

COMPUESTOS PARA TRATAR ENFERMEDAD RESPIRATORIA

La presente invención se refiere a compuestos que incluyen determinados compuestos novedosos que tienen actividad como moduladores positivos del canal de cloruro activado con calcio (CaCC), TMEM16A. La invención también se refiere a métodos para preparar los compuestos y las composiciones farmacéuticas que los contienen, y al uso de estos compuestos para tratar enfermedades y afecciones moduladas por TMEM16A, en particular, enfermedades y afecciones respiratorias.

Los seres humanos pueden inhalar hasta 12,000 L de aire cada día y esto conlleva el ingreso de posibles patógenos aéreos (tales como bacterias, virus y esporas fúngicas) a las vías respiratorias. Para protegerse de esos patógenos aéreos, el pulmón desarrolló mecanismos de defensa innatos para minimizar las posibles infecciones y la colonización de las vías respiratorias. Uno de dichos mecanismos es el sistema de depuración de mucosidades, por medio del cual el moco segregado se expulsa hacia arriba y hacia afuera de las vías respiratorias mediante el latido coordinado de cilios junto con la depuración de la tos. La depuración “continua” del pulmón remueve constantemente partículas inhaladas y microbios, lo cual reduce el riesgo de infección. En los últimos años, resultó ser evidente que la hidratación del gel mucoso es fundamental para permitir la depuración del moco (Boucher 2007; Matsui *et al*, 1998). En una vía respiratoria sana, normal, el gel mucoso es normalmente 97 % de agua y 3 % de sólidos en p/v en las condiciones en que se depura la mucosidad mediante acción mucociliar. La hidratación de la mucosa de las vías respiratorias se regula mediante la actividad coordinada de una cantidad de canales iónicos y transportadores. El balance de la secreción aniónica ($\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$) mediada a través del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) y la conductancia de cloruro activado por calcio (CaCC; TMEM16A) y absorción de Na^+ a través del canal epitelial Na^+ (ENaC) determina el estado de hidratación de la mucosa de las vías respiratorias. A medida que los iones se transportan a lo largo del epitelio, el agua es obligada osmóticamente a seguir y de este modo, el fluido se segrega o se absorbe.

En el caso de enfermedades respiratorias, tales como bronquitis aguda y fibrosis quística, el % de sólidos del gel mucoso aumenta a medida que la hidratación se reduce y la depuración de moco se reduce (Boucher, 2007). En el caso de fibrosis quística, en donde la pérdida de mutaciones de función en CFTR atenúa la capacidad de la vía respiratoria de segregar fluidos, el % de sólidos puede aumentar a 15 % lo

cual se cree que contribuye a la obstrucción de las vías respiratorias pequeñas y a la falla de la depuración de moco. Las estrategias para aumentar la hidratación de la mucosa de las vías respiratorias incluyen la simulación de anión y, por lo tanto, la secreción de fluidos o la inhibición de la absorción de Na^+ . Con este fin, la estimulación de la actividad de los canales TMEM16A va a aumentar la secreción de anión y va a aumentar, por lo tanto, la acumulación de fluidos en la mucosa de las vías respiratorias, hidratar el moco y mejorar los mecanismos de depuración del moco.

TMEM16A, también denominado Anoctamín-1 (Ano1), es la identidad molecular de canales de cloruro activado por calcio (Caputo *et al*, 2008; Yang *et al*, 2008). Los canales TMEM16A se abren en respuesta a la elevación de niveles de calcio intracelulares y permiten el flujo bidireccional de cloruro, bicarbonato y otros aniones a través de la membrana celular. De manera funcional, se propuso de que los canales TMEM16A modulen el transporte iónico transepitelial, el peristaltismo gastrointestinal, la nocicepción y la proliferación/migración celular (Pedemonte & Galletta, 2014).

Los canales TMEM16A se expresan mediante las células epiteliales de diferentes órganos que incluyen pulmones, hígado, riñón, páncreas y glándulas salivales. En el epitelio de las vías respiratorias, TMEM16A se expresa en altos niveles en las células calciformes que producen moco, células ciliadas y en glándulas submucosas. De manera fisiológica, TMEM16A se activa mediante estímulos que movilizan el calcio intracelular, en particular, agonistas purinérgicos (ATP, UTP), que se liberan mediante el epitelio respiratorio en respuesta a la fuerza de cizallamiento cíclico generado por la respiración y otros estímulos mecánicos tales como la tos. Además de aumentar la secreción aniónica que genera mayor hidratación de las vías respiratorias, la activación de TMEM16A tiene un papel fundamental en la secreción de bicarbonato. Se informa que la secreción de bicarbonato es un regulador importante de las propiedades del moco y del control del pH del lumen de las vías respiratorias y, por lo tanto, de la actividad de antimicrobianos nativos, tales como defensinas (Pezzulo *et al*, 2012).

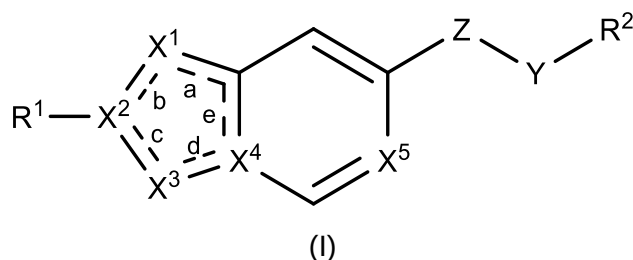
La modulación indirecta de TMEM16A, a través de la elevación del calcio intracelular, se exploró clínicamente, por ejemplo, en denufosol (Kunzelmann & Mall, 2003). A pesar de que se hayan observado resultados iniciales alentadores en cohortes pequeñas de pacientes, este enfoque no brindó beneficios clínicos en cohortes más grandes de pacientes (Accurso *et al* 2011; Kellerman *et al* 2008). Esta falta de efecto clínico se debe solo a la elevación transitoria de la secreción aniónica, el resultado de una vida útil corta de denufosol en la superficie del epitelio y la desensibilización del

receptor/de la vía, y a efectos no deseados de la elevación del calcio intracelular, tales como la mayor liberación de moco de células calciformes (Moss, 2013). Se espera que los compuestos que actúan directamente tras TMEM16A para mejorar la apertura del canal en niveles bajos de elevación de calcio mejoren por mayor tiempo la secreción aniónica y la depuración mucociliar en pacientes y que mejoren la defensa innata. Dado que la actividad de TMEM16A es independiente de la función de CFTR, los moduladores positivos para TMEM16A tienen el potencial de brindar beneficios clínicos para todos los pacientes con CF y enfermedades respiratorias no relacionadas con CF caracterizadas por la congestión mucosa que incluyen bronquitis aguda y asma grave.

La modulación de TMEM16A se implicó como tratamiento para la boca seca (xerostomía), que se genera por la disfunción de la glándula salival en el síndrome de Sjorgen y la radioterapia, ojo seco, colestasis y trastornos de movilidad gastrointestinal.

Nuestra solicitud, PCT/GB2019/050209 se refiere a compuestos que son moduladores positivos de TMEM16A y que son por lo tanto útiles para el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que participa la modulación de TMEM16A, en particular, enfermedades y afecciones respiratorias. Los inventores de la presente desarrollaron otros compuestos que son moduladores positivos de TMEM16A.

En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (I) que incluye todas las formas tautoméricas, todos los enantiómeros y variantes isotópicas, y sales y solvatos de estos:



en donde

— representa un enlace simple o un enlace doble;

X¹ es N, X³ es NH, X² y X⁴ son C, a, c y d son enlaces simples y b y e son enlaces dobles; o

X¹ es NH, X³ es N, X² y X⁴ son C, a, b y d son enlaces simples y c y e son enlaces dobles; o

X¹ es N, X² es N, X³ es CR³ o C-N(R^{3a})(R^{3b}), X⁴ es C; b, c y e son enlaces simples y a y d son enlaces dobles;

cada R^3 , R^{3a} y R^{3b} es independientemente H o metilo; o

X^1 es N, X^3 es O, X^2 y X^4 son C, a, c y d son enlaces simples y b y e son enlaces dobles;

X^1 y X^4 son N, X^2 es C y X^3 es CH; a y c son enlaces dobles y b, d y e son enlaces simples;

X^1 es O, X^3 es N, X^2 y X^4 son C, a, b y d son enlaces simples y c y e son enlaces dobles;

X^5 es CH o N;

R^1 es

i. $-O-R^5$, siempre que X^2 no sea N;

en donde R^5 es un grupo carbociclilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con OH; o

ii. $CH(R^7)-N(R^8)-C(O)OR^9$

R^7 es H, fenilo o C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de OH y $O(C_{1-4}$ alquilo);

R^8 es H, metilo o C_{2-3} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de OH y metoxi;

R^9 es C_{1-4} alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH y metoxi; o

R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S y se sustituye opcionalmente con C_{1-3} alquilo; o

iii. $CH(R^7)-N(R^8)-C(O)N(R^9)(R^{10})$;

R^7 , R^8 y R^9 son como se definió anteriormente y R^{10} es H o metilo; o

iv. $CH(R^{11})(R^{12})$;

R^{11} es H, metilo, CH_2OR^{13} , OR^{13} o $N(R^{13})(R^{14})$;

cada R^{13} y R^{14} es independientemente H o metilo; y

R^{12} se selecciona de:

un anillo carbociclilo o heterociclilo que contiene oxígeno de 5 o 6 miembros, en donde dicho anillo carbociclilo o heterociclilo se sustituye opcionalmente con OH; y

un anillo arilo de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros, en donde dicho anillo arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH; metoxi; cloro; fluoro; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH y CN; un grupo cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 6 miembros, en donde dicho grupo cicloalquilo o heterociclilo se sustituye

opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH, CN y C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH y CN; y un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de C₁₋₄ alquilo y halo; o

cuando R¹² es un anillo arilo o heteroarilo de 6 miembros, un sustituyente en R¹² puede combinarse con R¹¹ y, junto con el átomo al que están unidos, formar un anillo de 5 o 6 miembros fusionado con el anillo arilo o heteroarilo de 6 miembros R¹², en donde el anillo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con C₁₋₃ alquilo; o

v. C₂₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fenilo, OR¹⁵ y N(R¹⁵)(R¹⁶);

cada R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente de H o C₁₋₃ alquilo; o

vi. un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, CN, halo y C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH y CN;

Z es un ligador seleccionado de -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

Y es -CH₂- o -CH(CH₃)-;

R² es un sistema de anillos arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros o carbocíclicos de 3 a 10 miembros, en donde el sistema de anillos arilo, heteroarilo o carbocíclicos se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro; cloro; CN; nitro; OH; C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH y CN; O(C₁₋₆ alquilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH y CN, y NH-C(O)O-C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo y OH; o

Y y R² juntos forman un grupo -CH₂-C(R¹⁷)(R¹⁸)-CH₂-N(R¹⁹)-C(O)OR²⁰;

en donde cada uno de R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ es independientemente H o C₁₋₄ alquilo, o R¹⁸ y R¹⁹ se combinan y, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con C₁₋₃ alquilo; y

R²⁰ es C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de halo; o

Y y R² juntos forman un grupo C₃₋₁₀ alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH y CN; o

Y y R² juntos forman un anillo carbocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH, CN y C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH y CN;

siempre que:

I. cuando X^1 es N, X^3 es NH, X^2 y X^4 son C, a, c y d son enlaces simples y b y e son enlaces dobles:

A. cuando R^1 es $CH(R^{11})(R^{12})$; en donde R^{11} es H o metilo y R^{12} es fenilo que es no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, en donde los sustituyentes se seleccionan de halo y metoxi:

i. R^2 no es fenilo o heteroarilo, en donde dicho fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi y un anillo heteroarilo de 5 miembros; y

ii. Y y R^2 no se combinan para formar un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con metilo; o un grupo C_{3-10} alquilo opcionalmente sustituido con CN

B. cuando R^1 es $CH(R^{11})(R^{12})$; en donde R^{12} es fenilo, y R^{11} junto con un sustituyente en R^{12} y los átomos a los que están unidos se combinan para formar un anillo de 5 o 6 miembros fusionado con el anillo fenilo R^{12} , en donde el anillo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con C_{1-3} alquilo:

i. R^2 no es fenilo o heteroarilo, en donde dicho fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, en donde los sustituyentes se seleccionan de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo y C_{1-4} alcoxi; y

ii. Y y R^2 no se combinan para formar C_{3-10} alquilo sustituido con CN;

C. cuando R^1 es $CH(R^{11})(R^{12})$; en donde R^{11} es H y R^{12} es ciclohexilo:

R^2 no es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, en donde los sustituyentes se seleccionan de halo, metilo, metoxi; heteroarilo de 5 a 8 miembros no sustituido;

D. cuando R^1 es C_{2-6} alquilo opcionalmente sustituido con un solo sustituyente seleccionado de OH y fenilo:

R^2 no es fenilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes, en donde los sustituyentes se seleccionan de halo, metilo, trifluorometilo, $O(C_{1-4}$ alquilo) o un anillo heteroarilo de 5 miembros;

E. cuando R^1 es un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros no sustituido:

R^2 no es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, OH, metilo, trifluorometilo, $O(C_{1-4}$ alquilo) o un anillo heteroarilo de 5 miembros;

II. cuando X^1 es N, X^2 es N, X^3 es CR^3 o $C-N(R^{3a})(R^{3b})$, X^4 es C; b, c y e son enlaces simples y a y d son enlaces dobles; cada R^3 , R^{3a} y R^{3b} es independientemente H o metilo:

A. cuando R^1 es $CH(R^{11})(R^{12})$; y R^{11} es H y R^{12} es fenilo que es no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halo y metoxi:

R^2 no es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente de halo;

B. cuando R^1 es C_{2-6} alquilo opcionalmente sustituido con fenilo:

R^2 no es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, metoxi y un grupo heteroarilo de 5 miembros;

III. cuando X^1 es N, X^3 es O, X^2 y X^4 son C, a, c y d son enlaces simples y b y e son enlaces dobles:

A. cuando R^1 es $CH(R^{11})(R^{12})$; y R^{11} es H y R^{12} es fenilo que es no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halo y metoxi:

i. R^2 no es fenilo o heteroarilo, en donde dicho fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi y un grupo heteroarilo de 5 miembros; y

ii. Y y R^2 no se combinan para formar un grupo C_{3-10} alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo y OH

B. cuando R^1 es $CH(R^{11})(R^{12})$; y R^{12} es fenilo y un sustituyente en R^{12} se combina con R^{11} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros fusionado al arilo de 6 miembros o al anillo heteroarilo R^{12} , en donde el anillo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con C_{1-3} alquilo:

Y y R^2 no se combinan para formar C_{3-10} alquilo sustituido con uno o más sustituyentes de halo;

IV. cuando X^1 es O, X^3 es N, X^2 y X^4 son C, a, b y d son enlaces simples y c y e son enlaces dobles; R^1 es $CH(R^{11})(R^{12})$; y R^{11} es H y R^{12} es fenilo que es no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halo y metoxi:

i. R^2 no es fenilo o heteroarilo, en donde dicho fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi y un grupo heteroarilo de 5 miembros; y

ii. Y y R^2 no se combinan para formar un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros no sustituido; o un grupo C_{3-10} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo y OH.

En algunos compuestos de fórmula general (I) adecuados:

cuando X^1 es N, X^2 es N, X^3 es CR^3 o $C-N(R^{3a})(R^{3b})$, X^4 es C; b, c y e son enlaces simples y a y d son enlaces dobles; cada R^3 , R^{3a} y R^{3b} es independientemente H o metilo:

A. cuando R^1 es $CH(R^{11})(R^{12})$; y R^{11} es H y R^{12} es fenilo que es no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halo y metoxi:

R^2 no es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente de halo;

B. cuando R^1 es C_{2-6} alquilo opcionalmente sustituido con fenilo:

R^2 no es fenilo, tienilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, metoxi y un grupo heteroarilo de 5 miembros.

Los compuestos de fórmula general (I) son moduladores de TMEM 16A y, por lo tanto, son útiles para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades y afecciones afectadas por la modulación de TMEM16A.

A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que el contexto indique lo contrario, el término "comprender" y sus variaciones, tales como "comprende" y "que comprende", implicarán la inclusión de un entero, etapa, grupo de enteros o grupo de etapas indicados, pero no la exclusión de ningún otro entero, etapa, grupo de enteros o grupo de etapas.

En la presente memoria descriptiva, las referencias a "uso farmacéutico" se refieren al uso para la administración a un ser humano o un animal, en particular, a un ser humano o un mamífero, por ejemplo, un mamífero domesticado o de ganado, para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección médica. La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una composición que es adecuada para uso farmacéutico y "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a un agente que es adecuado para usar en una composición farmacéutica. Otros términos similares deben interpretarse en consecuencia.

En la presente memoria descriptiva, el término " C_{1-6} " alquilo se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado totalmente saturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El término abarca metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo. Otros grupos alquilo, por ejemplo C_{1-10} alquilo son como se definió anteriormente pero contienen distintos números de átomos de carbono.

Los términos "carbocíclico" y "carbociclilo" se refieren a un sistema de anillo hidrocarburo no aromático que contiene de 3 a 10 átomos de carbono de anillo, a menos que se indique lo contrario, y opcionalmente uno o más enlaces dobles. El grupo carbocíclico puede ser un anillo simple o puede contener dos o tres anillos que pueden estar fusionados o en puente, en donde los átomos de carbono en un puente

se incluyen en el número de átomos de carbono de anillo. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo, así como también sistemas en puente, tales como biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo-[2.2.1]heptilo, biciclo-[2.2.2]octilo y adamantilo.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, los términos “heterocíclico” y “heterociclilo” se refieren a un sistema de anillo no aromático que contiene de 3 a 10 átomos de anillo, a menos que se indique lo contrario, que incluyen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S. El grupo heterocíclico puede ser un anillo simple o puede contener dos o tres anillos que pueden estar fusionados o en puente, en donde los átomos en puente se incluyen en el número de átomos de anillo. Los ejemplos incluyen tetrahidrofurano, tetrahidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y tiomorfolinilo, así como sistemas fusionados, tales como pirrolidina fusionada con ciclopropilo. Las referencias a un oxígeno que contiene anillo heterocíclico incluyen ambos anillos en donde el único heteroátomo es oxígeno, por ejemplo, tetrahidrofurano y tetrahidropirano y además anillos en donde un heteroátomo adicional seleccionado de N y S está presente, o morfina de ejemplo.

Los términos “arilo” y “aromático” en el contexto de la presente memoria descriptiva se refieren a un sistema de anillo con carácter aromático que tiene de 5 a 14 átomos de carbono de anillo, a menos que se indique lo contrario, y que contiene hasta tres anillos. En donde un grupo arilo contiene más de un anillo, no todos los anillos deben ser totalmente aromáticos en carácter. Los ejemplos de porciones aromáticas son benceno, naftaleno, fluoreno, tetrahidronaftaleno, indano e indeno.

Los términos “heteroarilo” y “heteroaromático” en el contexto de la memoria descriptiva se refieren a un sistema de anillo con carácter aromático que tiene de 5 a 14 átomos de anillo, a menos que se indique lo contrario, en donde al menos uno de los cuales es un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y que contiene hasta tres anillos. En donde un grupo heteroarilo contiene más de un anillo, no todos los anillos deben ser aromáticos en carácter. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridina, pirimidina, indol, indazol, tiofeno, benzotiofeno, benzoxazol, benzofurano, dihidrobenzofurano, tetrahidrobenzofurano, bencimidazol, bencimidazolina, quinolina e indoleno.

El término “oxo” se refiere a un sustituyente de C=O, en donde el átomo de carbono es un átomo de anillo de un grupo carbociclilo, heterociclilo o un anillo de un grupo arilo o heteroarilo que no es aromático en carácter.

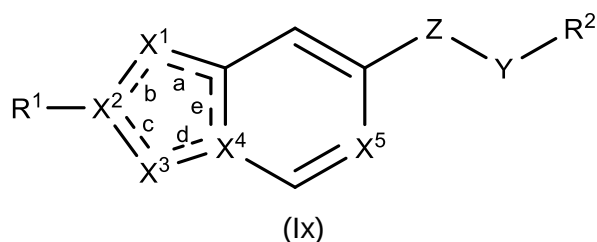
El término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo y el término “halo” a

grupos fluoro, cloro, bromo o yodo. De manera similar, “haluro” se refiere a fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro.

El término “C₁₋₆ haloalquilo”, como se usa en la presente, se refiere a un grupo C₁₋₆ alquilo como se definió anteriormente en donde uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo halo. Cualquier número de átomos de hidrógeno se puede reemplazar, hasta la sustitución de perhalo. Los ejemplos incluyen trifluorometilo, cloroetilo y 1,1-difluoroetilo. Un grupo fluoroalquilo es un grupo haloalquilo en donde halo es fluoro.

La expresión “variante isotópica” se refiere a compuestos etiquetados de manera isotópica que son idénticos a los indicados en fórmula (I) salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan mediante un átomo que tiene una masa atómica o número de masa distinta de la masa atómica o número de masa que se encuentra con más frecuencia en la naturaleza, o en donde hubo un aumento en la proporción de un átomo que tiene una masa atómica o número de masa que se encuentra con menos frecuencia en la naturaleza (este último concepto se refiere a “enriquecimiento isotópico”). Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, yodo y cloro, tales como ²H (deuterio), ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁸F, ¹²³I o ¹²⁵I (por ejemplo, ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁸F, ¹²³I o ¹²⁵I), que pueden ser isótopos de ocurrencia natural o no natural.

En un aspecto alternativo de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (Ix) que incluye todas las formas tautoméricas, todos los enantiómeros y variantes isotópicas, y sales y solvatos de estos:



en donde

== representa un enlace simple o un enlace doble;

X¹ es N, X³ es NH, X² y X⁴ son C, a, c y d son enlaces simples y b y e son enlaces dobles; o

X¹ es NH, X³ es N, X² y X⁴ son C, a, b y d son enlaces simples y c y e son enlaces dobles; o

X¹ es N, X² es N, X³ es CR³ o C-N(R^{3a})(R^{3b}), X⁴ es C; b, c y e son enlaces simples y a

y d son enlaces dobles;

cada R^3 , R^{3a} y R^{3b} es independientemente H o metilo; o

X^1 es N, X^3 es O, X^2 y X^4 son C, a, c y d son enlaces simples y b y e son enlaces dobles;

X^1 y X^4 son N, X^2 es C y X^3 es CH; a y c son enlaces dobles y b, d y e son enlaces simples;

X^1 es O, X^3 es N, X^2 y X^4 son C, a, b y d son enlaces simples y c y e son enlaces dobles;

X^5 es CH o N;

R^1 es

i. $-O-R^5$ o $N(R^5)(R^6)$, siempre que X^2 no sea N;

en donde R^5 es un grupo carbociclilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con OH;

R^6 es H, metilo o etilo; o

ii. $CH(R^7)-N(R^8)-C(O)OR^9$

R^7 es H, fenilo o C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de OH y $O(C_{1-4}$ alquilo);

R^8 es H, metilo o C_{2-3} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de OH y metoxi;

R^9 es C_{1-4} alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH y metoxi; o

R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S y se sustituye opcionalmente con C_{1-3} alquilo; o

iii. $CH(R^7)-N(R^8)-C(O)N(R^9)(R^{10})$;

R^7 , R^8 y R^9 son como se definió anteriormente y R^{10} es H o metilo; o

iv. $CH(R^{11})(R^{12})$;

R^{11} es H, metilo, CH_2OR^{13} , OR^{13} o $N(R^{13})(R^{14})$;

cada R^{13} y R^{14} es independientemente H o metilo;

R^{12} es un anillo carbociclilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con OH; o un anillo arilo o heteroarilo de 6 miembros cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, metoxi, cloro, fluoro y C_{1-3} alquilo; o un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de C_{1-4} alquilo y halo; o

cuando R^{12} es un anillo arilo o heteroarilo de 6 miembros, un sustituyente en R^{12}

puede combinarse con R^{11} y, junto con el átomo al que están unidos, formar un anillo de 5 o 6 miembros fusionado con el anillo arilo o heteroarilo de 6 miembros R^{12} , en donde el anillo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con C_{1-3} alquilo; o

v. C_{2-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fenilo, OR^{15} y $N(R^{15})(R^{16})$;

cada R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente de H o C_{1-3} alquilo;

Z es un ligador seleccionado de $-NH-C(O)-$ y $-C(O)-NH-$;

Y es $-CH_2-$ o $-CH(CH_3)-$;

R^2 es arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros o un sistema de anillo carbocíclico de 5 a 10 miembros, cualquiera de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, CN, nitro, OH, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $O(C_{1-6}$ alquilo), $O(C_{1-6}$ haloalquilo) y $NH-C(O)O-C_{1-6}$ alquilo; o

Y y R^2 juntos forman un grupo $-CH_2-C(R^{17})(R^{18})-CH_2-N(R^{19})-C(O)OR^{20}$;

en donde cada uno de R^{17} , R^{18} y R^{19} es independientemente H o C_{1-4} alquilo, o R^{18} y R^{19} se combinan y, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con C_{1-3} alquilo; y

R^{20} es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de halo; o

Y y R^2 juntos forman un grupo C_{5-10} alquilo no sustituido; siempre que:

(i) cuando R^1 es C_{2-4} alquilo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente, R^2 no es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente; y

(ii) cuando R^1 es $CH(R^{11})(R^{12})$, en donde R^{11} es H o metilo y R^{12} es fenilo o ciclohexilo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente;

R^2 no es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente; y

Y y R^2 no se combinan para formar un grupo C_{5-10} alquilo.

Más adecuadamente, se proporciona un compuesto de fórmula general (I) o (Ix) como se definió anteriormente siempre que:

cuando R^1 es C_{2-6} alquilo, R^2 no es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente; y

cuando R^1 es $CH(R^{11})(R^{12})$, en donde R^{11} es H o metilo;

R^2 no es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente; y/o

Y y R^2 no se combinan para formar un grupo C_{5-10} alquilo sustituido como se definió anteriormente.

Adecuadamente, se proporciona un compuesto de fórmula general (I) o (Ix) como se definió anteriormente siempre que:

cuando R^1 es C_{2-6} alquilo, R^2 no es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente; y

cuando R^1 es $CH(R^{11})(R^{12})$, en donde R^{11} es H o metilo;

R^2 no es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente; y/o

Y y R^2 no se combinan para formar un grupo C_{5-10} alquilo sustituido como se definió anteriormente.

De manera alternativa, se proporciona un compuesto de fórmula general (I) o (Ix) como se definió anteriormente siempre que:

cuando R^1 es C_{2-4} alquilo, R^2 no es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente; y

cuando R^1 es $CH(R^{11})(R^{12})$, en donde R^{11} es H o metilo;

R^2 no es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente; y/o

Y y R^2 no se combinan para formar un grupo C_{5-10} alquilo sustituido como se definió anteriormente.

En algunos compuestos de fórmula general (I) y (Ix) adecuados:

X^1 es N, X^3 es NH, X^2 y X^4 son C, a, c y d son enlaces simples y b y e son enlaces dobles; o

X^1 es NH, X^3 es N, X^2 y X^4 son C, a, b y d son enlaces simples y c y e son enlaces dobles; o

X^1 es N, X^2 es N, X^3 es CR^3 o $C-N(R^{3a})(R^{3b})$, X^4 es C; b, c y e son enlaces simples y a y d son enlaces dobles;

cada R^3 , R^{3a} y R^{3b} es independientemente H o metilo; o

X^1 es N, X^3 es O, X^2 y X^4 son C, a, c y d son enlaces simples y b y e son enlaces dobles;

X^1 y X^4 son N, X^2 es C y X^3 es CH; a y c son enlaces dobles y b, d y e son enlaces simples.

