anteriores, la constante de disociación (K_i) para un compuesto particular de la invención hacia un receptor particular es determinada usando la siguiente ecuación:

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

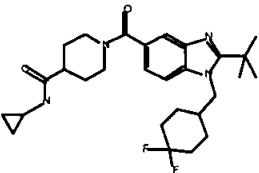
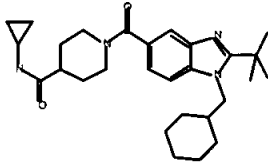
- 30 Donde IC₅₀ es la concentración del compuesto de la invención a la cual 50% de desplazamiento ha sido observado;

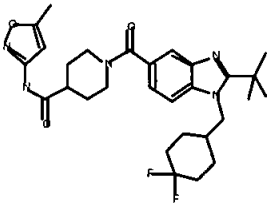
[rad] es una concentración del ligando radioactivo estándar o de referencia en ese momento; y

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

- 5
- Usando los ensayos antes mencionados, la K_i hacia los receptores CB₁ humanos para algunos compuestos ejemplificados de la invención es medida para estar en el rango de 16 – 3570 nM. La EC₅₀ hacia los receptores CB₁ humanos para algunos compuestos ejemplificados de la invención es medida para estar en el rango de alrededor 16–1768 nM. La E_{max} hacia los receptores CB₁ humanos para algunos
- 10
- compuestos ejemplificados de la invención es medida para estar en el rango de alrededor 112–139 %.

La siguiente tabla muestra algunas actividades biológicas para algunos de los compuestos ejemplificados.

Compuesto	hCB1 K _i (nM)	hCB1 EC ₅₀	hCB1 E _{max} (%)
	19.1720	16.7450	114.8700
	23.7980	37.7080	134.2800

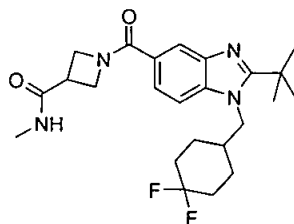
	N/A	1768.1210	132.3200
---	-----	-----------	----------

EJEMPLOS

La invención será descrita adicionalmente en más detalle mediante los siguientes Ejemplos los cuales describen métodos con los cuales los compuestos de la presente invención pueden ser preparados, purificados, analizados y examinados biológicamente, y los cuales no deben interpretarse como limitativos de la invención.

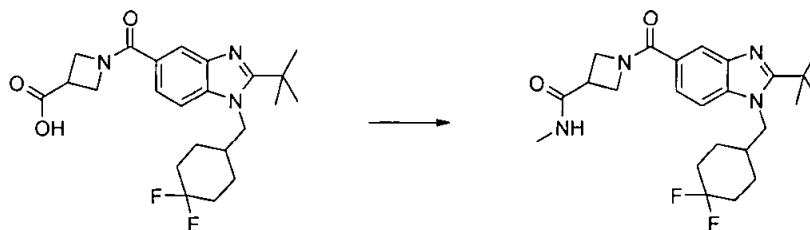
Ejemplo 1

1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)-*N*-metilazetidina-3-carboxamida



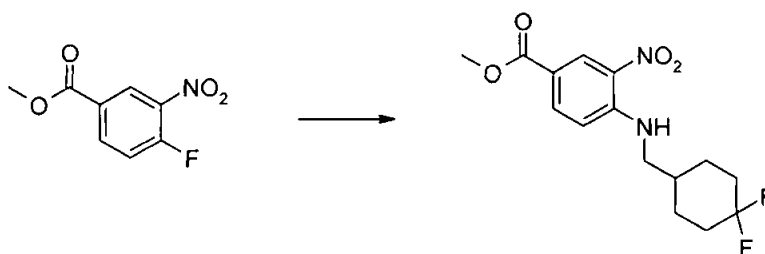
Paso A: 1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)-*N*-metilazetidina-3-carboxamida

15



A una mezcla de ácido 1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonyl)azetidina-3-carboxílico (para la preparación ver los pasos siguientes B a G) (0.030 g, 0.069 mmol) y DIPEA (18 μ L, 0.10 mmol) en DMF (5 mL) fueron añadidos HATU (0.032 g, 0.084 mmol) y una solución de metilamina 2M en THF (0.042 mL, 0.084 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 0.5h. El solvente fue eliminado a presión reducida. DCM fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por HPLC de fase inversa usando 10–70% CH₃CN/H₂O y liofilizado para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 15 mg (39%). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ 1.48 – 1.84 (m, 6 H), 1.67 (s, 9 H), 1.99 – 2.11 (m, 2 H), 2.20 – 2.33 (m, 1 H), 2.75 (s, 3 H), 3.41 – 3.50 (m, 1 H), 4.20 – 4.26 (m, 1 H), 4.35 (t, *J*=9.57 Hz, 1 H), 4.43 – 4.52 (m, 2 H), 4.55 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 7.82 (dd, *J*=8.79, 1.56 Hz, 1 H), 7.96 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H), 8.00 – 8.02 (m, 1 H); MS (ESI) (*M*+*H*)⁺ 447.3; Anal. Calcul. para C₂₄H₃₂N₄O₂F₂ + 1.8 TFA + 1.5 H₂O: C, 48.84; H, 5.46; N, 8.25. Encontrado: C, 48.83; H, 5.38; N, 8.51.

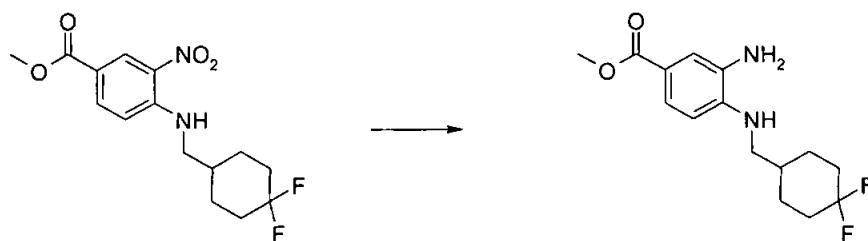
20 Paso B: Metil 4-[(4,4-difluorociclohexil)metil]amino}-3-nitrobenzoato



A una mezcla de metil 4-fluoro-3-nitrobenzoato (2.0 g, 10 mmol) y DMSO (40 mL) fueron añadidos DIPEA (5.2 mL, 30 mmol) y [(4,4-difluorociclohexil)metil]amina sal

de HCl (2.2 g, 12 mmol). La mezcla fue agitada durante la noche a 75°C. DCM fue
añadido a la mezcla de reacción y la capa orgánica fue lavada una vez con una solución
de KHSO₄ acuosa 5%. La capa acuosa fue extraída dos veces con CH₂Cl₂. La capa
orgánica combinada fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa,
5 una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión
reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía de columna en gel de
sílice (20:80 a 30:70 EtOAc/hexanos) para proporcionar a un sólido amarillo.
Rendimiento: 3.0 g (92%). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.37 – 1.50 (m,
2 H), 1.68 – 1.87 (m, 3 H), 1.90 – 1.99 (m, 2 H), 2.11 – 2.23 (m, 2 H), 3.29 (dd, *J*=6.84,
10 5.66 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 6.86 (d, *J*=9.18 Hz, 1 H), 8.07 (ddd, *J*=9.03, 2.10, 0.59 Hz,
1 H), 8.43 – 8.49 (m, 1 H), 8.90 (d, *J*=2.15 Hz, 1 H).

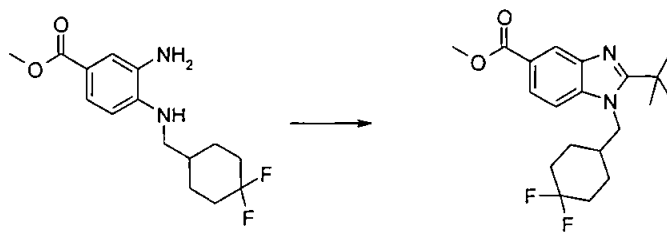
Paso C: Metil 3-amino-4-[(4,4-difluorociclohexil)metil]amino}benzoato



A una mezcla de 10% Pd/C (cantidad catalítica) y etil acetato (~10 mL) fue añadida una
solución de metil 4-[(4,4-difluorociclohexil)metil]amino}-3-nitrobenzoato (3.0 g, 9.2
mmol) en etil acetato (~50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada durante
2 días a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi). La mezcla fue
20 filtrada a través de una almohadilla de Celita. El etil acetato fue eliminado a presión
reducida. Rendimiento: 2.2 g (88%). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.31
– 1.46 (m, 2 H), 1.60 – 1.83 (m, 6 H), 1.88 – 1.97 (m, 2 H), 2.07 – 2.20 (m, 2 H), 3.11
(d, *J*=6.84 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 6.57 (d, *J*=8.40 Hz, 1 H), 7.42 (d, *J*=1.95 Hz, 1 H),
7.59 (dd, *J*=8.40, 1.95 Hz, 1 H).

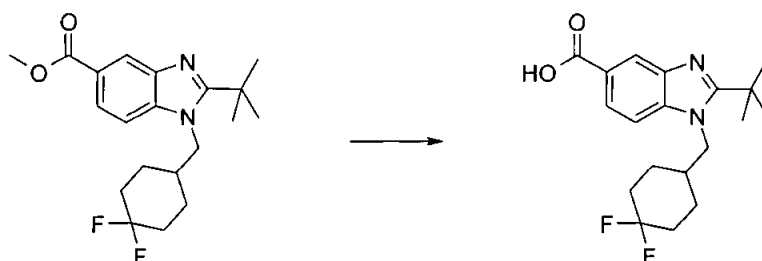
25

Paso D: Metil 2-tert-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1H-benzimidazol-5-carboxilato



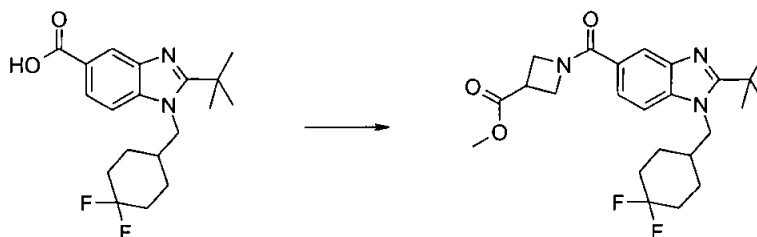
A una mezcla de metil 3-amino-4-[[[(4,4-difluorociclohexil)metil]amino}benzoato (2.4 g, 8.1 mmol) y diclorometano (50 mL) fueron añadidos DMAP (1.5 g, 12 mmol) y trimetilacetil cloruro (1.1 mL, 8.9 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 4h. DCM fue añadido a la mezcla de reacción y la capa orgánica fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El residuo resultante fue disuelto en 60 mL de ácido acético. La mezcla fue calentada en un instrumento microondas Personal Chemistry a 150 °C durante 3 horas. El ácido acético fue eliminado a presión reducida. DCM fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El residuo resultante fue disuelto en 10 mL de etil acetato. La parte insoluble fue filtrada y apareció el compuesto no ciclizado. La parte soluble fue purificada por cromatografía flash en gel de sílice (5:95 a 10:90 Et₂O/CH₂Cl₂). La porción combinada no ciclizada fue recuperada de la filtración y la columna fue disuelta en ácido acético nuevamente y colocada en el microondas a 150°C durante 3h. El tratamiento final fue hecho como se describió anteriormente y el producto fue purificado de la misma forma. La reacción fue hecha siguiendo este procedimiento hasta que no se podía observar ningún material no ciclizado. Rendimiento: 1.15 g (34%). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.40 – 1.75 (m, 6 H), 1.57 (s, 9 H), 2.07 – 2.20 (m, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.24 (d, *J*=7.42 Hz, 2 H), 7.32 (dd, *J*=8.50, 0.49 Hz, 1 H), 7.96 (dd, *J*=8.59, 1.56 Hz, 1 H), 8.48 (d, *J*=1.17 Hz, 1 H).

Paso E: Ácido 2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico



Metil 2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1H-benzimidazol-5-carboxilato (1.15 g, 3.16 mmol) fue disuelto en 80 mL de una mezcla 1:1 de LiOH acuoso 1M y dioxano (1:1). La mezcla fue agitada a 75°C durante 3h. La mezcla fue acidificada hasta pH 5-6 con una solución de KHSO₄ acuosa 5%. La mezcla fue extraída dos veces con Et₂O. La capa orgánica fue lavada una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. Et₂O fue eliminado a presión reducida. El producto fue directamente usado para el próximo paso. Rendimiento: 1.0 g (95%). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.44 – 1.77 (m, 6 H), 1.59 (s, 9 H), 2.08 – 2.21 (m, 3 H), 4.26 (d, *J*=7.42 Hz, 2 H), 7.36 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H), 8.04 (dd, *J*=8.50, 1.66 Hz, 1 H), 8.58 – 8.59 (m, 1 H).

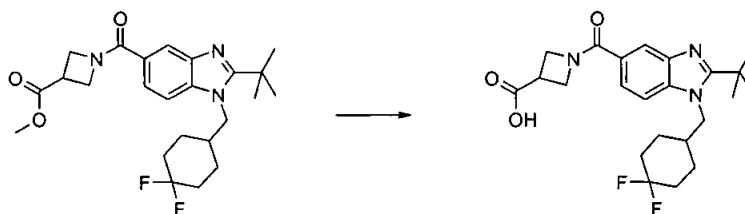
Paso F: Metil 1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1H-benzimidazol-5-il}carbonil)azetidina-3-carboxilato



A una mezcla de ácido 2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico (0.130 g, 0.371 mmol), DIPEA (162 μL, 0.927 mmol) y DMF (5 mL) fueron añadidos HATU (0.155 g, 0.408 mmol) y metil azetidina-3-carboxilato sal de HCL (0.062 g, 0.41 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Un consumo parcial del material de partida fue observado por LC-MS. Metil azetidina-3-carboxilato sal de HCl adicional (0.030, 0.20 mmol), DIPEA (180 μL, 1.03 mmol) y HATU (0.150 g, 0.395 mmol) fueron añadidos. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1h. El solvente fue eliminado a presión reducida. CH₂Cl₂ fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada

una vez con solución de NaHCO_3 saturada acuosa, salmuera y secada sobre Na_2SO_4 anhidro. CH_2Cl_2 fue eliminado a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía de columna en gel de sílice usando 100% etil acetato. Rendimiento: 166 mg (99%). ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.34 – 1.76 (m, 6 H), 1.57 (s, 9 H), 2.07 – 2.21 (m, 3 H), 3.44 – 3.54 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 4.24 (d, $J=7.42$ Hz, 2 H), 4.31 – 4.65 (m, 4 H), 7.35 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.68 (dd, $J=8.40, 1.56$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J=1.37$ Hz, 1 H).

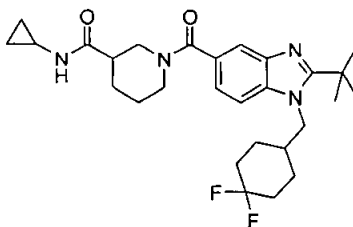
Paso G: Ácido 1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)azetidina-3-carboxílico



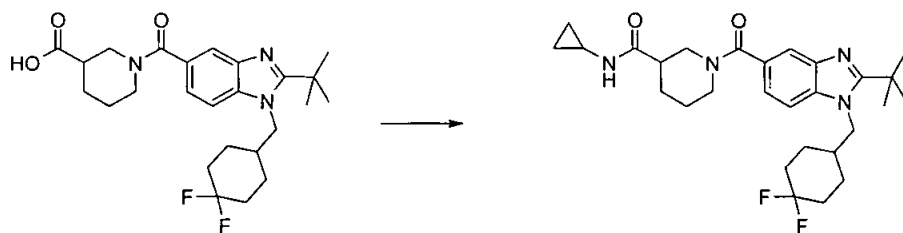
Metil 1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)azetidina-3-carboxilato (0.166 g, 0.371 mmol) fue disuelto en 10 mL de una mezcla 1:1 de LiOH acuoso 1M y dioxano. La mezcla fue agitada a 75°C durante 2h. La mezcla fue acidificada hasta pH 5–6 con una solución de KHSO_4 acuosa 5%. La mezcla fue extraída dos veces con Et_2O . La capa orgánica fue lavada una vez con salmuera y secada sobre MgSO_4 anhidro. Et_2O fue eliminado a presión reducida. El producto fue directamente usado para el próximo paso. Rendimiento: 122 mg (76%). MS (ESI) m/z 434.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 2

1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)-*N*-ciclopropilpiperidina-3-carboxamida

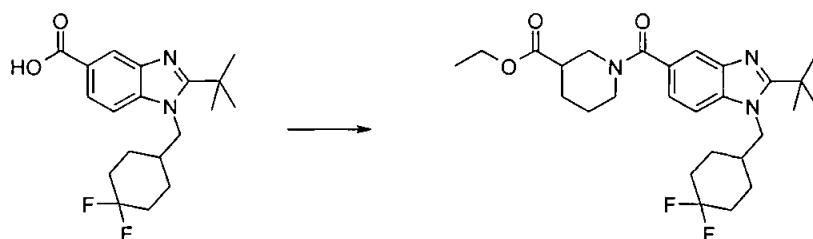


Paso A: 1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)-*N*-ciclopropilpiperidina-3-carboxamida



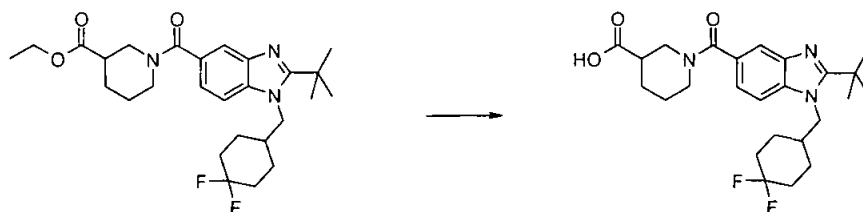
A una mezcla de ácido 1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-
 5 bencimidazol-5-il}carbonil)piperidina-3-carboxílico (para la preparación ver los pasos
 siguientes B a C) (0.047 g, 0.10 mmol), DIPEA (35 μ L, 0.20 mmol) y DMF (5 mL)
 fueron añadidos HATU (0.043 g, 0.11 mmol) y ciclopropilamina (8 μ L, 0.11 mmol). La
 mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1h. El solvente fue eliminado a
 presión reducida. CH_2Cl_2 fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada
 10 una vez con una solución de NaHCO_3 saturada acuosa, una vez con salmuera y secada
 sobre Na_2SO_4 anhidro. CH_2Cl_2 fue eliminado a presión reducida. El residuo resultante
 fue purificado por HPLC de fase inversa usando 15–60% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ y liofilizado para
 proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento:
 15 mg (24%). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- D_4) δ 0.27 – 0.40 (m, 1 H), 0.43 – 0.53
 (m, 1 H), 0.58 – 0.77 (m, 2 H), 1.49 – 1.84 (m, 8 H), 1.67 (s, 9 H), 1.89 – 2.00 (m, 1 H),
 2.00 – 2.12 (m, 2 H), 2.19 – 2.34 (m, 2 H), 2.38 – 2.55 (m, 1 H), 2.62 – 2.71 (m, 1 H),
 3.08 – 3.40 (m, 3 H), 3.53 – 3.68 (m, 1 H), 4.30 – 4.47 (m, 1 H), 4.55 (d, $J=7.42$ Hz, 2
 H), 7.59 (dd, $J=8.69$, 1.46 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.96 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H); MS (ESI)
 (M+H) $^+$ 501.3; Anal. Calcul. para $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_2 + 1.8 \text{ TFA} + 0.8 \text{ H}_2\text{O}$: C, 52.69; H,
 20 5.79; N, 7.78. Encontrado: C, 52.77; H, 5.93; N, 7.41.