Más adecuadamente

X^1 es N, X^3 es NH, X^2 y X^4 son C, a, c y d son enlaces simples y b y e son enlaces dobles; o

X^1 es NH, X^3 es N, X^2 y X^4 son C, a, b y d son enlaces simples y c y e son enlaces dobles; o

X^1 es N, X^2 es N, X^3 es CR^3 o $C-N(R^{3a})(R^{3b})$, X^4 es C; b, c y e son enlaces simples y a y d son enlaces dobles;

cada R^3 , R^{3a} y R^{3b} es independientemente H o metilo.

Los compuestos de fórmula general (I) particularmente adecuados son aquellos en donde:

X^1 es N, X^3 es NH, X^2 y X^4 son C, a, c y d son enlaces simples y b y e son enlaces dobles;

o su tautómero en donde

X^1 es NH, X^3 es N, X^2 y X^4 son C, a, b y d son enlaces simples y c y e son enlaces dobles.

En algunos compuestos de fórmula general (I):

cuando R^1 es C_{2-4} alquilo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente, R^2 no es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente; y

cuando R^1 es $CH(R^{11})(R^{12})$, en donde R^{11} es H o metilo y R^{12} es fenilo o ciclohexilo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente;

R^2 no es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente; y/o

Y y R^2 no se combinan para formar un grupo C_{5-10} alquilo sustituido como se definió anteriormente.

En otros compuestos de fórmula general (I):

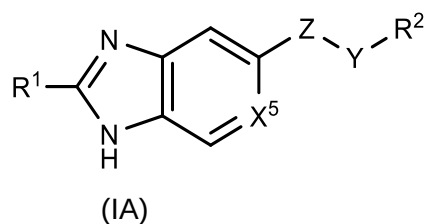
Cuando R^1 es C_{2-4} alquilo, R^2 no es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente; y

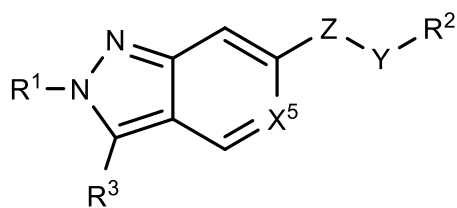
cuando R^1 es $CH(R^{11})(R^{12})$, en donde R^{11} es H o metilo;

R^2 no es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente; y

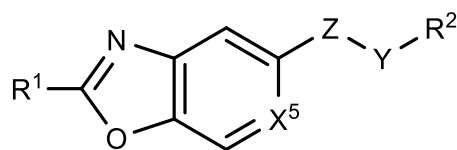
Y y R^2 no se combinan para formar un grupo C_{5-10} alquilo.

El compuesto de fórmula general (I) puede ser un compuesto de fórmula general (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE):

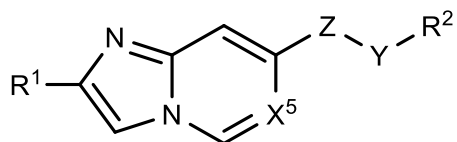




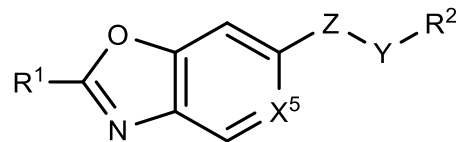
(IB)



(IC)



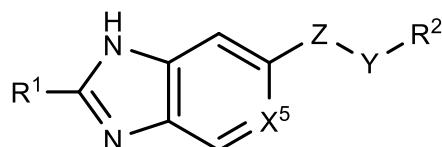
(ID)



(IE)

en donde R^1 , X^5 , Z, Y y R^2 son como se define para la fórmula general (I) o para la fórmula general (Ix).

El compuesto de fórmula general (IA) puede estar también en la forma tautomérica:



En algunos casos, el compuesto de fórmula general (I) es un compuesto de fórmula general (IA).

En algunos casos, el compuesto de fórmula general (I) es un compuesto de fórmula general (IB).

En algunos casos, el compuesto de fórmula general (I) es un compuesto de fórmula general (IC).

En algunos casos, el compuesto de fórmula general (I) es un compuesto de fórmula general (ID).

En algunos casos, el compuesto de fórmula general (I) es un compuesto de fórmula general (IE).

La invención también proporciona:

un compuesto de fórmula general (IA) en donde R^1 , X^5 , Z, Y y R^2 son como se define para la fórmula general (I) o para la fórmula general (Ix), siempre que:

A. cuando R^1 es $CH(R^{11})(R^{12})$; en donde R^{11} es H o metilo y R^{12} es fenilo que es no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes, en donde los sustituyentes se seleccionan de halo y metoxi:

i. R^2 no es fenilo o heteroarilo, en donde dicho fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi y un anillo heteroarilo de 5 miembros; y

ii. Y y R² no se combinan para formar un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con metilo; o un grupo C₃₋₁₀ alquilo sustituido con CN

B. cuando R¹ es CH(R¹¹)(R¹²); cuando R¹¹ es H y R¹² es fenilo y un sustituyente en R¹² se combina con R¹¹ y los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros fusionado al anillo de 6 miembros o al anillo heteroarilo R¹², en donde el anillo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con C₁₋₃ alquilo:

i. R² no es fenilo o heteroarilo, en donde dicho fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes, en donde los sustituyentes se seleccionan de halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo y C₁₋₄ alcoxi; y

ii. Y y R² no se combinan para formar C₃₋₁₀ alquilo sustituido con CN;

C. cuando R¹ es CH(R¹¹)(R¹²); en donde R¹¹ es H y R¹² es ciclohexilo:

R² no es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, en donde los sustituyentes se seleccionan de halo, metilo, metoxi; heteroarilo de 5 a 8 miembros no sustituido;

D. cuando R¹ es C₂₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con un solo sustituyente seleccionado de OH y fenilo:

R² no es fenilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes, en donde los sustituyentes se seleccionan de halo, metilo, trifluorometilo, O(C₁₋₄ alquilo) o un anillo heteroarilo de 5 miembros;

E. cuando R¹ es un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros no sustituido:

R² no es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halo, OH, metilo, trifluorometilo, O(C₁₋₄ alquilo) o un anillo heteroarilo de 5 miembros; y

un compuesto de fórmula general (IB) en donde R¹, X⁵, Z, Y y R² son como se define para la fórmula general (I) o para la fórmula general (Ix), siempre que:

A. cuando R¹ es CH(R¹¹)(R¹²); y R¹¹ es H y R¹² es fenilo que es no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halo y metoxi:

R² no es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente de halo;

B. cuando R¹ es C₂₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con fenilo:

R² no es fenilo, tienilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, metoxi y un grupo heteroarilo de 5 miembros; y

un compuesto de fórmula general (IC) en donde R¹, X⁵, Z, Y y R² son como se define para la fórmula general (I) o para la fórmula general (Ix), siempre que:

cuando R¹ es CH(R¹¹)(R¹²), en donde R¹¹ es H o metilo y R¹² es fenilo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente:

R^2 no es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente; y un compuesto de fórmula general (IC) en donde R^1 , X^5 , Z, Y y R^2 son como se define para la fórmula general (I) o para la fórmula general (Ix), siempre que:

A. cuando R^1 es $CH(R^{11})(R^{12})$; y R^{11} es H y R^{12} es fenilo que es no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halo y metoxi:

i. R^2 no es fenilo o heteroarilo, en donde dicho fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi y un grupo heteroarilo de 5 miembros; y

ii. Y y R^2 no se combinan para formar un grupo C_{3-10} alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo y OH

B. cuando R^1 es $CH(R^{11})(R^{12})$; y R^{11} es H y R^{12} es fenilo y un sustituyente en R^{12} se combina con R^{11} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros fusionado al arilo de 6 miembros o al anillo heteroarilo R^{12} , en donde el anillo de 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con C_{1-3} alquilo:

Y y R^2 no se combinan para formar C_{3-10} alquilo sustituido con uno o más sustituyentes de halo;

un compuesto de fórmula general (ID); y

un compuesto de fórmula general (IE) en donde R^1 , X^5 , Z, Y y R^2 son como se define para la fórmula general (I) o para la fórmula general (Ix), siempre que:

i. R^2 no es fenilo o heteroarilo, en donde dicho fenilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi y un grupo heteroarilo de 5 miembros; y

ii. Y y R^2 no se combinan para formar un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros no sustituido; o un grupo C_{3-10} alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo y OH.

Los compuestos de las fórmulas generales (IA), (IB), (IC) y (ID) son más adecuados, especialmente, los compuestos de las fórmulas generales (IA), (IB) y (IC) y más específicamente, los compuestos de las fórmulas generales (IA) y (IB).

Los compuestos de la fórmula general (IA) son particularmente adecuados.

Adecuadamente, en los compuestos de las fórmulas generales (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE), X^5 es CH.

En algunos compuestos de la invención, Z es $-NHC(O)-$ de modo que el átomo de nitrógeno esté ligado al anillo central y $C(O)$ esté ligado a Y.

En otros compuestos de la invención, Z es $-C(O)NH-$ de modo que $-C(O)$ esté ligado al anillo central y el átomo de nitrógeno esté ligado a Y.

En algunos compuestos más adecuados de la presente invención, Y es $-\text{CH}_2-$.

En algunos compuestos de la invención adecuados, en particular, compuestos de las fórmulas generales (IA), (IC), (ID) y (IE), R^1 es OR^5 . En estos compuestos, R^5 es adecuadamente un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros, especialmente un grupo heterocíclico que contiene oxígeno y, adecuadamente, un grupo tetrahydrofurano o tetrahydropirano, especialmente, tetrahydrofurano, por ejemplo, tetrahydrofuran-3-ilo.

En otros compuestos de la invención adecuados, R^1 es $\text{CH}(\text{R}^7)\text{-N}(\text{R}^8)\text{-C}(\text{O})\text{OR}^9$. En dichos compuestos, los grupos R^7 más adecuados incluyen H, fenilo y C_{1-3} alquilo sustituido con metoxi, especialmente, H, fenilo o CH_2OCH_3 .

R^8 es adecuadamente H, metilo o etilo opcionalmente sustituido con OH u OCH_3 . Los ejemplos específicos de R^8 incluyen H, metilo, etilo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

R^9 es adecuadamente C_{2-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de halo. Más adecuadamente, R^9 es grupo C_{2-4} alquilo ramificado tal como *i*-propilo o *t*-butilo o un grupo C_{2-4} haloalquilo tal como 2,2,2-trifluoroetilo.

De manera alternativa, como se describió anteriormente, R^7 y R^8 junto con los átomos a los que están unidos pueden combinarse para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional. En este caso, el anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros puede ser un anillo heterocíclico que contiene solo el átomo de nitrógeno unido a R^8 o un anillo heterocíclico que contiene el átomo de nitrógeno unido a R^8 y un heteroátomo adicional, por ejemplo, un átomo de nitrógeno u oxígeno. El anillo que se forma de este modo puede estar sustituido con C_{1-3} alquilo, en particular, metilo o etilo, pero es más adecuado sin sustituir. Los ejemplos de dichos anillos incluyen pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina, especialmente, pirrolidina y morfolina.

Aun en otros compuestos de la invención adecuados, R^1 es $\text{CH}(\text{R}^7)\text{-N}(\text{R}^8)\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})$. En estos compuestos, las porciones R^7 , R^8 y R^9 más adecuadas son como se definió anteriormente para los compuestos en donde R^1 es $\text{CH}(\text{R}^7)\text{-N}(\text{R}^8)\text{-C}(\text{O})\text{OR}^9$. Como se indicó anteriormente, R^{10} es H o metilo.

En otros compuestos de la invención, R^1 es $\text{CH}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$.

En algunos de dichos compuestos, R^{12} es un anillo carbocíclico de 5 o 6 miembros o anillo heterocíclico que contiene oxígeno opcionalmente sustituido con OH.

En estos compuestos, R^{11} es adecuadamente H o metilo, más adecuadamente, H.

R^{12} es más adecuadamente ciclopentilo o ciclohexilo o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene oxígeno, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, por ejemplo, tetrahydrofurano, tetrahydropirano o morfolinilo. Aun más

adecuadamente, R^{12} es ciclopentilo, tetrahidrofurano o ciclohexilo o tetrahidropirano.

Como se analiza anteriormente, R^{12} es opcionalmente sustituido con OH. Normalmente, R^{12} es no sustituido o tiene un solo sustituyente de OH. Cuando R^{12} tiene un solo sustituyente de OH, puede estar en el átomo de anillo que está unido a $CH(R^{11})$.

En otros compuestos en donde R^1 es $CH(R^{11})(R^{12})$, R^{12} es un anillo arilo o heteroarilo de 6 miembros en donde dicho anillo arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, metoxi, cloro, fluoro, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con halo u OH y un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de C_{1-4} alquilo y halo.

Más adecuadamente en esos compuestos, R^{11} es H, metilo o metoxi, especialmente, H.

Más adecuadamente, R^{12} se selecciona de fenilo o piridilo, por ejemplo, piridin-3-ilo y es adecuadamente no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, adecuadamente uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados de OH, metoxi, fluoro, cloro y C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con OH; aun más adecuadamente, el grupo fenilo o piridilo R^{12} es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de OH, metoxi, fluoro, cloro y C_{3-4} alquilo opcionalmente sustituido con OH.

En algunos de dichos compuestos, R^{12} es fenilo no sustituido. De manera alternativa, R^{12} es fenilo con un solo sustituyente de OH o metoxi en la posición 2, 3 o 4 del anillo fenilo. Como alternativa adicional, R^{12} puede ser fenilo que tiene un primer sustituyente seleccionado de OH y metoxi, especialmente, OH, y uno o dos sustituyentes adicionales seleccionados de halógeno, CN o C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con halo, OH o CN.

En algunos compuestos particularmente adecuados, R^{12} es fenilo sustituido con un primer sustituyente seleccionado de OH y metoxi, especialmente, OH; y un segundo sustituyente seleccionado de fluoro y cloro. En este caso, el primer sustituyente puede estar en la posición 2 y el segundo sustituyente puede estar en la posición 3, 4, 5 o 6. Aun más adecuadamente, R^{12} es fenilo con un sustituyente de OH en la posición 2 y un fluoro en la posición 3, 4, 5 o 6.

En compuestos alternativos particularmente adecuados, R^{12} es fenilo con un primer sustituyente seleccionado de OH y metoxi, especialmente, OH; un segundo

sustituyente seleccionado de fluoro y cloro; y un tercer sustituyente seleccionado de C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con OH o CN pero especialmente C₃₋₄ alquilo que tiene un solo sustituyente de OH. Más adecuadamente, R¹² es fenilo que tiene un primer sustituyente que es OH, un segundo sustituyente que es fluoro y un tercer sustituyente seleccionado de *t*-butilo, -C(CH₃)₂OH y -C(CH₃)₂CH₂OH. En algunos ejemplos, el tercer sustituyente está en la posición 4, el sustituyente de fluoro está en la posición 2 y OH está en la posición 5.

En compuestos alternativos adicionales, R¹² es fenilo sustituido con un primer sustituyente seleccionado de OH y metoxi, especialmente, OH; y un segundo sustituyente seleccionado de:

C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH y CN; y

cicloalquilo o heterociclilo de 3 a 6 miembros, en donde dicho grupo cicloalquilo o heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH, CN y C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH y CN.

Más adecuadamente, el grupo fenilo R¹² se sustituye además con un tercer sustituyente seleccionado de cloro y fluoro, especialmente, de fluoro.

En otros dichos compuestos, R¹² es fenilo sustituido con un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos C₁₋₄ alquilo, especialmente, uno o dos de dichos grupos, adecuadamente con uno o dos grupos metilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros adecuados incluyen grupos heteroarilo que contienen nitrógeno tales como pirrol, oxazol, tiazol e imidazol.

En otros dichos compuestos, R¹² es piridilo no sustituido, normalmente, piridin-3-ilo no sustituido. De manera alternativa, R¹² es piridilo que tiene un solo sustituyente seleccionado de OH, metoxi, fluoro y cloro en la posición de anillo adyacente al átomo unido a CH(R¹¹). En el caso en donde R¹² es piridin-3-ilo, el sustituyente puede estar en la posición 2. De manera alternativa, R² es piridilo que tiene uno a tres sustituyentes seleccionados de halo, OH y C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con OH, por ejemplo, piridilo que tiene un sustituyente seleccionado de grupos C₃₋₄ alquilo que tienen opcionalmente un solo sustituyente de OH y uno o dos sustituyentes adicionales seleccionados de OH y halo.

Cuando R¹ es CH(R¹¹)(R¹²) en donde R¹² es un anillo arilo o heteroarilo de 6 miembros y un sustituyente en R¹² se combina con R¹¹ para formar un anillo de 5 o 6 miembros fusionado con el anillo arilo o heteroarilo de 6 miembros R¹², el anillo de 5 o 6

miembros fusionado está adecuadamente saturado de modo que el grupo $\text{CH}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$ sea, por ejemplo, benzofurano, indolina o indano, especialmente, dihidrobenzofurano.

Como se analiza anteriormente, R^1 puede ser C_{2-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fenilo, OR^{15} y $\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$. En compuestos más adecuados de este tipo, R^1 es C_{2-3} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fenilo, OR^{15} y $\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, en donde cada uno de R^{15} y R^{16} es independientemente como se definió anteriormente pero es especialmente H o metilo.

Adecuadamente, el grupo alquilo R^1 es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, normalmente, un solo sustituyente, seleccionado de fenilo y OR^{15} , en donde R^{15} es como se definió anteriormente pero es más adecuadamente H o metilo.

De manera alternativa, R^1 puede ser un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de OH, CN, halo y C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo y OH. Adecuadamente en este caso, R^1 es un anillo de 3 a 6 miembros o aun más adecuadamente, un anillo de 3 a 4 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo, uno o dos sustituyentes, especialmente un sustituyente, como se describe anteriormente. Los sustituyentes particularmente adecuados cuando R^{12} es un grupo cicloalquilo incluyen C_{1-4} alquilo y C_{1-4} haloalquilo, aun más adecuadamente, C_{1-2} alquilo y C_{1-2} haloalquilo, por ejemplo, metilo y trifluorometilo.

En algunos compuestos adecuados de la invención, R^2 es un sistema de anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido como se definió anteriormente.

En algunos compuestos de este tipo, R^2 es un sistema de anillo carbocíclico en puente tal como biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.1.1]hexanilo, biciclo-[2.2.1]heptanilo, biciclo-[2.2.2]octanilo o adamantilo, especialmente, biciclo-[2.2.1]heptanilo o adamantilo. Los compuestos en donde R^2 es adamantilo son particularmente adecuados. Adecuadamente, cuando R^2 es un sistema de anillo carbocíclico en puente, es no sustituido.

En otros compuestos de este tipo, R^2 es un sistema de anillo carbocíclico seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, cualquiera de los cuales puede ser no sustituido o sustituido como se definió anteriormente. Los sustituyentes más adecuados para dichos grupos R^2 incluyen OH, fluoro, C_{1-6} alquilo,

O(C₁₋₆ alquilo) y NH-C(O)O-C₁₋₆ alquilo, especialmente, OH, C₁₋₄ alquilo, O(C₁₋₄ alquilo) y NH-C(O)O-C₁₋₄ alquilo, por ejemplo, OH, metilo, metoxi y NHC(O)O-C₁₋₄ alquilo.

Adecuadamente, cuando R² es un sistema de anillo carbocíclico como se describe anteriormente, es no sustituido o sustituido con un solo sustituyente, como se definió anteriormente. El sustituyente se posiciona adecuadamente en el átomo de carbono que está ligado a la porción Y.

Más adecuadamente, R² es un anillo ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo no sustituido, especialmente, cicloheptilo no sustituido.

En compuestos más adecuados alternativos, R² es un anillo ciclopropilo o ciclobutilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ haloalquilo. Aun más adecuadamente, en este caso, R² es ciclopropilo sustituido con C₁₋₂ haloalquilo, y en particular, ciclopropilo sustituido con un solo sustituyente de trifluorometilo. En este caso, el trifluorometilo puede unirse en la posición 1 del anillo ciclopropilo, es decir, el átomo mediante el cual el grupo ciclopropilo está unido al resto de la molécula.

En otros compuestos de la invención, R² es un sistema de anillo arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido como se definió anteriormente. Más adecuadamente, en este caso, R² es fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, OH, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de OH y halo, O(C₁₋₆ alquilo) y O(C₁₋₆ haloalquilo), aun más adecuadamente, fluoro, cloro, OH, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquilo sustituido con OH y O(C₁₋₄ alquilo); y especialmente, fluoro, cloro, OH, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquilo sustituido con OH y metoxi.

Aun en otros compuestos de la presente invención, Y y R² juntos forman un grupo C₃₋₁₀ alquilo sustituido como se definió anteriormente. En algunos casos, esto puede ser un grupo C₅₋₁₀ alquilo ramificado y más adecuadamente, un grupo alquilo ramificado de la forma:

CH₂C(R²¹)(R²²)(R²³), CH(CH₃)C(R²¹)(R²²)(R²³) o C(CH₃)₂C(R²¹)(R²²)(R²³) en donde cada uno de R²¹, R²² y R²³ es C₁₋₄ alquilo, siempre que el número total de átomos de carbono en la porción Y-R² sea de menos de 10 y que al menos un átomo de carbono se sustituya con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, OH y CN.

En otros compuestos de la presente invención más adecuados, Y y R² juntos forman un grupo C₂₋₆ alquilo sustituido con uno o más sustituyentes como se describe anteriormente. Más adecuadamente, el grupo C₂₋₆ alquilo es sustituido con uno o más

sustituyentes de halo. Aun más adecuadamente en los compuestos de este tipo, Y y R² juntos forman un grupo C₃₋₄ alquilo sustituido con uno o más sustituyentes como se describe anteriormente, pero más adecuadamente con uno o más sustituyentes de halo y especialmente, con uno o más sustituyentes de fluoro. Un ejemplo de dicho grupo Y-R² es -CH₂-CH₂-CF₃.

En otros compuestos más adecuados de la presente invención, Y y R² juntos forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe anteriormente. Más adecuadamente, Y y R² juntos forman un anillo ciclopropilo o ciclobutilo opcionalmente sustituido como se describe anteriormente pero más adecuadamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ haloalquilo, especialmente, con un solo sustituyente de C₁₋₂ haloalquilo tal como trifluorometilo. En este caso, el trifluorometilo puede unirse en la posición 1 del anillo ciclopropilo, es decir, el átomo mediante el cual el grupo ciclopropilo está unido al resto de la molécula.

Aun en otros compuestos de la presente invención, Y y R² juntos forman un grupo -CH₂-C(R¹⁷)(R¹⁸)-CH₂-N(R¹⁹)-C(O)OR²⁰, en donde cada uno de R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ es como se definió anteriormente.

Más adecuadamente, en este caso, cada R¹⁸ y R¹⁹ es independientemente H o metilo, especialmente, metilo, o R¹⁸ y R¹⁹ se combinan con los átomos a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 6 miembros; y R²⁰ es C₁₋₆ alquilo, por ejemplo, *i*-propilo, *s*-butilo o *t*-butilo.

En donde sean compatibles, las formas de realización y preferencias descritas anteriormente para los compuestos de fórmula (I) se extienden también a los compuestos de fórmula (Ix).

Ejemplos específicos de compuestos novedosos de la fórmula general (I) incluyen los siguientes:

- 2-(1-adamantil)-N-[2-(ciclohexilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (compuesto 1);
- 2-(1-adamantil)-N-[2-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il] acetamida (compuesto 1.1);
- 2-(2-adamantil)-N-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-ilo) (compuesto 2);
- 2-(2-adamantil)-N-[2-(2-feniletil)-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (compuesto 2.1);
- 2-(2-adamantil)-N-[2-[metoxi(fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (compuesto 2.2);
- 2-(2-adamantil)-N-[2-[(2-metoxifenil)metil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (compuesto 2.3);

2-(2-adamantil)-N-[2-[(R)-metilamino(fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (compuesto 3);

2-(1-adamantil)-N-[2-[(2-cloro-3-piridil)metil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (compuesto 4);

2-(2-adamantil)-N-[2-[(2-hidroxifenil)metil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (compuesto 5);

2-(2-adamantil)-N-[2-[(4-hidroxifenil)metil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (compuesto 5.1);

2-(2-adamantil)-N-[2-[(5-cloro-2-hidroxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (compuesto 5.2);

2,2,2-trifluoroetil N-[[5-[[2-(1-adamantil)acetil]amino]-1H-bencimidazol-2-il]metil]carbamato (compuesto 6);

2-(1-adamantil)-N-[2-[[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]metil]-3H-bencimidazol-5-il]acetamida (compuesto 7);

ter-butil N-[[5-[[2-(2-adamantil)acetil]amino]-1H-bencimidazol-2-il]metil] carbamato (compuesto 8);

2-(2-adamantil)-N-(2-tetrahidrofuran-3-iloxi-1H-bencimidazol-5-il)acetamida (compuesto 9);

N-(cicloheptilmetil)-2-[(2-hidroxifenil)metil]-1,3-benzoxazol-5-carboxamida (compuesto 10);

2-(1-adamantil)-N-[3-amino-2-[(2-hidroxifenil)metil]indazol-6-il]acetamida (compuesto 11);

2-ciclohexil-N-(2-isopropil-1,3-benzoxazol-5-il)acetamida (compuesto 12);

N-(cicloheptilmetil)-2-[(2-hidroxifenil)metil]indazol-6-carboxamida (compuesto 13);

2-(1-adamantil)-N-(2-bencil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)acetamida (compuesto 14);

2-bencil-N-(cicloheptilmetil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida (compuesto 15);

2-(1-adamantil)-N-(2-bencilindazol-6-il)acetamida (compuesto 16);

2-(1-adamantil)-N-(2-bencil-3-metil-indazol-6-il)acetamida (compuesto 17);

N-(2-*ter*-butil-1H-bencimidazol-5-il)-2-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)acetamida (compuesto 18);

ter-butil N-[3-[(2-bencil-1H-bencimidazol-5-carbonil)amino]-2,2-dimetil-propil]carbamato (compuesto 19);

2-*ter*-butil-N-(cicloheptilmetil)-3H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 20);

2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)metil]-N-[1-(trifluorometil) ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 21);

2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)metil]-N-[[1-(trifluorometil) ciclopropil]metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 21.1);

2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)metil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 21.2);

2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)metil]-N-[1-(trifluorometil) ciclopropil]-1,3-benzoxazol-5-carboxamida (compuesto 21.3);

2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)metil]-N-[[1-(trifluorometil) ciclopropil]metil]-1,3-benzoxazol-5-carboxamida (compuesto 21.4);

2-[2-fluoro-5-hidroxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]-N-[2-[1-(trifluorometil) ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (compuesto 22);

2-(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-N-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (compuesto 23);

2-bencil-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 24);

2-bencil-N-(ciclopentilmetil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 24.1);

2-bencil-N-(cicloheptilmetil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 24.2);

N-(cicloheptilmetil)-2-[(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 25);

N-(cicloheptilmetil)-2-[(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 25.1);

N-(cicloheptilmetil)-2-[(3-fluoro-2-hidroxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 25.2);

N-(cicloheptilmetil)-2-[(2-hidroxi fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 25.3);

N-(cicloheptilmetil)-2-[(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 25.4);

N-(cicloheptilmetil)-2-[(3-hidroxifenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 25.5);

2-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-N-[2-(2,2-dimetilpropil)-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (compuesto 26);

N-(2-*ter*-butil-1H-bencimidazol-5-il)-2-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)acetamida (compuesto 27);

N-(cicloheptilmetil)-2-(1-metilciclobutil)-3H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 28);

2-[[2-fluoro-5-hidroxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)fenil]metil]-N-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 29);

2-[[2-fluoro-5-hidroxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)fenil]metil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 29.1);

N-[[2-fluoro-5-hidroxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)fenil]metil]-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 30);

2-[[2-fluoro-5-hidroxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]metil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 31);

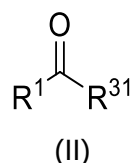
2-[[2-fluoro-5-hidroxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]metil]-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 31.1);

2-[[5-fluoro-2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)fenil]metil]-N-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (compuesto 32);

2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)metil]-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]imidazo[1,2-*a*]piridin-7-carboxamida (compuesto 33);

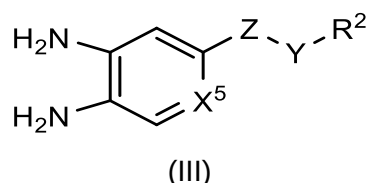
y sales y solvatos de estos.

Un compuesto de fórmula general (IA) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (II):



en donde R^1 es como se define para la fórmula general (I) y R^{31} es OH o halo, por ejemplo cloro;

con un compuesto de fórmula general (III):



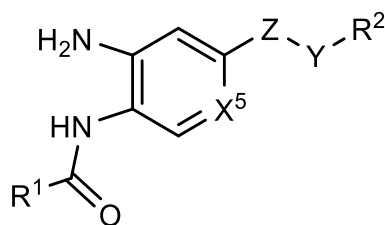
en donde X^5 , Z, Y y R^2 son como se define para la fórmula general (I).

Adecuadamente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un reactivo de acoplamiento y en condiciones básicas, por ejemplo, en presencia de una amina, tal como diisopropiletilamina (DIPEA) o trietilamina (TEA) y en un solvente orgánico, tal como DMF.

Los reactivos de acoplamiento adecuados incluyen agentes de acoplamiento de péptido conocidos, tales como O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU), O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU), O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU), O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

tetrafluoroborato (TATU), (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (BOP), (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato (PyBOP) carbodiimidas, tales como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) y triazoles, tales como 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) o hidroxibenzotriazol (HOBt). Adecuadamente, la reacción se lleva a cabo en condiciones básicas, por ejemplo, en presencia de una amina, tal como diisopropiletilamina (DIPEA) y en un solvente orgánico, tal como DMF.

La reacción entre los compuestos de las fórmulas generales (II) y (III) puede llevarse a cabo en una sola etapa o, de manera alternativa, en dos etapas. En una reacción de dos etapas, la primera etapa produce un intermediario de fórmula general (IV):



(IV)

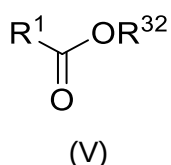
en donde R¹, X⁵, Z, Y y R² son como se define para la fórmula general (I).

El intermediario de fórmula general (IV) puede estar aislado y luego hacerse reaccionar para producir el producto requerido de fórmula general (I). Los reactivos son como se describen anteriormente para la reacción de una única etapa pero se prefiere que, en el compuesto de fórmula general (II), R³¹ sea halo, en particular, cloro. Los compuestos de fórmula general (II) están disponibles o pueden sintetizarse mediante métodos conocidos. Por ejemplo, cuando R¹ es CH(R¹¹)(R¹²), en donde R¹¹ es como se definió anteriormente y R¹² es un anillo arilo o heteroarilo de 6 miembros sustituido con (R³⁰)_m, en donde cada R³⁰ es independientemente OH, metoxi, cloro, fluoro, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo y O, o un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de C₁₋₄ alquilo y halo; y m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5. Los compuestos de fórmula general (II) pueden convertirse en otros compuestos de fórmula general (II). Por ejemplo, un compuesto de fórmula general (II) que tiene un fluoro y un sustituyente de metoxi puede alquilarse como se muestra en el ejemplo 21 a continuación.

En algunos casos, el grupo R¹ de un compuesto de fórmula general (II) puede estar protegido y el grupo protector puede removerse después de la reacción con el compuesto de fórmula general (III). Por ejemplo, si el grupo R¹ comprende un anillo

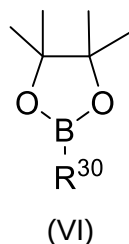
aromático sustituido con OH o con alquilo sustituido con OH, puede requerirse protección. Un ejemplo del uso de grupos protectores en dicho caso se proporciona en los ejemplos más adelante, en donde el grupo R^1 es $CH(R^{11})(R^{12})$, en donde R^{11} es H y R^{12} es fenilo sustituido con OH y $-C(CH_2)_2-CH_2OH$. En este caso, en el compuesto de fórmula general (II), los grupos OH están protegidos como una lactona, que puede ser anillo abierto mediante tratamiento con un agente reductor, tal como borohidruro de sodio o litio, para proporcionar el grupo R^{12} requerido.

Un compuesto de fórmula general (II), en donde R^{31} es OH puede prepararse mediante hidrólisis de un compuesto de fórmula general (V):



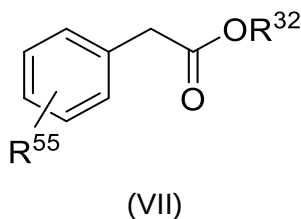
en donde R^1 es como se definió anteriormente y R^{32} es C_{1-6} alquilo o bencilo.

La hidrólisis puede ser, por ejemplo, hidrólisis básica que usa un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio o hidróxido de sodio en un solvente polar, normalmente, una mezcla de un solvente alcohólico, tal como metanol o etanol y agua. Un compuesto de fórmula general (V), en donde R^1 es bencilo sustituido con R^{30} , en donde R^{30} es un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de C_{1-4} alquilo y halo puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (VI):



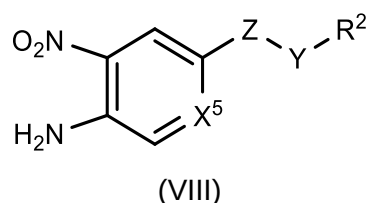
en donde R^{30} es un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de C_{1-4} alquilo y halo;

con un éster de ácido acético de halofenilo de fórmula general (VII):



en donde R^{32} es como se define para la fórmula general (V) y R^{55} es halo, especialmente, bromo.

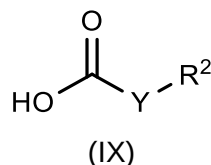
Normalmente, la reacción se lleva a cabo en presencia de fosfato de tripotasio y un catalizador de paladio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) ($\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$) en un solvente, tal como dioxano y en una atmósfera inerte, normalmente, una atmósfera de nitrógeno. La temperatura de reacción es adecuadamente de alrededor de 80 a 120 °C, por ejemplo, alrededor de 100 °C. Un compuesto de fórmula general (III) puede sintetizarse reduciendo un compuesto de fórmula general (VIII):



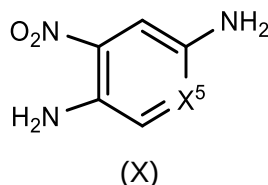
en donde X^5 , Z, Y y R^2 son como se define para la fórmula general (I).

Los métodos de reducción adecuados incluyen hidrogenación catalítica, por ejemplo, en un catalizador de paladio/carbón. De manera alternativa, el agente reductor puede ser un metal de transición, tal como zinc, por ejemplo, en condiciones ácidas.

Un compuesto de fórmula general (VIII) en donde Z es -NHC(O)- (es decir NH está unido al grupo fenilo) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (IX):



en donde R^2 es como se define para la fórmula general (I) con un compuesto de fórmula general (X):



en donde X^5 es como se define para la fórmula general (I).

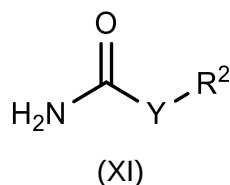
La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una amina, tal como DIPEA y un reactivo de acoplamiento. Los reactivos de acoplamiento adecuados son como se analiza anteriormente para la reacción de los compuestos de fórmulas generales (II) y (III). *N,N*-dimetilformamida es un solvente adecuado.

En algunos casos, los sustituyentes en el grupo R^2 en el compuesto de fórmula general (IX) pueden requerir protección. Por ejemplo, como se muestra en el ejemplo

29 más adelante, cuando R^2 es fenilo sustituido en posiciones adyacentes con OH y 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, esto puede estar protegido como una lactona. La síntesis del compuesto de fórmula general (IX) protegido por lactona (intermediario B) se describe más adelante.

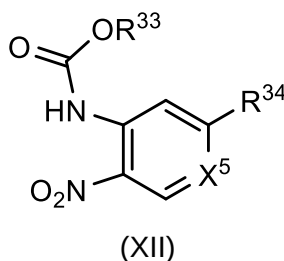
Los compuestos de fórmula general (IX) y (X) están fácilmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio.

En una variación del método descrito anteriormente, que es particularmente adecuado para producir compuestos en donde X^5 es N y Z es $-NHC(O)-$, un compuesto de fórmula general (IX) puede hacerse reaccionar con un agente halogenante, tal como cloruro de tionilo seguido de hidróxido de amonio para producir un compuesto de fórmula general (XI):



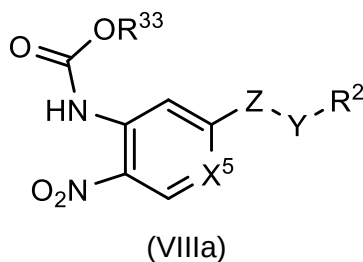
en donde R^2 es como se define para la fórmula general (I).

El compuesto de fórmula general (XI) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula general (XII) protegido:



en donde X^5 es como se define para la fórmula general (I), R^{33} es C_{1-6} alquilo o bencilo y R^{34} es halo, especialmente, bromo;

para proporcionar un compuesto de fórmula general (VIIIa) protegido:

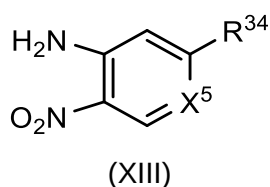


en donde X^5 Y y R^2 son como se define para la fórmula general (I), R^{33} es como se define para la fórmula general (XII) y Z es $-NHC(O)-$ (es decir NH está unido al grupo fenilo).

Adecuadamente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una amina, tal como (1R,2R)-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexandiamina y un catalizador de cobre, tal como yoduro de cobre.

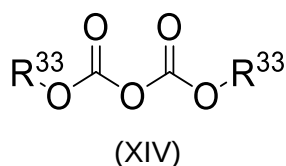
El compuesto de fórmula general (VIIIa) puede desprotegerse para proporcionar un compuesto de fórmula general (VIII) como se definió anteriormente. La desprotección de compuestos de fórmula general (VIIIa) puede alcanzarse mediante el tratamiento con un ácido, tal como ácido clorhídrico.

El compuesto de fórmula general (XII) protegido puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (XIII):



en donde X^5 es como se define para la fórmula general (I) y R^{34} es como se define para la fórmula general (XII);

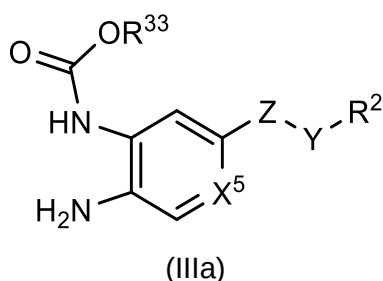
con un anhídrido carboxílico de fórmula general (XIV):



en donde R^{33} es como se define para la fórmula general (XII);

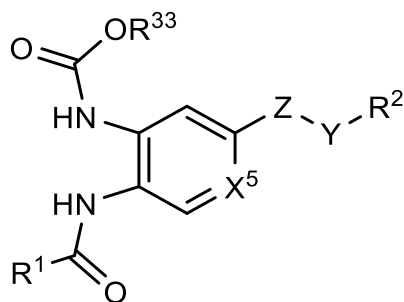
en presencia de una base, tal como hidruro de sodio.

El compuesto de fórmula general (VIIIa) puede reducirse como se describe anteriormente para el compuesto de fórmula general (VIII), para proporcionar un compuesto de fórmula general (IIIa):



en donde X^5 , Z, Y y R^2 son como se define para la fórmula general (I) y R^{33} es C_{1-6} alquilo o bencilo.

El compuesto de fórmula general (IIIa) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula general (II) con el uso de las condiciones de reacción descritas anteriormente para proporcionar un compuesto de fórmula general (Iva) protegido:

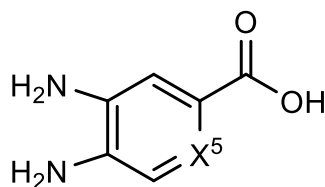


(IVa)

en donde R^1 , X^5 , Z, Y y R^2 son como se define para la fórmula general (I) y R^{33} es como se define para la fórmula general (IIIa).

El compuesto de fórmula general (IVa) puede tratarse con un ácido, por ejemplo, HCl en dioxano para remover el grupo protector y obtener un compuesto de fórmula general (IV), que puede hacerse reaccionar como se describe anteriormente para proporcionar un compuesto de fórmula general (I).

Un compuesto de fórmula general (III) en donde Z es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ (es decir, C(O) está unido al grupo fenilo) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (XV):



(XV)

en donde X^5 es como se define para la fórmula general (I);

con un compuesto de fórmula general (XVI):



(XVI)

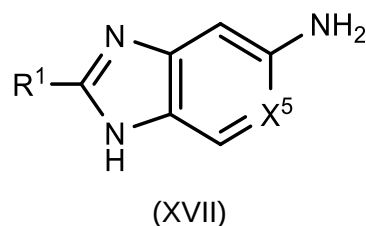
en donde R^2 y Y son como se define para la fórmula general (I).

La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una amina, tal como DIPEA o TEA y un reactivo de acoplamiento. Los reactivos de acoplamiento adecuados son como se analiza anteriormente para la reacción de los compuestos de fórmulas generales (II) y (III). *N,N*-dimetilformamida es un solvente adecuado.

Los compuestos de fórmula general (XV) y (XVI) son conocidos y están fácilmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos conocidos.

Un compuesto de fórmula (IA) en donde Z es $-\text{NHC}(\text{O})-$ (es decir, NH está unido al bencimidazol) puede prepararse además haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (IX) como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula

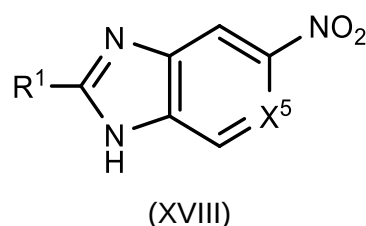
general (XVII):



en donde R¹ y X⁵ son como se define para la fórmula general (I).

La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una amina, tal como DIPEA y un reactivo de acoplamiento. Los reactivos de acoplamiento adecuados son como se analiza anteriormente para la reacción de los compuestos de fórmulas generales (II) y (III). *N,N*-dimetilformamida es un solvente adecuado.

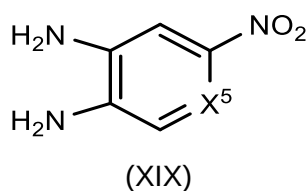
Un compuesto de fórmula general (XVII) puede prepararse mediante la reducción de un compuesto de fórmula general (XVIII):



en donde R¹ y X⁵ son como se define para la fórmula general (I).

Adecuadamente, la reducción se lleva a cabo mediante la hidrogenación catalítica en un catalizador de paladio o platino, por ejemplo, un catalizador de Pd/C.

Un compuesto de fórmula general (XVIII) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (II) como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula general (XIX):

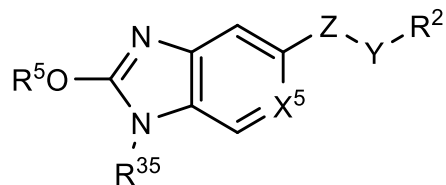


en donde X⁵ es como se define para la fórmula general (I).

La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una amina, tal como DIPEA y un reactivo de acoplamiento. Los reactivos de acoplamiento adecuados son como se analiza anteriormente para la reacción de los compuestos de fórmulas generales (II) y (III). *N,N*-dimetilformamida es un solvente adecuado. HATU puede usarse como un agente de acoplamiento para la reacción entre los compuestos de fórmulas generales (II) y (XIX).

Un compuesto de fórmula general (I) que es un compuesto de fórmula general (IA) en

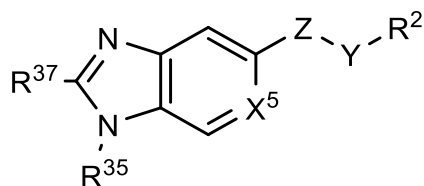
donde R^1 es OR^5 puede prepararse mediante la desprotección de un compuesto de fórmula general (XX):



(XX)

en donde R^5 , X^5 , Z, Y y R^2 son como se define para la fórmula general (I) y R^{35} es un grupo protector, adecuadamente, un grupo protector de sililo, tal como $CH_2O(CH_2)_2Si(R^{36})_3$, en donde cada R^{36} es independientemente C_{1-6} alquilo o fenilo, por ejemplo, haciéndolo reaccionar con un ácido fuerte, tal como ácido trifluoroacético o una fuente de fluoruro, tal como fluoruro de tetrabutilamonio.

El compuesto de fórmula general (XX) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (XXI):



(XXI)

en donde X^5 , Z, Y y R^2 son como se define para la fórmula general (I), R^{35} es como se define para la fórmula general (XX) y R^{37} es halo, especialmente, cloro; con un compuesto de fórmula general (XXII):



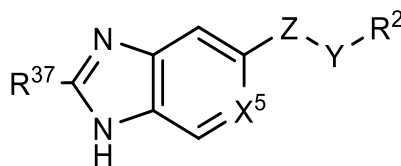
en donde R^5 es como se define para la fórmula general (I);

en presencia de una base fuerte, por ejemplo, un hidruro de metal, tal como un hidruro de sodio.

Adecuadamente, la reacción de los compuestos de fórmulas generales (XXI) y (XXII) y la desprotección para proporcionar el compuesto de fórmula general (I) se llevan a cabo en una sola etapa.

Los compuestos de fórmula general (XXII) son conocidos y están fácilmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos conocidos.

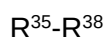
El compuesto de fórmula general (XXI) puede prepararse de un compuesto de fórmula general (XXIII):



(XXIII)

en donde X^5 , Z, Y y R^2 son como se define para la fórmula general (I) y R^{37} es como se define para la fórmula general (XXI);

mediante reacción con un compuesto de fórmula general (XXIV):

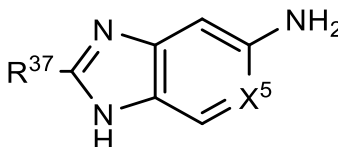


(XXIV)

en donde R^{35} es como se define para la fórmula general (XX) y R^{38} es halo, especialmente, cloro o bromo.

Los compuestos de fórmula general (XXIV) son conocidos y están fácilmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos conocidos.

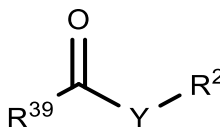
Un compuesto de fórmula general (XXIII) en donde Z es -NHC(O)- (es decir NH está unido al grupo fenilo) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (XXV):



(XXV)

en donde X^5 es como se define para la fórmula general (I) y R^{37} es como se define para la fórmula general (XXI);

con un compuesto de fórmula general (XXVI):



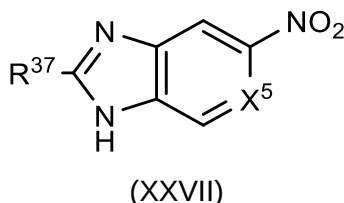
(XXVI)

en donde R^2 es como se define para la fórmula general (I) y R^{39} es halo, especialmente, cloro.

Adecuadamente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) en un solvente orgánico polar, tal como diclorometano.

Un compuesto de fórmula general (XXVI) puede prepararse de un compuesto de fórmula general (IX) como se definió anteriormente mediante reacción con un agente halogenante, tal como cloruro de tionilo.

Un compuesto de fórmula general (XXV) puede prepararse mediante la reducción de un compuesto de fórmula general (XXVII):



en donde X^5 es como se define para la fórmula general (I) y R^{37} es como se define para la fórmula general (XXI);

mediante reducción, normalmente con el uso de hierro y cloruro de amonio.

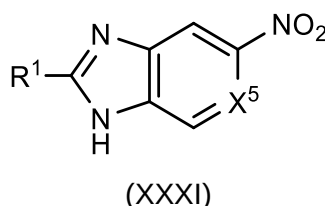
Los compuestos de fórmula general (XXVII) son conocidos y están fácilmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio.

Un compuesto de fórmula general (XXIII) en donde Z es $-C(O)NH-$ (es decir, $C(O)$ se une al grupo fenilo) puede prepararse mediante una combinación del método anterior para un compuesto de fórmula general (XXIII) en donde Z es $-NHC(O)-$ (es decir, NH se une al grupo bencimidazol) y el método para el compuesto de fórmula general (III) en donde Z es $-C(O)NH-$ (preparación de un compuesto de fórmula general (XV)).

Un método alternativo para la preparación de un compuesto de fórmula general (IA) en donde Z es $-NHC(O)-$ (es decir, NH está unido al grupo fenilo) se lleva a cabo mediante la reacción de un compuesto de fórmula general (XVII), como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula general (XXVI), como se definió anteriormente.

Adecuadamente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una amina, tal como DIPEA y un reactivo de acoplamiento. Los agentes de acoplamiento adecuados son como se mencionó anteriormente para la reacción de los compuestos de fórmula general (II) y fórmula general (III). Los solventes adecuados incluyen solventes orgánicos polares, tales como *N,N*-dimetilformamida.

Un compuesto de fórmula general (XXX) puede prepararse reduciendo un compuesto de fórmula general (XXXI):



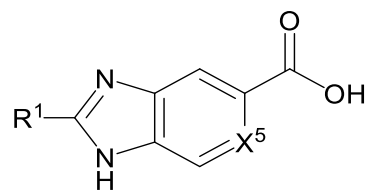
en donde R^1 y X^5 son como se define para la fórmula general (I).

Los métodos de reducción adecuados incluyen hidrogenación catalizada, normalmente con el uso de un catalizador de paladio/carbón y la reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico polar, normalmente en un solvente alcohólico, tal como etanol.

Un compuesto de fórmula general (XXXI) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (II) como se definió anteriormente, especialmente, un compuesto de fórmula general (II), en donde R^{31} es OH, con un compuesto de fórmula general (XIX) como se definió anteriormente.

Adecuadamente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una amina, tal como DIPEA y un reactivo de acoplamiento. Los agentes de acoplamiento adecuados son como se mencionó anteriormente para la reacción de los compuestos de fórmula general (II) y fórmula general (III). Los solventes adecuados incluyen solventes orgánicos polares, tales como *N,N*-dimetilformamida.

Un método alternativo de preparar un compuesto de fórmula general (IA) en donde Z es -C(O)NH- (es decir, -C(O) se une al grupo bencimidazol) se lleva a cabo mediante reacción de un compuesto de fórmula general (XXXIII):



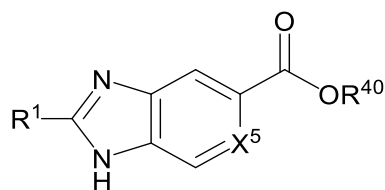
(XXXIII)

en donde R^1 y X^5 son como se define para la fórmula general (I);

con un compuesto de fórmula general (XVI) como se definió anteriormente.

La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una amina, tal como DIPEA y un reactivo de acoplamiento. Los reactivos de acoplamiento adecuados son como se analiza anteriormente para la reacción de los compuestos de fórmulas generales (II) y (III). Por ejemplo, se puede usar HATU. *N,N*-dimetilformamida es un solvente adecuado.

Un ácido carboxílico de fórmula general (XXXIII) puede prepararse mediante hidrólisis de un éster de fórmula general (XXXIIIa):



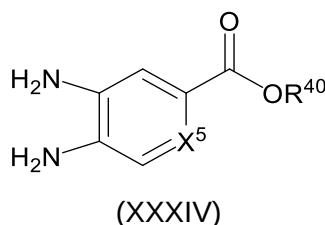
(XXXIIIa)

en donde R^1 y X^5 son como se define para la fórmula general (I) y R^{40} es C_{1-6} alquilo o

bencilo.

Normalmente, la hidrólisis es hidrólisis alcalina y se lleva a cabo con el uso de una base tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de sodio o litio, en un solvente acuoso, adecuadamente, un solvente que comprende una mezcla de agua y un alcohol o THF y un alcohol, en donde los alcoholes adecuados incluyen metanol y etanol.

Un compuesto de fórmula general (XXXIIIa) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (II) como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula general (XXXIV):

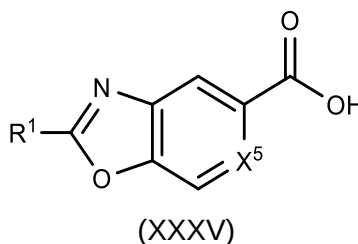


en donde X^5 es como se define para la fórmula general (I) y R^{40} es como se define para la fórmula general (XXXIIIa).

La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una amina, tal como DIPEA y un reactivo de acoplamiento. Los reactivos de acoplamiento adecuados son como se analiza anteriormente para la reacción de los compuestos de fórmulas generales (II) y (III). Por ejemplo, se puede usar HATU. *N,N*-dimetilformamida es un solvente adecuado.

Los compuestos de fórmula general (XXXIV) son conocidos y están disponibles en el comercio o pueden prepararse mediante métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio, por ejemplo, mediante hidrólisis de un compuesto de fórmula general (XV).

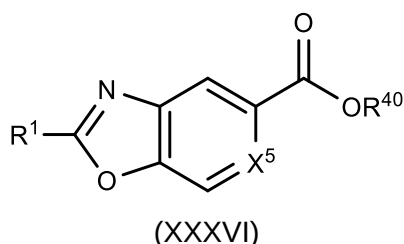
Los compuestos de fórmula general (IC) en donde Z es $-C(O)NH-$ (es decir, $C(O)$ unido al sistema de anillo central) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (XXXV):



en donde R^1 y X^5 son como se define para la fórmula general (I);
con un compuesto de fórmula general (XVI) como se definió anteriormente.

Adecuadamente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una amina, tal como DIPEA y un reactivo de acoplamiento. Los agentes de acoplamiento adecuados son como se mencionó anteriormente para la reacción de los compuestos de fórmula general (II) y fórmula general (III). Los solventes adecuados incluyen solventes orgánicos polares, tales como *N,N*-dimetilformamida.

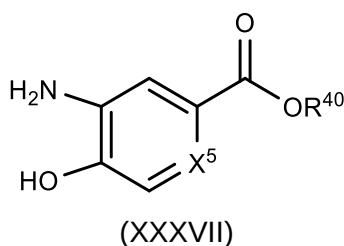
Un compuesto de fórmula general (XXXV) puede prepararse mediante la hidrólisis de un compuesto de fórmula general (XXXVI):



en donde R^1 y X^5 son como se define para la fórmula general (I) y R^{40} es como se define para la fórmula general (XXXIIIa).

Normalmente, la hidrólisis es hidrólisis alcalina y se lleva a cabo con el uso de una base, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de sodio o litio, en un solvente acuoso, adecuadamente, un solvente que comprende una mezcla de agua y un alcohol, tal como metanol o etanol.