Paso B: Etil 1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)piperidina-3-carboxilato



A una mezcla de ácido 2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (para la preparación ver el Ejemplo 1) (0.103 g, 0.294 mmol), DIPEA (102 μ L, 0.588 mmol) y DMF (5 mL) fueron añadidos HATU (0.123 g, 0.323 mmol) y etil nipecotato (50 μ L, 0.32 mmol) a 0°C. La mezcla se dejó alcanzar
5 lentamente la temperatura ambiente y agitada durante 3h. El solvente fue eliminado a presión reducida. CH₂Cl₂ fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El residuo resultante fue purificado
10 por cromatografía de columna en gel de sílice usando 100% etil acetato como la fase móvil. Rendimiento: 101 mg (70%). MS (ESI) (M+H)⁺ 490.3.

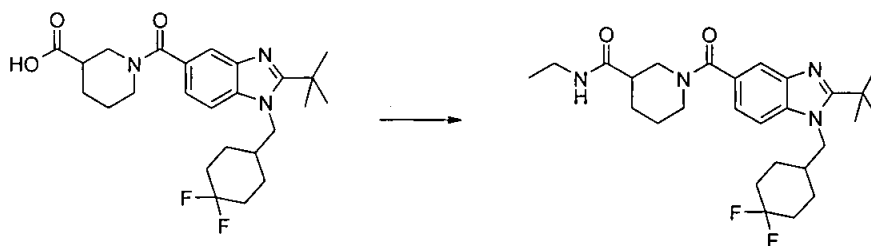
Paso C: Ácido 1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)piperidina-3-carboxílico



15 Etil 1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)piperidina-3-carboxilato (0.101 g, 0.206 mmol) fue disuelto en 10 mL de una mezcla 1:1 de LiOH acuoso 1M y dioxano. La mezcla fue agitada a 75°C durante 2h. La mezcla fue acidificada hasta pH 5-6 con una solución de KHSO₄ acuosa 5%. La
20 mezcla fue extraída dos veces con Et₂O. La capa orgánica fue lavada una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. Et₂O fue eliminado a presión reducida. El producto fue directamente usado para el próximo paso. Rendimiento: 95 mg (99%). MS (ESI) *m/z* 462.3 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

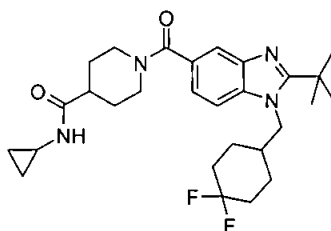
1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)-*N*-etilpiperidina-3-carboxamida



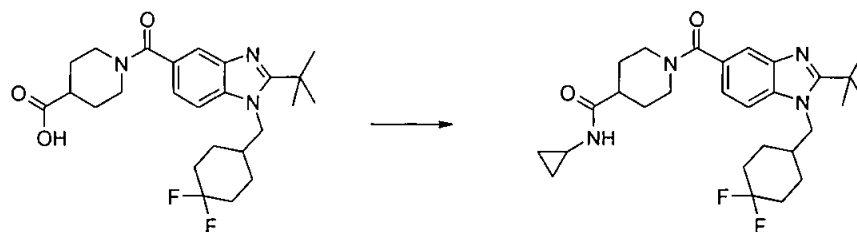
A una mezcla de ácido 1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonyl)piperidina-3-carboxílico (para la preparación ver el Ejemplo 2) (0.047 g, 0.10 mmol), DIPEA (35 μ L, 0.20 mmol) y DMF (5 mL) fueron
 5 añadidos HATU (0.043 g, 0.11 mmol) y una solución de etilamina 2M en THF (56 μ L, 0.11 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 3h. El solvente fue eliminado a presión reducida. CH₂Cl₂ fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El
 10 residuo resultante fue purificado por HPLC de fase inversa usando 20–50% CH₃CN/H₂O y liofilizado para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 10 mg (16 %). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ 0.94 – 1.17 (m, 2 H), 1.45 – 1.83 (m, 8H), 1.65 (s, 9 H), 1.91–2.21 (m, 3 H), 2.17 – 2.52 (m, 2 H), 2.91 – 3.38 (m, 6H), 3.56 – 3.73 (m, 1H), 4.36 – 4.59 (m, 1 H), 4.51 (d, *J*=7.42 Hz, 2 H), 7.54 (d, *J*=9.18 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.90 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 489.3.

Ejemplo 4

1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonyl)-*N*-ciclopropilpiperidina-4-carboxamida
 20

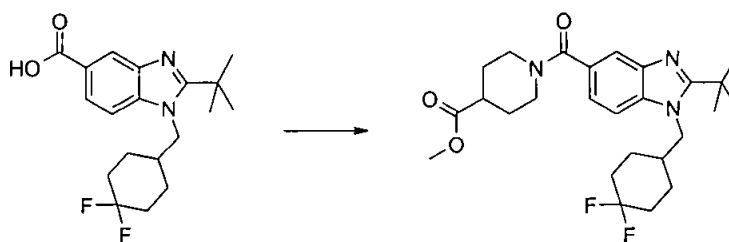


Paso A: 1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonyl)-*N*-ciclopropilpiperidina-4-carboxamida



- A una mezcla de ácido 1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonyl)piperidina-4-carboxílico (para la preparación ver los pasos siguientes B a C) (0.043 g, 0.093 mmol), DIPEA (32 μ L, 0.186 mmol) y DMF (5 mL) fueron añadidos HATU (0.039 g, 0.10 mmol) y ciclopropilamina (7 μ L, 0.10 mmol) a 0°C. La mezcla fue agitada a 0°C durante 1h. El solvente fue eliminado a presión reducida. CH₂Cl₂ fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por HPLC de fase inversa usando 20–50% CH₃CN/H₂O y liofilizado para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 23 mg (40 %). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ 0.42 – 0.47 (m, 2 H), 0.67 – 0.74 (m, 2 H), 1.49 – 1.93 (m, 11 H), 1.68 (s, 9 H), 2.00 – 2.12 (m, 2 H), 2.20 – 2.33 (m, 1 H), 2.38 – 2.49 (m, 1 H), 2.59 – 2.67 (m, 1 H), 2.87 – 3.01 (m, 1 H), 3.07 – 3.22 (m, 1 H), 3.65 – 3.79 (m, 1 H), 4.57 (d, *J*=7.42 Hz, 2 H), 4.60 – 4.71 (m, 1 H), 7.61 (dd, *J*=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 7.77 – 7.80 (m, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 501.3; Anal. Calcul. para C₂₈H₃₈N₄O₂F₂ + 1.5 TFA + 0.3 H₂O: C, 54.99; H, 5.97; N, 8.27. Encontrado: C, 55.04; H, 5.94; N, 8.08.

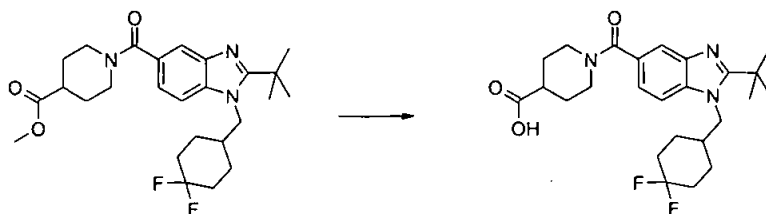
- Paso B: Metil 1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonyl)piperidina-4-carboxilato**



A una mezcla de ácido 2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (para la preparación ver el Ejemplo 1) (0.050 g, 0.14 mmol), DIPEA (50 μ L, 0.29 mmol) y DMF (3 mL) fueron añadidos HATU (0.060 g, 0.16 mmol) y metil isonipecotato (21 μ L, 0.16 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 4h. El solvente fue eliminado a presión reducida. CH₂Cl₂ fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía de columna en gel de sílice usando 100% etil acetato. Rendimiento: 52 mg (80%).

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.35 – 1.83 (m, 10 H), 1.57 (s, 9 H), 1.86 – 2.03 (m, 2 H), 2.08 – 2.19 (m, 3 H), 2.55 – 2.64 (m, 1 H), 3.02 – 3.14 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 4.23 (d, $J=7.42$ Hz, 2 H), 7.31 – 7.38 (m, 2 H), 7.74 – 7.76 (m, 1 H).

Paso C: Ácido 1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)piperidina-4-carboxílico

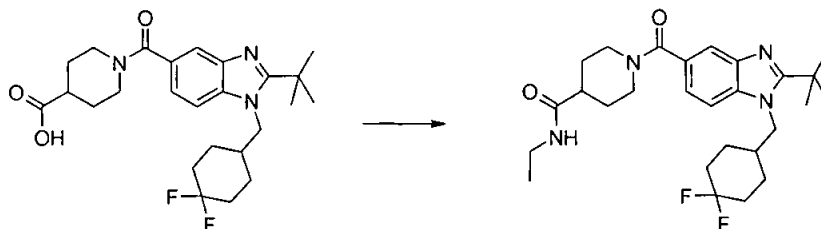


Metil 1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)piperidina-4-carboxilato (0.052 g, 0.11 mmol) fue disuelto en 5 mL de una mezcla 1:1 de LiOH acuoso 1M y dioxano. La mezcla fue agitada a 75°C durante 2h. La mezcla fue acidificada hasta pH 5–6 con una solución de KHSO₄ acuosa 5%. La mezcla fue extraída dos veces con Et₂O. La capa orgánica fue lavada una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. Et₂O fue eliminado a presión reducida. El producto fue directamente usado para el próximo paso. Rendimiento: 43 mg (85%).

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.40 – 1.76 (m, 9 H), 1.58 (s, 9 H), 1.83 – 1.98 (m, 2 H), 2.02 – 2.20 (m, 4 H), 2.59 – 2.70 (m, 1 H), 2.94 – 3.08 (m, 2 H), 4.25 (d, $J=7.42$ Hz, 2 H), 7.34 – 7.39 (m, 1 H), 7.44 – 7.49 (m, 1 H), 7.90 (s, 1 H).

Ejemplo 5

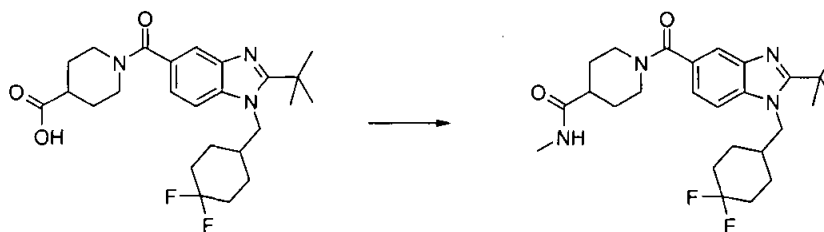
1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)-*N*-etilpiperidina-4-carboxamida



5 A una mezcla de ácido 1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)piperidina-4-carboxílico (para la preparación ver el Ejemplo 4) (0.043 g, 0.093 mmol), DIPEA (32 μ L, 0.186 mmol) y DMF (5 mL) fueron
10 añadidos HATU (0.039 g, 0.10 mmol) seguido por una solución de etilamina 2M en THF (51 μ L, 0.10 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2h. El solvente fue eliminado a presión reducida. CH₂Cl₂ fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida.
15 El residuo resultante fue purificado por HPLC de fase inversa usando 20–50% CH₃CN/H₂O y liofilizado para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 30 mg (53%). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ 1.09 (t, *J*=7.32 Hz, 3 H), 1.48 – 1.83 (m, 10 H), 1.66 (s, 9 H), 1.83 – 1.95 (m, 1 H), 1.99 – 2.11 (m, 2 H), 2.19 – 2.33 (m, 1 H), 2.43 – 2.55 (m, 1 H), 2.82 – 3.01 (m, 1 H), 3.18
20 (q, *J*=7.29 Hz, 2 H), 3.67 – 3.81 (m, 1 H), 4.54 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 4.59 – 4.73 (m, 1 H), 7.57 (dd, *J*=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 7.76 – 7.78 (m, 1 H), 7.94 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 489.3.

Ejemplo 6

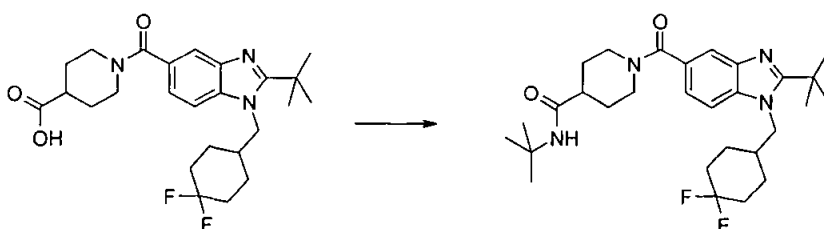
25 **1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)-*N*-metilpiperidina-4-carboxamida**



- A una mezcla de ácido 1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonyl)piperidina-4-carboxílico (para la preparación ver el Ejemplo 4) (0.043 g, 0.093 mmol), DIPEA (32 μ L, 0.186 mmol) y DMF (5 mL) fueron
- 5 añadidos HATU (0.039 g, 0.10 mmol) seguido por una solución de metilamina 2M en THF (51 μ L, 0.10 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2h. El solvente fue eliminado a presión reducida. CH_2Cl_2 fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada una vez con una solución de NaHCO_3 saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre Na_2SO_4 anhidro. CH_2Cl_2 fue eliminado a presión reducida.
- 10 El residuo resultante fue purificado por HPLC de fase inversa usando 20–50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ y liofilizado para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 23 mg (42%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{METANOL}-\text{D}_4$) δ 1.45 – 1.83 (m, 9 H), 1.65 (s, 9 H), 1.82 – 1.96 (m, 1 H), 1.97 – 2.12 (m, 2 H), 2.16 – 2.34 (m, 1 H), 2.42 – 2.54 (m, 1 H), 2.70 (s, 3 H), 2.87 – 3.02 (m, 1 H), 3.08 – 3.22 (m,
- 15 1 H), 3.68 – 3.85 (m, 1 H), 4.51 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H), 4.58 – 4.73 (m, 1 H), 7.54 (dd, $J=8.40, 1.37$ Hz, 1 H), 7.76 (d, $J=0.78$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 475.3.

Ejemplo 7

- 20 ***N*-(*tert*-Butil)-1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonyl)piperidina-4-carboxamida**

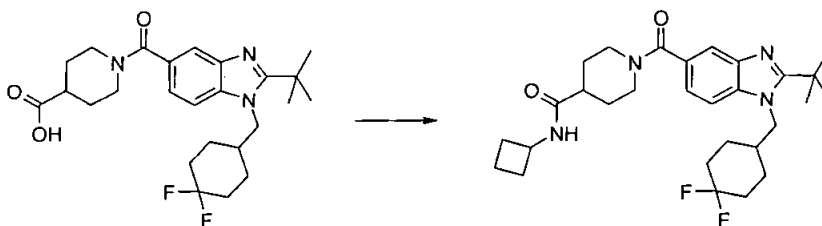


- A una mezcla de ácido 1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonyl)piperidina-4-carboxílico (para la preparación ver el Ejemplo 4) (0.047 g, 0.10 mmol), DIPEA (35 μ L, 0.20 mmol) y DMF (4 mL) fueron
- 25

añadidos HATU (0.046 g, 0.12 mmol) y *tert*-butilamina (13 μ L, 0.12 mmol) a 0°C. La mezcla fue agitada a TA durante 1.5h. El solvente fue eliminado a presión reducida. CH₂Cl₂ fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por HPLC de fase inversa usando 20–50% CH₃CN/H₂O y liofilizado para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 28 mg (44%). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ 1.30 (s, 9 H), 1.49 – 1.92 (m, 8 H), 1.67 (s, 9 H), 1.99 – 2.12 (m, 2 H), 2.18 – 2.33 (m, 1 H), 2.40 – 2.51 (m, 1 H), 2.82 – 2.99 (m, 1 H), 2.83 – 2.99 (m, 1 H), 3.06 – 3.23 (m, 2 H), 3.65 – 3.78 (m, 1 H), 4.56 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 4.60 – 4.72 (m, 1 H), 7.60 (dd, *J*=8.59, 1.56 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J*=0.98 Hz, 1 H), 7.92 – 8.01 (m, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 517.1.