El compuesto de fórmula general (XXXVI) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (II) como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula general (XXXVII):

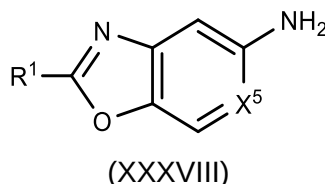


en donde R^1 y X^5 son como se define para la fórmula general (I) y R^{40} es como se define para la fórmula general (XXXIIIa).

Adecuadamente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una amina, tal como DIPEA y un reactivo de acoplamiento. Los agentes de acoplamiento adecuados son como se mencionó anteriormente para la reacción de los compuestos de fórmula general (II) y fórmula general (III). Los solventes adecuados incluyen solventes orgánicos polares, tales como *N,N*-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula general (XXXVII) son conocidos y están fácilmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos conocidos.

Los compuestos de fórmula general (IC) en donde Z es -NHC(O)- (es decir, NH unido al sistema de anillo central) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (XXXVIII):



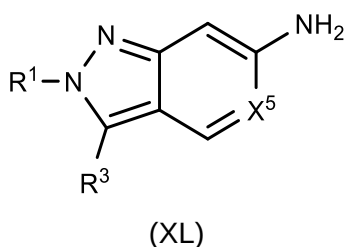
en donde R^1 y X^5 son como se define para la fórmula general (I);

con un compuesto de fórmula general (XXVI) como se definió anteriormente.

Adecuadamente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una amina, tal como DIPEA y un reactivo de acoplamiento. Los agentes de acoplamiento adecuados son como se mencionó anteriormente para la reacción de los compuestos de fórmula general (II) y fórmula general (III). Los solventes adecuados incluyen solventes orgánicos polares, tales como *N,N*-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula general (XXXVIII) son conocidos y están fácilmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos conocidos.

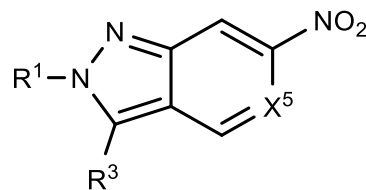
Los compuestos de fórmula general (IB), en donde Z es -NHC(O)- (es decir, NH unido al sistema de anillo central) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (IX) como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula general (XL):



en donde R^1 , R^3 y X^5 son como se definió anteriormente para la fórmula general (I).

Adecuadamente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una amina, tal como DIPEA y un reactivo de acoplamiento. Los agentes de acoplamiento adecuados son como se mencionó anteriormente para la reacción de los compuestos de fórmula general (II) y fórmula general (III). Los solventes adecuados incluyen solventes orgánicos polares, tales como *N,N*-dimetilformamida.

Un compuesto de fórmula general (XL) puede prepararse mediante la reducción de un compuesto de fórmula general (XLI):

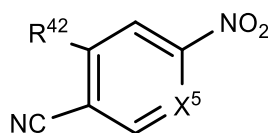


(XLI)

en donde R¹, R³ y X⁵ son como se definió anteriormente para la fórmula general (I).

La reducción se puede llevar a cabo mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo, usando un catalizador de paladio/carbono.

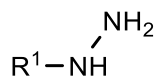
Un compuesto de fórmula general (XLI), en donde C-R³ se reemplaza por C-NH₂, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (XLII)



(XLII)

en donde X⁵ es como se define para la fórmula general (I) y R⁴² es halo, especialmente fluoro;

con un compuesto de fórmula general (XLIII)



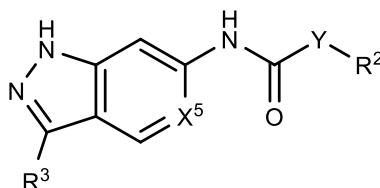
(XLIII)

en donde R¹ es como se define para la fórmula general (I).

Adecuadamente, la reacción se lleva a cabo en condiciones básicas, por ejemplo, usando DIPEA y en un solvente alcohólico, tal como *t*-butanol.

Los compuestos de fórmula general (XLII) y (XLIII) son conocidos y están fácilmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos conocidos.

De manera alternativa, un compuesto de fórmula general (IB), en donde Z es -NHC(O)- (es decir, NH unido al sistema de anillo central) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (XLV):



(XLV)

en donde R², R³, X⁵ e Y son como se define para la fórmula general (I);

con un compuesto de fórmula general (XLVIII):

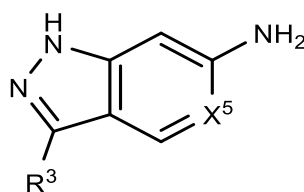
R^1 - R^{43}

(XLVIII)

en donde R^1 es como se define para la fórmula general (I) y R^{43} es halo, especialmente, cloro o bromo;

en condiciones levemente básicas, por ejemplo, en presencia de carbonato de potasio. Los compuestos de fórmula general (XLVIII) son conocidos y están fácilmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos conocidos.

Un compuesto de fórmula general (XLV) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (IX) como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula general (XLVI):



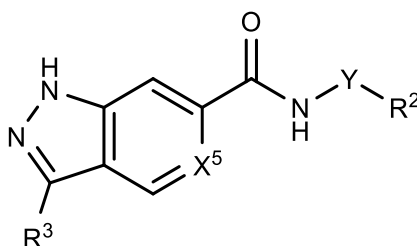
(XLVI)

en donde R^3 y X^5 son como se define para la fórmula general (I).

Adecuadamente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una amina, tal como DIPEA y un reactivo de acoplamiento. Los agentes de acoplamiento adecuados son como se mencionó anteriormente para la reacción de los compuestos de fórmula general (II) y fórmula general (III). Los solventes adecuados incluyen solventes orgánicos polares, tales como *N,N*-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula general (XLVI) son conocidos y están fácilmente disponibles o se pueden sintetizar mediante métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio.

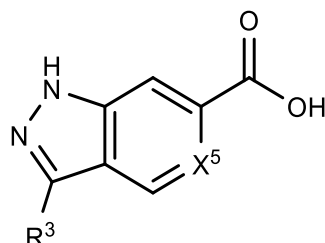
Los compuestos de fórmula general (IB) en donde Z es $-C(O)NH-$ (es decir, C(O) unido al sistema de anillo central) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (XLVII):



(XLVII)

en donde Y, R^2 , R^3 y X^5 son como se definió anteriormente para la fórmula general (I); con un compuesto de fórmula general (XLVIII) como se definió anteriormente.

Un compuesto de fórmula general (XLVII) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (XLIX):



(XLIX)

en donde R^3 y X^5 son como se definió anteriormente para la fórmula general (I); con un compuesto de fórmula general (XVI) como se definió anteriormente.

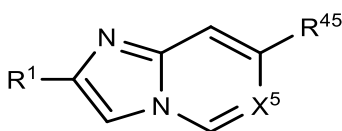
Adecuadamente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una amina, tal como DIPEA y un reactivo de acoplamiento. Los agentes de acoplamiento adecuados son como se mencionó anteriormente para la reacción de los compuestos de fórmula general (II) y fórmula general (III). Los solventes adecuados incluyen solventes orgánicos polares, tales como *N,N*-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula general (XLIX) son conocidos y están fácilmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos conocidos.

Cuando el compuesto de fórmula (IB) tiene un sustituyente $N(R^{3a})(R^{3b})$ de R^3 , en donde uno o ambos de R^{3a} y R^{3b} es H, puede ser necesario proteger al grupo amina durante la síntesis. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula general (XLI) anterior, en donde R^3 es NH_2 se puede proteger haciéndolo reaccionar con un compuesto de la fórmula general (XIV) anterior a fin de proteger el grupo amina libre. Las siguientes etapas se llevan a cabo como se estableció anteriormente y, luego de la reacción de un compuesto protegido de fórmula general (XL) con un compuesto de fórmula general (IX) para proporcionar un compuesto de fórmula (ID) protegido, el grupo protector se puede remover mediante tratamiento con un ácido, tal como ácido trifluoroacético.

De manera similar, un compuesto de fórmula general (XLIX), en donde R^3 es NH_2 se puede proteger haciéndolo reaccionar con un compuesto de la fórmula general (XIV) anterior. El grupo protector se puede remover antes o después de la siguiente etapa.

Un compuesto de fórmula general (ID) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (L):



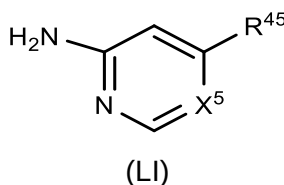
(L)

en donde R^1 y X^5 son como se define para la fórmula general (I) y R^{45} es halo, por ejemplo bromo;

con ácido fórmico, cloruro de metansulfonilo, trietilamina y un compuesto de fórmula general (XVI) como se definió anteriormente en presencia de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) y un catalizador Pd (tal como XantPhos Pd-G3 (precatalizador Buchwald de tercera generación (G3))) y base (tal como carbonato de sodio).

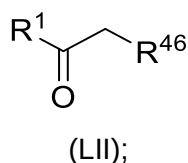
Adecuadamente, la reacción se lleva a cabo en un solvente orgánico, tal como tolueno.

Un compuesto de fórmula general (L) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (LI):



en donde X^5 es como se define para la fórmula general (I) y R^{45} es como se define para la fórmula general (L);

con un compuesto de fórmula general (LII):



en donde R^1 es como se define para la fórmula general (I) y R^{46} es halo, por ejemplo, bromo.

Adecuadamente, la reacción se lleva a cabo en condiciones básicas, por ejemplo, en presencia de hidrogenocarbonato de sodio, y en un solvente alcohólico, tal como etanol.

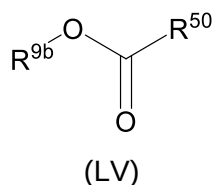
Los compuestos de fórmula general (LI) y (LII) son conocidos y están fácilmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio.

Los compuestos de fórmula general (I) también pueden prepararse a partir de otros compuestos de fórmula general (I). Por ejemplo, cuando uno o ambos R^1 y R^2 comprenden un grupo fenilo sustituido con alcoxi, esto se puede convertir en fenilo sustituido con OH mediante tratamiento con tribromuro de boro.

Un primer compuesto de fórmula general (I), en donde R^1 es $CH(R^7)-N(R^8)-C(O)OR^{9a}$, se puede convertir en un segundo compuesto de fórmula general (I), en donde R^1 es

$\text{CH}(\text{R}^7)\text{-N}(\text{R}^8)\text{-C}(\text{O})\text{OR}^{9b}$; en donde R^{9a} y R^{9b} son diferentes entre sí pero ambos son como se definió anteriormente para R^9 .

En una primera etapa, el compuesto de fórmula general (I) en donde R^1 es $\text{CH}(\text{R}^7)\text{-N}(\text{R}^8)\text{-C}(\text{O})\text{OR}^{9a}$ se trata con un ácido, por ejemplo HCl en un solvente, tal como dioxano. Esto produce un compuesto similar a la fórmula general (I) pero en donde el sustituyente R^1 se reemplaza por $\text{CH}(\text{R}^7)\text{-NH}(\text{R}^8)$. Este compuesto luego se trata con un compuesto de fórmula general (LV):



en donde R^{9b} es como se definió anteriormente y R^{50} es halo, especialmente cloro; para lograr el producto requerido.

Un compuesto de fórmula general (I), en donde R^1 es $\text{CH}(\text{R}^7)\text{-N}(\text{R}^8)\text{-C}(\text{O})\text{OR}^9$, se puede convertir en un compuesto de fórmula general (I), en donde R^1 es $\text{CH}(\text{R}^7)\text{-N}(\text{R}^8)\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})$ mediante hidrólisis, en general, hidrólisis de base usando un hidróxido metálico, tal como hidróxido de sodio o litio, y luego reacción con una amina de fórmula $\text{HN}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})$, en donde R^9 y R^{10} son como se describió anteriormente para la fórmula general (I).

Se pueden llevar a cabo otras interconversiones de los diversos grupos sustituyentes mediante métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio.

Los compuestos de fórmula (Ix) pueden prepararse de una manera similar a los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) y (IE) son moduladores de TMEM16A y, por lo tanto, en otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (I) como se definió anteriormente, que incluye todas las formas tautoméricas, todos los enantiómeros y variantes isotópicas y sales y solvatos de estos para su uso en medicina, especialmente en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades y afecciones afectadas por la modulación de TMEM16A.

Los compuestos más adecuados para su uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades y afecciones afectadas por la modulación de TMEM16A son como se definió anteriormente.

También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades y afecciones afectadas por la modulación de TMEM16A.

También se proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades y afecciones afectadas por la modulación de TMEM16A, en donde el método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE).

Las enfermedades y afecciones afectadas por la modulación de TMEM16A incluyen enfermedades y afecciones respiratorias, boca seca (xerostomía), hipermovilidad intestinal, colestasis y afecciones oculares.

También se proporcionan:

- Un compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) para su uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades y afecciones respiratorias.
- Un compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) para su uso en el tratamiento o la profilaxis de boca seca (xerostomía).
- Un compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) para su uso en el tratamiento o la profilaxis de hipermovilidad intestinal.
- Un compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) para su uso en el tratamiento o la profilaxis de colestasis.
- Un compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) para su uso en el tratamiento o la profilaxis de afecciones oculares.

La invención también proporciona:

- El uso de un compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades y afecciones respiratorias.
- El uso de un compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de boca seca (xerostomía).
- El uso de un compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de hipermovilidad intestinal.
- El uso de un compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de colestasis.
- El uso de un compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de afecciones oculares.

También se proporciona:

- Un método para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades y afecciones

respiratorias, en donde el método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE).

- Un método para el tratamiento o la profilaxis de boca seca (xerostomía), en donde el método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE).
- Un método para el tratamiento o la profilaxis de hipermovilidad intestinal, en donde el método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE).
- Un método para el tratamiento o la profilaxis de colestasis, en donde el método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE).
- Un método para el tratamiento o la profilaxis de afecciones oculares, en donde el método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE).

Las enfermedades y afecciones respiratorias que se pueden tratar o prevenir mediante los compuestos de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) incluyen fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquitis crónica, enfisema, bronquiectasia, que incluye bronquiectasia sin fibrosis quística, asma y disquinesia ciliar primaria.

La boca seca (xerostomía) que se puede tratar o prevenir mediante los compuestos de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) puede producirse a partir del síndrome de Sjorgens, tratamiento de radioterapia y fármacos xerogénicos.

La hipermovilidad intestinal que se puede tratar o prevenir mediante los compuestos de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) se puede asociar a una afección seleccionada de dispepsia gástrica, gastroparesia, constipación crónica y síndrome de intestino irritable.

Las afecciones oculares que se pueden tratar o prevenir mediante los compuestos de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) incluyen la enfermedad del ojo seco.

Los compuestos de la presente invención se administrarán, en general, como parte de una composición farmacéutica y, por lo tanto, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I), (Ix),

(IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) junto con un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Los compuestos más adecuados de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) para su uso en las composiciones farmacéuticas son como se mencionó anteriormente, especialmente los compuestos novedosos de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE).

La composición farmacéutica se puede formular para administración oral, rectal, nasal, bronquial (inhalada), tópica (que incluye dérmica, transdérmica, gotas oculares, bucal y sublingual), vaginal o parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica) y puede prepararse mediante cualquier método conocido en el estado de la técnica de la farmacia.

La composición puede prepararse asociando el agente activo definido anteriormente al excipiente. En general, las formulaciones se preparan asociando, de manera uniforme y minuciosa, el agente activo a portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y luego, de ser necesario, dándole forma al producto. La invención se extiende a métodos para preparar una composición farmacéutica que comprende unir o asociar un compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) a un portador o vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Las formulaciones para la administración oral en la presente invención se pueden presentar como: unidades discretas, tales como cápsulas, *sachets* o comprimidos, en donde cada uno contiene una cantidad predeterminada del agente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión del agente activo en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite; o como un bolo, etc.

Para las composiciones para administración oral (por ejemplo, comprimidos y cápsulas), la expresión "portador aceptable" incluye vehículos tales como excipientes habituales, por ejemplo, agentes de unión, por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, polivinilpirrolidona (povidona), metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa y almidón; agentes de relleno y portadores, por ejemplo, almidón de maíz, gelatina, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, fosfato de dicalcio, cloruro de sodio y ácido algínico; y lubricantes, tales como estearato de magnesio, estearato de sodio y otros estearatos metálicos, estearato de glicerol, ácido esteárico, fluido de silicona, ceras de talco, aceites y sílice coloidal. También se pueden usar agentes saborizantes, tales como menta, aceite de gaulteria, saborizante de cereza y similares. Puede ser

conveniente agregar un agente colorante para que la forma de dosis se pueda identificar fácilmente. Los comprimidos también se pueden recubrir mediante métodos conocidos en el estado de la técnica.

Un comprimido puede prepararse mediante compresión o moldeado, opcionalmente, con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos pueden prepararse mediante compresión en una máquina adecuada, con el agente activo en forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, que opcionalmente se mezcla con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente activo en la superficie o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden realizar al moldear el compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos se pueden recubrir o calificar y se pueden formular a fin de proporcionar una liberación lenta o controlada del agente activo.

Otras formulaciones adecuadas para administración oral incluyen pastillas que comprenden el agente activo en una base saborizada, en general, sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el agente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el agente activo en un portador líquido adecuado.

Para la aplicación tópica en la piel, los compuestos de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) se pueden realizar en forma de crema, pomada, jalea, solución o suspensión, etc. Las formulaciones de crema o pomada que se pueden usar para el fármaco son formulaciones convencionales conocidas en el estado de la técnica, por ejemplo, como se describe en libros de texto estándar de farmacéutica, tal como la Farmacopea Británica.

La administración tópica al pulmón se puede lograr mediante el uso de una formulación en aerosol. Las formulaciones en aerosol, en general, comprenden el ingrediente activo suspendido o disuelto en un propulsor en aerosol adecuado, tal como un clorofluorocarbono (CFC) o un hidrofluorocarbono (HFC). Los propulsores de CFC adecuados incluyen tricloromonofluorometano (propulsor 11), diclorotetrafluorometano (propulsor 114) y diclorodifluorometano (propulsor 12). Los propulsores de HFC adecuados incluyen tetrafluoroetano (HFC-134a) y heptafluoropropano (HFC-227). En general, el propulsor comprende 40 %-99,5 %, por ejemplo, 40 %-90 % en peso de la composición de inhalación total. La formulación puede comprender excipientes, que incluyen cosolventes (por ejemplo, etanol) y tensioactivos (por ejemplo, lecitina, trioleato de sorbitán y similares). Otros posibles excipientes incluyen polietilenglicol, polivinilpirrolidona, glicerina y similares. Las

formulaciones en aerosol se envasan en tarros y se administra una dosis adecuada por medio de una válvula de medición (por ejemplo, como proporciona Bepak, Valois o 3M o, alternativamente, mediante Aptar, Coster o Vari).

La administración tópica al pulmón también se puede lograr mediante el uso de una formulación no presurizada, tal como una solución o suspensión acuosa. Estas se pueden administrar por medio de un nebulizador, por ejemplo, un nebulizador que sea manual y portátil o para uso doméstico u hospitalario (es decir, no portátil). La formulación puede comprender excipientes, tales como agua, amortiguadores, agentes de ajuste de tonicidad, agentes de ajuste de pH, tensioactivos y cosolventes. En general, las formulaciones líquidas y en aerosol de suspensión (ya sea presurizadas o sin presurizar) contienen el compuesto de la invención en forma finamente dividida, por ejemplo, con un D_{50} de 0,5-10 μm , por ejemplo, alrededor de 1-5 μm . Las distribuciones del tamaño de partícula se pueden representar usando valores de D_{10} , D_{50} y D_{90} . El valor de la mediana de D_{50} de las distribuciones del tamaño de partícula se define como el tamaño de partícula en micrómetros que divide la distribución al medio. La medición que se deriva de la difracción láser se describe más precisamente como una distribución de volumen y, en consecuencia, el valor de D_{50} obtenido usando este procedimiento se denomina más significativamente un valor de Dv_{50} (mediana para una distribución de volumen). Como se usa en la presente, los valores de Dv se refieren a las distribuciones del tamaño de partícula medidas usando difracción láser. De manera similar, los valores de D_{10} y D_{90} , usados en el contexto de difracción láser, se toman para significar valores de Dv_{10} y Dv_{90} y se refieren al tamaño de partícula, por medio del cual, 10 % de la distribución es menor al valor de D_{10} , y 90 % de la distribución es menor al valor de D_{90} , respectivamente.

La administración tópica al pulmón también se puede lograr mediante el uso de una formulación en polvo seco. Una formulación en polvo seco contiene el compuesto de la divulgación en forma finamente dividida, en general, con un diámetro medio de masa (MMAD) de 1-10 μm o un D_{50} de 0,5-10 μm , por ejemplo, alrededor de 1-5 μm . Los polvos del compuesto de la invención en forma finamente dividida pueden prepararse mediante un proceso de micronización o proceso similar de reducción de tamaño. La micronización se puede llevar a cabo usando un molino de chorro, tal como aquellos fabricados por Hosokawa Alpine. La distribución del tamaño de partícula resultante se puede medir usando difracción láser (por ejemplo, con un instrumento Malvern Mastersizer 2000S). En general, la formulación contiene un diluyente aceptable desde el punto de vista tópico, tal como lactosa, glucosa o manitol (preferentemente, lactosa),

habitualmente con un tamaño de partícula comparativamente grande, por ejemplo, un diámetro medio de masa (MMAD) de 50 μm o más, por ejemplo, 100 μm o más o un D_{50} de 40-150 μm . Como se usa en la presente, el término “lactosa” se refiere a un componente que contiene lactosa, que incluye α -lactosa monohidrato, β -lactosa monohidrato, α -lactosa anhidro, β -lactosa anhidro y lactosa amorfa. Los componentes de lactosa se pueden procesar mediante micronización, tamizado, molienda, compresión, aglomeración o secado por pulverización. Las formas de lactosa disponibles en el comercio en diversas formas también están comprendidas, por ejemplo, los productos Lactohale® (lactosa de grado de inhalación; DFE Pharma), InhaLac®70 (lactosa tamizada para inhalador de polvo seco; Meggle), Pharmatose® (DFE Pharma) y Respitose® (lactosa de grado de inhalación tamizada; DFE Pharma). En una forma de realización, el componente de lactosa se selecciona del grupo que consiste en α -lactosa monohidrato, α -lactosa anhidro y lactosa amorfa. Preferentemente, la lactosa es α -lactosa monohidrato.

Las formulaciones de polvo seco también pueden contener otros excipientes. Por lo tanto, en una forma de realización, una formulación de polvo seco de acuerdo con la presente divulgación comprende estearato de magnesio o calcio. Dichas formulaciones pueden tener una mejor estabilidad química y/o física, especialmente cuando dichas formulaciones también contienen lactosa.

Una formulación de polvo seco se administra, en general, usando un dispositivo inhalador de polvo seco (DPI). Los ejemplos de sistemas de administración de polvo seco incluyen SPINHALER®, DISKHALER®, TURBOHALER®, DISKUS®, SKYEHALER®, ACCUHALER® y CLICKHALER®. Otros ejemplos de sistemas de administración de polvo seco incluyen ECLIPSE, NEXT, ROTAHALER, HANDIHALER, AEROLISER, cicloHALER, BREEZHALER/NEOHALER, MONODOSE, FLOWCAPS, TWINCAPS, X-CAPS, TURBOSPIN, ELPENHALER, MIATHALER, TWISTHALER, NOVOLIZER, PRESSAIR, ELLIPTA, inhalador de polvo seco ORIEL, MICRODOSE, PULVINAL, EASYHALER, ULTRAHALER, TAIFUN, PULMOJET, OMNIHALER, GYROHALER, TAPER, CONIX, XCELOVAIR y PROHALER.

En una forma de realización, un compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) se proporciona como una formulación de polvo seco micronizada, por ejemplo, que comprende lactosa de un grado adecuado.

Por lo tanto, como un aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC),

(ID) o (IE) en forma particulada en combinación con lactosa particulada, en donde dicha composición comprende, opcionalmente, estearato de magnesio.

En una forma de realización, un compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) se proporciona como una formulación de polvo seco micronizado, que comprende lactosa de un grado adecuado y estearato de magnesio, rellena en un dispositivo, tal como DISKUS. Adecuadamente, un dispositivo como tal es un dispositivo de dosis múltiples, por ejemplo, la formulación se rellena en ampollas para su uso en un dispositivo de dosis múltiples y unitarias, tal como DISKUS.

En otra forma de realización, un compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) se proporciona como una formulación de polvo seco micronizado, por ejemplo, que comprende lactosa de un grado adecuado, rellena en cápsulas duras para su uso en un dispositivo de una dosis única, tal como AEROLISER.

En otra forma de realización, un compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) se proporciona como una formulación de polvo seco micronizado, que comprende lactosa de un grado adecuado y estearato de magnesio, rellena en cápsulas duras para su uso en un dispositivo de una dosis única, tal como AEROLISER.

En otra forma de realización, un compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) se proporciona como un polvo fino para su uso en una forma de dosis por inhalación, en donde el polvo está en partículas finas con un D_{50} de 0,5-10 μm , por ejemplo, alrededor de 1-5 μm , que se produjo mediante un proceso de reducción de tamaño distinto a micronización por molino de chorro, por ejemplo, secado por pulverización, congelación por pulverización, microfluidización, homogenización de alta presión, cristalización de fluidos supercríticos, cristalización ultrasónica o combinaciones de estos métodos u otros métodos de formación de partículas adecuados conocidos en el estado de la técnica que se usan para producir partículas finas con un tamaño de partícula aerodinámico de 0,5–10 μm . La distribución del tamaño de partícula resultante se puede medir usando difracción láser (por ejemplo, con un instrumento Malvern Mastersizer 2000S). Las partículas pueden comprender el compuesto solo o en combinación con otros excipientes adecuados que pueden ayudar al procesamiento. Las partículas finas resultantes pueden formar la formulación final para la administración a seres humanos o pueden opcionalmente ser formuladas adicionalmente con otros excipientes adecuados para facilitar la administración en una forma de dosis aceptable.

El compuesto de la invención también puede ser administrado por vía rectal, por ejemplo, en la forma de supositorios o enemas, que incluyen soluciones acuosas u oleosas, así como suspensiones y emulsiones y espumas. Dichas composiciones se preparan siguiendo procedimientos estándares, conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Por ejemplo, pueden prepararse supositorios mezclando el ingrediente activo con una base de supositorio convencional, tal como manteca de cacao u otros glicéridos. En este caso, el fármaco se mezcla con un excipiente adecuado no irritante, el cual es sólido a temperaturas normales pero es líquido a la temperatura rectal y, por ende, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son la manteca de cacao y los polietilenglicoles.

En general, para las composiciones que se desea administrar tópicamente al ojo en la forma de gotas oculares o ungüentos oculares, la cantidad total del compuesto de la fórmula general (I) será de aproximadamente 0,0001 a menos de 4,0 % (p/p).

Preferentemente, para la administración tópica ocular, las composiciones administradas de acuerdo con la fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) serán formuladas como soluciones, suspensiones, emulsiones y otras formas de dosis. Las soluciones acuosas son generalmente preferidas, en función de la facilidad de formulación, así como también de la capacidad del paciente de administrar dichas composiciones fácilmente por medio de la instilación de una a dos gotas de las soluciones en los ojos afectados. Sin embargo, las composiciones también pueden ser suspensiones, geles viscosos o semiviscosos u otros tipos de composiciones sólidas o semisólidas. Las suspensiones pueden ser preferidas para los compuestos que son poco solubles en agua.