Ejemplo 8

15 **1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)-*N*-ciclobutilpiperidina-4-carboxamida**

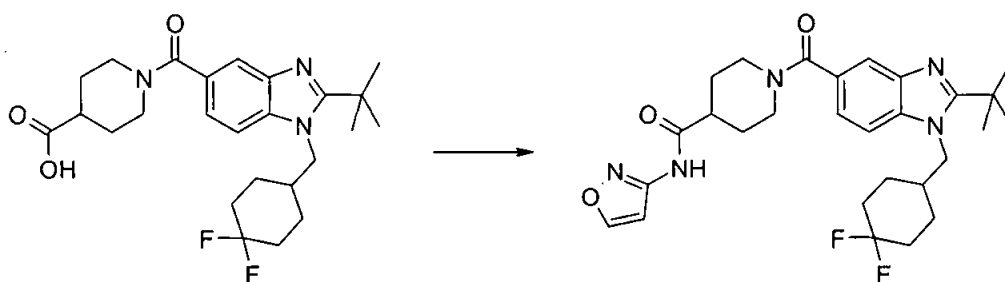


A una mezcla de ácido 1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)piperidina-4-carboxílico (para la preparación ver el Ejemplo 4) (0.050 g, 0.108 mmol), DIPEA (28 μ L, 0.162 mmol) y DMF (3 mL) fueron añadidos HATU (0.049 g, 0.130 mmol) y ciclobutilamina (11 μ L, 0.130 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1.5h. El solvente fue eliminado a presión reducida. CH₂Cl₂ fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por HPLC de fase inversa usando 20–50% CH₃CN/H₂O y liofilizado para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 70 mg (99%). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ 1.51 – 1.66 (m, 4 H), 1.68 (s, 9 H), 1.69 – 1.80 (m, 7 H), 1.82 – 1.98 (m, 3 H), 2.00 – 2.12 (m, 3 H), 2.19 – 2.32 (m, 3

H), 2.41 – 2.51 (m, 1 H), 2.94 (s, 1 H), 3.16 (s, 1 H), 3.71 (s, 1 H), 4.20 – 4.32 (m, 1 H), 4.57 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H), 7.62 (dd, $J=8.59, 1.56$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J=0.78$ Hz, 1 H), 8.01 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H); MS (ESI) ($M+H$)⁺ 515.3.

5 Ejemplo 9

1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)-*N*-isoxazol-3-ilpiperidina-4-carboxamida

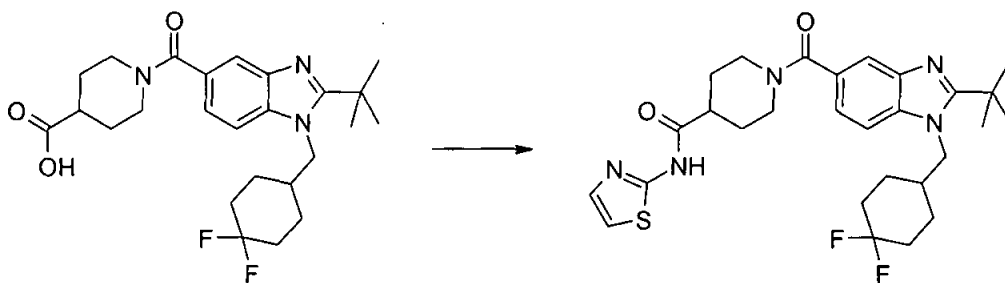


- Ácido 1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)piperidina-4-carboxílico (para la preparación ver el Ejemplo 4) (0.034 g, 0.0737 mmol) fue disuelto en 5 mL de DCM que contiene 1 gota de DMF a 0°C bajo nitrógeno. Oxalil cloruro (0.008 mL, 0.0884 mmol) fue añadido y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante 1h. El solvente fue evaporado. El residuo fue disuelto en 3 mL de DCM y 3-aminoisoxazol (0.011 mL, 0.147 mmol) fue añadido, seguido por trietilamina (26 μ L, 0.184 mmol). La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 2h. La capa orgánica fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por HPLC de fase inversa usando 20–50% CH₃CN/H₂O y liofilizado para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 10 mg (21%). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ 1.51 – 1.63 (m, 2 H), 1.68 (s, 9 H), 1.69 – 1.85 (m, 7 H), 2.00 – 2.13 (m, 3 H), 2.27 (s, 1 H), 2.75 (s, 1 H), 3.04 (s, 1 H), 3.22 (s, 1 H), 3.77 (s, 1 H), 4.56 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H), 4.66 (s, 1 H), 6.90 (d, $J=1.56$ Hz, 1 H), 7.62 (dd, $J=8.59, 1.56$ Hz, 1 H), 7.80 (d, $J=0.78$ Hz, 1 H), 7.99 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 8.50 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H); MS (ESI) ($M+H$)⁺ 528.3.

Ejemplo 10

1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)-*N*-1,3-tiazol-2-ilpiperidina-4-carboxamida

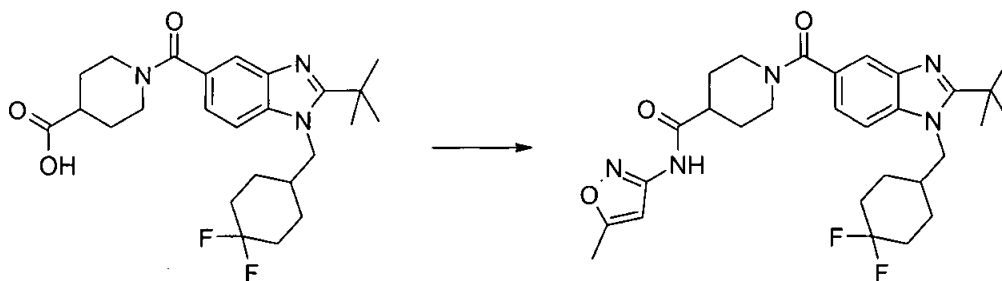
5



Ácido 1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)piperidina-4-carboxílico (para la preparación ver el Ejemplo 4) (0.050 g, 0.108 mmol) fue disuelto en 5 mL de DCM que contiene 1 gota de DMF a 0°C bajo nitrógeno. Oxalil cloruro (0.011 mL, 0.130 mmol) fue añadido y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente fue evaporado. El residuo fue disuelto en 3 mL de CH₂Cl₂ y 2-aminotiazol (0.032 g, 0.324 mmol) fue añadido, seguido por trietilamina (0.045 mL, 0.324 mmol). La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h. La capa orgánica fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por HPLC de fase inversa usando 20–50% CH₃CN/H₂O y liofilizado para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 26 mg (37%). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ 1.51 – 1.64 (m, 2 H), 1.66 – 1.70 (m, 9 H), 1.70 – 1.87 (m, 6 H), 2.00 – 2.12 (m, 3 H), 2.27 (s, 1 H), 2.84 (s, 1 H), 3.07 (s, 1 H), 3.23 (s, 1 H), 3.77 (s, 1 H), 4.58 (d, *J*=7.42 Hz, 2 H), 4.67 (s, 1 H), 7.11 (d, *J*=3.32 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.65 (dd, *J*=8.69, 1.46 Hz, 1 H), 7.82 (d, *J*=0.78 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 544.3; Anal. Calcul. para C₂₈H₃₅N₅O₂SF₂ + 2.2 TFA + 0.1 H₂O: C, 48.87; H, 4.73; N, 8.73. Encontrado: C, 48.91; H, 4.67; N, 8.33.

Ejemplo 11

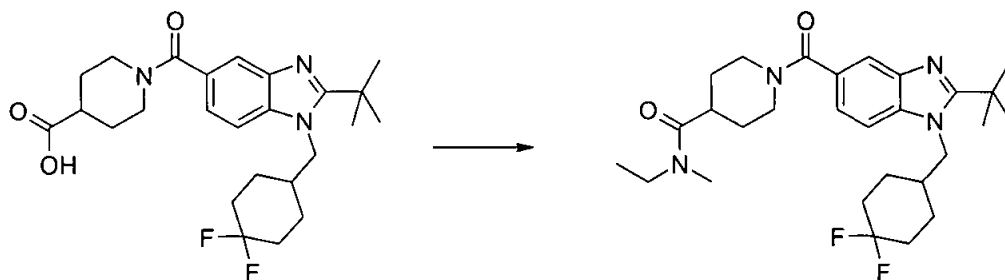
1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)-*N*-(5-metilisoxazol-3-il)piperidina-4-carboxamida



- 5 Ácido 1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)piperidina-4-carboxílico (para la preparación ver el Ejemplo 4) (0.050 g, 0.108 mmol) fue disuelto en 5mL de DCM que contiene 1 gota de DMF a 0°C bajo nitrógeno. Oxalil cloruro (0.012 mL, 0.130 mmol) fue añadido y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante 1h. El solvente fue evaporado. El residuo fue disuelto
- 10 en 3 mL de DCM y 3-amino-5-metilisoxazol (0.032 g, 0.324 mmol) fue añadido, seguido por trietilamina (0.045 mL, 0.324 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. La solución fue agitada a 50°C durante 3h. La capa orgánica fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El residuo resultante fue purificado
- 15 por HPLC de fase inversa usando 20-50% CH₃CN/H₂O y liofilizado para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 31 mg (44%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ 1.51 – 1.63 (m, 2 H), 1.68 (m, 10 H), 1.69 – 1.84 (m, 6 H), 1.97 – 2.11 (m, 3 H), 2.22 – 2.32 (m, 1 H), 2.37 (d, *J*=0.98 Hz, 3 H), 2.68 – 2.78 (m, 1 H), 3.03 (s, 1 H), 3.21 (s, 1 H), 3.75 (s, 1 H), 4.56 (d, *J*=7.42 Hz, 2 H), 4.66 (s, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 7.62 (dd, *J*=8.59, 1.56 Hz, 1 H), 7.80 (d, *J*=0.78 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 542.3; Anal. Calcul. para C₂₉H₃₇N₅O₃F₂ + 1.9 TFA + 0.1 H₂O: C, 51.83; H, 5.19; N, 9.21. Encontrado: C, 51.91; H, 5.26; N, 9.03.
- 20

Ejemplo 12

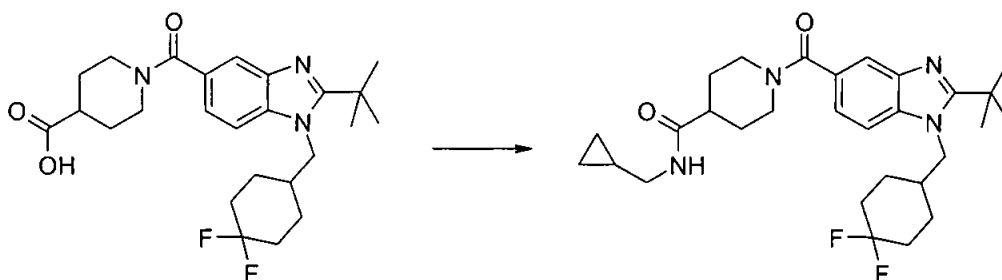
1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)-*N*-etil-*N*-metilpiperidina-4-carboxamida



- 5 A una mezcla de ácido 1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)piperidina-4-carboxílico (para la preparación ver el siguiente Ejemplo 4) (0.050 g, 0.108 mmol), DIPEA (0.028 mL, 0.162 mmol) y DMF (5 mL) fueron añadidos HATU (0.049 g, 0.130 mmol) y *N*-etilmetilamina (0.011 mL, 0.130 mmol) a TA. La mezcla fue agitada a TA durante 1 h. El solvente fue eliminado a presión reducida. CH₂Cl₂ fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por HPLC de fase inversa usando 20–50% CH₃CN/H₂O y liofilizado para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento:
- 15 51 mg (77 %); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*D*₄) δ 1.08 (t, *J*=7.13 Hz, 1.5 H), 1.21 (t, *J*=7.13 Hz, 1.5 H), 1.51 – 1.66 (m, 4 H), 1.69 (s, 9 H), 1.71 – 1.81 (m, 5 H), 1.80 – 1.93 (m, 1 H), 2.01 – 2.12 (m, 2 H), 2.22 – 2.33 (m, 1 H), 2.90 (s, 1.5 H), 2.96 – 3.06 (m, 2 H), 3.10 (s, 1.5 H), 3.23 (s, 1 H), 3.34 – 3.43 (m, 1 H), 3.44 – 3.52 (m, 1 H), 3.71 (s, 1 H), 4.58 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 4.67 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.59, 1.56 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.02 (d, *J*=9.18 Hz, 1 H); MS (ESI) (*M*+*H*)⁺ 503.3; Anal. Calcul. para C₂₈H₄₀N₄O₂F₂ + 2.2 TFA + 1.4 H₂O: C, 49.97; H, 5.82; N, 7.19. Encontrado: C, 49.90; H, 5.74; N, 7.57.
- 20

Ejemplo 13

- 25 **1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)-*N*-(ciclopropilmetil)piperidina-4-carboxamida**

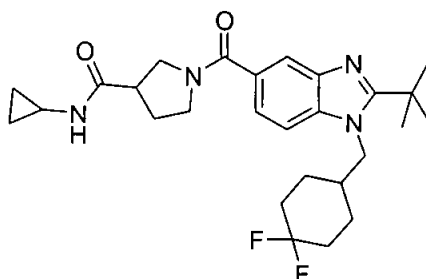


A una mezcla de ácido 1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonyl)piperidina-4-carboxílico (para la preparación ver el siguiente Ejemplo 4) (0.050 g, 0.108 mmol), DIPEA (0.028 mL, 0.162 mmol) y DMF (5 mL) fueron añadidos HATU (0.049 g, 0.130 mmol) y ciclopropanometilamina (0.011 mL, 0.130 mmol) a TA. La mezcla fue agitada a TA durante 1 h. El solvente fue eliminado a presión reducida. CH₂Cl₂ fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por HPLC de fase inversa usando 20–50% CH₃CN/H₂O y liofilizado para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 41 mg (60 %); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ 0.14 – 0.21 (m, 2 H), 0.43 – 0.51 (m, 2 H), 0.89 – 0.99 (m, 1 H), 1.51 – 1.64 (m, 2 H), 1.69 (s, 12 H), 1.71 – 1.81 (m, 4 H), 1.90 (s, 1 H), 2.01 – 2.12 (m, 2 H), 2.22 – 2.32 (m, 1 H), 2.48 – 2.58 (m, 1 H), 2.95 (s, 1 H), 3.02 (d, *J*=6.84 Hz, 2 H), 3.17 (s, 1 H), 3.71 (s, 1 H), 4.58 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 4.66 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.69, 1.46 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J*=0.98 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J*=8.79 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 515.3; Anal. Calcul. para C₂₉H₄₀N₄O₂F₂ + 1.9 TFA + 2.0 H₂O: C, 51.10; H, 6.05; N, 7.31. Encontrado: C, 51.05; H, 5.95; N, 7.71.

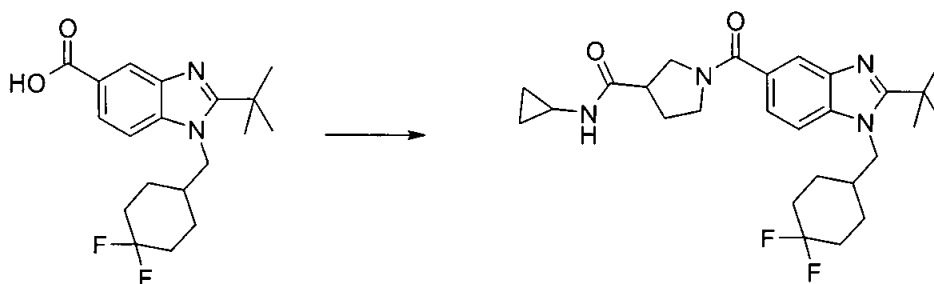
Ejemplo 14

1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonyl)-*N*-ciclopropilpirrolidina-3-carboxamida

43



Paso A: 1-((2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il)carbonyl)-*N*-ciclopropilpirrolidina-3-carboxamida



5

A una mezcla de ácido 2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (para la preparación ver el Ejemplo 1) (0.050 g, 0.14 mmol), DIPEA (62 μ L, 0.36 mmol) y DMF (4 mL) fueron añadidos HATU (0.065 g, 0.17 mmol) y *N*-ciclopropilpirrolidina-3-carboxamida sal de HCl (para la preparación ver los pasos siguientes B y C) (0.037 g, 0.17 mmol) a 0°C. La mezcla fue agitada a 0°C durante 1h. El solvente fue eliminado a presión reducida. CH₂Cl₂ fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por HPLC de fase inversa usando 20-50% CH₃CN/H₂O y liofilizado para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 12 mg (14%). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ 0.35 – 0.53 (m, 2 H), 0.62 – 0.76 (m, 2 H), 1.47 – 1.82 (m, 6 H), 1.64 (s, 9 H), 1.98 – 2.32 (m, 5 H), 2.56 – 2.71 (m, 1 H), 2.86 – 3.09 (m, 1 H), 3.49 – 3.84 (m, 4 H), 4.50 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 7.62 – 7.68 (m, 1 H), 7.83 – 7.91 (m, 2 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 487.0.

20

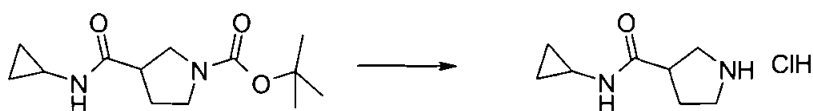
Paso B: *tert*-Butil 3-[(ciclopropilamino)carbonyl]pirrolidina-1-carboxilato

60



A una mezcla de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonyl)pirrolidina-3-carboxílico (0.100 g, 0.465 mmol), DIPEA (121 μ L, 0.697 mmol) y DMF (5 mL) fueron añadidos HATU (0.212 g, 0.557 mmol) y ciclopropilamina (39 μ L, 0.557 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1h. El solvente fue eliminado a presión reducida. CH_2Cl_2 fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada una vez con una solución de KHSO_4 acuosa 5%, una vez con una solución de NaHCO_3 saturada acuosa, salmuera y secada sobre Na_2SO_4 anhidro. CH_2Cl_2 fue eliminado a presión reducida. El producto resultante fue directamente usado para el próximo paso. Rendimiento: 115 mg (97%). MS (ESI) ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9$)⁺ 198, ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$)⁺ 181, ($\text{M}-\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2$)⁺ 153.

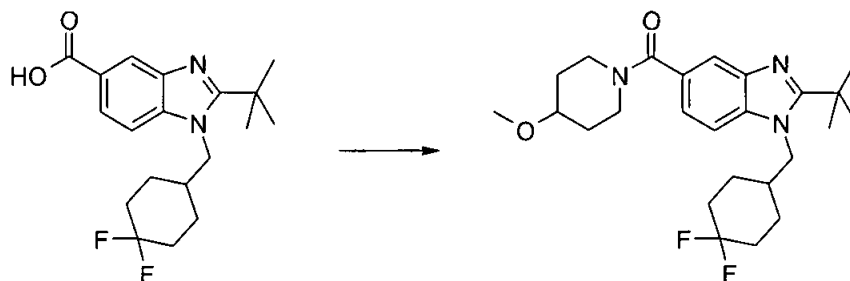
Paso C: *N*-Ciclopropilpirrolidina-3-carboxamida



tert-Butil-3-[(ciclopropilamino)carbonil]pirrolidina-1-carboxilato (0.115 g, 0.452 mmol) fue disuelto en 5 mL de una solución de HCl 1M en ácido acético. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2h. El solvente fue eliminado a presión. Et_2O fue añadido al residuo resultante. El producto fue filtrado y colocado bajo la bomba. El producto fue directamente usado para el próximo paso. Rendimiento: 43 mg (85%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{METANOL}-\text{D}_4$) δ 0.45 – 0.50 (m, 2 H), 0.68 – 0.75 (m, 2 H), 2.03 – 2.13 (m, 1 H), 2.20 – 2.31 (m, 1 H), 2.61 – 2.69 (m, 1 H), 3.04 – 3.13 (m, 1 H), 3.31 – 3.42 (m, 3 H), 3.43 – 3.49 (m, 1 H).

25 Ejemplo 15

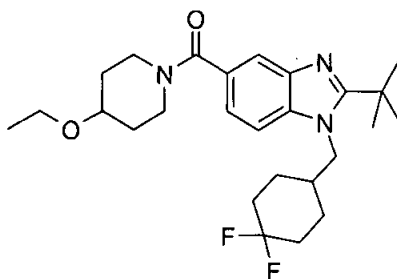
2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-5-[(4-metoxipiperidin-1-il)carbonil]-1*H*-bencimidazol



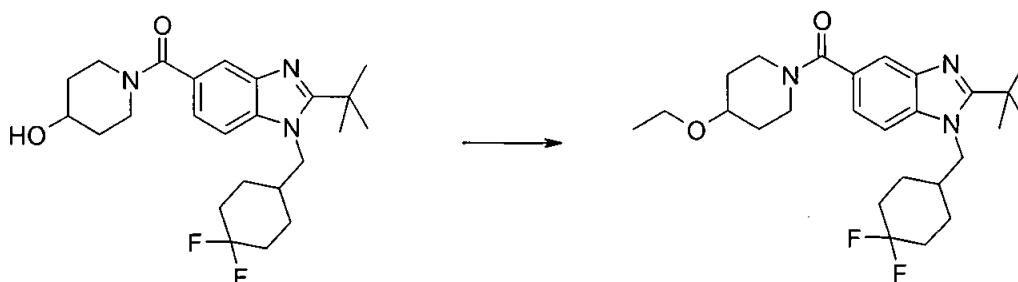
A una mezcla de ácido 2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-
bencimidazol-5-carboxílico (para la preparación ver el Ejemplo 1) (0.050 g, 0.143
mmol), DIPEA (0.063 mL, 0.358 mmol) y DMF (5 mL) fueron añadidos HATU (0.065
5 g, 0.172 mmol) y 4- metoxipiperidina hidrocloreuro (0.026 g, 0.172 mmol). La mezcla
fue agitada a temperatura ambiente durante 1h. El solvente fue eliminado a presión
reducida. CH₂Cl₂ fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada una vez
con a una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre
Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El residuo resultante fue
10 purificado por HPLC de fase inversa usando 20–50% CH₃CN/H₂O y liofilizado para
proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento:
80 mg (99%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ 1.49 – 1.63 (m, 4 H), 1.66 – 1.69
(m, 10 H), 1.71 – 1.86 (m, 5 H), 1.97 – 2.11 (m, 3 H), 2.21 – 2.32 (m, 1 H), 3.36 (s, 3
H), 3.49 – 3.60 (m, 3 H), 4.02 (s, 1 H), 4.57 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 7.61 (dd, *J*=8.69, 1.46
15 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J*=0.78 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J*=8.79 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 448.3;
Anal. Calcul. para C₂₅H₃₅N₃O₂F₂ + 1.7 TFA + 0.5 H₂O: C, 52.45; H, 5.84; N, 6.46.
Encontrado: C, 52.37; H, 5.80; N, 6.60.

Ejemplo 16

20 **2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-5-[(4-etoxipiperidin-1-il)carbonil]-
1*H*-bencimidazol**



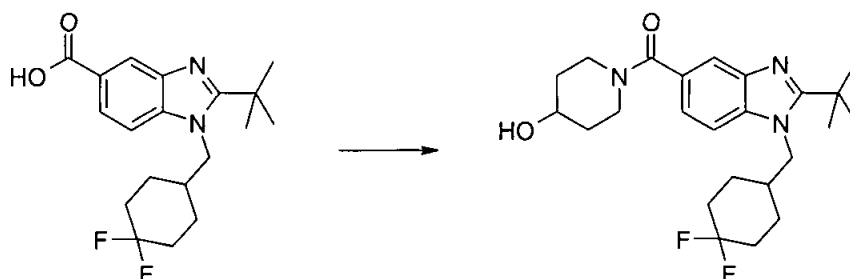
Paso A. 2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-5-[(4-etoxipiperidin-1-il)carbonil]-1*H*-bencimidazol



A una solución de NaH (0.012 g, 0.288 mmol) en 2 mL de DMF a 0°C bajo nitrógeno, una solución DMF (5 mL) de 1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)piperidin-4-ol (para la preparación, ver el Paso B) (0.050 g, 0.115 mmol) fue añadida en forma de gotas. La solución fue agitada a 0°C bajo nitrógeno durante 30 min. Yodoetano (0.023 mL, 0.288 mmol) fue añadido en forma de gotas y la solución fue agitada a TA durante 3h. La reacción fue apagada a 0°C por la adición de una solución de NaHCO₃ saturada acuosa y el solvente fue concentrado. El residuo fue disuelto en EtOAc y lavado con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, salmuera y secado sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto fue purificado por HPLC de fase inversa usando 20–50% CH₃CN/H₂O y liofilizado para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 55 mg (83%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ 1.18 (t, *J*=7.03 Hz, 3 H), 1.49 – 1.63 (m, 2 H), 1.68 (s, 10 H), 1.70 – 1.85 (m, 5 H), 1.98 (s, 1 H), 2.01 – 2.12 (m, 3 H), 2.27 (m, 1 H), 3.24 (s, 1 H), 3.47 – 3.60 (m, 3 H), 3.60 – 3.68 (m, 2 H), 4.07 (s, 1 H), 4.57 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 7.61 (dd, *J*=8.69, 1.46 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J*=0.78 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 462.3; Anal. Calcul. para C₂₆H₃₇N₃O₂F₂ + 1.7 TFA + 0.3 H₂O: C, 53.44; H, 5.99; N, 6.36. Encontrado: C, 53.41; H, 5.87; N, 6.43.

Paso B. 1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)piperidin-4-ol

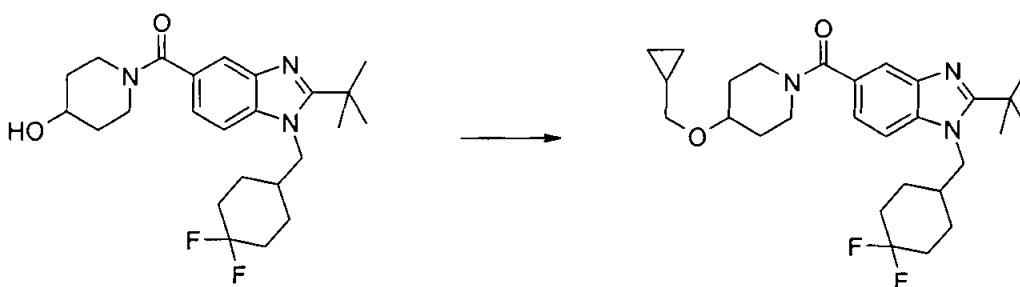
68



A una mezcla de ácido 2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-
 bencimidazol-5-carboxílico (para la preparación ver el Ejemplo 1) (0.250 g, 0.713
 mmol), DIPEA (0.185 mL, 1.07 mmol) y DMF (8 mL) fueron añadidos HATU (0.325
 5 g, 0.856 mmol) y 4-hidroxipiperidina (0.086 g, 0.856 mmol). La mezcla fue agitada a
 temperatura ambiente durante 1h. El solvente fue eliminado a presión reducida. CH₂Cl₂
 fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada una vez con una solución
 de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro.
 CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por
 10 cromatografía flash en gel de sílice usando 5% MeOH/DCM. Rendimiento: 310 mg
 (99%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ 1.45 (s, 1 H), 1.50 – 1.64 (m, 4 H), 1.68
 (s, 9 H), 1.70 – 1.85 (m, 4 H), 1.96 (s, 1 H), 2.01 – 2.12 (m, 2 H), 2.27 (s, 1 H), 3.24 (s,
 1 H), 3.40 (s, 1 H), 3.62 (s, 1 H), 3.87 – 3.95 (m, 1 H), 4.19 (s, 1 H), 4.57 (d, *J*=7.62 Hz,
 2 H), 7.61 (dd, *J*=8.59, 1.56 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J*=0.78 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J*=8.59 Hz, 1
 15 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 434.2; Anal. Calcul. para C₂₄H₃₃N₃O₂F₂ + 1.8 TFA + 0.3 H₂O: C,
 51.46; H, 5.54; N, 6.52. Encontrado: C, 51.44; H, 5.37; N, 6.71.

Ejemplo 17

2-*tert*-Butil-5-{[4-(ciclopropilmetoxi)piperidin-1-il]carbonil}-1-[(4,4-
 20 difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol



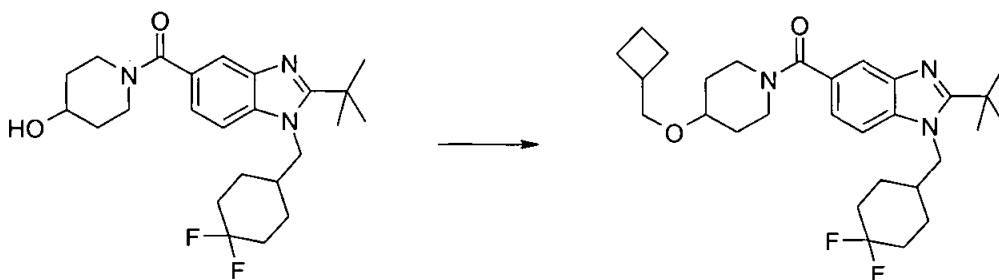
A una solución de NaH (0.011 g, 0.218 mmol) en 2 mL de DMF a 0°C bajo nitrógeno,
 una solución DMF (5 mL) de 1-(2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-

67

- bencimidazol-5-il}carbonil)piperidin-4-ol (para la preparación, ver el Ejemplo 16, Paso B) (0.079 g, 0.182 mmol) fue añadida en forma de gotas. La solución fue agitada a 0°C bajo nitrógeno durante 30 min. (Ciclopropilmetil)bromuro (0.027 mL, 0.218 mmol) fue añadido en forma de gotas y la solución fue agitada a TA durante 3h. La
- 5 reacción fue apagada a 0°C por la adición de una solución de NaHCO₃ saturada acuosa y el solvente fue concentrado. El residuo fue disuelto en EtOAc y lavado con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, salmuera y secado sobre anhidro Na₂SO₄. El producto fue purificado por HPLC de fase inversa usando 20–50% CH₃CN/H₂O y liofilizado para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA
- 10 correspondiente. Rendimiento: 95 mg (87%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ 0.16 – 0.22 (m, 2 H), 0.47 – 0.54 (m, 2 H), 0.98 – 1.07 (m, 1 H), 1.50 – 1.63 (m, 4 H), 1.68 (s, 11 H), 1.71 – 1.85 (m, 4 H), 1.95 – 2.11 (m, 3 H), 2.27 (s, 1 H), 3.31 – 3.37 (m, 2 H), 3.51 (s, 1 H), 3.59 (s, 1 H), 3.63 – 3.70 (m, 1 H), 4.08 (s, 1 H), 4.57 (d, J=7.62 Hz, 2 H), 7.62 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=0.98 Hz, 1 H), 8.00 (d, J=8.59 Hz, 1
- 15 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 488.3; Anal. Calcul. para C₂₈H₃₉N₃O₂F₂ + 1.6 TFA + 0.1 H₂O: C, 55.78; H, 6.12; N, 6.25. Encontrado: C, 55.71; H, 6.07; N, 6.32.

Ejemplo 18

- 2-*tert*-Butil-5-{{[4-(ciclobutilmetoxi)piperidin-1-il]carbonil}-1-[(4,4-
- 20 difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol

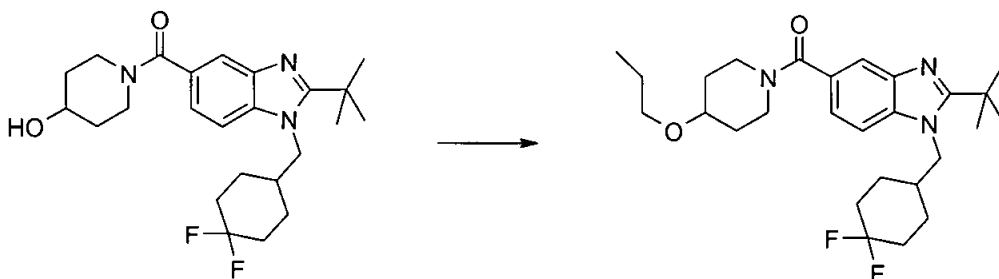


- A una solución de NaH (0.012 g, 0.288 mmol) en 2 mL de DMF a 0°C bajo nitrógeno, una solución DMF (5 mL) de 1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-
- 25 bencimidazol-5-il}carbonil)piperidin-4-ol (para la preparación, ver el Ejemplo 16, Paso B) (0.050 g, 0.115 mmol) fue añadida en forma de gotas. La solución fue agitada a 0°C bajo nitrógeno durante 30 min. (Bromometil)ciclobutano (0.032 mL, 0.288 mmol) fue añadido en forma de gotas y la solución fue agitada a TA durante 3h. La reacción

fue apagada a 0°C por la adición de una solución de NaHCO₃ saturada acuosa y el solvente fue concentrado. El residuo fue disuelto en EtOAc y lavado con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, salmuera y secado sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto fue purificado por HPLC de fase inversa usando 20–50% CH₃CN/H₂O y liofilizado para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 20 mg (29%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ 1.50 – 1.64 (m, 4 H), 1.67 (s, 9 H), 1.69 – 1.80 (m, 7 H), 1.84 – 1.98 (m, 3 H), 2.00 – 2.09 (m, 5 H), 2.26 (s, 1 H), 2.49 – 2.58 (m, 1 H), 3.46 (s, 2 H), 3.56 (s, 1 H), 3.58 – 3.65 (m, 2 H), 4.03 (s, 1 H), 4.56 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 7.60 (dd, *J*=8.69, 1.46 Hz, 1 H), 7.77 (d, *J*=0.98 Hz, 1 H), 7.98 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 502.3; Anal. Calcul. para C₂₉H₄₁N₃O₂F₂ + 1.7 TFA + 0.4 H₂O: C, 55.38; H, 6.24; N, 5.98. Encontrado: C, 55.36; H, 6.21; N, 5.90.

Ejemplo 19

2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-5-[(4-propoxipiperidin-1-il)carbonil]-1*H*-bencimidazol

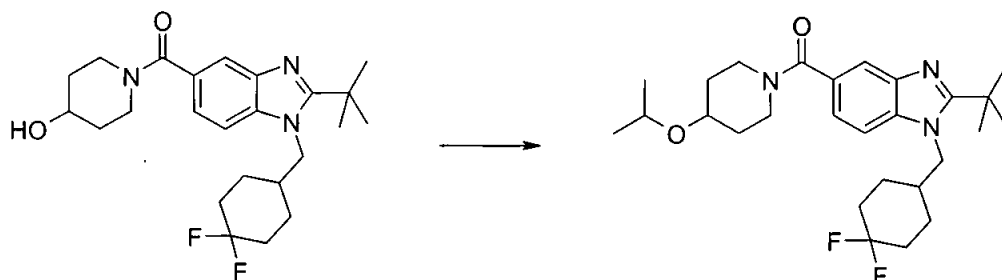


A una solución de NaH (0.012 g, 0.288 mmol) en 2 mL de DMF a 0°C bajo nitrógeno, una solución DMF (5 mL) de 1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)piperidin-4-ol (para la preparación, ver el Ejemplo 16, Paso B) (0.050 g, 0.115 mmol) fue añadida en forma de gotas. La solución fue agitada a 0°C bajo nitrógeno durante 30 min. Yodopropano (0.028 mL, 0.288 mmol) fue añadido en forma de gotas y la solución fue agitada a TA durante 3h. La reacción fue apagada a 0°C por la adición de una solución de NaHCO₃ saturada acuosa y el solvente fue concentrado. El residuo fue disuelto en EtOAc y lavado con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, salmuera y secado sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto fue purificado por HPLC de fase inversa usando 20–50% CH₃CN/H₂O y liofilizado para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 40 mg

(59%); ^1H NMR (400 MHz, METANOL- D_4) δ 0.93 (t, $J=7.42$ Hz, 3 H), 1.50 – 1.63 (m, 6 H), 1.67 (s, 10 H), 1.69 – 1.77 (m, 3 H), 1.76 – 1.86 (m, 2 H), 1.97 (s, 1 H), 2.01 – 2.11 (m, 2 H), 2.20 – 2.32 (m, 1 H), 3.42 – 3.48 (m, 2 H), 3.50 – 3.58 (m, 1 H), 3.59 – 3.66 (m, 2 H), 4.04 (s, 1 H), 4.55 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H), 7.59 (dd, $J=8.69$, 1.46 Hz, 1 H), 7.77 (d, $J=0.98$ Hz, 1 H), 7.96 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 476.3.