Una alternativa para la administración al ojo es la inyección intravítrea de una solución o suspensión del compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE). Además, el compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) también se puede introducir por medio de implantes oculares o insertos.

Las composiciones administradas de acuerdo con la fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) también pueden incluir diversos otros ingredientes, que incluyen, entre otros, agentes de tonicidad, amortiguadores, tensioactivos, polímero estabilizante, conservantes, cosolventes y agentes mejoradores de la viscosidad. Las composiciones farmacéuticas adecuadas de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) incluyen un compuesto de la invención formulado con un agente de tonicidad y un amortiguador. Las composiciones farmacéuticas de fórmula general (I),

(Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) pueden incluir también opcionalmente un tensioactivo y/o un agente paliativo y/o un polímero estabilizante.

Se pueden emplear diversos agentes de tonicidad para ajustar la tonicidad de la composición, preferentemente a la de las lágrimas naturales para composiciones oftálmicas. Por ejemplo, se pueden agregar a la composición cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, azúcares simples, tales como dextrosa, fructosa, galactosa, y/o polioles simples, tales como los alditoles manitol, sorbitol, xilitol, lactitol, isomaltitol, maltitol e hidrolizados de almidón hidrogenado para aproximarse a la tonicidad fisiológica. Dicha cantidad de agente de tonicidad variará según el agente particular que será agregado. En general, sin embargo, las composiciones tendrán un agente de tonicidad en una cantidad suficiente para hacer que la composición final tenga una osmolalidad aceptable desde el punto de vista oftálmico (en general, de aproximadamente 150-450 mOsm, preferentemente 250-350 mOsm y con máxima preferencia a aproximadamente 290 mOsm). En general, los agentes de la tonicidad de la invención estarán presentes en el rango de 2 a 4 % p/p. Los agentes de tonicidad preferidos de la invención incluyen los azúcares simples o los alditoles, tales como D-manitol.

Un sistema de amortiguador adecuado (por ejemplo, fosfato de sodio, acetato de sodio, citrato de sodio, borato de sodio o ácido bórico) se puede agregar a las composiciones para evitar oscilaciones del pH en condiciones de almacenamiento. La concentración particular variará según el agente usado. Sin embargo, preferentemente, el amortiguador se elegirá para mantener un pH diana dentro del rango de pH 5 a 8, y más preferentemente hasta un pH diana de pH 5 a 7.

Se pueden usar opcionalmente tensioactivos para administrar concentraciones más altas del compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE). Los tensioactivos funcionan para solubilizar el compuesto y estabilizar la dispersión de coloides, tales como solución micelar, microemulsión, emulsión y suspensión. Los ejemplos de tensioactivos que se pueden usar opcionalmente incluyen polisorbato, poloxámero, estearato de poliosil 40, aceite de ricino de polioxilo, tiloxapol, Triton, y monolaurato de sorbitán. Los tensioactivos preferidos a usar en la invención tienen un equilibrio hidrófilo/lipófilo "HLB" en el rango de 12,4 a 13,2 y son aceptables para su uso oftálmico, tales como TritonX114 y tiloxapol.

Los agentes adicionales que se pueden agregar a las composiciones oftálmicas de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) son demulcentes que funcionan como un polímero estabilizante. El polímero estabilizante debería ser un ejemplo

iónico/cargado con preferencia para uso ocular tópico, más específicamente, un polímero que tiene carga negativa en su superficie que puede exhibir un potencial zeta de $(-)$ 10–50 mV para estabilización física y que sea capaz de realizar una dispersión en agua (es decir, hidrosoluble). Un polímero estabilizante preferido de la invención sería un polielectrolito o polielectrolitos, si hay más de uno, de la familia de los poliacrilatos reticulados, tales como carbómeros y Pemulen(R), específicamente Carbómero 974p (ácido poliacrílico), a 0,1–0,5 % p/p.

También se pueden agregar otros compuestos a las composiciones oftálmicas del compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) para aumentar la viscosidad del portador. Los ejemplos de agentes de aumento de la viscosidad incluyen, entre otros: polisacáridos, tales como ácido hialurónico y sus sales, sulfato de condroitina y sus sales, dextranos, diversos polímeros de la familia de las celulosas; polímeros de vinilo; y polímeros de ácido acrílico.

Los productos oftálmicos tópicos son, en general, envasados en forma de múltiples dosis. Por lo tanto, se necesitan conservantes para evitar la contaminación microbiana durante el uso. Los conservantes adecuados incluyen: cloruro de benzalconio, clorobutanol, bromuro de benzododecinio, metil parabeno, propil parabeno, feniletil alcohol, edentato disódico, ácido sórbico, poliquaternio–1 u otros agentes conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Por lo general, dichos conservantes se usan a un nivel de 0,001 a 1,0 % p/v. Las composiciones de dosis unitaria de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) serán estériles, pero normalmente no preservadas. Por lo tanto, dichas composiciones, en general, no contienen conservantes.

Las formulaciones parenterales, en general, serán estériles.

El profesional médico, u otra persona del oficio de nivel medio, podrá determinar una dosificación adecuada para el compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) y, por ende, la cantidad del compuesto de la invención que debería incluirse en cualquier formulación farmacéutica particular (ya sea en forma de dosis unitaria o en otro tipo de forma).

Los compuestos de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) se pueden usar en combinación con uno o más agentes activos distintos que son útiles en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección afectada por la modulación de TMEM16A y, especialmente, una enfermedad o afección respiratoria, por ejemplo una de las enfermedades u afecciones mencionadas anteriormente.

Un agente activo adicional de este tipo se pueden incluir en la composición farmacéutica descrita anteriormente pero, de manera alternativa, se puede administrar de manera separada, al mismo tiempo que el compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) o anterior o posteriormente.

Por lo tanto, en otro aspecto de la presente invención se proporciona un producto que comprende un compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) y un agente adicional útil en el tratamiento o la prevención de afecciones respiratorias como una preparación combinada para el uso simultáneo, secuencial o separado en el tratamiento de una enfermedad o afección afectada por la modulación de TMEM16A y, especialmente, una enfermedad o afección respiratoria, por ejemplo una de las enfermedades u afecciones mencionadas anteriormente.

También se proporciona un producto que comprende un compuesto de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) en combinación con un agente adicional útil en el tratamiento o la prevención de afecciones respiratorias como una preparación combinada para el uso simultáneo, secuencial o separado en el tratamiento de una enfermedad o afección afectada por la modulación de TMEM16A y, especialmente, una enfermedad o afección respiratoria, por ejemplo una de las enfermedades u afecciones mencionadas anteriormente.

Los agentes activos adecuados que se pueden incluir en una composición farmacéutica o una preparación combinada con los compuestos de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) incluyen:

agonista del adrenorreceptor β_2 , tal como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, indacaterol, terbutalina, orciprenalina, bitolterol mesilato, pirbuterol, olodaterol, vilanterol y abediterol;

antihistaminas, por ejemplo, antagonistas del receptor de histamina H_1 , tales como loratadina, cetirizina, desloratadina, levocetirizina, fexofenadina, astemizol, azelastina y clorfeniramina o antagonistas del receptor de H_4 ;

dornasa alfa;

corticosteroides, tales como prednisona, prednisolona, flunisolida, acetónido de triamcinolona, beclometasona dipropionato, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de mometasona y uroato de fluticasona;

antagonistas de leucotrienos, tales como montelukast y zafirlukast;

compuestos anticolinérgicos, particularmente, antagonistas muscarínico, tales como ipratropio, tiotropium, glicopirrolato, aclidinio y umeclidinio;

tratamientos de reparación de CFTR (por ejemplo, potenciadores, correctores o amplificadores de CFTR), tales como Ivacaftor, QBW251, Bamacaftor (VX659), Elexacaftor (VX445), VX561/CPT-656, VX152, VX440, GLP2737, GLP2222, GLP2451, PTI438, PTI801, PTI808, FDL-169 y FDL-176 y correctores de CFTR, tales como Lumacaftor y Tezacaftor o combinaciones de estos (por ejemplo, una combinación de Ivacaftor, Tezacaftor y Elexacaftor);

moduladores de NaC, particularmente inhibidores de ENaC;

antibióticos;

antivirales, tales como inhibidores de ribavirina y neuraminidasa, tales como zanamivir;

antifúngicos, tales como PUR1900;

agentes hidratantes de las vías respiratorias (osmoloitos), tales como solución salina hipertónica y manitol (Bronchitol®); y

agentes mucolíticos, tales como. N-acetilcisteína.

Cuando el agente activo adicional es un modulador de ENaC, puede ser un inhibidor de ENaC, tal como amilorida, VX-371, AZD5634, QBW276, SPX-101, BI443651, BI1265162 y ETD001. Otros bloqueadores adecuados de ENaC se divulgan en nuestras solicitudes WO 2017/221008, WO 2018/096325, WO 2019/077340 y WO 2019/220147, y cualquiera de los compuestos de ejemplo de esas solicitudes se pueden usar en combinación con los compuestos de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE). Los compuestos particularmente adecuados para su uso en combinación con los compuestos de fórmula general (I), (Ix), (IA), (IB), (IC), (ID) o (IE) incluyen compuestos que tienen un catión seleccionado de:

2-[(3-amino-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)formamido) etil]-6-(4-{bis[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}piperidin-1-carbonil)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io;

2-[(3-amino-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)formamido) metil]-6-{[2-(4-{bis[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}piperidin-1-il)etil]carbamoil)-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io;

2-[(3-amino-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metil]-5-[4-{bis[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}metil]piperidin-1-carbonil]-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io;

2-[(3-amino-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metil]-6-[(3R)-3-{bis[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}pirrolidin-1-carbonil]-1,3-dietil-1H-1,3-benzodiazol-3-io;

2-[(3-amino-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-2-il)formamido)metil]-6-[(3S)-3-

{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}pirrolidin-1-carbonil]-1,3-dietil-1*H*-1,3-benzodiazol-3-io;

2-[(3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il]formamido)metil]-1,3-dietil-6-[(1*r*,4*r*)-4-{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}ciclohexil]carbamoil]-1*H*-1,3-benzodiazol-3-io;

2-[(3-amino-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-2-il]formamido)metil]-1,3-dietil-6-[(1*s*,4*s*)-4-{bis[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]amino}ciclohexil]carbamoil]-1*H*-1,3-benzodiazol-3-io;

y un anión adecuado, por ejemplo, haluro, sulfato, nitrato, fosfato, formiato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, citrato, tartrato, oxalato, succinato, mandelato, metansulfonato o p-toluen sulfonato.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitativos y el dibujo, en donde:

La figura 1 es un ensayo de ejemplo de un ensayo potenciador TMEM16A de fijación de membranas de célula completa (Qpatch) como se usa en el ejemplo biológico e ilustra la metodología usada en el ensayo.

EJEMPLOS

La invención se ilustra mediante los ejemplos no limitativos a continuación.

Ejemplos

Condiciones generales:

Los espectros de masas se hicieron correr en sistemas LC-MS usando ionización por electrospray. Estos se hicieron correr usando un sistema Waters Acquity uPLC con detectores Waters PDA y ELS o sistemas Shimadzu LCMS-2010EV. [M+H]⁺ se refiere a pesos moleculares monoisotópicos.

Los espectros de RMN se registraron en un Bruker Avance III HD 500 MHz con una sonda Broad Band Inverse de 5 mm, un Bruker Avance III HD 250 MHz o un Avance III HD Nanobay 400 MHz equipado con una Broad Band Observed SmartProbe de 5 mm usando el solvente como bloqueo de deuterio interno. Los espectros se registraron a temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario y se identificaron usando el pico de solvente.

En referencia a los ejemplos a continuación, los compuestos de las formas de realización preferidas se sintetizaron usando los métodos descritos en la presente, u otros métodos, que son conocidos en el estado de la técnica.

Los diversos materiales de inicio, intermediarios y compuestos de las formas de realización preferidas pueden aislarse y purificarse, si correspondiese, usando

técnicas convencionales, tales como precipitación, filtración, cristalización, evaporación, destilación y cromatografía. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de inicio se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Las sales pueden prepararse a partir de compuestos mediante procedimientos de formación de sales conocidos.

Los compuestos se purificaron mediante cromatografía en columna flash en sílice de fase normal en sistemas Biotage® Isolera usando el cartucho SNAP adecuado o cartucho Sfär y gradiente. De manera alternativa, los compuestos se purificaron en sílice de fase inversa usando sistemas Biotage® Isolera o Biotage® Selekt con los cartuchos SNAP C18 o Sfär C18 adecuados y eluyente de fase inversa o mediante HPLC preparativa (si se indica lo contrario).

HPLC preparativa usando pH ácido, método de elución temprana

Las purificaciones se realizaron en un sistema Gilson LC usando columnas Waters Sunfire C18 (30 mm x 100 mm, 10 µM; temperatura: RT) y un gradiente de 10-95 % de B (A= 0,1 % de ácido fórmico en agua; B= 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) en 14,44 min y luego 95 % de B durante 2,11 min, con un volumen de inyección de 1500 µl y una velocidad de flujo de 40 ml/min. Los espectros UV se registraron a 215 nm usando un detector Gilson.

HPLC preparativa usando pH ácido, método de elución estándar

Las purificaciones mediante HPLC preparativa (pH ácido, método de elución estándar) se realizaron en un sistema Gilson LC usando columnas Waters Sunfire C18 (30 mm x 100 mm, 10 µM; temperatura: RT) y un gradiente de 30-95 % de B (A= 0,1 % de ácido fórmico en agua; B= 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo) en 11 min y luego 95 % de B durante 2,11 min, con un volumen de inyección de 1500 µl y una velocidad de flujo de 40 ml/min. Los espectros UV se registraron a 215 nm usando un detector Gilson.

HPLC preparativa usando pH básico, método de elución temprana

Las purificaciones mediante HPLC preparativa (pH básico, método de elución temprana) se realizaron en un sistema Gilson LC usando columnas Waters Xbridge C18 (30 mm x 100 mm, 10 µM; temperatura: RT) y un gradiente de 10-95 % (A= 0,2 % de hidróxido de amonio en agua; B= 0,2 % de hidróxido de amonio en acetonitrilo) en 14,44 min y luego 95 % de B durante 2,11 min, con un volumen de inyección de 1500 µl y una velocidad de flujo de 40 ml/min. Los espectros UV se registraron a 215 nm usando un detector Gilson.

HPLC preparativa usando pH básico, método de elución estándar

Las purificaciones mediante HPLC preparativa (pH básico, método de elución estándar) se realizaron en un sistema Gilson LC usando columnas Waters Xbridge C18 (30 mm x 100 mm, 10 µM; temperatura: RT) y un gradiente de 30-95 % (A= 0,2 % de hidróxido de amonio en agua; B= 0,2 % de hidróxido de amonio en acetonitrilo) en 11 min y luego 95 % de B durante 2,11 min, con un volumen de inyección de 1500 µl y una velocidad de flujo de 40 ml/min. Los espectros UV se registraron a 215 nm usando un detector Gilson.

A menos que se indique lo contrario, las condiciones de HPLC analítica eran como se indica a continuación:

Método A

Columna:	Phenomenex Kinetix-XB C18 2,1 x 100 mm, 1,7 µm
Temp. de columna	40 °C
Eluyentes:	A: H ₂ O +0,1 % de ácido fórmico, B: acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico
Velocidad de flujo:	0,6 ml/min
Gradiente:	0-5,3 min 5-100 % de B, 5,3-5,8 min 100 % de B, 5,8-5,82 min 100-5 % de B, 5,82-7,00 min 5 % de B

Método B

Columna:	Kinetex Core-Shell C18 2,1 x 50 mm, 5 µm
Temp. de columna	40 °C
Eluyentes:	A: H ₂ O + 0,1 % de ácido fórmico, B: acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico
Velocidad de flujo:	1,2 ml/min
Gradiente:	0-1,20 min 5-100 % de B, 1,20-1,30 min 100 % de B, 1,30-1,31 min 100-5 % de B, 1,31-1,7 min 5 % de B

Método C

Columna:	Phenomenex Gemini-NX C18 2,0 x 50 mm, 3 µm
Temp. de columna	40 °C
Eluyentes:	A: 2 mM bicarbonato de amonio, amortiguado hasta pH10, B: acetonitrilo
Velocidad de flujo:	1 ml/min
Gradiente:	0-1,80 min 1-100 % de B, 1,80-2,10 min 100 % de B, 2,10-2,30 min 100-1 % de B, 2,30-3,50 min 1 % de B

Método D

Columna:	Waters UPLC ® BEH™ C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm
----------	---

Temp. de columna	40 °C
Eluyentes:	A: H ₂ O + 0,1 % de ácido fórmico, B: acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico
Velocidad de flujo:	0,9 ml/min
Gradiente:	0-1,10 min 5-100 % de B, 1,10-1,35 min 100 % de B, 1,35-1,40 min 100-5 % de B, 1,40-1,50 min 5 % de B

Método E

Columna:	Kinetex Core-Shell C18 2,1 x 50 mm, 5 µm
Temp. de columna	40 °C
Eluyentes:	A: H ₂ O + 0,1 % de ácido fórmico, B: acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico
Velocidad de flujo:	1,2 ml/min
Gradiente:	0-1,83 min 5-100 % de B, 1,83-2,25 min 100 % de B, 2,25-2,26 min 100-5 % de B, 2,26-2,8 min 5 % de B

Método F

Columna:	Waters UPLC® BEH™ C18 2,1 x 100 mm, 1,7 µm
Temp. de columna	40 °C
Eluyentes:	A: 2 mM bicarbonato de amonio, amortiguado hasta pH10, B: acetonitrilo
Velocidad de flujo:	0,6 ml/min
Gradiente:	0-5,3 min 5-100 % de B, 5,3-5,8 min 100 % de B, 5,8-5,82 min 100-5 % B, 5,82-7,00 min 5 % de B

Método G

Columna:	Waters UPLC® BEH™ C18 2,1 x 30 mm, 1,7 µm
Temp. de columna:	40 °C
Eluyentes:	A: 2 mM bicarbonato de amonio, amortiguado hasta pH10, B: acetonitrilo
Velocidad de flujo:	1,0 ml/min
Gradiente:	0-0,75 min 5-100 % de B, 0,75-0,85 min 100 % de B, 0,85-0,9 min 100-5 % de B, 0,9-1,0 min 5 % de B

Los ejemplos a continuación tienen por objeto ilustrar la invención y no deben interpretarse como una limitación de esta. Las temperaturas se proporcionan en grados centígrados. A menos que se indique lo contrario, todas las evaporaciones se realizan al vacío, preferentemente alrededor de 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de inicio se

confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR y RMN. Las abreviaturas son las usadas habitualmente en el estado de la técnica. En caso de no estar definidos, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

Abreviaturas

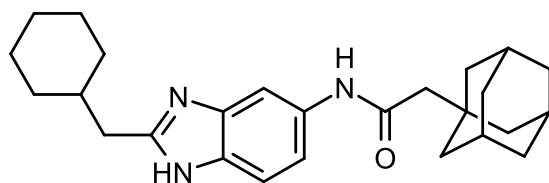
AcOH	ácido acético
ac.	acuoso
BINAP	(2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo)
br	amplio
d	doblete
dd	doblete de dobletes
DCC	N, N'-diciclohexilcarbodiimida
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DIPEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HATU	2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato
HPLC	cromatografía de líquidos de alta presión
IPA	alcohol de isopropilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	MeOH
MS	espectrometría de masas
m	multiplete
min	minuto(s)
ml	mililitro(s)
m/z	relación de masa con respecto a carga
RMN	resonancia magnética nuclear
q	cuarteto
Rt	tiempo de retención

s	singulete
t	triplete
TBME	metil <i>ter</i> -butil éter
TBTU	tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)uronio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
VT	temperatura variable

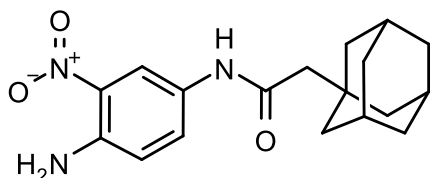
Preparación de ejemplos

Ejemplo 1

2-(1-adamantil)-N-[2-(ciclohexilmetil)-1H-benzimidazol-5-il]acetamida



Etapas 1: 2-(1-adamantil)-N-(4-amino-3-nitro-fenil)acetamida

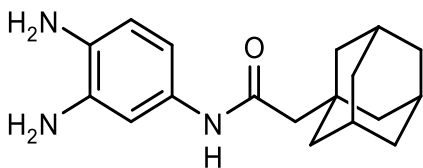


2-nitrobencen-1,4-diamina (3,15 g, 20,59 mmol) se agregó a una solución de ácido 2-(1-adamantil)acético (4,0 g, 20,59 mmol), HATU (8,61 g, 22,65 mmol) y DIPEA (5,38 ml, 30,88 mmol) en DMF (20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla de reacción se dividió en EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). Se formó un precipitado negro en la mezcla bifásica. El sólido se filtró y se descartó. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (2 x 50 ml), se secó en MgSO_4 y se concentró al vacío para obtener un aceite marrón/negro. El aceite se trituró en DCM (~40 ml) y la suspensión resultante se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido rojo/negro.

LC-MS (Método B): Rt 1,24 min; MS m/z 330,2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (99 % a 215 nm)

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,73 (s, 1H), 8,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,96 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 2,00 (s, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,69 – 1,63 (m, 3H), 1,63 – 1,54 (m, 9H).

Etapas 2: 2-(1-adamantil)-N-(3,4-diaminofenil)acetamida



Una suspensión de 2-(1-adamantil)-N-(4-amino-3-nitro-fenil)acetamida (etapa 1) (4,82 g, 14,63 mmol) y Pd/C (10 %, 1,24 g, 1,17 mmol) en EtOH (50 ml) se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 18 horas. La mezcla resultante se filtró en Celite® (material de filtro), y el sólido se lavó con EtOH (3 x 10 ml). El filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título como un sólido púrpura.

LC-MS (Método B): Rt 0,93 min; MS m/z 300,3 = [M+H]⁺ (98 % a 215 nm)

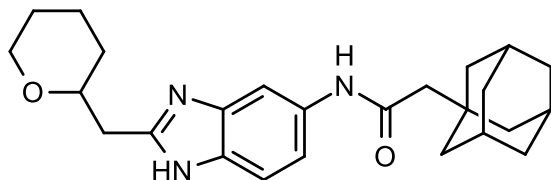
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,12 (s, 1H), 6,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,54 – 4,22 (m, 4H), 1,96 – 1,88 (m, 5H), 1,70 – 1,54 (m, 12H).

Etapa 3: 2-(1-adamantil)-N-[2-(ciclohexilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]acetamida

Se disolvieron ácido 2-ciclohexilacético (0,06 g, 0,4 mmol), HATU (0,17 g, 0,44 mmol) y DIPEA (0,21 ml, 1,2 mmol) en DMF (2,5 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó 2-(1-adamantil)-N-(3,4-diaminofenil)acetamida (etapa 2) (0,12 g, 0,4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (8 ml) y luego EtOAc (8 ml), y la suspensión resultante se recolectó mediante filtración y se lavó con EtOAc para obtener un sólido púrpura pálido. El sólido se sometió a ultrasonido en MeCN, se filtró, se secó al vacío y se suspendió en ácido acético (2 ml). La suspensión se agitó en un contenedor sellado a 60 °C durante la noche. La mezcla resultante se concentró al vacío, y el residuo se dividió en EtOAc (5 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml). Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) antes de pasar a través de un cartucho de separación de fases Isolute® y concentrarse al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 que se eluyó con 10-100 % de MeCN en agua (+0,2 % de hidróxido de amonio) para obtener el compuesto del título como un sólido marrón pálido.

LC-MS (Método A): Rt 2,87 min; MS m/z 406,4 = [M+H]⁺ (99 % a 215 nm)

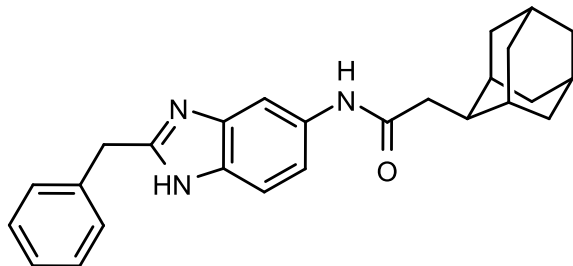
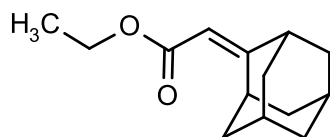
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,07 – 11,89 (m, 1H), 9,73 – 9,53 (m, 1H), 8,03 – 7,74 (m, 1H), 7,46 – 7,00 (m, 2H), 2,67 – 2,59 (m, 2H), 2,08 – 2,01 (m, 2H), 1,98 – 1,89 (m, 3H), 1,86 – 1,75 (m, 1H), 1,71 – 1,55 (m, 17H), 1,28 – 1,08 (m, 3H), 1,05 – 0,92 (m, 2H).

Ejemplo 1.1**2-(1-adamantil)-N-[2-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-il]acetamida**

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1-adamantil)-N-(3,4-diaminofenil)acetamida (ejemplo 1 etapa 2) y ácido 2-tetrahidropiran-2-ilacético de manera análoga al ejemplo 1 etapa 3.

LC-MS (Método A): Rt 2,34 min; MS m/z 408,3 = [M+H]⁺ (100 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 – 11,83 (m, 1H), 9,75 – 9,50 (m, 1H), 8,05 – 7,71 (m, 1H), 7,45 – 7,00 (m, 2H), 3,90 – 3,78 (m, 1H), 3,78 – 3,61 (m, 1H), 3,41 – 3,31 (m, 1H), 2,94 – 2,79 (m, 2H), 2,07 – 2,02 (m, 2H), 1,97 – 1,89 (m, 3H), 1,83 – 1,54 (m, 14H), 1,52 – 1,37 (m, 3H), 1,31 – 1,19 (m, 1H).

Ejemplo 2**2-(2-adamantil)-N-(2-bencil-1H-benzimidazol-5-ilo)****Etapas 1:** Etil 2-(2-adamantiliden)acetato

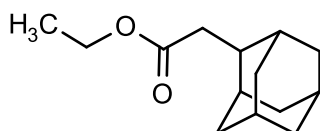
Etil 2-dietoxifosforilacetato (7,26 ml, 36,61 mmol) se agregó por goteo a una suspensión enfriada (0 °C) de NaH, dispersión al 60 % en aceite mineral (1,86 g, 46,6 mmol) en THF (100 ml). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, se agregó adamantan-2-ona (5,0 g, 33,28 mmol) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla resultante se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La porción acuosa se extrajo con DCM (100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄ y se concentraron al vacío para obtener un aceite incoloro. El aceite se purificó mediante cromatografía en sílice que

se eluyó con 0-20 % de EtOAc en heptanos para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro.

LC-MS (Método B): Rt 1,43 min; MS m/z 221,3 = [M+H]⁺ (97 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 5,58 (s, 1H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,06 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 6H), 1,88 – 1,78 (m, 6H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapla 2: Etil 2-(2-adamantil)acetato

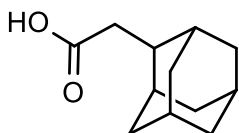


Una suspensión de etil 2-(2-adamantiliden)acetato (etapa 1) (95 %, 14,0 g, 60,37 mmol) y Pd/C (10 %, 6,42 g, 6,04 mmol) en EtOH (125 ml) en una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 18 horas. La mezcla resultante se filtró a través de un papel filtro de vidrio y la torta de filtro se lavó con EtOH (2 x 10 ml). El filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título como un aceite incoloro.