Ejemplo 20

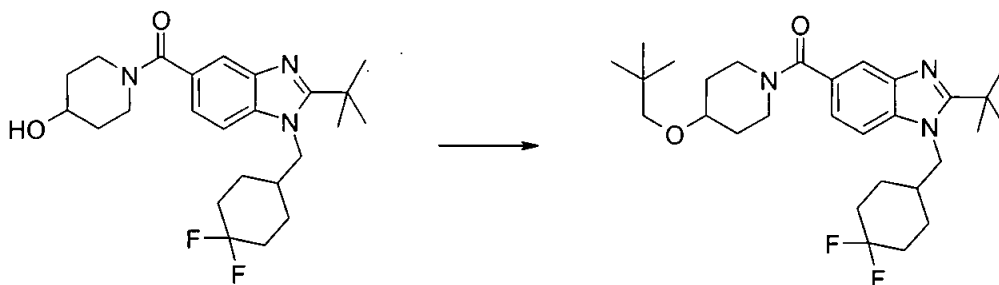
2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-5-[(4-isopropoxipiperidin-1-il)carbonil]-1*H*-bencimidazol



A una solución de NaH (0.010 g, 0.252 mmol) en 2 mL de DMF a 0°C bajo nitrógeno, una solución DMF (3 mL) de 1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il} carbonil)piperidin-4-ol (para la preparación, ver el Ejemplo 16, Paso B) (0.044 g, 0.101 mmol) fue añadida en forma de gotas. La solución fue agitada a 0°C bajo nitrógeno durante 30 min. 2-Yodopropano (0.026 mL, 0.252 mmol) fue añadido en forma de gotas y la solución fue agitada a 75°C durante 24h. La reacción fue apagada a 0°C por la adición de una solución de NaHCO_3 saturada acuosa y el solvente fue concentrado. El residuo fue disuelto en EtOAc y lavado con una solución de NaHCO_3 saturada acuosa, salmuera y secado sobre Na_2SO_4 anhidro. El producto fue purificado por HPLC de fase inversa usando 20–50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ y liofilizado para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 15 mg (25%); ^1H NMR (400 MHz, METANOL- D_4) δ 1.14 (d, $J=5.66$ Hz, 6 H), 1.48 (s, 1 H), 1.50 – 1.64 (m, 4 H), 1.65 – 1.71 (m, 10 H), 1.71 – 1.83 (m, 4 H), 1.96 (s, 1 H), 2.01 – 2.12 (m, 2 H), 2.21 – 2.33 (m, 1 H), 3.49 (s, 1 H), 3.60 (s, 1 H), 3.70 – 3.75 (m, 1 H), 3.74 – 3.82 (m, 1 H), 4.09 (s, 1 H), 4.57 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H), 7.62 (dd, $J=8.59$, 1.56 Hz, 1 H), 7.78 (d, $J=0.78$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 476.3.

Ejemplo 21

2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-5-{[4-(2,2-dimetilpropoxi)piperidin-1-il]carbonil}-1*H*-bencimidazol



5

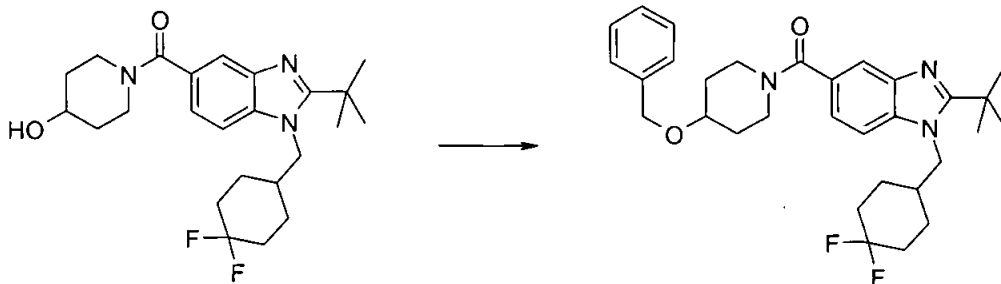
A una solución de NaH (0.017 g, 0.414 mmol) en 2 mL de DMF a 0°C bajo nitrógeno, una solución DMF (2 mL) de 1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)piperidin-4-ol (para la preparación, ver el Ejemplo 16, Paso B) (0.060 g, 0.138 mmol) fue añadida en forma de gotas. La solución fue agitada a 0°C bajo nitrógeno durante 30 min. 1-Bromo-2,2-dimetilpropano (0.035 mL, 0.276 mmol) fue añadido en forma de gotas y la solución fue agitada a 100°C durante la noche. La reacción fue apagada a 0°C por la adición de una solución de NaHCO₃ saturada acuosa y el solvente fue concentrado. El residuo fue disuelto en EtOAc y lavado con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, salmuera y secado sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto fue purificado por HPLC de fase inversa usando 20–50% CH₃CN/H₂O y liofilizado para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 45 mg (53%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ 0.89 – 0.93 (m, 9 H), 1.51 – 1.64 (m, 2 H), 1.65 – 1.70 (m, 10 H), 1.70 – 1.85 (m, 6 H), 1.94 (s, 1 H), 2.01 – 2.12 (m, 2 H), 2.20 – 2.32 (m, 1 H), 3.14 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 3.32 (s, 1 H), 3.54 – 3.62 (m, 2 H), 3.67 (s, 1 H), 3.93 (s, 1 H), 4.57 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 7.62 (dd, *J*=8.69, 1.46 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J*=0.98 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 504.3.

20

Ejemplo 22

5-{[4-(Benciloxi)piperidin-1-il]carbonil}-2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol

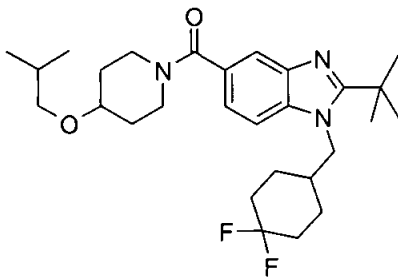
25



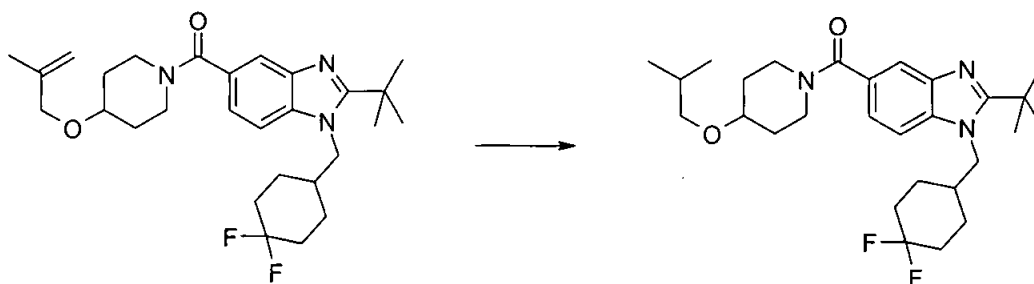
- A una solución de NaH (0.014 g, 0.345 mmol) en 2 mL de DMF a 0°C bajo nitrógeno, una solución DMF (2 mL) de 1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)piperidin-4-ol (para la preparación, ver el Ejemplo 16, Paso B) (0.050 g, 0.115 mmol) fue añadida en forma de gotas. La solución fue agitada a 0°C bajo nitrógeno durante 30 min. Bencil bromuro (0.027 mL, 0.230 mmol) fue añadido en forma de gotas y la solución fue agitada a TA durante 2h. La reacción fue apagada a 0°C por la adición de una solución de NaHCO₃ saturada acuosa y el solvente fue concentrado. El residuo fue disuelto en EtOAc y lavado con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, salmuera y secado sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto fue purificado por HPLC de fase inversa usando 20–50% CH₃CN/H₂O y liofilizado para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 50 mg (68%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ 1.51 – 1.64 (m, 3 H), 1.68 (s, 10 H), 1.70 – 1.80 (m, 4 H), 1.84 (s, 1 H), 1.99 – 2.11 (m, 3 H), 2.27 (s, 1 H), 3.60 (s, 2 H), 3.73 – 3.80 (m, 1 H), 4.06 (s, 1 H), 4.55 – 4.59 (m, 4 H), 7.22 – 7.29 (m, 1 H), 7.29 – 7.36 (m, 4 H), 7.62 (dd, *J*=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J*=0.78 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 524.3.

Ejemplo 23

- 20 **2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-5-[(4-isobutoxipiperidin-1-il)carbonil]-1*H*-bencimidazol**



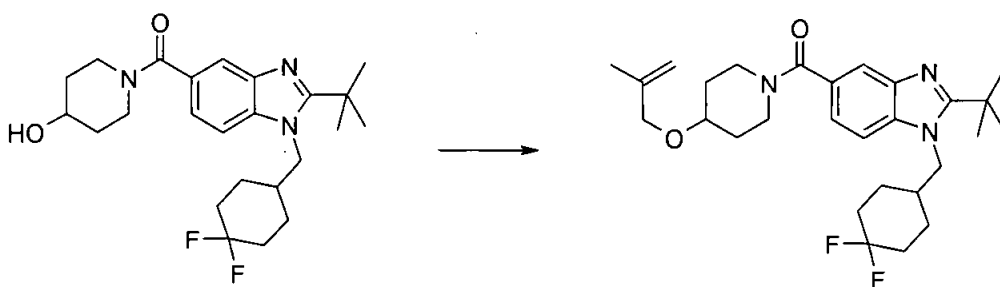
Paso A: 2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-5-[(4-isobutoxipiperidin-1-il)carbonil]-1*H*-bencimidazol



- 5 2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-5-({4-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]piperidin-1-il}carbonil)-1*H*-bencimidazol (para la preparación ver el siguiente Paso B) (0.048 g, 0.0984 mmol) fue agitado en 15 mL de EtOAc que contiene una cantidad catalítica de 10% Pd/C bajo una atmósfera de H₂ (45 psi) a TA en un aparato Parr de hidrogenación durante 12h. La solución fue filtrada a través de una almohadilla
- 10 de Celita y el solvente fue evaporado. El producto fue purificado por HPLC de fase inversa usando 20–50% CH₃CN/H₂O y liofilizado para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente.

Rendimiento: 49 mg (83%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ 0.91 (d, *J*=6.64 Hz, 6 H), 1.51 – 1.63 (m, 3 H), 1.65 – 1.71 (m, 11 H), 1.71 – 1.77 (m, 3 H), 1.77 – 1.86 (m, 3 H), 1.96 (s, 1 H), 2.01 – 2.13 (m, 2 H), 2.22 – 2.32 (m, 1 H), 3.25 (t, *J*=5.66 Hz, 2 H), 3.55 – 3.65 (m, 3 H), 4.00 (s, 1 H), 4.57 (d, *J*=7.42 Hz, 2 H), 7.62 (dd, *J*=8.59, 1.56 Hz, 1 H), 7.78 (dd, *J*=1.56, 0.59 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 490.3.

- 20 **Paso B: 2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-5-({4-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]piperidin-1-il}carbonil)-1*H*-bencimidazol**

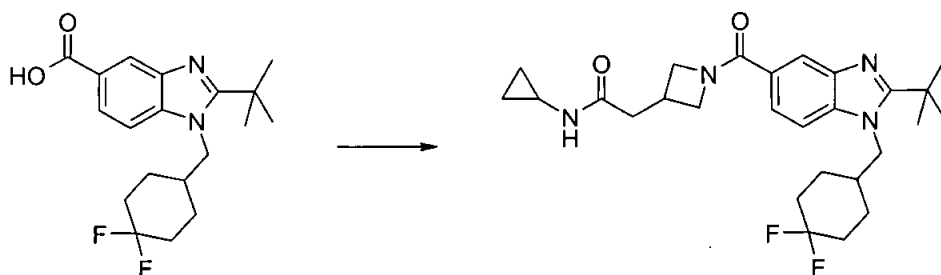


A una solución de NaH (0.017 g, 0.414 mmol) en 2 mL de DMF a 0°C bajo nitrógeno, una solución DMF (2 mL) de 1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)piperidin-4-ol (para la preparación, ver el Ejemplo 16,
5 Paso B) (0.060 g, 0.138 mmol) fue añadida en forma de gotas. La solución fue agitada a 0°C bajo nitrógeno durante 30 min. 3-Bromo-2-metilpropen (0.028 mL, 0.276 mmol) fue añadido en forma de gotas y la solución fue agitada a TA durante 2h. La reacción fue apagada a 0°C por la adición de una solución de NaHCO₃ saturada acuosa y el solvente fue concentrado. El residuo fue disuelto en EtOAc y lavado con una solución
10 de NaHCO₃ saturada acuosa, salmuera y secado sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto fue purificado por cromatografía flash en gel de sílice usando 50% a 100% EtOAc/hexanos. Rendimiento: 51 mg (76%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.43 – 1.53 (m, 2 H), 1.57 (s, 13 H), 1.60 – 1.73 (m, 5 H), 1.75 (s, 3 H), 1.88 (s, 1 H), 2.07 – 2.20 (m, 3 H), 3.42 (s, 2 H), 3.57 – 3.66 (m, 1 H), 3.93 (s, 2 H), 4.23 (d, *J*=7.42 Hz, 2 H),
15 4.89 (s, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 7.30 – 7.39 (m, 2 H), 7.76 (s, 1 H).

Ejemplo 24

2-[1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)azetidín-3-il]-*N*-ciclopropilacetamida

20

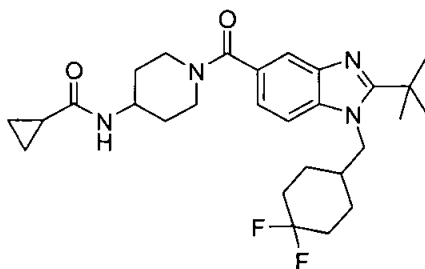


Ácido N-Boc-3-azetidina acético (0.050 g, 0.232 mmol), HATU (0.105 g, 0.278 mmol) y ciclopropilamina (0.020 mL, 0.278 mmol) fueron agitados en 3 mL de DMF que contiene DIPEA (0.061 mL, 0.348 mmol) a temperatura ambiente durante 1h. El
25 solvente fue eliminado a presión reducida. CH₂Cl₂ fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El producto fue disuelto en 5 mL de 1M HCl/AcOH y agitado a temperatura ambiente

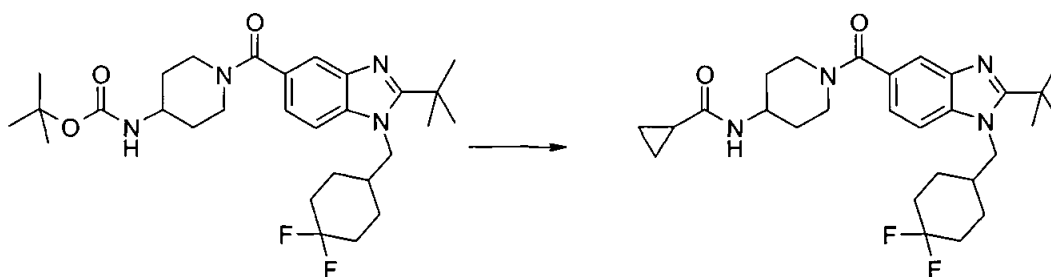
durante 2h. El solvente fue evaporado y el producto fue enjuagado con éter y secado al vacío. El producto fue disuelto en 3 mL de DMF y añadido a una mezcla de ácido 2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (para la preparación ver el Ejemplo 1) (0.030 g, 0.0856 mmol), DIPEA (22 μ L, 0.128 mmol) y HATU (0.039 g, 0.102 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1h. El solvente fue eliminado a presión reducida. CH₂Cl₂ fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre anhidro Na₂SO₄. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por HPLC de fase inversa usando 20–50% CH₃CN/H₂O y liofilizado para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 17 mg (33%). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ 0.40 – 0.47 (m, 2 H), 0.65 – 0.72 (m, 2 H), 1.50 – 1.62 (m, 2 H), 1.68 (s, 9 H), 1.69 – 1.82 (m, 4 H), 2.00 – 2.10 (m, 3 H), 2.26 (s, 1 H), 2.51 (dd, *J*=7.71, 3.03 Hz, 2 H), 2.57 – 2.64 (m, 1 H), 2.99 – 3.08 (m, 1 H), 3.90 (dd, *J*=10.35, 6.05 Hz, 0.5 H), 4.14 (dd, *J*=8.69, 5.96 Hz, 0.5 H), 4.33 (t, *J*=9.67 Hz, 0.5 H), 4.51 (t, *J*=8.79 Hz, 0.5 H), 4.56 (d, *J*=7.42 Hz, 2 H), 7.83 (dd, *J*=8.69, 1.46 Hz, 1 H), 7.96 – 8.01 (m, 2 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 487.0.

Ejemplo 25

***N*-[1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropanocarboxamida**



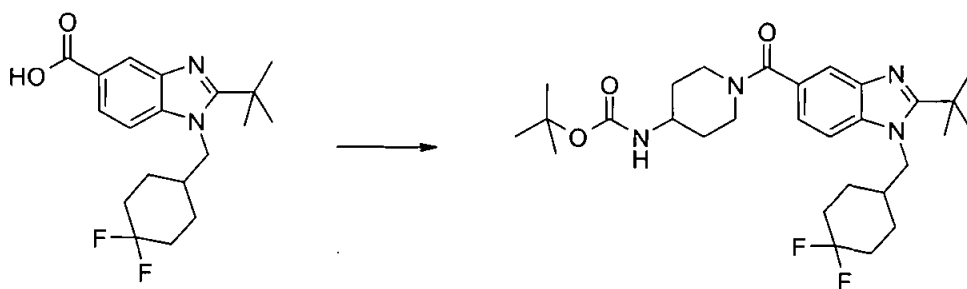
Paso A: *N*-[1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropanocarboxamida



tert-Butil [1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonyl)piperidin-4-il]carbamato (para la preparación ver el siguiente paso B)

- 5 (0.065 g, 0.122 mmol) fue agitada en 5 mL de 1M HCl/AcOH a temperatura ambiente durante 1h. El solvente fue evaporado. CH₂Cl₂ fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre anhidro Na₂SO₄. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El producto fue disuelto en 3 mL de CH₂Cl₂ que contiene trietilamina (0.025 mL, 0.183
- 10 mmol) y ciclopropanocarbonil cloruro (0.015 mL, 0.159 mmol) fue añadido. La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 1h. La solución fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por HPLC de fase inversa usando 20–50% CH₃CN/H₂O y liofilizado para
- 15 proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 50 mg (67%). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ 0.73 (m, 2 H), 0.81 (m, 2 H), 1.40 (s, 1 H), 1.49 – 1.64 (m, 3 H), 1.68 (s, 9 H), 1.70 – 1.80 (m, 4 H), 1.79 – 1.92 (m, 1 H), 2.00 – 2.13 (m, 3 H), 2.21 – 2.32 (m, 1 H), 3.11 (s, 1 H), 3.24 (s, 1 H), 3.67 (s, 1 H), 3.89 – 3.98 (m, 1 H), 4.57 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 7.62 (dd, *J*=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 7.79 (d,
- 20 *J*=1.17 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 501.3.