LC-MS (Método B): Rt 1,47 min; MS m/z 223,0 = [M+H]⁺ (100 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,44 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,23 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 1,91 – 1,75 (m, 8H), 1,71 (d, J = 10,9 Hz, 4H), 1,62 – 1,50 (m, 3H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

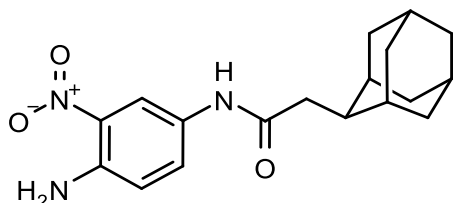
Etapla 3: Ácido 2-(2-adamantil)acético



Una solución de etil 2-(2-adamantil)acetato (etapa 2) (100 %, 18,3 g, 82,31 mmol) en MeOH (200 ml) e hidróxido de sodio acuoso 2M (82,31 ml, 164,63 mmol) se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con agua (200 ml) y se agregó una solución de HCl acuoso 6M (~30 ml) haciendo que se formara un precipitado blanco. Se agregó EtOAc (300 ml) y las fases se separaron. La porción acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (200 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron en MgSO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

LC-MS (Método B): Rt 1,15 min; MS m/z 193,4 = [M+H]⁺ (100 % a 215 nm)

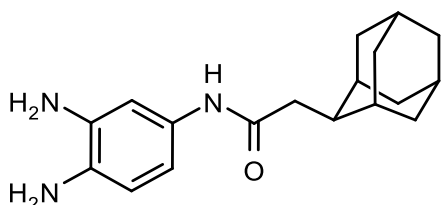
¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 2,50 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,24 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 1,93 – 1,77 (m, 8H), 1,74 (d, J = 11,2 Hz, 4H), 1,56 (d, J = 12,5 Hz, 2H).

Etapla 4: 2-(2-adamantil)-N-(4-amino-3-nitro-fenil)acetamida

HATU (13,66 g, 35,91 mmol) se agregó a una solución enfriada (0 °C) de ácido 2-(2-adamantil)acético (etapa 3) (6,34 g, 32,65 mmol) en DMF (60 ml). Se agregó DIPEA (8,53 ml, 48,97 mmol) por goteo durante 1 min, y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 5 min y a temperatura ambiente durante 10 min. La solución se volvió a enfriar hasta 0 °C y se agregó 2-nitrobencen-1,4-diamina (5,0 g, 32,65 mmol). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora y, luego de calentarse hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (60 ml). Se agregaron EtOAc (100 ml) y más agua (40 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 ml), solución de carbonato de potasio al 10 % (2 x 100 ml) y se filtraron al vacío. El filtrado bifásico se colocó en una ampolla de decantación y las capas se separaron. La capa orgánica se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fases Isolute® y se concentró al vacío para obtener una goma oscura negra/marrón/roja. Se agregó DCM (~80 ml) y la suspensión se agitó. Se agregó más DCM y la suspensión se filtró al vacío, se lavó con DCM y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido rojo/marrón.

LC-MS (Método B): Rt 1,22 min; MS m/z 330,2 = [M+H]⁺ (100 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,40 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,03 – 6,90 (m, 1H), 2,41 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 1,95 – 1,60 (m, 12H), 1,56 – 1,46 (m, 2H).

Etapla 5: 2-(2-adamantil)-N-(3,4-diaminofenil)acetamida

Una solución de 2-(2-adamantil)-N-(4-amino-3-nitro-fenil)acetamida (etapa 4) (4,0 g, 12,14 mmol) en EtOH (60 ml) se purgó con nitrógeno y se trató con Pd/C (10 %, 1,03 g, 0,97 mmol). La mezcla se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se filtró a través de

Celite® (material de filtro), se lavó con EtOAc y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como una espuma marrón.

LC-MS (Método B): Rt 0,97 min; MS m/z 300,2 = [M+H]⁺ (100 % a 215 nm)

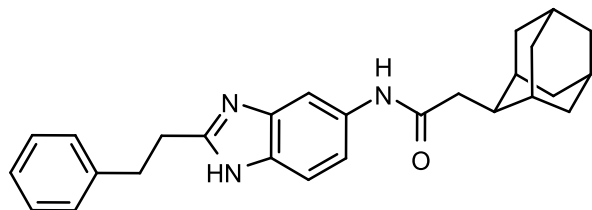
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,27 (s, 1H), 6,81 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,53 (dd, J= 2,3, 6,5 Hz, 1H), 6,38 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 4,60 – 4,07 (m, 4H), 2,33 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 2,20 – 2,13 (m, 1H), 1,95 – 1,62 (m, 12H), 1,55 – 1,42 (m, 2H).

Etapas 6: 2-(2-adamantil)-N-(2-bencil-1H-bencimidazol-5-il)acetamida

Se agregó DIPEA (4,20 ml, 24,05 mmol) a una mezcla de ácido 2-fenilacético (1,64 g, 12,02 mmol) y HATU (5,03 g, 13,23 mmol) en DMF (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla resultante se agregó a una solución de 2-(2-adamantil)-N-(3,4-diaminofenil)acetamida (etapa 5) (3,60 g, 12,02 mmol) en DMF (30 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se dividió en agua (100 ml) y EtOAc (100 ml), y las fases se separaron. Los extractos orgánicos se lavaron con agua (100 ml) haciendo que se formara un precipitado sólido en las capas acuosa y orgánica. La porción acuosa se volvió a extraer con EtOAc (80 ml) y las suspensiones orgánicas combinadas se filtraron y se secaron en un horno de vacío para obtener el intermediario de amida deseado como un sólido púrpura pálido. El sólido se suspendió en ácido acético (20 ml) y se agitó a 60 °C durante 1 hora y luego a 66 °C durante 4 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío, y el residuo se dividió en EtOAc (50 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 50 ml) y agua (2 x 30 ml). La fase orgánica se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fases Isolute® y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido oleoso marrón. El sólido se suspendió en MeCN y se filtró al vacío para obtener un sólido rosa pálido. La purificación del sólido mediante cromatografía de fase inversa C18 que se eluyó con 10-100 % de MeCN en agua (+0,1 % de modificador de hidróxido de amonio) produjo un sólido amarillo pálido. El sólido se disolvió en MeOH en ebullición (40 ml) y la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante la noche y se enfrió adicionalmente hasta 0 °C durante 30 minutos. El precipitado resultante se filtró y se secó en un horno de vacío para obtener el producto del título.

LC-MS (Método A): Rt 2,72 min; MS m/z 400,3 = [M+H]⁺ (100 % a 215 nm)

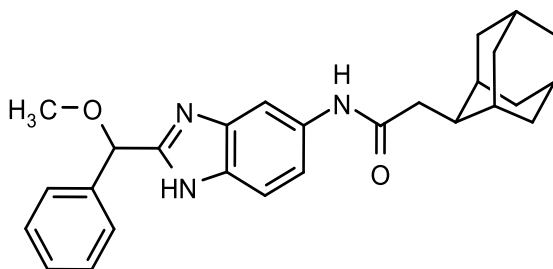
¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, VT at 353K) δ 11,86 (br. s, 1H), 9,52 (br. s, 1H), 7,85 (br. s, 1H), 7,48 – 7,08 (m, 7H), 4,14 (s, 2H), 2,48 – 2,40 (m, 2H), 2,34 – 2,20 (m, 1H), 2,07 – 1,66 (m, 12H), 1,61 – 1,48 (m, 2H).

Ejemplo 2.1**2-(2-adamantil)-N-[2-(2-feniletíl)-1H-bencimidazol-5-il]acetamida**

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(2-adamantil)-N-(3,4-diaminofenil)acetamida (ejemplo 2 etapa 5) y ácido 3-fenilpropanoico de manera análoga al ejemplo 2 etapa 6.

LC-MS (Método A): Rt 2,84 min; MS m/z 414,3 = [M+H]⁺ (99 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (br. s, 1H), 9,81 (br. s, 1H), 7,92 (br. s, 1H), 7,45 – 7,05 (m, 7H), 3,14 – 3,01 (m, 4H), 2,45 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 2,27 – 2,20 (m, 1H), 1,98 – 1,91 (m, 2H), 1,89 – 1,65 (m, 10H), 1,56 – 1,48 (m, 2H).

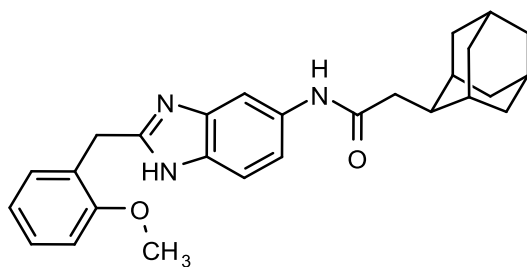
Ejemplo 2.2**2-(2-adamantil)-N-[2-[metoxi(fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida**

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(2-adamantil)-N-(3,4-diaminofenil)acetamida (ejemplo 2 etapa 5) y ácido 2-metoxi-2-fenil-acético de manera análoga al ejemplo 2 etapa 6.

LC-MS (Método A): Rt 2,88 min; MS m/z 430,3 = [M+H]⁺ (99 % a 215 nm)

Temperatura variable ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 – 12,32 (m, 1H), 9,94 – 9,70 (m, 1H), 8,06 – 7,80 (m, 1H), 7,51 – 7,06 (m, 7H), 5,61 – 5,49 (m, 1H), 3,39 – 3,34 (s, 3H), 2,48 – 2,41 (m, 2H), 2,27 – 2,19 (m, 1H), 1,98 – 1,91 (m, 2H), 1,88 – 1,64 (m, 10H), 1,56 – 1,47 (m, 2H).

Ejemplo 2.3**2-(2-adamantil)-N-[2-[(2-metoxifenil)metil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida**



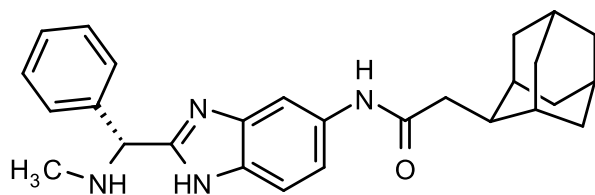
El compuesto del título se preparó a partir de 2-(2-adamantil)-N-(3,4-diaminofenil)acetamida (ejemplo 2 etapa 5) y ácido 2-(2-metoxifenil)acético de manera análoga al ejemplo 2 etapa 6.

LC-MS (Método A): Rt 2,85 min; MS m/z 430,4 = [M+H]⁺ (97 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,95 (br. s, 1H), 9,87 – 9,72 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,42 – 7,29 (m, 1H), 7,28 – 7,08 (m, 3H), 7,00 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 6,88 (td, J=7,4,1,0 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,46 – 2,42 (m, 2H), 2,27 – 2,20 (m, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 2H), 1,89 – 1,64 (m, 10H), 1,56 – 1,47 (m, 2H).

Ejemplo 3

2-(2-adamantil)-N-[2-[(R)-metilamino(fenil)metil]-1H-benzimidazol-5-il]acetamida



Etapla 1: *ter*-butil N-[(R)-[5-[[2-(2-adamantil)acetil]amino]-1H-benzimidazol-2-il]-fenil-metil]-N-metil-carbamato

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(2-adamantil)-N-(3,4-diaminofenil)acetamida (ejemplo 2 etapa 5) y ácido (2R)-2-[*ter*-butoxicarbonil(metil)amino]-2-fenil-acético de manera análoga al ejemplo 2 etapa 6.

LC-MS (Método A): Rt 3,52 min; MS m/z 529,4 = [M+H]⁺ (99 % a 215 nm)

Temperatura variable ¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, 353K) δ 12,10 (br. s, 1H), 9,57 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,54 – 7,13 (m, 7H), 6,62 (s, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,49 – 2,45 (m, 2H), 2,34 – 2,24 (m, 1H), 2,05 – 1,70 (m, 12H), 1,63 – 1,50 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Etapla 2: 2-(2-adamantil)-N-[2-[(R)-metilamino(fenil)metil]-1H-benzimidazol-5-il]acetamida

A una solución de *ter*-butil N-[(R)-[5-[[2-(2-adamantil)acetil]amino]-1H-benzimidazol-2-il]-fenil-metil]-N-metil-carbamato (etapa 1) (40 mg, 0,08 mmol) en DCM (2 ml) se agregó TFA (0,12 ml, 1,51 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 horas y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se disolvió

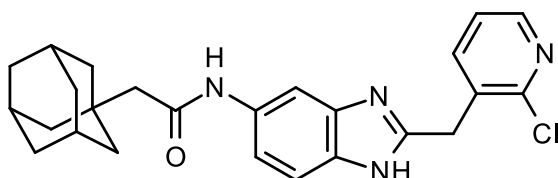
en MeOH (0,5 ml) y se hizo pasar a través de un cartucho Isolute® SCX de 1 g que se eluyó con MeOH (10 ml) y luego mediante 3,5 N de NH₃ en MeOH (10 ml). El eluyente de amoníaco metanólico se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blancuzco.

LC-MS (Método A): Rt 2,38 min; MS m/z 429,4 = [M+H]⁺ (100 % a 215 nm)

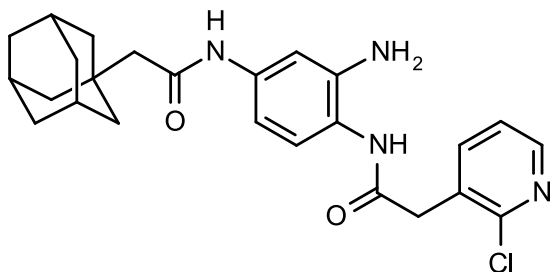
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,18 (s, 1H), 9,91 – 9,69 (m, 1H), 8,04 – 7,77 (m, 1H), 7,54 – 7,04 (m, 7H), 4,99 – 4,81 (m, 1H), 2,47 – 2,41 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,26 – 2,19 (m, 1H), 1,98 – 1,64 (m, 12H), 1,55 – 1,46 (m, 2H).

Ejemplo 4

2-(1-adamantil)-N-[2-[(2-cloro-3-piridil)metil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida



Etapa 1: N-[4-[[2-(1-adamantil)acetil]amino]-2-amino-fenil]-2-(2-cloro-3-piridil)acetamida



A una solución de 2-(1-adamantil)-N-(3,4-diaminofenil)acetamida (ejemplo 1 etapa 2) (192 mg, 0,64 mmol), ácido 2-(2-cloro-3-piridil)acético (100 mg, 0,58 mmol) y DIPEA (214 µl, 1,22 mmol) en DCM (3 ml), se agregó HATU (244 mg, 0,64 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se diluyó con DCM y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). Los extractos orgánicos se separaron, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice que se eluyó con 0-10 % de MeOH en DCM. La purificación adicional mediante cromatografía de fase inversa C18 que se eluyó con 10-100 % de MeCN en H₂O + 0,1 % de ácido fórmico produjo el compuesto del título como un polvo naranja pálido.

LC-MS (Método B): Rt 1,11 min; MS m/z 453,1/455,2 = [M+H]⁺ (77 % a 215 nm)

Etapa 2: 2-(1-adamantil)-N-[2-[(2-cloro-3-piridil)metil]-1H-bencimidazol-5-il] acetamida

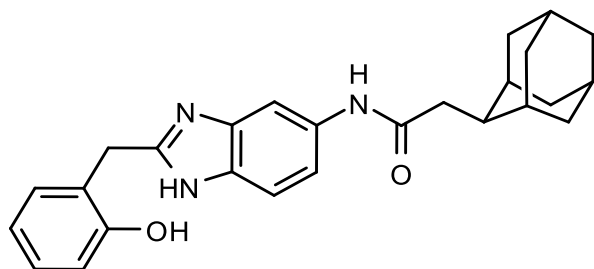
N-[4-[[2-(1-adamantil)acetil]amino]-2-amino-fenil]-2-(2-cloro-3-piridil)acetamida (etapa 1) (80 %, 32 mg, 0,06 mmol) se disolvió en ácido acético (0,5 ml) y se calentó a 60 °C. Luego de 1 hora, el exceso de ácido acético se retiró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc. La mezcla se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice que se eluyó con 0-10 % de MeOH en DCM. La purificación adicional mediante HPLC preparativa (pH básico, método de elución temprana) produjo el compuesto del título.

LC-MS (Método A): Rt 2,38 min; MS m/z 435,3/437,3 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (98 % a 215 nm)

^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,21 (br. s, 1H), 9,71 (br. s, 1H), 8,34 (dd, J = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 7,5, 4,7 Hz, 1H), 7,40 – 7,06 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,68 – 1,57 (m, 12H).

Ejemplo 5

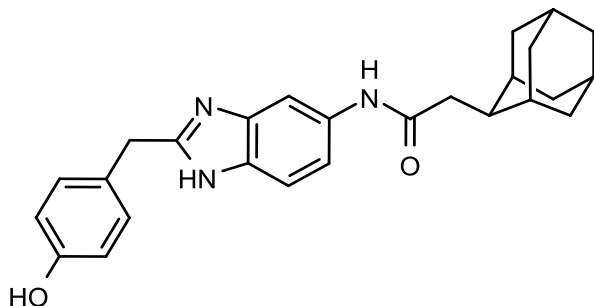
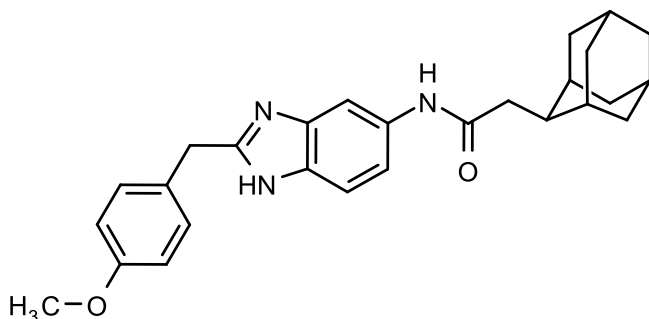
2-(2-adamantil)-N-[2-[(2-hidroxifenil)metil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida



Se agregó 1M BBr_3 en DCM (0,28 ml, 0,28 mmol) por goteo a una solución helada de 2-(2-adamantil)-N-[2-[(2-metoxifenil)metil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (ejemplo 2.3) (61 mg, 0,14 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla se agitó en el baño de hielo durante 5 min y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se trató con una porción adicional de 1M BBr_3 en DCM (0,14 ml, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min y luego se agregó agua (5 ml). La mayor parte de la fase acuosa se retiró con una pipeta y la suspensión restante se recolectó mediante filtración. El sólido se disolvió en MeOH y se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 ácida que se eluyó con 10-100 % de MeCN en agua (+ 0,1 % de ácido fórmico) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

LC-MS (Método A): Rt 2,65 min; MS m/z 416,3 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100 % a 215 nm)

^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,03 (br. s, 1H), 9,82 (br. s, 2H), 8,08 – 7,72 (m, 1H), 7,51 – 7,09 (m, 2H), 7,09 – 7,03 (m, 2H), 6,83 (dd, J = 7,1, 0,9 Hz, 1H), 6,73 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 2,44 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,29 – 2,17 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 2H), 1,89 – 1,63 (m, 10H), 1,60 – 1,43 (m, 2H).

Ejemplo 5.1**2-(2-adamantil)-N-[2-[(4-hidroxifenil)metil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida****Etapla 1: 2-(2-adamantil)-N-[2-[(4-metoxifenil)metil]-1H-bencimidazol-5-il] acetamida**

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(2-adamantil)-N-(3,4-diaminofenil)acetamida (ejemplo 2 etapa 5) y ácido 2-(4-metoxifenil)acético de manera análoga al ejemplo 2 etapa 6.

LC-MS (Método A): Rt 2,78 min; MS m/z 430,4 = [M+H]⁺ (98 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,06 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,04 – 7,75 (m, 1H), 7,45 – 6,99 (m, 4H), 6,95 – 6,80 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,44 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 2,26 – 2,19 (m, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 2H), 1,89 – 1,63 (m, 10H), 1,56 – 1,47 (m, 2H).

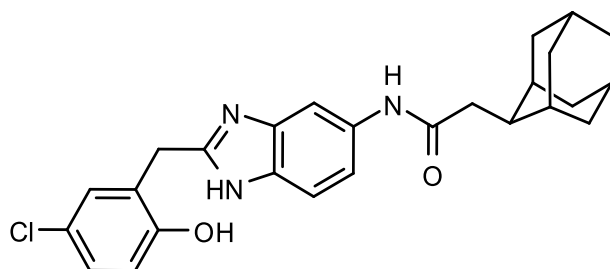
Etapla 2: 2-(2-adamantil)-N-[2-[(4-hidroxifenil)metil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(2-adamantil)-N-[2-[(4-metoxifenil)metil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (etapa 1) de manera análoga al ejemplo 5.

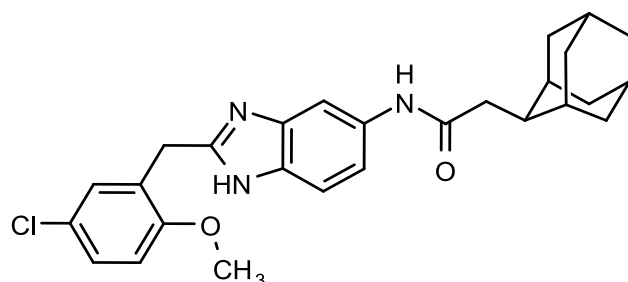
LC-MS (Método A): Rt 2,48 min; MS m/z 416,3 = [M+H]⁺ (100 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,07 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 – 7,15 (m, 1H), 7,14 – 7,01 (m, 2H), 6,76 – 6,62 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 2,45 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,27 – 2,20 (m, 1H), 1,99 – 1,91 (m, 2H), 1,90 – 1,66 (m, 10H), 1,57 – 1,48 (m, 2H).

Ejemplo 5.2**2-(2-adamantil)-N-[2-[(5-cloro-2-hidroxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida**



Etap 1: 2-(2-adamantil)-N-[2-[(5-cloro-2-metoxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(2-adamantil)-N-(3,4-diaminofenil)acetamida (ejemplo 2 etapa 5) y ácido 2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)acético de manera análoga al ejemplo 2 etapa 6.

LC-MS (Método A): Rt 3,01 min; MS m/z 464,3/466,3 = [M+H]⁺ (99 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,04 (s, 1H), 8,13 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 3H), 7,10 – 7,05 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,49 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 1,99 – 1,92 (m, 2H), 1,90 – 1,65 (m, 10H), 1,59 – 1,48 (m, 2H).

Etap 2: 2-(2-adamantil)-N-[2-[(5-cloro-2-hidroxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(2-adamantil)-N-[2-[(5-cloro-2-metoxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (etapa 1) de manera análoga al ejemplo 5.

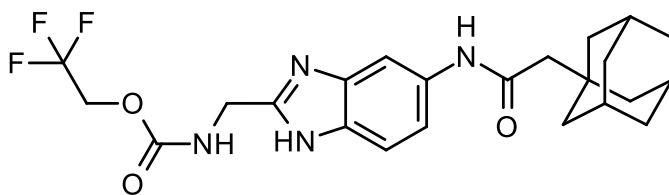
LC-MS (Método A): Rt 2,56 min; MS m/z 450,3/452,3 = [M+H]⁺ (100 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,24 (br. s, 1H), 10,04 (br. s, 1H), 9,85 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,29 – 7,05 (m, 3H), 6,92 – 6,72 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,45 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 2,27 – 2,20 (m, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 2H), 1,89 – 1,65 (m, 10H), 1,57 – 1,47 (m, 2H).

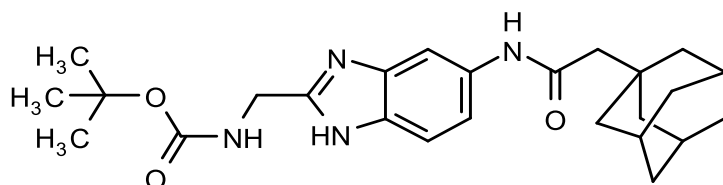
Ejemplo 6

**2,2,2-trifluoroetil
metil]carbamato**

N-[[5-[[2-(1-adamantil)acetil]amino]-1H-benzimidazol-2-il]



Etapla 1: *ter*-butil N-[[5-[[2-(1-adamantil)acetil]amino]-1H-bencimidazol-2-il]metil] carbamato

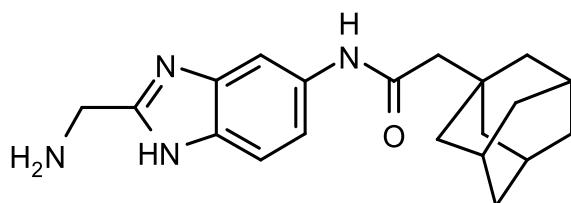


El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1-adamantil)-N-(3,4-diaminofenil)acetamida (ejemplo 1 etapa 2) y ácido 2-(*ter*-butoxicarbonilamino)acético de manera análoga al ejemplo 1 etapa 3.

LC-MS (Método B): Rt 1,11 min; MS m/z 439,2 = [M+H]⁺ (100 % a 215 nm)

¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,03 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,44 – 7,30 (m, 2H), 7,31 – 7,10 (m, 1H), 4,31 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,97 – 1,89 (m, 3H), 1,74 – 1,54 (m, 12H), 1,41 (s, 9H).

Etapla 2: 2-(1-adamantil)-N-[2-(aminometil)-1H-benzimidazol-5-il]acetamida



ter-butil N-[[5-[[2-(1-adamantil)acetil]amino]-1H-benzimidazol-2-il]metil]carbamato (etapa 1) (0,79 g, 1,8 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml) y se trató con 4M HCl en dioxano (635 µl, 18 mmol). Luego de agitación a temperatura ambiente en una atmósfera inerte durante 3 días, se agregó una porción adicional de 4M HCl en dioxano (635 µl, 18 mmol), y la agitación continuó durante 24 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo crudo se disolvió en MeOH (~10 ml). La mezcla se hizo pasar a través de una columna Isolute[®] SCX de 5 g que se eluyó con MeOH (20 ml) y luego mediante 7M NH₃ en MeOH (20 ml). El eluyente de amoníaco metanólico se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido marrón rojizo.

LC-MS (Método A): Rt 1,89 min; MS m/z 339,2 = [M+H]⁺ (99 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,00 (br. s, 1H), 9,65 (s, 1H), 7,93 (br. s, 1H), 7,44 – 7,30 (m, 1H), 7,17 (br. s, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,34 (br. s, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,99 – 1,89 (m, 3H), 1,69 – 1,57 (m, 12H).

Etapa 3: 2,2,2-trifluoroetil N-[[5-[[2-(1-adamantil)acetil]amino]-1H-bencimidazol-2-il]metil]carbamato

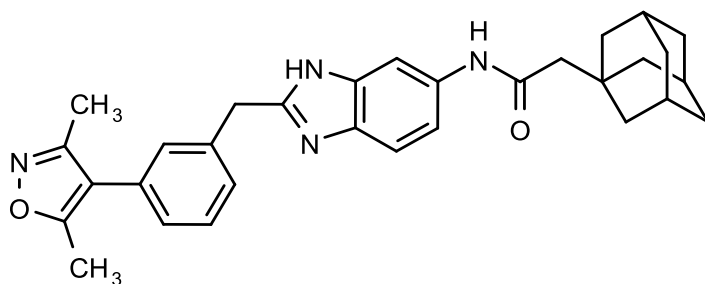
Una solución de 2,2,2-trifluoroetil cloroformiato (24 mg, 0,14 mmol) en DMF (0,2 ml) se agregó a una solución de 2-(1-adamantil)-N-[2-(aminometil)-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (etapa 2) (50 mg, 0,15 mmol) y DIPEA (0,031 ml, 0,18 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Se agregó agua (4 ml) y luego EtOAc (4 ml), y las capas se separaron. La porción orgánica se lavó con agua (2 x 4 ml), se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fases Isolute® y se concentró al vacío para obtener un aceite marrón. El aceite se purificó mediante HPLC preparativa (pH ácido, método de elución estándar) para obtener el compuesto del título como un polvo blancuzco.