Paso B: *tert*-Butil [1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonyl)piperidin-4-il]carbamato

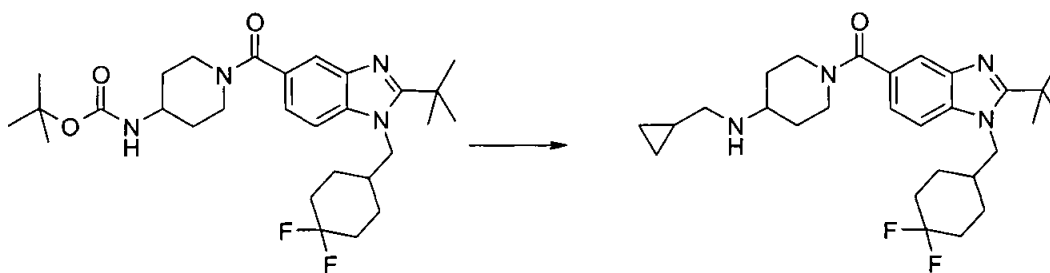


A una mezcla de ácido 2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-
 bencimidazol-5-carboxílico (para la preparación ver el Ejemplo 1) (0.050 g, 0.143
 mmol), DIPEA (37 μ L, 0.215 mmol) y DMF (2 mL) fueron añadidos HATU (0.065 g,
 5 0.172 mmol) y 4-(*N*-Boc-amino)-piperidina (0.035 g, 0.172 mmol). La mezcla fue
 agitada a temperatura ambiente durante 1h. El solvente fue eliminado a presión
 reducida. CH₂Cl₂ fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada una vez
 con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre
 Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El residuo resultante fue
 10 purificado por cromatografía de columna en gel de sílice usando 100% etil acetato.
 Rendimiento: 68 mg (89%). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*D*) δ 1.34 – 1.42
 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.46 – 1.54 (m, 3 H), 1.57 (s, 9 H), 1.60 – 1.66 (m, 2 H), 1.66 –
 1.74 (m, 4 H), 1.98 (s, 2 H), 2.08 – 2.19 (m, 3 H), 3.06 (s, 2 H), 4.23 (d, *J*=7.42 Hz, 2
 H), 4.44 – 4.51 (m, 1 H), 7.33 – 7.35 (m, 2 H), 7.73 – 7.75 (m, 1 H).

15

Ejemplo 26

**1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-
 il}carbonil)-*N*-(ciclopropilmetil)piperidin-4-amina**



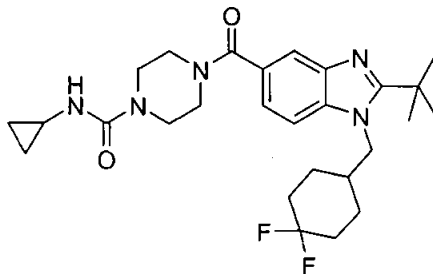
20

tert-Butil [1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-
 il}carbonil)piperidin-4-il]carbamato (para la preparación ver el Ejemplo 25, Paso B)
 (0.076 g, 0.143 mmol) fue disuelto en 5 mL de DMF a 0°C bajo nitrógeno. NaH (0.022

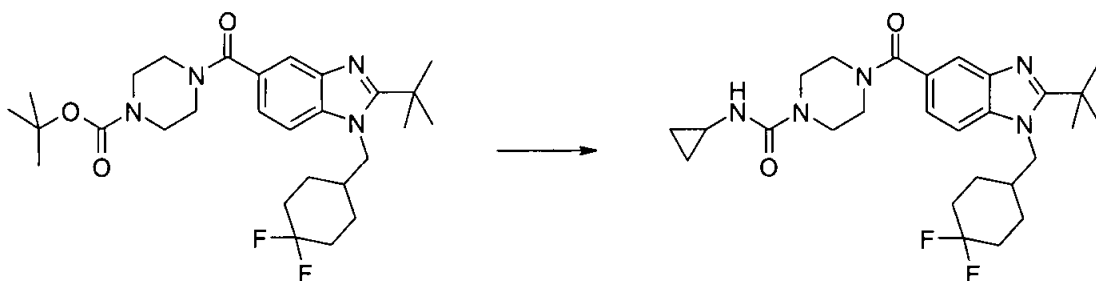
g, 0.572 mmol) fue añadido y la solución fue agitada a 0°C durante 10 min. (Ciclopropilmetil)bromuro (0.021 mL, 0.215 mmol) fue añadido y la solución fue agitada a TA durante 2h. La reacción fue apagada con unas cuantas gotas de una solución de NaHCO₃ saturada acuosa y el solvente fue evaporado. CH₂Cl₂ fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El producto fue agitado en 3 mL de 1M HCl/AcOH a temperatura ambiente durante 1h. El solvente fue evaporado. CH₂Cl₂ fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre anhidro Na₂SO₄. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El producto resultante fue purificado por HPLC de fase inversa usando 20–50% CH₃CN/H₂O y liofilizado para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 58 mg (68%). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ 0.36 – 0.43 (m, 2 H), 0.66 – 0.75 (m, 2 H), 1.02 – 1.12 (m, 1 H), 1.50 – 1.64 (m, 4 H), 1.68 (s, 9 H), 1.70 – 1.85 (m, 4 H), 2.01 – 2.13 (m, 3 H), 2.26 (s, 2 H), 2.95 (d, *J*=7.42 Hz, 2 H), 3.23 (s, 1 H), 3.37 – 3.50 (m, 1 H), 3.82 (s, 1 H), 4.57 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 4.77 (s, 1 H), 7.61 (dd, *J*=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J*=0.98 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.79 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 487.3.

20 Ejemplo 27

4-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)-*N*-ciclopropilpiperazina-1-carboxamida



Paso A: 4-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)-*N*-ciclopropilpiperazina-1-carboxamida



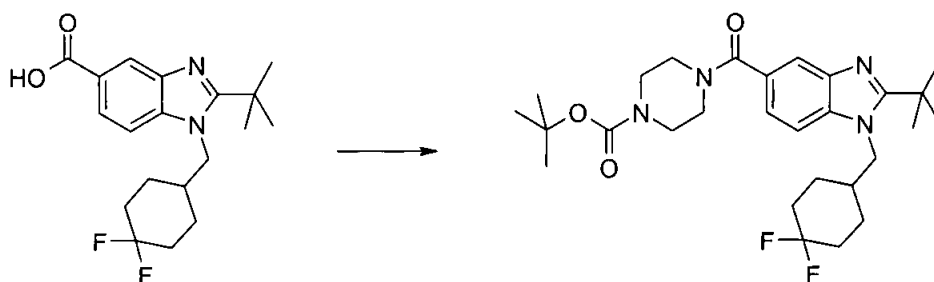
5 *tert*-Butil 4-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)piperazina-1-carboxilato (para la preparación ver el siguiente paso B) (105 mg, 0.202 mmol) fue agitado en 2 mL de 1M HCl/AcOH a temperatura ambiente durante 1h. El solvente fue evaporado. CH₂Cl₂ fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre anhidro Na₂SO₄. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. A una solución de trifosgeno (0.060 g, 0.202 mmol) en 3 mL de DCM fue añadido una

10 solución de ciclopropilamina (0.042 mL, 0.606 mmol) y DIPEA (0.175 mL, 1.01 mmol) en 2 mL de DCM a 0°C. La amina en 2 mL de DCM fue luego añadida y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de la solución fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El producto resultante fue

15 purificado por HPLC de fase inversa usando 20–50% CH₃CN/H₂O y liofilizado para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 100 mg (80%). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*D*₄) δ 0.41 – 0.46 (m, 2 H), 0.62 – 0.68 (m, 2 H), 0.70 – 0.75 (m, 1 H), 0.81 – 0.87 (m, 1 H), 1.51 – 1.62 (m, 2 H), 1.67 (s, 9 H), 1.70 – 1.82 (m, 4 H), 2.01 – 2.11 (m, 2 H), 2.21 – 2.30 (m, 1 H), 2.49 – 2.56 (m, 1

20 H), 2.57 – 2.63 (m, 1 H), 3.36 – 3.51 (m, 4 H), 3.71 – 3.80 (m, 1 H), 4.56 (d, *J*=7.42 Hz, 2 H), 7.62 (dd, *J*=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 7.80 (d, *J*=0.78 Hz, 1 H), 7.98 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H); MS (ESI) (*M*+*H*)⁺ 502.0.

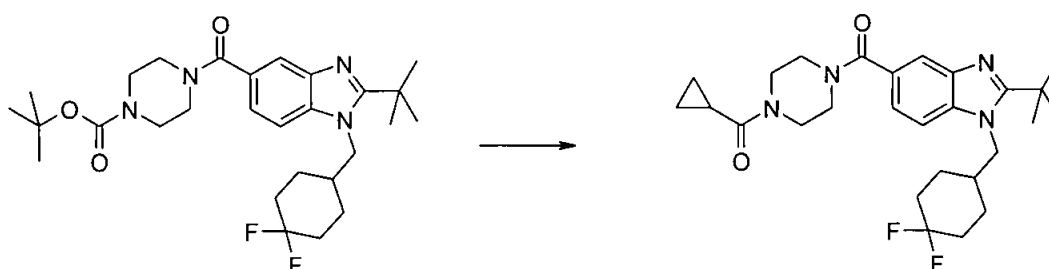
25 **Paso B:** *tert*-Butil 4-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)piperazina-1-carboxilato



A una mezcla de ácido 2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-
 bencimidazol-5-carboxílico (para la preparación ver el Ejemplo 1) (0.075 g, 0.214
 mmol), DIPEA (56 μ L, 0.321 mmol) y DMF (3 mL) fueron añadidos HATU (0.098 g,
 5 0.257 mmol) y 1-Boc-piperazina (0.049 g, 0.257 mmol). La mezcla fue agitada a
 temperatura ambiente durante 1h. El solvente fue eliminado a presión reducida. CH₂Cl₂
 fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada una vez con una solución
 de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro.
 CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por
 10 cromatografía de columna en gel de sílice usando 100% etil acetato. Rendimiento: 100
 mg (99%). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.41 – 1.48 (m, 11 H), 1.56 (s, 9
 H), 1.59 – 1.65 (m, 2 H), 1.65 – 1.73 (m, 4 H), 2.08 – 2.18 (m, 3 H), 3.45 (s, 4 H), 3.62
 (s, 2 H), 4.23 (d, *J*=7.42 Hz, 2 H), 7.34 – 7.36 (m, 2 H), 7.75 (s, 1 H).

15 Ejemplo 28

**2-*tert*-Butil-5-{[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1-[(4,4-
 difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol**



20

tert-Butil 4-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-
 il}carbonil)piperazina-1-carboxilato (para la preparación ver el Paso B, Ejemplo 27)
 (0.074 g, 0.143 mmol) fue agitado en 3 mL de 1M HCl/AcOH a temperatura ambiente
 durante 1h. El solvente fue evaporado. CH₂Cl₂ fue añadido al residuo resultante y la

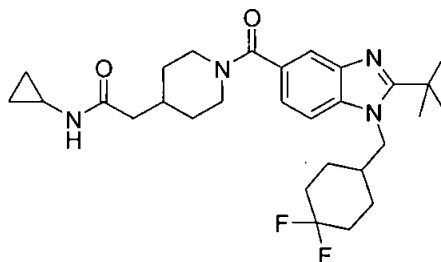
capa orgánica fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El producto fue disuelto en 5 mL de CH₂Cl₂ que contiene trietilamina (0.030 mL, 0.215 mmol) y ciclopropanocarbonil cloruro (0.017 mL, 0.186 mmol) fue añadido. La

- 5 solución fue agitada a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de la solución fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El producto resultante fue purificado por HPLC de fase inversa usando 20–50% CH₃CN/H₂O y liofilizado para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA
- 10 correspondiente. Rendimiento: 58 mg (68%). ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ 0.80 – 0.85 (m, 2 H), 0.85 – 0.91 (m, 2 H), 1.50 – 1.63 (m, 2 H), 1.69 (s, 9 H), 1.70 – 1.84 (m, 4 H), 1.99 – 2.12 (m, 3 H), 2.20 – 2.34 (m, 1 H), 3.38 – 3.65 (m, 4 H), 3.68 – 3.98 (m, 4 H), 4.58 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 7.68 (dd, *J*=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 8.03 (d, *J*=8.79 Hz, 1 H); MS (ESI) (*M*+*H*)⁺ 487.3.

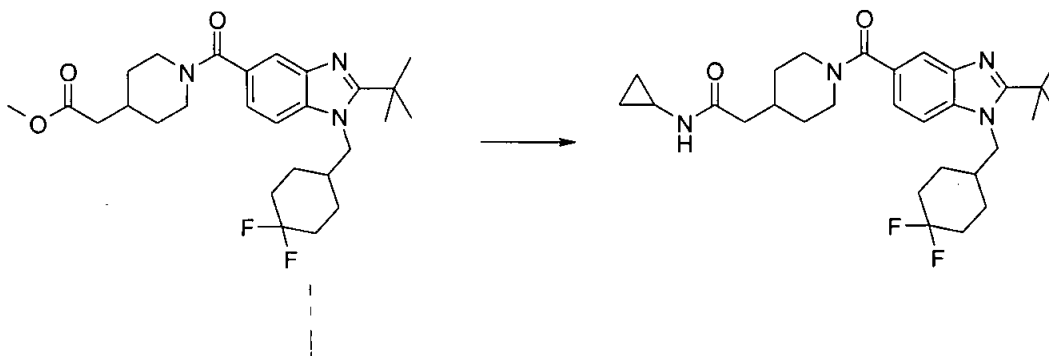
15

Ejemplo 29

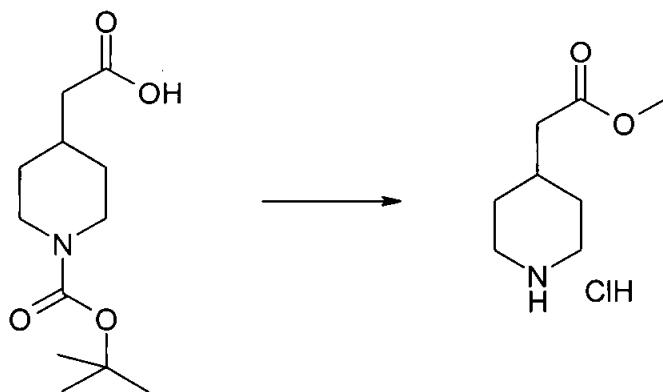
2-[1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)piperidin-4-il]-*N*-ciclopropilacetamida



- 20 **Paso A: 2-[1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)piperidin-4-il]-*N*-ciclopropilacetamida**

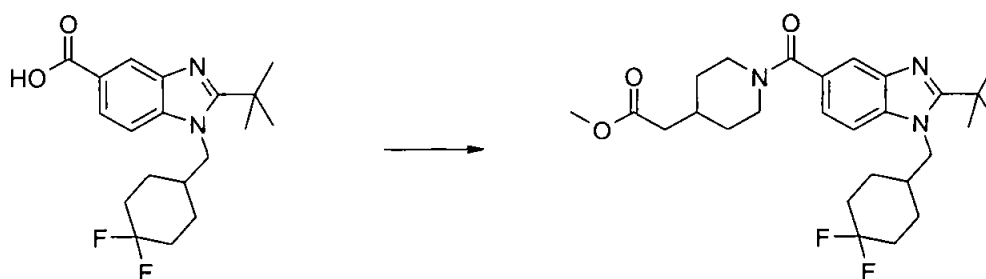


Metil [1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il} carbonil)piperidin-4-il]acetato (para la preparación, ver el siguiente Pasos B y C) (0.049 g, 0.100 mmol) fue agitado en 5 mL de dioxano que contiene 1 mL de LiOH 1M a 75°C durante 2h. El solvente fue evaporado. El residuo fue acidificado hasta pH = 5-6 con solución de KHSO₄ acuosa 5% y extraído con éter (2X) y CH₂Cl₂ (2X). Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas sobre Na₂SO₄ anhidro y concentradas. El producto fue disuelto en 3 mL de DMF que contiene DIPEA (0.026 mL, 0.150 mmol) y ciclopropilamina (0.008 mL, 0.120 mmol), y HATU (0.046 g, 0.120 mmol) fue añadido. La solución fue agitada a TA durante 1h. El solvente fue eliminado a presión reducida. CH₂Cl₂ fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El producto resultante fue purificado por HPLC de fase inversa usando 20-50% CH₃CN/H₂O y liofilizado para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 46 mg (74%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ 0.41 – 0.47 (m, 2 H), 0.66 – 0.73 (m, 2 H), 1.14 – 1.32 (m, 1 H), 1.51 – 1.64 (m, 2 H), 1.67 – 1.70 (m, 11 H), 1.72 – 1.87 (m, 5 H), 2.00 – 2.13 (m, 5 H), 2.21 – 2.31 (m, 1 H), 2.58 – 2.67 (m, 1 H), 2.91 (t, *J*=13.77 Hz, 1 H), 3.14 (t, *J*=13.57 Hz, 1 H), 3.62 – 3.72 (m, 1 H), 4.57 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 4.61 (dd, 1 H), 7.61 (dd, *J*=8.59, 1.56 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J*=0.98 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.79 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 515.3; Anal. Calcul. para C₂₉H₄₀N₄O₂F₂ + 2.1 TFA + 2.4 H₂O: C, 50.01; H, 5.93; N, 7.03. Encontrado: C, 49.97; H, 5.83; N, 7.39.

Paso B: Metil piperidin-4-ilacetato hidrocioruro

Boc-(4-Carboximetil)-piperidina (0.100 g, 0.411 mmol) fue disuelta en 3 mL de MeOH a 0°C. 2M TMSCHN₂/hexanos fue añadido en forma de gotas a 0°C hasta que un color amarillo claro persistió. La solución se dejó agitar a TA durante 30 minutos. El solvente fue evaporado. El residuo fue disuelto en EtOAc y lavado con una solución de KHSO₄ acuosa 5%, una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, salmuera y secado sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente fue evaporado. El residuo fue disuelto en 5 mL de 1M HCl/AcOH y la solución fue agitada a TA durante 1h. El solvente fue evaporado. El residuo fue triturado en éter, filtrado y secado al vacío. Rendimiento: 70 mg (89%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ 1.37 – 1.52 (m, 2 H), 1.95 (d, J=13.87 Hz, 2 H), 2.00 – 2.14 (m, 1 H), 2.34 (d, J=7.03 Hz, 2 H), 2.98 (t, J=12.89 Hz, 2 H), 3.35 (d, J=12.69 Hz, 2 H), 3.65 (s, 3 H).

Paso C: Metil [1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)piperidin-4-il]acetato

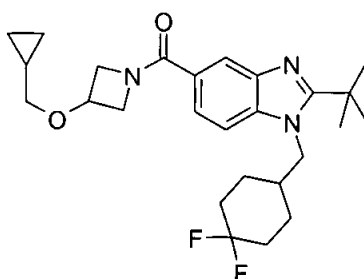


A una mezcla de ácido 2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (para la preparación ver el Ejemplo 1) (0.045 g, 0.128 mmol), DIPEA (0.056 mL, 0.320 mmol) y DMF (3 mL) fueron añadidos HATU (0.059 g, 0.154 mmol) y metil piperidin-4-ilacetato hidrocloreuro (0.030 g, 0.154 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1h. El solvente fue eliminado a presión reducida. CH₂Cl₂ fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía de columna en gel de sílice usando 100% EtOAc. Rendimiento: 52 mg (84%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.21 – 1.36 (m, 2 H), 1.42 – 1.55 (m, 2 H), 1.57 (s, 9 H), 1.63 – 1.84 (m, 7 H), 2.06 – 2.19 (m, 4 H),

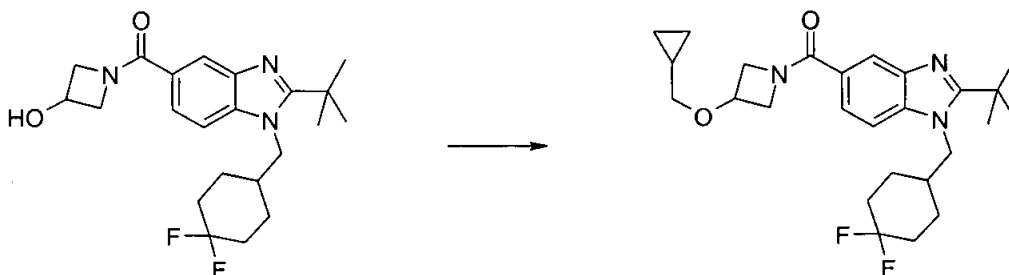
2.29 (d, $J=6.84$ Hz, 2 H), 2.94 (s, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 4.23 (d, $J=7.42$ Hz, 2 H), 7.32 – 7.36 (m, 2 H), 7.74 (s, 1 H).

Ejemplo 30

5 **2-*tert*-Butil-5-{[3-(ciclopropilmetoxi)azetidín-1-il]carbonil}-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol**



10 **Paso A: 2-*tert*-Butil-5-{[3-(ciclopropilmetoxi)azetidín-1-il]carbonil}-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol**

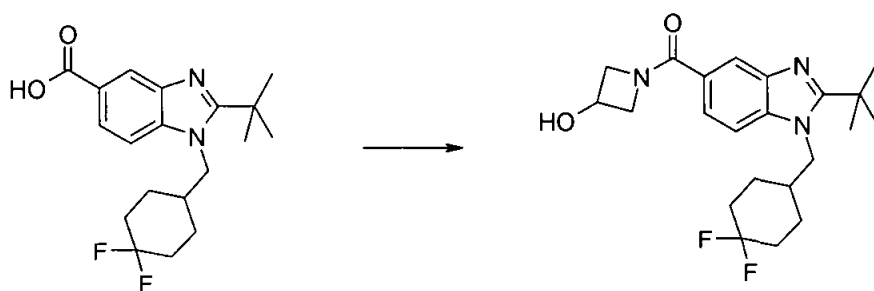


A una solución de NaH (0.010 g, 0.266 mmol) en 2 mL de DMF a 0°C bajo nitrógeno, una solución DMF (2 mL) de 1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)azetidín-3-ol (para la preparación, ver el siguiente Paso B) (0.054 g, 0.133 mmol) fue añadida en forma de gotas. La solución fue agitada a 0°C bajo nitrógeno durante 30 min. (Ciclopropilmetil)bromuro (0.026 mL, 0.266 mmol) fue añadido en forma de gotas y la solución fue agitada a TA durante 3h. La reacción fue apagada a 0°C por la adición de una solución de NaHCO₃ saturada acuosa y el solvente fue concentrado. El residuo fue disuelto en EtOAc y lavado con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, salmuera y secado sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto fue purificado por HPLC de fase inversa usando 20–50% CH₃CN/H₂O y liofilizado para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 60 mg (79%); ¹H NMR (400 MHz, METANOL-D₄) δ 0.18 – 0.23 (m, 2 H), 0.49 – 0.55

84

(m, 2 H), 0.98 – 1.06 (m, 1 H), 1.51 – 1.63 (m, 2 H), 1.68 (s, 9 H), 1.69 – 1.76 (m, 4 H), 1.76 – 1.84 (m, 1 H), 2.01 – 2.11 (m, 2 H), 2.20 – 2.30 (m, 1 H), 3.31 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H), 4.02 – 4.08 (m, 1 H), 4.22 – 4.27 (m, 1 H), 4.38 – 4.45 (m, 2 H), 4.51 – 4.54 (m, 1 H), 4.56 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H), 7.84 (dd, $J=8.69$, 1.46 Hz, 1 H), 7.98 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 8.01 (d, $J=1.17$ Hz, 1 H); MS (ESI) ($M+H$)⁺ 460.3; Anal. Calcul. para C₂₆H₃₅N₃O₂F₂ + 1.7 TFA + 0.3 H₂O: C, 53.60; H, 5.71; N, 6.38. Encontrado: C, 53.60; H, 5.69; N, 6.16.

Paso B: 1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)azetidin-3-ol



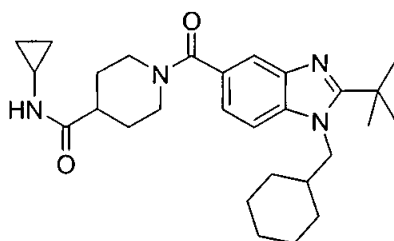
10

A una mezcla de ácido 2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (para la preparación ver el Ejemplo 1) (0.100 g, 0.285 mmol), DIPEA (0.125 mL, 0.712 mmol) y DMF (5 mL) fueron añadidos HATU (0.130 g, 0.342 mmol) y 3-hidroxiazetidina hidrocloreto (0.037 g, 0.342 mmol). La mezcla fue agitada a TA durante 2h. El solvente fue eliminado a presión reducida. CH₂Cl₂ fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El producto resultante fue purificado por cromatografía flash en gel de sílice usando EtOAc como eluyente. Rendimiento: 110 mg (96%); ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*D*) δ 1.43 – 1.55 (m, 2 H), 1.57 (s, 9 H), 1.60 – 1.64 (m, 1 H), 1.64 – 1.75 (m, 3 H), 2.08 – 2.19 (m, 3 H), 4.07 – 4.17 (m, 1 H), 4.24 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H), 4.29 (s, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 4.70 – 4.78 (m, 1 H), 7.36 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 7.69 (dd, $J=8.50$, 1.66 Hz, 1 H), 7.93 (d, $J=1.17$ Hz, 1 H).

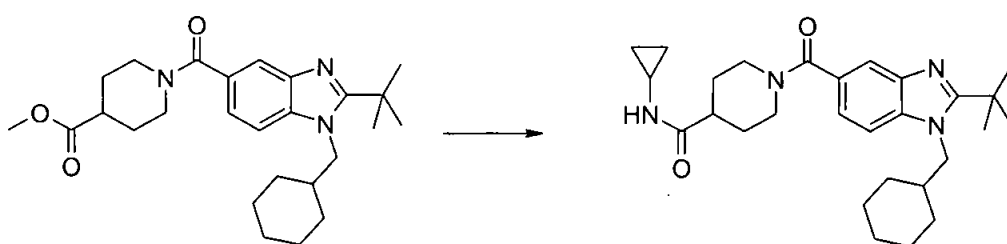
20

Ejemplo 31

1-{{2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil}-*N*-ciclopropilpiperidina-4-carboxamida



5 Paso A: 1-{{2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil}-*N*-ciclopropilpiperidina-4-carboxamida

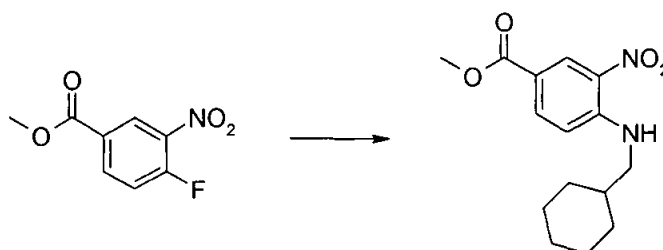


Metil 1-{{2-*tert*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil}piperidina-
 10 4-carboxilato (para la preparación ver los siguientes pasos B a F) (0.068 g, 0.155 mmol)
 fue calentado en 6 mL de una mezcla 5:1 de dioxano : LiOH 1M a 75°C durante 3h. El
 solvente fue evaporado. El residuo fue disuelto en agua y fue acidificado hasta pH 5-6
 con una solución de KHSO₄ acuosa 5%. La mezcla fue extraída dos veces con Et₂O. La
 capa orgánica fue lavada una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. Et₂O
 15 fue eliminado a presión reducida. El producto fue disuelto en 5 mL de DMF que
 contiene DIPEA (0.040 mL, 0.233 mmol), ciclopropilamina (0.013 mL, 0.186 mmol) y
 HATU (0.070 g, 0.186 mmol) y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante
 1h. El solvente fue eliminado a presión reducida. CH₂Cl₂ fue añadido al residuo
 resultante y la capa orgánica fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada
 20 acuosa, una vez con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a
 presión reducida. El residuo resultante fue purificado por HPLC de fase inversa usando
 20-50% CH₃CN/H₂O y liofilizado para proporcionar el compuesto del título como la
 sal de TFA correspondiente. Rendimiento: 70 mg (78%). ¹H NMR (400 MHz,
 METANOL-D₄) δ 0.42 – 0.48 (m, 2 H), 0.66 – 0.74 (m, 2 H), 1.19 – 1.29 (m, 5 H),

1.61 – 1.66 (m, 3 H), 1.66 – 1.71 (m, 11 H), 1.77 (s, 3 H), 1.86 (s, 1 H), 2.13 (s, 1 H),
2.40 – 2.49 (m, 1 H), 2.59 – 2.67 (m, 1 H), 2.94 (s, 1 H), 3.15 (s, 1 H), 3.70 (s, 1 H),
4.49 (d, $J=7.62$ Hz, 2 H), 4.66 (s, 1 H), 7.62 (dd, $J=8.69$, 1.46 Hz, 1 H), 7.79 (d, $J=1.17$
Hz, 1 H), 8.00 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 465.3.

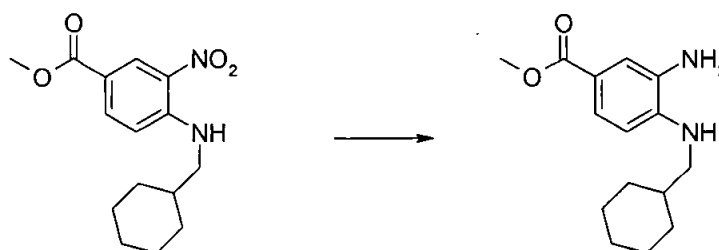
5

Paso B: Metil 4-[(ciclohexilmetil)amino]-3-nitrobenzoato



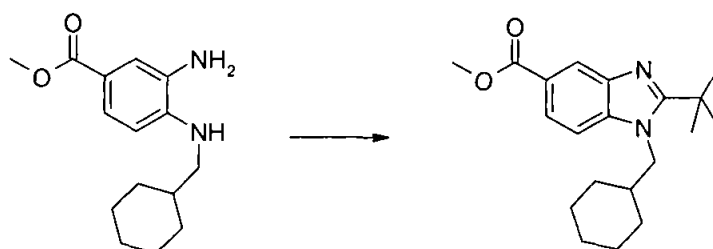
Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, paso B, usando metil 4-fluoro-
10 3-nitrobenzoato (225mg, 1.13mmol) y ciclohexilmetilamina (0.175 mL, 1.36 mmol). El
producto fue directamente usado para el próximo paso después de los lavados regulares.
Rendimiento: 329 mg (99%). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.06 (m,
2H), 1.26 (m, 3H), 1.72 (m, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 3.20 (dd, $J = 6.64$, 5.47Hz,
2H), 3.90 (s, 3H), 6.86 (d, $J = 8.98$ Hz, 1H), 8.04 (ddd, $J = 9.03$, 2.10, 0.78Hz, 1H), 8.47
15 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 1.95$ Hz, 1H).

Paso C: Metil 3-amino-4-[(ciclohexilmetil)amino]benzoato



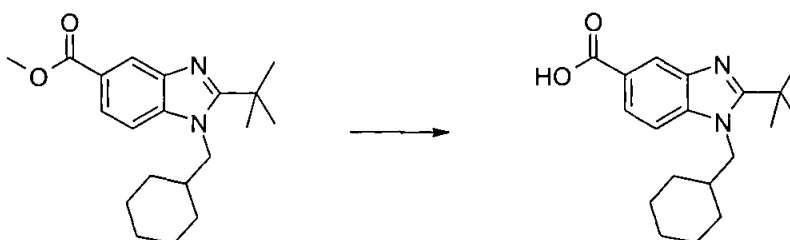
El mismo procedimiento usado para el Ejemplo 1, paso C usando metil 4-
20 [(ciclohexilmetil)amino]-3-nitrobenzoato (325 mg, 1.11 mmol). La solución fue
filtrada a través de Celita y usada directamente para el próximo paso. Rendimiento: 285
mg (98%). MS (ESI) (M+H)⁺ 263.0.

Paso D: Metil 2-*tert*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato



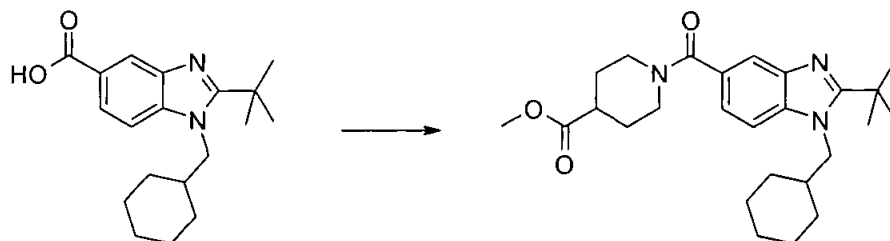
- Metil 3-amino-4-[(ciclohexilmetil)amino]benzoato (285 mg, 1.09 mmol) fue disuelto en 10mL de DCM que contiene DMAP (33mg, 0.272mmol). Trimetilacetil cloruro (0.145 mL, 1.20 mmol) fue añadido en forma de gotas y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante 2h. El solvente fue concentrado. El residuo fue disuelto en 15mL de AcOH glacial y agitado a 100°C durante 24h. El solvente fue concentrado. El residuo fue disuelto en EtOAc y la solución fue lavada con una solución de NaHCO₃ saturada, salmuera y secada sobre MgSO₄ anhidro. El producto fue purificado por
- 10 cromatografía flash usando 7:3 / hexanos:EtOAc. Rendimiento: 170 mg (47%). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.10 (m, 2H), 1.16 (m, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.62 (m, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.15 (d, J = 7.62Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.59Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.59, 1.56Hz, 1H), 8.47 (d, J = 0.98Hz, 1H).

15 **Paso E: Ácido 2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico**



- Metil 2-*tert*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato (165 mg, 0.502 mmol) fue disuelto en 10 mL de EtOH que contiene 2 mL de LiOH 1M. La solución fue refluida durante 3h. La solución fue enfriada hasta la temperatura ambiente y concentrada. La solución fue neutralizada con HCl 1M y extraída con CH₂Cl₂ y EtOAc. Las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera y secadas sobre MgSO₄ anhidro. Las fases orgánicas fueron combinadas y concentradas. Rendimiento: 140 mg (87%). MS (ESI) (M+H)⁺ 315.0.

Paso F: Metil 1-{{2-*tert*-butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil}piperidina-4-carboxilato



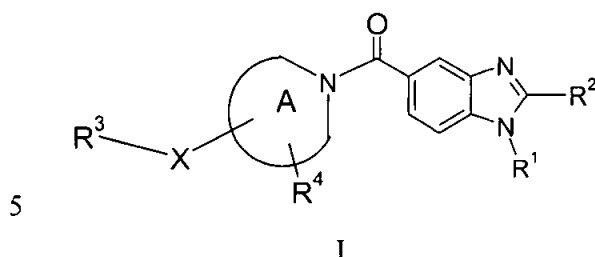
5

A ácido 2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxílico (0.075 g, 0.238 mmol), DIPEA (0.080 mL, 0.476 mmol) y DMF (5 mL) les fueron añadidos HATU (0.110 g, 0.286 mmol) y metil isonipecotato (0.039 mL, 0.286 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1h. El solvente fue eliminado a presión reducida. CH₂Cl₂ fue añadido al residuo resultante y la capa orgánica fue lavada una vez con una solución de NaHCO₃ saturada acuosa, salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. CH₂Cl₂ fue eliminado a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía de columna en gel de sílice usando 100% etil acetato. Rendimiento: 71 mg (68%). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.05 – 1.22 (m, 5 H), 1.56 (s, 9 H), 1.59 – 1.67 (m, 4 H), 1.67 – 1.81 (m, 5 H), 1.93 (s, 2 H), 2.00 – 2.08 (m, 1 H), 2.54 – 2.63 (m, 1 H), 3.01 – 3.12 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 4.14 (d, *J*=7.62 Hz, 2 H), 7.31 – 7.35 (m, 1 H), 7.35 – 7.38 (m, 1 H), 7.74 (s, 1 H).