LC-MS (Método A): Rt 2,50 min; MS m/z 465,3 = [M+H]⁺ (97 % a 215 nm)

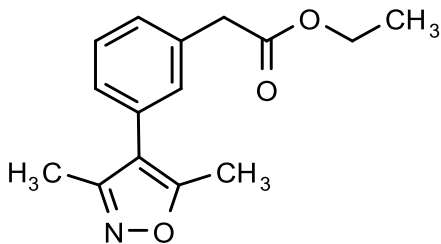
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,15 (br. s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,29 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,07 – 7,78 (m, 1H), 7,51 – 7,05 (m, 2H), 4,68 (q, J = 9,1 Hz, 2H), 4,41 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,98 – 1,86 (m, 3H), 1,75 – 1,50 (m, 12H).

Ejemplo 7

2-(1-adamantil)-N-[2-[[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]metil]-3H-bencimidazol-5-il]acetamida



Etapa 1: etil 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]acetato



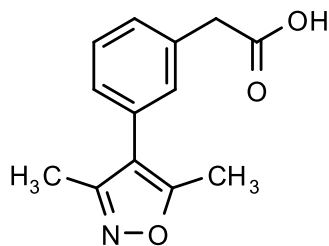
Una solución de etil 2-(3-bromofenil)acetato (360 µl, 2,06 mmol), fosfato de tripotasio (1310 mg, 6,17 mmol) y 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

il)isoxazol (505 mg, 2,26 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó en un flujo de N₂ durante 10 min y luego se agregó Pd(dppf)Cl₂.DCM (168 mg, 0,21 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 hora y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite® (material de filtro). El filtrado se absorbió en sílice y se purificó mediante cromatografía en sílice que se eluyó con 0-50 % de EtOAc en heptanos para obtener el compuesto del título como un aceite viscoso incoloro.

LC-MS (Método B): Rt 1,13 min; MS m/z 260,1 = [M+H]⁺ (99 % a 215 nm)

¹H RMN (250 MHz, cloroformo-d) δ 7,44 – 7,36 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 2H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapla 2: Ácido 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]acético



A una solución de etil 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]acetato(etapa 1) (231 mg, 0,89 mmol) en THF (1,5 ml), MeOH (1,5 ml) y agua (1,5 ml), se agregó LiOH (26 mg, 1,07 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó LiOH adicional (11 mg, 0,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se acidificó hasta pH 1 usando 1M HCl y se diluyó con EtOAc (10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo pálido, que se cristalizó en reposo a temperatura ambiente.

LC-MS (Método B): Rt 0,97 min; MS m/z 232,2 = [M+H]⁺ (99 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 – 7,16 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Etapla 3: 2-(1-adamantil)-N-[2-[[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]metil]-3H-bencimidazol-5-il]acetamida

A una solución de ácido 2-[3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]acético (etapa 2) (100 mg, 0,43 mmol), DIPEA (159 µl, 0,91 mmol) y 2-(1-adamantil)-N-(3,4-diaminofenil) acetamida (ejemplo 1 etapa 2) (117 mg, 0,39 mmol) en DMF (2 ml) se agregó HATU (148 mg, 0,39 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml), salmuera

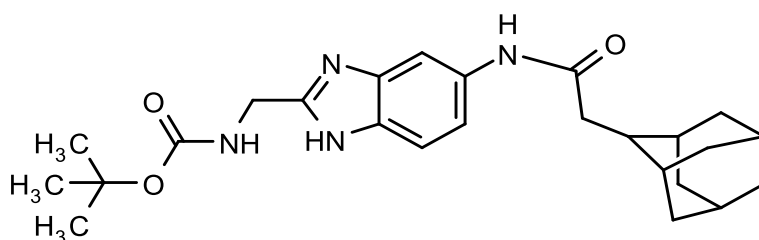
(10 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener un aceite rojo oscuro. El aceite se disolvió en 4M HCl en dioxano (2 ml) y se agitó a 80 °C en un tubo sellado durante 1 hora. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se dividió en EtOAc (10 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). Las fases se separaron y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite amarillo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (pH básico, método de elución temprana) para obtener el compuesto del título como un polvo amarillo.

LC-MS (Método A): Rt 2,68 min; MS m/z 495,3 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100 % a 215 nm)

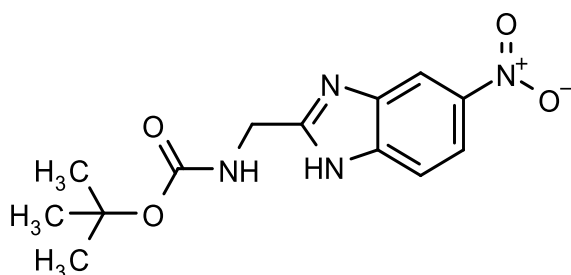
^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24 – 12,15 (m, 1H), 9,73 – 9,61 (m, 1H), 7,98 – 7,83 (m, 1H), 7,43 – 7,10 (m, 6H), 4,20 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,05 (s, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,67 – 1,58 (m, 12H).

Ejemplo 8

ter-butil N-[[5-[[2-(2-adamantil)acetil]amino]-1H-bencimidazol-2-il]metil]carbamato



Etapla 1: *ter*-butil N-[(5-nitro-1H-benzimidazol-2-il)metil]carbamato



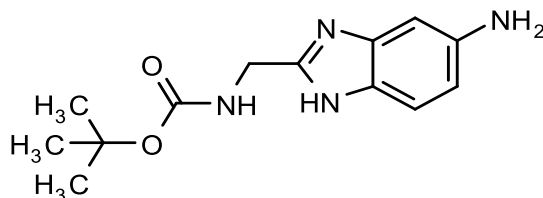
A una solución de ácido 2-(*ter*-butoxicarbonilamino)acético (2 g, 11,42 mmol) en DMF (50 ml), se agregó HATU (4,78 g, 12,56 mmol) y luego DIPEA (3,99 ml, 22,83 mmol). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera inerte durante 1 hora y se agregó 4-nitrobencen-1,2-diamina (1,75 g, 11,42 mmol). Luego de agitación a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se vertió en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y se diluyó con EtOAc (100 ml). Las capas se separaron y la porción acuosa se volvió a extraer con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos

combinados se lavaron con agua (3 x 25 ml), salmuera (3 x 25 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en ácido acético (40 ml) y se agitó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró al vacío, se volvió a disolver en EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Los extractos orgánicos se secaron en MgSO_4 y se concentraron al vacío. El aceite negro crudo resultante se purificó mediante cromatografía en sílice que se eluyó con 0-100 % de EtOAc en heptanos para obtener el compuesto del título.

LC-MS (Método B): Rt 0,99 min; MS m/z 293,1 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100 % a 215 nm)

^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,88 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,42 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

Etap 2: *ter*-butil N-[(5-amino-1H-bencimidazol-2-il)metil]carbamato



Una solución de *ter*-butil N-[(5-nitro-1H-benzimidazol-2-il)metil]carbamato (etapa 1) (100 %, 1,5 g, 5,13 mmol) en EtOH (50 ml) se desgasificó con nitrógeno y se cargó con Pd/C (10 %, 163,19 mg, 0,15 mmol). La mezcla se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se filtró a través de Celite® (material de filtro) y se lavó con EtOH (20 ml). El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido beige.

LC-MS (Método B): Rt 0,46-0,63 min; MS m/z 263,1 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (99 % a 215 nm)

^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,73 – 11,45 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20 – 7,09 (m, 1H), 6,74 – 6,57 (m, 1H), 6,50 – 6,36 (m, 1H), 4,85 – 4,58 (m, 2H), 4,25 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

Etap 3: *ter*-butil N-[[5-[[2-(2-Adamantil)acetil]amino]-1H-benzimidazol-2-il]metil]carbamato

Una mezcla de ácido 2-(2-Adamantil)acético (ejemplo 2 etapa 3) (74 mg, 0,38 mmol), HOAt (62 mg, 0,46 mmol) y EDCI (88 mg, 0,46 mmol) en DCM (0,5 ml) se agitó durante 15 min y se agregó *ter*-butil N-[(5-amino-1H-benzimidazol-2-il)metil]carbamato (100 mg, 0,38 mmol) y luego DIPEA (0,13 ml, 0,76 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y luego se diluyó con agua (2 ml). La porción orgánica se separó y la acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (3 ml). Los extractos orgánicos combinados se diluyeron con agua (5 ml) y la suspensión

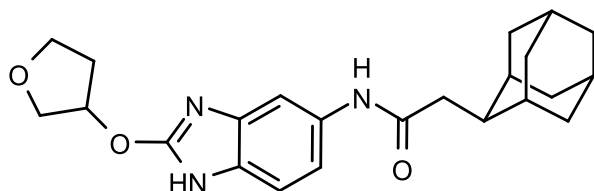
resultante se recolectó mediante filtración. La purificación del sólido mediante HPLC preparativa (pH ácido, método de elución temprana) produjo el compuesto del título como un sólido blancuzco.

LC-MS (Método A): Rt 2,77min; MS m/z 439,4 = [M+H]⁺ (97 % a 215 nm)

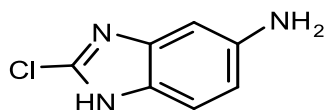
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,07 – 12,00 (m, 1H), 9,87 – 9,75 (m, 1H), 8,00 – 7,85 (m, 1H), 7,43 – 7,11 (m, 3H), 4,34 – 4,27 (m, 2H), 2,47 – 2,43 (m, 2H), 2,27 – 2,21 (m, 1H), 1,99 – 1,91 (m, 2H), 1,89 – 1,66 (m, 10H), 1,57 – 1,49 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Ejemplo 9

2-(2-adamantil)-N-(2-tetrahidrofuran-3-iloxi-1H-bencimidazol-5-il)acetamida



Etapa 1a: 2-cloro-1H-benzimidazol-5-amina

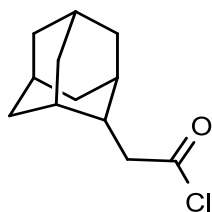


Se agregó hierro (2,83 g, 50,61 mmol) a una suspensión de 2-cloro-5-nitro-1H-benzimidazol (2 g, 10,12 mmol) y cloruro de amonio (2,71 g, 50,61 mmol) en EtOH (60 ml) y agua (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite® (material de filtro) y el filtrado se dividió en EtOAc (100 ml) y NH₄Cl saturado (100 ml). Las fases se separaron y la porción orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como una espuma beige.

LC-MS (Método B): Rt 0,15 min; MS m/z 168,0/170,0 = [M+H]⁺ (100 % ELS)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,55 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,51 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H).

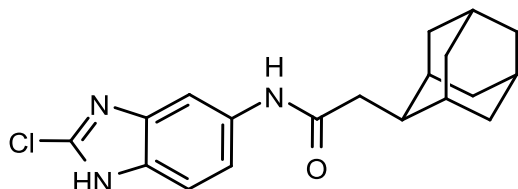
Etapa 1b: cloruro de 2-(2-adamantil)acetilo



Una suspensión de ácido 2-(2-adamantil)acético (ejemplo 2 etapa 3) (600 mg, 3,09 mmol) en cloruro de tionilo (10 ml, 137,85 mmol) se calentó a reflujo durante 30 min.

Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, el solvente se retiró al vacío y el residuo se azeotropó con DCM (3 x 10 ml) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo.

Etapas 2: 2-(2-adamantil)-N-(2-cloro-1H-benzimidazol-5-il)acetamida

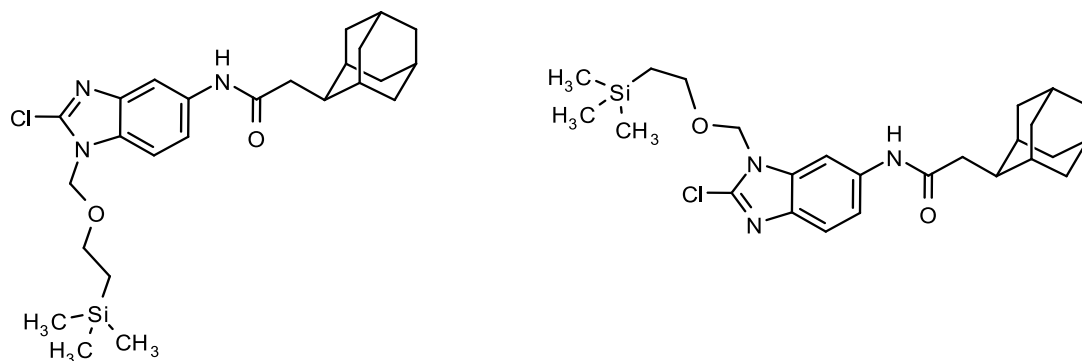


Una solución de cloruro de 2-(2-adamantil)acetilo (etapa 1b) (100 %, 657 mg, 3,09 mmol) en DCM (15 ml) se agregó por goteo durante 5 min a una suspensión de 2-cloro-1H-benzimidazol-5-amina (etapa 1a) (518 mg, 3,09 mmol) y DIPEA (807 μ l, 4,63 mmol) en DCM (15 ml). Luego de reposar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla se diluyó con agua (30 ml). Las fases se separaron y la porción acuosa se extrajo con DCM (4 x 5 ml) y EtOAc (5 ml). Las porciones orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo resultante se suspendió en DCM (10 ml). El sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con DCM y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido cremoso.

LC-MS (Método B): Rt 1,18 min; MS m/z 344,1/346,1 = [M+H]⁺ (97 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,08 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,50 – 7,11 (m, 2H), 2,46 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 2,28 – 2,20 (m, 1H), 1,97 – 1,90 (m, 2H), 1,87 – 1,66 (m, 10H), 1,57 – 1,45 (m, 2H).

Etapas 3: Mezcla 1:1 de 2-(adamantan-2-il)-N-(2-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-1,3-benzodiazol-5-il)acetamida y 2-(adamantan-2-il)-N-(2-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-1,3-benzodiazol-6-il)acetamida



Se agregó 2-(clorometoxi)etil-trimetil-silano (39 μ l, 0,22 mmol) a una suspensión enfriada con hielo de 2-(2-adamantil)-N-(2-cloro-1H-benzimidazol-5-il)acetamida (etapa 2) (50 mg, 0,15 mmol) y carbonato de potasio (60 mg, 0,44 mmol) en DMF (2 ml). La

mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se agregó una porción adicional de 2-(clorometoxi)etil-trimetil-silano (39 µl, 0,22 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se dividió en EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml), salmuera (5 ml), se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fases Isolute® y se concentró al vacío para obtener un aceite naranja. El aceite se purificó mediante cromatografía en sílice que se eluyó con un gradiente de 0-100 % de EtOAc en heptanos para obtener el compuesto del título.

LC-MS (Método B): Rt 1,54 y 1,57 min; MS m/z 474,2/476,2 = [M+H]⁺ (89 % a 215 nm)

Etapa 4: 2-(2-adamantil)-N-(2-tetrahidrofuran-3-iloxi-1H-bencimidazol-5-il)acetamida

Mezcla 1:1 de 2-(adamantan-2-il)-N-(2-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-1,3-benzodiazol-5-il)acetamida y 2-(adamantan-2-il)-N-(2-cloro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-1,3-benzodiazol-6-il)acetamida (etapa 3) (50 mg, 0,11 mmol) y tetrahidrofuran-3-ol (0,085 ml, 0,11 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se agregó NaH, dispersión al 60 % en aceite mineral (6 mg, 0,16 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego a 55 °C durante 3 horas. Se agregó una porción adicional de tetrahidrofuran-3-ol (0,085 ml, 0,11 mmol) pretratado con NaH, dispersión al 60 % en aceite mineral (6 mg, 0,16 mmol), en DMF (1 ml) y la mezcla se agitó a 55 °C durante 24 horas. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua y la mezcla se dividió en EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo crudo se disolvió en DCM (10 ml) y se trató con TFA (1 ml). Luego de agitación durante 24 horas, la mezcla se concentró al vacío. El residuo crudo se disolvió en MeOH (1 ml) y se hizo pasar a través de una columna Isolute® SCX de 1 g que se eluyó con MeOH (10 ml) y luego mediante 7N de NH₃ en MeOH (10 ml). El eluyente de amoníaco metanólico se concentró al vacío y el residuo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

Sistema Gilson LC usando una columna Waters CSH (19 mm x 100 mm, 5 µM; temperatura ambiente) y un gradiente de 5-25 % (A= 0,2 % de hidróxido de amonio en agua; B= 0,2 % de hidróxido de amonio en acetonitrilo) durante 2 min y luego 25-40 % durante 14 min, luego 95 % de B durante 2 min, con un volumen de inyección de 1500

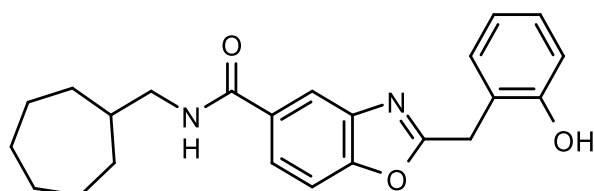
μl y una velocidad de flujo de 40 ml/min. Los espectros UV se registraron a 215 nm usando un detector Gilson.

LC-MS (Método A): Rt 3,07min; MS m/z 396,3 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (97 % a 215 nm)

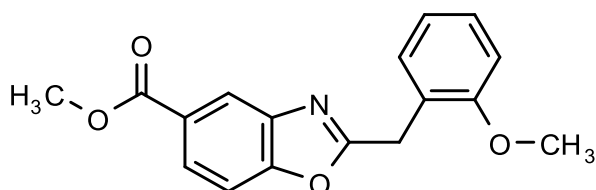
^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,72 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,55 – 5,49 (m, 1H), 3,89 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,88 – 3,83 (m, 1H), 3,78 (td, J = 8,4, 4,5 Hz, 1H), 2,43 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,31 – 2,19 (m, 2H), 2,13 – 2,06 (m, 1H), 1,98 – 1,91 (m, 2H), 1,88 – 1,84 (m, 1H), 1,83 – 1,78 (m, 3H), 1,77 – 1,66 (m, 6H), 1,55 – 1,47 (m, 2H).

Ejemplo 10

N-(cicloheptilmetil)-2-[(2-hidroxifenil)metil]-1,3-benzoxazol-5-carboxamida



Etapas: 1: metil 2-[(2-metoxifenil)metil]-1,3-benzoxazol-5-carboxilato

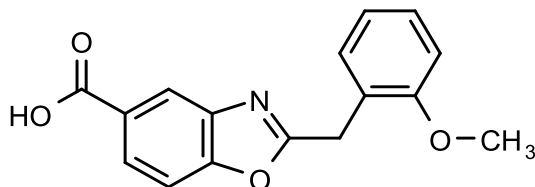


A una solución de ácido 2-(2-metoxifenil)acético (239 mg, 1,44 mmol) en DMF (6 ml) se agregó DIPEA (0,25 ml, 1,44 mmol), HATU (546 mg, 1,44 mmol) y luego metil 3-amino-4-hidroxi-benzoato (200 mg, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo crudo se disolvió en ácido acético (6 ml) y se calentó a 120 °C durante la noche. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo crudo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), salmuera (10 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo crudo se absorbió en sílice y se purificó mediante cromatografía en sílice que se eluyó con 0-50 % de EtOAc en heptanos para obtener el compuesto del título.

LC-MS (Método B): Rt 1,20 min; MS m/z 298,0 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (93 % a 215 nm)

¹H RMN (250 MHz, cloroformo-d) δ 8,36 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,00 – 6,88 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

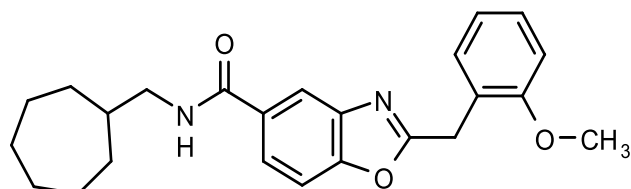
Etapa 2: ácido 2-[(2-metoxifenil)metil]-1,3-benzoxazol-5-carboxílico



A una solución de metil 2-[(2-metoxifenil)metil]-1,3-benzoxazol-5-carboxilato (etapa 1) (95 %, 73 mg, 0,23 mmol) en THF (0,33 ml)/MeOH (0,33 ml)/agua (0,33 ml), se agregó LiOH (8 mg, 0,35 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 1 hora. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se acidificó hasta pH 2 usando solución de HCl 1M. La mezcla resultante se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con IPA/CHCl₃ (1:1, 2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

LC-MS (Método B): Rt 1,09 min; MS m/z 284,0 = [M+H]⁺ (92 % a 215 nm)

Etapa 3: N-(cicloheptilmetil)-2-[(2-metoxifenil)metil]-1,3-benzoxazol-5-carboxamida



A una solución de ácido 2-[(2-metoxifenil)metil]-1,3-benzoxazol-5-carboxílico (etapa 2) (96 %, 48 mg, 0,16 mmol) en DMF (1 ml), se agregó DIPEA (34 μ l, 0,2 mmol), HATU (74 mg, 0,2 mmol) y cicloheptilmetanamina (28 μ l, 0,2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml). La porción orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo crudo se absorbió en sílice y se purificó mediante cromatografía en sílice que se eluyó con 0-50 % de EtOAc en heptanos para obtener el compuesto del título como un vidrio incoloro.

LC-MS (Método B): Rt 1,31 min; MS m/z 393,1 = [M+H]⁺ (99 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,01 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,32 – 7,27 (m, 2H), 6,95 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,16 (br. s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,32 (t, J = 6,2 Hz, 2H),

1,82 – 1,75 (m, 3H), 1,72 – 1,65 (m, 2H), 1,61 – 1,56 (m, 2H), 1,53 – 1,42 (m, 4H), 1,29 – 1,22 (m, 2H).

Etapla 4: N-(cicloheptilmetil)-2-[(2-hidroxifenil)metil]-1,3-benzoxazol-5-carboxamida

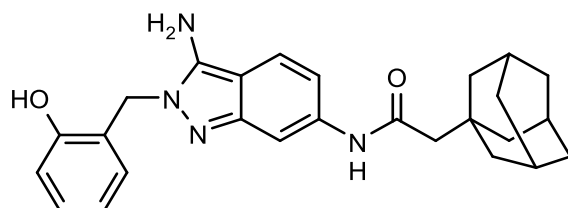
El compuesto del título se preparó a partir de N-(cicloheptilmetil)-2-[(2-metoxifenil)metil]-1,3-benzoxazol-5-carboxamida (etapa 3) y 1M BBr₃ en DCM de manera análoga al ejemplo 5.

LC-MS (Método A): Rt 3,61 min; MS m/z 379,3 = [M+H]⁺ (99 % a 215 nm)

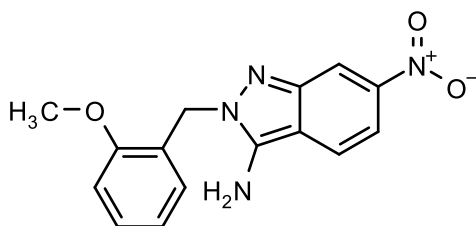
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,59 (s, 1H), 8,50 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,12 (td, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 6,78 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,11 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,80 – 1,69 (m, 3H), 1,66 – 1,60 (m, 2H), 1,57 – 1,51 (m, 2H), 1,50 – 1,44 (m, 2H), 1,42 – 1,34 (m, 2H), 1,21 – 1,13 (m, 2H).

Ejemplo 11

2-(1-adamantil)-N-[3-amino-2-[(2-hidroxifenil)metil]indazol-6-il]acetamida



Etapla 1: 2-[(2-metoxifenil)metil]-6-nitro-indazol-3-amina

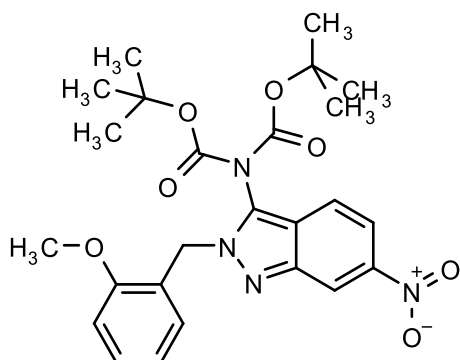


Se agregó DIPEA (1,51 ml, 8,67 mmol) a una mezcla de 2-fluoro-4-nitro-benzonitrilo (240 mg, 1,44 mmol) y (2-metoxifenil)metilhidrazina clorhidrato (545 mg, 2,89 mmol) en *ter*-butanol (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se calentó hasta 140 °C durante la noche. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente y reposar durante 3 días, la mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y EtOAc (20 ml). Las fases se separaron y la porción orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), salmuera (20 ml), se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (pH ácido, método estándar) para obtener el compuesto del título como un sólido rojo brillante.

LC-MS (Método B): Rt 1,10 min; MS m/z 299,0 = [M+H]⁺ (100 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,1, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (td, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,84 (td, J = 6,7, 0,9 Hz, 1H), 6,61 (s, 2H), 6,54 (dd, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

Etapla 2: *ter*-butil N-*ter*-butoxicarbonil-N-[2-[(2-metoxifenil)metil]-6-nitro-indazol-3-il]carbamato



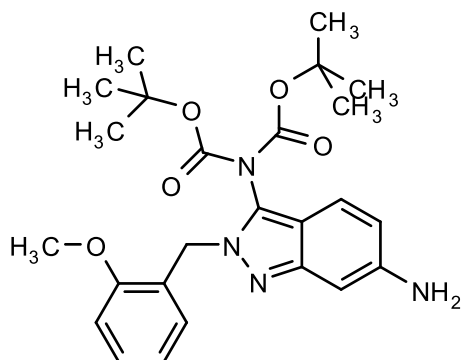
Una solución de 2-[(2-metoxifenil)metil]-6-nitro-indazol-3-amina (etapa 1) (90 %, 67 mg, 0,2 mmol) en DCM (5 ml) se trató con anhídrido de Boc (97 mg, 0,45 mmol) y luego mediante DMAP (5 mg, 0,04 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas.

Se agregó anhídrido de Boc adicional (40 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas más. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se dividió en EtOAc (15 ml) y 1:1 agua:salmuera (15 ml). Las fases se separaron y la porción acuosa se volvió a extraer con EtOAc (15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía en sílice que se eluyó con 0-80 % de EtOAc en heptanos produjo el compuesto del título como un sólido amarillo/naranja.

LC-MS (Método B): Rt 1,42 min; MS m/z 499,1 = [M+H]⁺ (99 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,69 – 8,67 (m, 1H), 7,86 (dd, J = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 1H), 7,12 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,21 (s, 18H).