15

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un diastereómero, un enantiómero, o una mezcla de los mismos:



donde:

- R^1 es seleccionado de C_{1-10} alquil, C_{2-10} alquenil, C_{1-10} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil, C_{6-10} aril- $C(=O)$ - C_{1-6} alquil, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil, C_{4-8} cicloalquenil- C_{1-6} alquil, C_{3-6} heterociclil- C_{1-6} alquil, C_{3-6} heterociclil- $C(=O)$ - C_{1-6} alquil, C_{6-10} aril, C_{6-10} aril- $C(=O)$ -, C_{3-10} cicloalquil, C_{4-8} cicloalquenil, C_{3-6} heterociclil y C_{3-6} heterociclil- $C(=O)$ -; donde dicho C_{1-10} alquil, C_{2-10} alquenil, C_{1-10} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil, C_{6-10} aril- $C(=O)$ - C_{1-6} alquil, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil, C_{4-8} cicloalquenil- C_{1-6} alquil, C_{3-6} heterociclil- C_{1-6} alquil, C_{3-6} heterociclil- $C(=O)$ - C_{1-6} alquil, C_{6-10} aril, C_{6-10} aril- $C(=O)$ -, C_{3-10} cicloalquil, C_{4-8} cicloalquenil, C_{3-6} heterociclil o C_{3-6} heterociclil- $C(=O)$ - es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, $-(C=O)-NH_2$, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metil, etil, hidroxil, $-N(R^6)-C(=O)R^5$, $-S(=O)_2-NR^5R^6$, $-C(=O)-NR^5R^6$, $-NH-C(=O)-NR^5R^6$ y $-NR^5R^6$;
- 10
- 15

- R^2 es seleccionado del grupo que consiste de C_{1-10} alquil, C_{2-10} alquenil, C_{2-10} alquinil, C_{3-8} cicloalquil, C_{3-8} cicloalquil- C_{1-6} alquil, C_{4-8} cicloalquenil- C_{1-6} alquil, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-6} alquil, C_{4-8} cicloalquenil y C_{3-6} heterocicloalquil, donde dicho C_{1-10} alquil, C_{2-10} alquenil, C_{2-10} alquinil, C_{3-8} cicloalquil, C_{3-8} cicloalquil- C_{1-6} alquil, C_{4-8} cicloalquenil- C_{1-6} alquil, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-6} alquil, C_{4-8} cicloalquenil o C_{3-6} heterocicloalquil usado en definir R^2 es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, $-(C=O)-NH_2$, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metil, etil, hidroxil, y $-NR^5R^6$;
- 20
- 25

R^3 es seleccionado de C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-4} alquil, C_{2-5} heteroaril, C_{2-5} heteroaril- C_{1-4} alquil, C_{2-5} heterocicloalquil, C_{2-5} heterocicloalquil- C_{1-4} alquil, fenil y bencil, donde dicho C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{3-6}

cicloalquil, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₄alquil, C₂₋₅heteroaril, C₂₋₅heteroaril-C₁₋₄alquil, C₂₋₅heterocicloalquil, C₂₋₅heterocicloalquil-C₁₋₄alquil, fenil o bencil es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de C₁₋₆alquil, carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, hidroxil, y -NR⁵R⁶; y

- 5 R⁴ es seleccionado de C₁₋₆alquil, carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, hidroxil, y -NR⁵R⁶;



es un heterociclo de 4, 5 ó 6 miembros el cual opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de O, S y N en su anillo además del nitrógeno mostrado;

- 10 X es seleccionado de -O-C(=O)-, -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-, -NHR⁷-C(=O)-, -C(=O)-NHCH₂-, -NH-C(=O)CH₂-, -NH-C(=O)-NH-, -O-C(=O)-NH-, -NH-(CH₂)_m-, -O-(CH₂)_m-, -C(=O)-O-, y -NH-C(=O)-O-;

- donde R⁵ y R⁶ son independientemente seleccionados de -H, C₁₋₆alquil opcionalmente sustituidos con -OH, metoxi, etoxi o halógeno, C₃₋₆cicloalquil-C_{0-m}alquil opcionalmente sustituidos con -OH, metoxi, etoxi o halógeno, C₂₋₆alquenil opcionalmente sustituidos con -OH, metoxi, etoxi o halógeno, y un divalente C₁₋₆alquilenil opcionalmente sustituidos con -OH, metoxi, etoxi o halógeno que junto con otro divalente R⁵ o R⁶ forman una porción de un anillo;
- 15

R⁷ es C₁₋₆alquil, y

- 20 m es 0, 1, 2 ó 3.

2. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, donde

- R¹ es seleccionado de C₃₋₇cicloalquil-C₁₋₂alquil y C₂₋₆heterocicloalquil-C₁₋₂alquil, donde dicho C₃₋₇cicloalquil o C₂₋₆heterocicloalquil es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de carboxi, -C(=O)-NH₂, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metil, etil, hidroxil, y amino.
- 25

3. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, donde

- R¹ es seleccionado de ciclohexilmetil y tetrahidropiranilmetil donde dicho ciclohexilmetil o tetrahidropiranilmetil está opcionalmente sustituido con uno o más
- 30

grupos seleccionados de carboxi, $-C(=O)-NH_2$, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metil, etil, hidroxil, y amino.

4. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 3, donde
- 5 R^1 es seleccionado de ciclohexilmetil y tetrahidropiranylmetil donde dicho ciclohexilmetil o tetrahidropiranylmetil está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de metil, hidroxil, cloro, fluoro y bromo.
5. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 4, R^1 es seleccionado
- 10 de ciclohexilmetil y tetrahidropiran-4-ylmetil donde dicho ciclohexilmetil o tetrahidropiran-4-ylmetil está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de cloro y fluoro.
6. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, R^1 es seleccionado
- 15 de ciclohexilmetil, (4,4-difluorociclohexil)metil, (4-fluorociclohexil)metil y tetrahydro-2H-piran-4-ylmetil.
7. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde
- 20 R^2 es seleccionado de C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquénil, C_{3-6} cicloalquil, y C_{3-6} cicloalquil- C_{1-2} alquil, donde dicho C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquénil, C_{3-6} cicloalquil, o C_{3-6} cicloalquil- C_{1-2} alquil está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, metoxi, etoxi, metil, etil, e hidroxil.
- 25 8. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde
- R^2 es seleccionado de etil, propil, isopropil, n-butil, isobutil, t-butil, 1-pentil, 2-pentil, 3-pentil, 1,1-dimetil-1-propil, 3-metil-1-butil, y 2,2 dimetil-1-propil, donde dicho propil, isopropil, n-butil, isobutil, t-butil, 1-pentil, 2-pentil, 3-pentil, 1,1-
- 30 dimetil-1-propil, 3-metil-1-butil, o 2,2 dimetil-1-propil está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, metoxi y etoxi.

9. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde

R^2 es seleccionado de propil, isopropil, n-butil, isobutil, t-butil, 1-pentil, 2-pentil, 3-pentil, 1,1-dimetil-1-propil, 3-metil-1-butil, 1,1-difluoroetil y 2,2 dimetil-1-propil.

10. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde

R^2 es seleccionado de t-butil, 1,1-difluoroetil y 1,1-dimetil-1-propil.

11. Un compuesto como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde

R^3 es seleccionado de hidrógeno, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alquil halogenado, hidroxi- C_{1-4} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-2} alquil, metoxi- C_{1-4} alquil, etoxi- C_{1-4} alquil, y C_{2-4} alquenil.

12. Un compuesto como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde

R^4 es seleccionado de hidrógeno, hidroxi, halógeno, isocianato, metoxi, etoxi, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alquil halogenado, fenil, bencil, amino, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-2} alquil, y C_{1-4} alcoximetil.

13. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1-12, donde es seleccionado de piperidinil, isoxazolindinil, azetidil, morfolinil, pirazolil, pirrolil y pirrolidinil.



14. Un compuesto como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde

R^4 es hidrógeno.

15. Un compuesto como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–14, donde

X es seleccionado de $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NHCH}_2-$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$, y $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$.

16. Un compuesto como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1–11, donde $-\text{X}-\text{R}^3$ es seleccionado de ciclobutanilcarbonilamino, hidrocarbonil, 2–hidroxietilaminocarbonil, isopropilaminocarbonil, ciclobutanilaminocarbonil, etilaminocarbonil, ciclopropilaminocarbonil, metoxycarbonil, etoxycarbonil, t–butoxycarbonil, t–butoxycarbonilamino, alilaminocarbonil, metilaminocarbonil, aminocarbonil, 2–fluoroetilaminocarbonil, propilaminocarbonil, ciclopropilmetilaminocarbonil, ciclobutilmetilaminocarbonil, t–butoxycarbonilamino, etilaminocarbonilamino, isocianato, ciclopropilaminocarbonilamino, 2–hidroxietilaminocarbonilamino, etilaminocarboxi, acetilamino, propionilamino, etilaminocarbonilmetil, 2–fluoroetilaminocarbonilmetil, 2,2–difluoroetilaminocarbonil, 2,2–difluoroetilaminocarbonilmetil, acetilaminometil, ciclopropilcarbonilaminometil, propionilaminometil, y metilaminocarbonilmetil.

17. Un compuesto seleccionado de:

1–({2–*tert*–Butil–1–[(4,4–difluorociclohexil)metil]–1*H*–bencimidazol–5–il}carbonil)–*N*–metilazetidina–3–carboxamida;

1–({2–*tert*–Butil–1–[(4,4–difluorociclohexil)metil]–1*H*–bencimidazol–5–il}carbonil)–*N*–ciclopropilpiperidina–3–carboxamida;

1–({2–*tert*–Butil–1–[(4,4–difluorociclohexil)metil]–1*H*–bencimidazol–5–il}carbonil)–*N*–etilpiperidina–3–carboxamida;

1–({2–*tert*–Butil–1–[(4,4–difluorociclohexil)metil]–1*H*–bencimidazol–5–il}carbonil)–*N*–ciclopropilpiperidina–4–carboxamida;

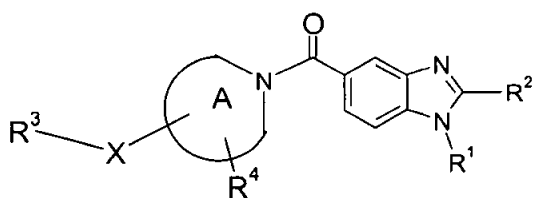
1–({2–*tert*–Butil–1–[(4,4–difluorociclohexil)metil]–1*H*–bencimidazol–5–il}carbonil)–*N*–etilpiperidina–4–carboxamida;

- 1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il} carbonil)-
N-metilpiperidina-4-carboxamida;
N-(*tert*-Butil)-1-({2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-
 5-il} carbonil)piperidina-4-carboxamida;
 5 1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il} carbonil)-
N-ciclobutilpiperidina-4-carboxamida;
 s1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il} carbonil)-
N-isoxazol-3-ilpiperidina-4-carboxamida;
 1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il} carbonil)-
 10 *N*-1,3-tiazol-2-ilpiperidina-4-carboxamida;
 1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il} carbonil)-
N-(5-metilisoxazol-3-il)piperidina-4-carboxamida;
 1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il} carbonil)-
N-etil-*N*-metilpiperidina-4-carboxamida;
 15 1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il} carbonil)-
N-(ciclopropilmetil)piperidina-4-carboxamida;
 1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il} carbonil)-
N-ciclopropilpirrolidina-3-carboxamida;
 2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-5-[(4-metoxipiperidin-1-il)carbonil]-
 20 1*H*-bencimidazol;
 2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-5-[(4-etoxipiperidin-1-il)carbonil]-1*H*-
 bencimidazol;
 2-*tert*-Butil-5-{[4-(ciclopropilmetoxi)piperidin-1-il]carbonil}-1-[(4,4-
 difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol;
 25 2-*tert*-Butil-5-{[4-(ciclobutilmetoxi)piperidin-1-il]carbonil}-1-[(4,4-
 difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol;
 2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-5-[(4-propoxipiperidin-1-il)carbonil]-
 1*H*-bencimidazol;
 2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-5-[(4-isopropoxipiperidin-1-
 30 il)carbonil]-1*H*-bencimidazol;
 2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-5-{[4-(2,2-dimetilpropoxi)piperidin-
 1-il]carbonil}-1*H*-bencimidazol;

- 5-{{[4-(Benciloxi)piperidin-1-il]carbonil}-2-*tert*-butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol};
2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-5-[(4-isobutoxipiperidin-1-il)carbonil]-1*H*-bencimidazol;
5 2-[1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)azetidin-3-il]-*N*-ciclopropilacetamida;
N-[1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)piperidin-4-il]ciclopropanecarboxamida;
1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)-
10 *N*-(ciclopropilmetil)piperidin-4-amina;
4-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)-
N-ciclopropilpiperazina-1-carboxamida;
2-*tert*-Butil-5-{{[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil}-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol};
15 2-[1-({2-*tert*-Butil-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol-5-il}carbonil)piperidin-4-il]-*N*-ciclopropilacetamida;
2-*tert*-Butil-5-{{[3-(ciclopropilmetoxi)azetidin-1-il]carbonil}-1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-1*H*-bencimidazol};
1-{{[2-*tert*-Butil-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]carbonil}-*N*-
20 ciclopropilpiperidina-4-carboxamida;
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para su uso como un medicamento.
25
19. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17 en la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor.
20. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17
30 en la fabricación de un medicamento para la terapia de trastornos gastrointestinales funcionales.

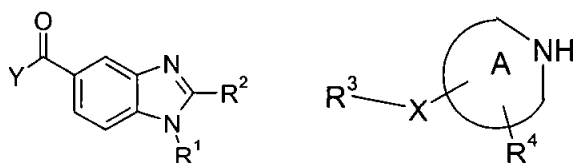
21. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome del intestino irritable.
- 5 22. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la ansiedad, cáncer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, enfermedad de Alzheimer, y trastornos cardiovasculares.
- 10 23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17 y un portador farmacéuticamente aceptable.
24. Un método para la terapia de trastornos gastrointestinales funcionales en un animal de sangre caliente, que comprende el paso de administrar a dicho animal que
- 15 necesita tal terapia una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17.
25. Un método para la terapia del síndrome del intestino irritable en un animal de sangre caliente, que comprende el paso de administrar a dicho animal que necesita tal
- 20 terapia una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17
26. Un método para preparar un compuesto de fórmula I,



25

I

que comprende el paso de reaccionar un compuesto de fórmula II,



II

III

con un compuesto de fórmula III,

donde

Y es seleccionado de Cl, Br, F y OH;

- 5 R^1 es seleccionado de C_{1-10} alquil, C_{2-10} alquenil, C_{1-10} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil, C_{6-10} aril- $C(=O)$ - C_{1-6} alquil, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil, C_{4-8} cicloalquenil- C_{1-6} alquil, C_{3-6} heterociclil- C_{1-6} alquil, C_{3-6} heterociclil- $C(=O)$ - C_{1-6} alquil, C_{6-10} aril, C_{6-10} aril- $C(=O)$ -, C_{3-10} cicloalquil, C_{4-8} cicloalquenil, C_{3-6} heterociclil y C_{3-6} heterociclil- $C(=O)$ -, donde dicho C_{1-10} alquil, C_{2-10} alquenil, C_{1-10} alcoxi, C_{6-10} aril- C_{1-6} alquil, C_{6-10} aril- $C(=O)$ - C_{1-6} alquil, C_{3-10} cicloalquil- C_{1-6} alquil, C_{4-8} cicloalquenil- C_{1-6} alquil, C_{3-6} heterociclil- C_{1-6} alquil, C_{3-6} heterociclil- $C(=O)$ - C_{1-6} alquil, C_{6-10} aril, C_{6-10} aril- $C(=O)$ -, C_{3-10} cicloalquil, C_{4-8} cicloalquenil, C_{3-6} heterociclil o C_{3-6} heterociclil- $C(=O)$ - es
- 10 opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, $-(C=O)-NH_2$, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metil, etil, hidroxil, $-N(R^6)-C(=O)R^5$, $-S(=O)_2-NR^5R^6$, $-C(=O)-NR^5R^6$, $-NH-C(=O)-NR^5R^6$ y $-NR^5R^6$;

- R^2 es seleccionado del grupo que consiste de C_{1-10} alquil, C_{2-10} alquenil, C_{2-10} alquini, C_{3-8} cicloalquil, C_{3-8} cicloalquil- C_{1-6} alquil, C_{4-8} cicloalquenil- C_{1-6} alquil, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-6} alquil, C_{4-8} cicloalquenil y C_{3-6} heterocicloalquil, donde dicho C_{1-10} alquil, C_{2-10} alquenil, C_{2-10} alquini, C_{3-8} cicloalquil, C_{3-8} cicloalquil- C_{1-6} alquil, C_{4-8} cicloalquenil- C_{1-6} alquil, C_{3-6} heterocicloalquil- C_{1-6} alquil, C_{4-8} cicloalquenil o C_{3-6} heterocicloalquil usado en definir R^2 es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de carboxi, $-(C=O)-NH_2$, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metil, etil, hidroxil, y $-NR^5R^6$;
- 20

- R^3 es seleccionado de C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-4} alquil, C_{2-5} heteroaril, C_{2-5} heteroaril- C_{1-4} alquil, C_{2-5} heterocicloalquil, C_{2-5} heterocicloalquil- C_{1-4} alquil, fenil y bencil, donde dicho C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{3-6} cicloalquil, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-4} alquil, C_{2-5} heteroaril, C_{2-5} heteroaril- C_{1-4} alquil, C_{2-5} heterocicloalquil, C_{2-5} heterocicloalquil- C_{1-4} alquil, fenil o bencil es opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de C_{1-6} alquil, carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, hidroxil, y $-NR^5R^6$; y
- 25
- 30

R^4 es seleccionado de C_{1-6} alquil, carboxi, halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, hidroxil, y $-NR^5R^6$;



es un heterociclo de 4, 5 ó 6 miembros el cual opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de O, S y N en su anillo además del nitrógeno mostrado;

X es seleccionado de $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NHR}^7-$
 5 $\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NHCH}_2-$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$, y $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$;

donde R^5 y R^6 son independientemente seleccionados de $-\text{H}$, C_{1-6} alquil
 opcionalmente sustituidos con $-\text{OH}$, metoxi, etoxi o halógeno, C_{3-6} cicloalquil- C_0-
 malquil opcionalmente sustituidos con $-\text{OH}$, metoxi, etoxi o halógeno, C_{2-6} alquenil
 10 opcionalmente sustituidos con $-\text{OH}$, metoxi, etoxi o halógeno, y un divalente C_{1-6}
 alquilenos opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$, metoxi, etoxi o halógeno que junto con
 otro divalente R^5 or R^6 forman una porción de un anillo;

R^7 es C_{1-6} alquil, y

m es 0, 1, 2 ó 3.

15

20

25

30



No. 08-125429- -00000-0000

Fecha: 2008-11-25 16:24:55 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 99



Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 20
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


 Firma Responsable

Fecha 25 Nov / 08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

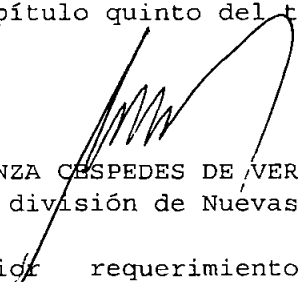
REFERENCIA	Radicación No.	8 125429
	Solicitud internacional	PCT/SE2007/000562
	Fecha inicio fase nacional	13/01/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	0585

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpa11 23 ENE 2009