Etapla 3: *ter*-butil N-[6-amino-2-[(2-metoxifenil)metil]indazol-3-il]-N-*ter*-butoxicarbonil-carbamato

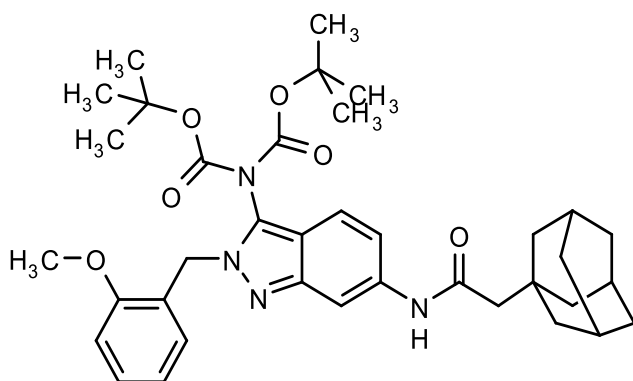


Una mezcla de *ter*-butil N-*ter*-butoxicarbonil-N-[2-[(2-metoxifenil)metil]-6-nitro-indazol-3-il]carbamato (etapa 2) (85 %, 135 mg, 0,23 mmol) en EtOH (8 ml) se colocó en una atmósfera de nitrógeno. Se agregó Pd/C (10 %, 24,41 mg, 0,02 mmol) y la mezcla resultante se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla resultante se filtró a través de Celite® (material de filtro), se lavó con EtOAc, y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como una espuma naranja pálida.

LC-MS (Método B): Rt 1,19 min; MS m/z 469,3 = [M+H]⁺ (90 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,28 – 7,23 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 7,8, 0,7 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 5,9, 1,8 Hz, 1H), 6,84 (td, J = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,23 (s, 18H).

Etapa 4: *ter*-butil N-[6-[[2-(1-adamantil)acetil]amino]-2-[(2-metoxifenil)metil] indazol-3-il]-N-*ter*-butoxicarbonil-carbamato



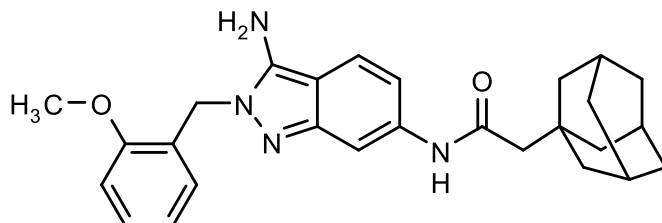
El compuesto del título se preparó a partir de *ter*-butil N-[6-amino-2-[(2-metoxifenil)metil]indazol-3-il]-N-*ter*-butoxicarbonil-carbamato (etapa 3) y ácido 2-(1-adamantil)acético de manera análoga al ejemplo 1 etapa 1.

LC-MS (Método B): Rt 1,51 min; MS m/z 645,4 = [M+H]⁺ (95 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,78 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,9, 0,4 Hz, 1H), 7,30 – 7,25 (m, 1H), 7,12 (dd, J = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,99

(dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 6,85 (td, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,09 (s, 2H), 1,96 – 1,92 (m, 3H), 1,70 – 1,57 (m, 12H), 1,21 (s, 18H).

Etapa 5: 2-(1-adamantil)-N-[3-amino-2-[(2-metoxifenil)metil]indazol-6-il]acetamida



El compuesto del título se preparó a partir de *ter*-butil N-[6-[[2-(1-adamantil)acetil]amino]-2-[(2-metoxifenil)metil]indazol-3-il]-N-*ter*-butoxicarbonil-carbamato (etapa 4) y TFA de manera análoga al ejemplo 3 etapa 2.

LC-MS (Método A): Rt 2,79 min; MS m/z 445,3 = $[M+H]^+$ (91 % a 215 nm)

^1H RMN (500 MHz, MeOH- d_4) δ 7,54 – 7,52 (m, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,16 (td, $J = 8,2, 1,7$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,79 – 6,73 (m, 2H), 6,67 (dd, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,01 (s, 2H), 1,87 (br. s, 3H), 1,67 – 1,58 (m, 12H).

Etapa 6: 2-(1-adamantil)-N-[3-amino-2-[(2-hidroxifenil)metil]indazol-6-il]acetamida

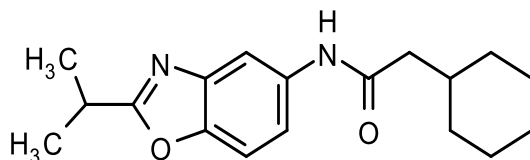
El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1-adamantil)-N-[3-amino-2-[(2-metoxifenil)metil]indazol-6-il]acetamida (etapa 5) y 1M BBr_3 en DCM de manera análoga al ejemplo 5.

LC-MS (Método A): Rt 2,60 min; MS m/z 431,3 = $[M+H]^+$ (95 % a 215 nm)

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,56 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,13 – 7,08 (m, 1H), 6,88 (dd, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 8,0, 0,7$ Hz, 1H), 6,73 – 6,69 (m, 2H), 6,28 (br. s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,02 (br. s, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,68 – 1,58 (m, 12H).

Ejemplo 12

2-ciclohexil-N-(2-isopropil-1,3-benzoxazol-5-il)acetamida



Una solución de 2-isopropil-1,3-benzoxazol-5-amina (50 mg, 0,28 mmol) en DCM (2 ml) se trató con DIPEA (0,1 ml, 0,57 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. A esta mezcla, se agregó por goteo cloruro de 2-ciclohexilacetil (55 mg, 0,34 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se diluyó con DCM y se lavó con Na_2CO_3 (3 x 5 ml). La porción orgánica se secó (frita hidrófoba) y se concentró al vacío. La purificación del producto

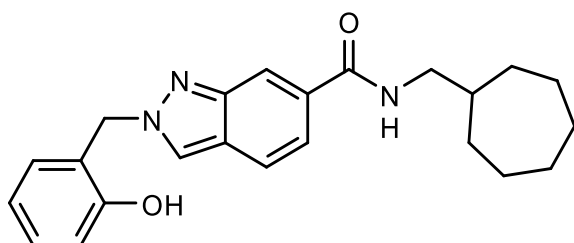
crudo mediante HPLC preparativa (pH básico, método de elución temprana) produjo el compuesto del título como un sólido blancuzco.

LC-MS (Método A): Rt 3,56 min; MS m/z 301,1 = [M+H]⁺ (94 % a 215 nm)

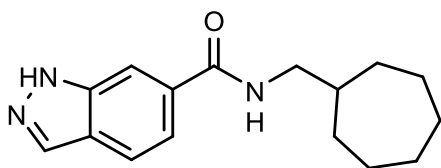
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,95 (s, 1H), 8,00 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 3,27 – 3,18 (m, 1H), 2,19 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,83 – 1,73 (m, 1H), 1,73 – 1,57 (m, 5H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,30 – 1,08 (m, 3H), 1,03 – 0,93 (m, 2H).

Ejemplo 13

N-(cicloheptilmetil)-2-[(2-hidroxifenil)metil]indazol-6-carboxamida



Etapas 1: N-(cicloheptilmetil)-1H-indazol-6-carboxamida

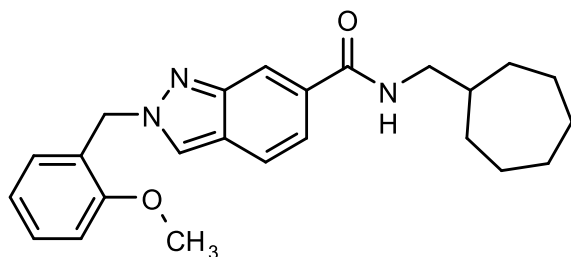


Una solución de ácido 1H-indazol-6-carboxílico (200 mg, 1,23 mmol) en DMF (4 ml) se trató con cicloheptilmetanamina (0,2 ml, 1,36 mmol), DIPEA (0,26 ml, 1,48 mmol) y luego mediante HATU (563 mg, 1,48 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y agua (30 ml), y las fases se separaron. La porción orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml), salmuera (30 ml), se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de fase inversa C18 que se eluyó con 10-100 % de MeCN en agua (0,1 % de modificador de ácido fórmico) produjo el compuesto del título como un sólido naranja pálido.

LC-MS (Método B): Rt 1,12 min; MS m/z 272,2 = [M+H]⁺ (100 % a 215 nm)

¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ 13,31 (s, 1H), 8,55 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 – 7,97 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 8,5, 0,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,86 – 1,30 (m, 11H), 1,27 – 1,07 (m, 2H).

Etapas 2: N-(cicloheptilmetil)-2-[(2-metoxifenil)metil]indazol-6-carboxamida



Una mezcla de N-(cicloheptilmetil)-1H-indazol-6-carboxamida (etapa 1) (100 mg, 0,37 mmol), 1-(clorometil)-2-metoxi-benceno (154 μ l, 1,11 mmol), yoduro de sodio (166 mg, 1,11 mmol) y carbonato de potasio (255 mg, 1,84 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) en un tubo sellado se calentó hasta 110 °C durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (15 ml) y agua (15 ml). Las fases se separaron y la porción orgánica se lavó con agua (15 ml), salmuera (15 ml) y se concentró al vacío para proporcionar un aceite amarillo.

La purificación del producto crudo mediante cromatografía de fase inversa C18 que se eluyó con 10-100 % de MeCN en agua (0,1 % de modificador de ácido fórmico) produjo el compuesto del título como un sólido blanco.

LC-MS (Método A): Rt 3,90 min; MS m/z 392,3 = [M+H]⁺ (100 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,14 – 8,10 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 8,8, 0,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,33 (td, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,11 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,81 – 1,68 (m, 3H), 1,67 – 1,59 (m, 2H), 1,58 – 1,33 (m, 6H), 1,24 – 1,12 (m, 2H).

Etapas: N-(cicloheptilmetil)-2-[(2-hidroxifenil)metil]indazol-6-carboxamida

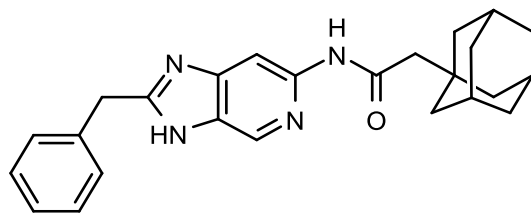
El compuesto del título se preparó a partir de N-(cicloheptilmetil)-2-[(2-metoxifenil)metil]indazol-6-carboxamida (etapa 2) y 1M BBr₃ en DCM de manera análoga al ejemplo 5.

LC-MS (Método A): Rt 3,54 min; MS m/z 378,2 = [M+H]⁺ (100 % a 215 nm)

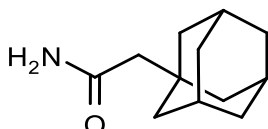
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (s, 1H), 8,44 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,15 – 8,10 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,15 (td, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 6,76 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,11 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,82 – 1,68 (m, 3H), 1,68 – 1,59 (m, 2H), 1,58 – 1,44 (m, 4H), 1,44 – 1,34 (m, 2H), 1,22 – 1,14 (m, 2H).

Ejemplo 14

2-(1-adamantil)-N-(2-bencil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)acetamida



Etapla 1a: 2-(1-adamantil)acetamida

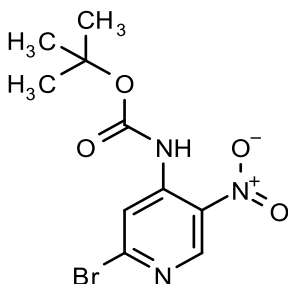


Se disolvió ácido 2-(1-adamantil)acético (2,5 g, 12,87 mmol) en cloruro de tionilo (10,21 ml, 140,70 mmol) y se calentó a 50 °C durante 30 min. La mezcla resultante se concentró al vacío y se azeotropó con DCM para eliminar el cloruro de tionilo. El residuo se enfrió en un baño de hielo y se trató por goteo con hidróxido de amonio concentrado (12 ml, 12,87 mmol) con agitación durante 2 horas. El sólido resultante se sometió a ultrasonido y se recolectó mediante filtración, y se lavó con exceso de agua. El sólido tipo goma se secó al vacío durante la noche para proporcionar un sólido blanco. El sólido se suspendió en EtOAc (200 ml) y se sometió a ultrasonido hasta su disolución. La mezcla orgánica se lavó con solución de carbonato de sodio 2 M (2 x 50 ml), agua (2 x 50 ml), salmuera (10 ml), se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

LC-MS (Método B): Rt 1,01 min; MS m/z 194,1 = [M+H]⁺ (88 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,12 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 1,95 – 1,88 (m, 3H), 1,78 (s, 2H), 1,70 – 1,49 (m, 12H).

Etapla 1b: *ter*-butil N-(2-bromo-5-nitro-4-piridil)carbamato



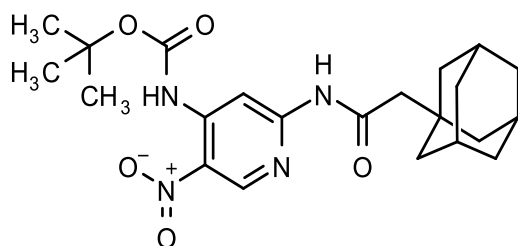
A una solución de 2-bromo-5-nitro-piridin-4-amina (0,9 g, 4,13 mmol) en DMF (8 ml), se agregó NaH, dispersión al 60 % en aceite mineral (182 mg, 4,54 mmol), a 0 °C y la mezcla se agitó durante 15 min. Una solución de anhídrido de Boc (1,08 g, 4,95 mmol) en DMF (8 ml) se agregó por goteo, y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Una porción adicional de anhídrido de Boc (0,54g, 2,48 mmol) en DMF (1 ml) se agregó y la agitación continuó a temperatura

ambiente durante la noche. La mezcla se volvió a tratar con anhídrido de Boc sólido (0,54 g, 2,48 mmol) en porciones y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron agua (30 ml) y EtOAc (30 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 20 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en sílice que eluyó 0-100 % de EtOAc en heptanos produjo un sólido gomoso blanco. El sólido se disolvió en MeOH, y la purificación mediante cromatografía de fase inversa C18 que se eluyó con 10-100 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico produjo el compuesto del título como un sólido blanco.

LC-MS (Método B): Rt 1,32 min; MS m/z 318,0/320,0 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100 % a 215 nm)

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,00 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 1,48 (s, 9H).

Etapla 2: *ter*-butil N-[2-[[2-(1-adamantil)acetil]amino]-5-nitro-4-piridil]carbamato

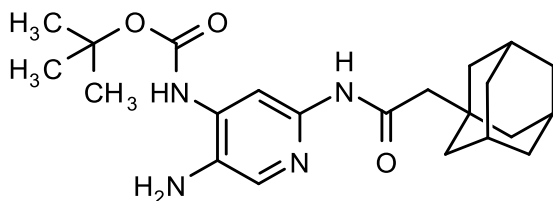


ter-butil N-(2-bromo-5-nitro-4-piridil)carbamato (etapa 1b) (526 mg, 1,65 mmol), 2-(1-adamantil)acetamida (etapa 1a) (640 mg, 3,31 mmol), (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexan-1,2-diamina (71 mg, 0,5 mmol) y fosfato de potasio (702 mg, 3,31 mmol) se suspendieron en dioxano (18 ml). La mezcla se colocó en una atmósfera de nitrógeno, se trató con yoduro de cobre (94 mg, 0,5 mmol) y se calentó usando radiación por microondas con agitación a 110 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se dividió en EtOAc (10 ml) y agua (10 ml), y la capa orgánica se separó, se lavó con agua (10 ml), se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. La purificación del sólido resultante mediante cromatografía en sílice que se eluyó con 0-100 % de EtOAc en heptanos, y luego la trituration con dietiléter produjo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

LC-MS (Método B): Rt 1,57 min; MS m/z 431,2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100 % a 215 nm)

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,91 – 10,74 (m, 1H), 9,97 – 9,82 (m, 1H), 9,01 – 8,86 (m, 2H), 2,25 – 2,13 (m, 2H), 1,98 – 1,86 (m, 3H), 1,72 – 1,54 (m, 12H), 1,52 – 1,43 (m, 9H).

Etapla 3: *ter*-butil N-[2-[[2-(1-adamantil)acetil]amino]-5-amino-4-piridil]carbamato

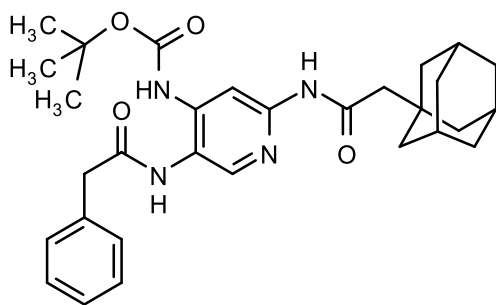


El compuesto del título se preparó a partir de *ter*-butil N-[2-[[2-(1-adamantil)acetil]amino]-5-nitro-4-piridil]carbamato (etapa 2) y 10 % de Pd/C de manera análoga al ejemplo 11 etapa 3.

LC-MS (Método B): Rt 1,09 min; MS m/z 401,7 = [M+H]⁺ (97 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,73 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,95 – 1,87 (m, 3H), 1,70 – 1,54 (m, 12H), 1,49 (s, 9H).

Etapla 4: *ter*-butil N-[2-[[2-(1-adamantil)acetil]amino]-5-[(2-fenilacetil)amino]-4-piridil]carbamato

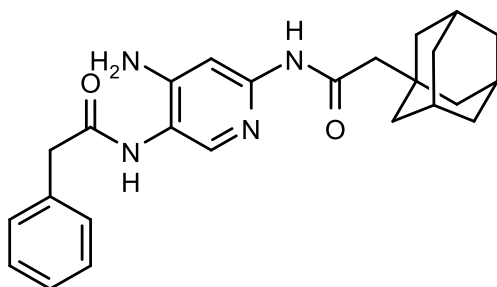


Ácido 2-fenilacético (0,07 g, 0,5 mmol), HATU (0,21 g, 0,55 mmol) y DIPEA (0,26 ml, 1,5 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 10 min. A esta mezcla, se agregó una solución de *ter*-butil N-[2-[[2-(1-adamantil)acetil]amino]-5-amino-4-piridil]carbamato (etapa 3) (0,2 g, 0,5 mmol) en DMF (2 ml) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante la noche. Una porción adicional de una solución que comprendía ácido 2-fenilacético (0,035 g, 0,25 mmol), HATU (0,11 g, 0,28 mmol) y DIPEA (0,13 ml, 0,75 mmol) en DMF (0,5 ml) agitada previamente durante 10 min se agregó a la mezcla de reacción principal y la agitación continuó durante 2 horas. La mezcla resultante se dividió en agua (8 ml) y EtOAc (8 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con solución de carbonato de potasio al 10 % (2 x 10 ml), agua (2 x 10 ml) y se hizo pasar a través de una frita hidrófoba. El filtrado se concentró al vacío, y la purificación del material crudo mediante cromatografía en sílice que se eluyó con 0-100 % de EtOAc en heptanos produjo un aceite marrón. El aceite se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 que se eluyó con 10-100 % de MeCN en agua con 0,2 % de hidróxido de amonio para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

LC-MS (Método B): Rt 1,37 min; MS m/z 519,8 = [M+H]⁺ (97 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,18 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,74 – 8,53 (m, 2H), 8,14 – 8,02 (m, 1H), 7,39 – 7,19 (m, 5H), 3,77 – 3,56 (m, 2H), 2,18 – 2,08 (m, 2H), 1,98 – 1,84 (m, 3H), 1,72 – 1,54 (m, 12H), 1,54 – 1,44 (m, 9H).

Etapla 5: N-[6-[[2-(1-adamantil)acetil]amino]-4-amino-3-piridil]-2-fenil-acetamida



El compuesto del título se preparó a partir de *ter*-butil N-[2-[[2-(1-adamantil)acetil]amino]-5-[(2-fenilacetil)amino]-4-piridil]carbamato (etapa 5) y 4M HCl de manera análoga al ejemplo 6 etapa 2.

LC-MS (Método B): Rt 1,03 min; MS m/z 419,7 = [M+H]⁺ (99 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,81 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 5H), 5,83 – 5,77 (m, 2H), 3,66 – 3,60 (m, 2H), 2,12 – 2,03 (m, 2H), 1,95 – 1,87 (m, 3H), 1,70 – 1,52 (m, 12H).

Etapla 6: 2-(1-adamantil)-N-(2-bencil-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)acetamida

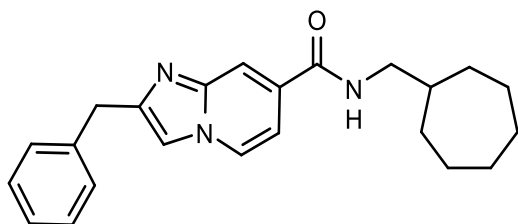
Una solución de N-[6-[[2-(1-adamantil)acetil]amino]-4-amino-3-piridil]-2-fenil-acetamida (etapa 5) (68 mg, 0,16 mmol) en ácido acético (1 ml) se colocó en una atmósfera de nitrógeno en un contenedor sellado y se calentó a 120 °C durante 2 días. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (5 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml). Las capas se separaron y la porción orgánica se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fases Isolute® y se concentró a vacío. La purificación del aceite resultante mediante cromatografía de fase inversa C18 que se eluyó con 10-100 % de MeCN en agua (+0,2 % de hidróxido de amonio) produjo el compuesto del título como un sólido blanco.

LC-MS (Método A): Rt 2,86 min; MS m/z 401,3 = [M+H]⁺ (98 % a 215 nm)

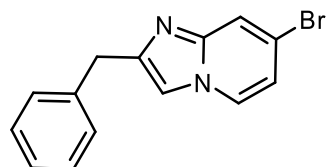
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,51 (br. s, 1H), 10,23 – 10,00 (m, 1H), 8,54 – 8,45 (m, 1H), 8,24 – 8,11 (m, 1H), 7,40 – 7,18 (m, 5H), 4,23 – 4,13 (m, 2H), 2,19 – 2,10 (m, 2H), 1,97 – 1,86 (m, 3H), 1,72 – 1,50 (m, 12H).

Ejemplo 15

2-bencil-N-(cicloheptilmetil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida



Etapa 1: 2-bencil-7-bromo-imidazo[1,2-a]piridina



A una solución de 4-bromopiridin-2-amina (150 mg, 0,87 mmol) en EtOH (2 ml), se agregó 1-bromo-3-fenil-propan-2-ona (203 mg, 0,95 mmol) y luego NaHCO_3 (219 mg, 2,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se dividió en EtOAc (20 ml) y agua (20 ml) y la porción orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de fase inversa C18 que se eluyó con 0-100 % de MeCN en agua (0,1 % de modificador de ácido fórmico) produjo el compuesto del título como un sólido blancuzco.

LC-MS (Método B): Rt 0,85 min; MS m/z 287,0/289,0 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100 % a 215 nm)

^1H RMN (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,43 (dd, $J = 7,2, 0,7$ Hz, 1H), 7,82 – 7,72 (m, 1H), 7,67 – 7,65 (m, 1H), 7,33 – 7,15 (m, 5H), 6,99 (dd, $J = 7,2, 2,0$ Hz, 1H), 4,02 (s, 2H).

Etapa 2: 2-bencil-N-(cicloheptilmetil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida

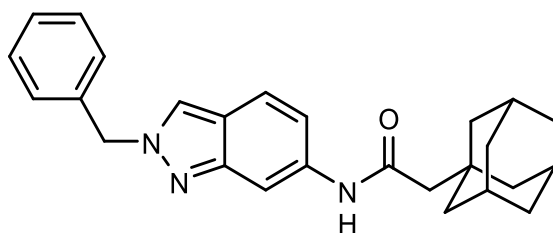
Todos los reactivos se cargaron en un equipo COWare (sistema generador de monóxido de carbono) de acuerdo con el siguiente procedimiento; la cámara A se cargó con 2-bencil-7-bromo-imidazo[1,2-a]piridina (etapa 1) (110 mg, 0,38 mmol), carbonato de sodio (122 mg, 1,15 mmol) y XantPhos Pd-G3 (precatalizador G3 Buchwald de 3.^a generación) (36 mg, 0,04 mmol). Se agregó tolueno (4 ml) y luego cicloheptilmetanamina (73 mg, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. A la cámara B, se agregó ácido fórmico (43 μl , 1,15 mmol) en tolueno (5 ml) y luego cloruro de mesilo (89 μl , 1,15 mmol). Ambas cámaras se desgasificaron con nitrógeno, se sellaron, y se agregó TEA (320 μl , 2,3 mmol) a la cámara B para generar monóxido de carbono. El equipo COWare se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla resultante se concentró al vacío, se disolvió en solución EtOAc:THF (20:1) (25 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml). La porción orgánica se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (pH básico, método de elución temprana) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

LC-MS (Método A): Rt 2,40 min; MS m/z 362,2 = [M+H]⁺ (99 % a 215 nm)

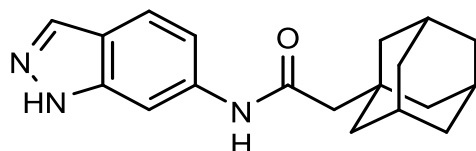
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 7,1, 0,8 Hz, 1H), 8,01 – 7,99 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,33 – 7,27 (m, 4H), 7,24 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,22 – 7,17 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,11 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,80 – 1,67 (m, 3H), 1,67 – 1,58 (m, 2H), 1,58 – 1,32 (m, 6H), 1,21 – 1,12 (m, 2H).

Ejemplo 16

2-(1-adamantil)-N-(2-bencilindazol-6-il)acetamida



Etapas 1: 2-(1-adamantil)-N-(1H-indazol-6-il)acetamida



Una solución de 1H-indazol-6-amina (250 mg, 1,88 mmol), HATU (785 mg, 2,07 mmol), DIPEA (0,49 ml, 2,82 mmol) y ácido 2-(1-adamantil)acético (365 mg, 1,88 mmol) se agitó en DMF (2 ml) durante 2 horas. La mezcla resultante se dividió en EtOAc (25 ml) y agua (25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (25 ml), salmuera (2 x 25 ml), se secó en MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener un sólido marrón. El sólido se purificó mediante cromatografía en sílice que se eluyó con 0-100 % de EtOAc en heptanos para obtener el compuesto del título como un sólido blancuzco.

LC-MS (Método B): Rt 1,21 min; MS m/z 311,0 = [M+H]⁺ (85 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,84 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 2,09 (s, 2H), 1,96 – 1,90 (m, 3H), 1,70 – 1,57 (m, 12H). Etapas 2: 2-(1-adamantil)-N-(2-bencilindazol-6-il)acetamida

Se agregó bromometilbenceno (0,04 ml, 0,36 mmol) a una suspensión enfriada en hielo de 2-(1-adamantil)-N-(1H-indazol-6-il)acetamida (etapa 1) (100 mg, 0,32 mmol) y carbonato de potasio (134 mg, 0,97 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml), y se calentó hasta 110 °C durante 20 horas. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió en DCM (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El aceite rojo resultante se purificó

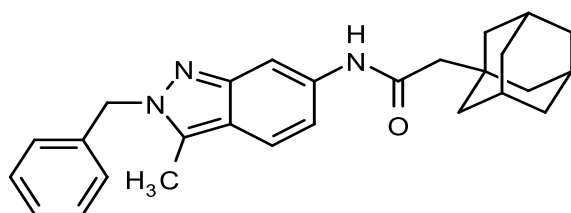
mediante HPLC preparativa (pH ácido, método de elución temprana) para obtener el compuesto del título como un sólido blancuzco.

LC-MS (Método A): Rt 4,09 min; MS m/z 400,3 = [M+H]⁺ (100 % a 215 nm)

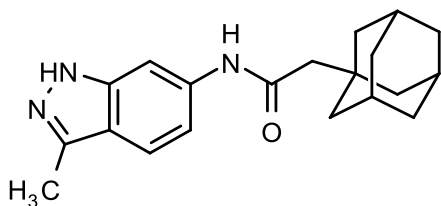
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,72 (s, 1H), 8,39 – 8,31 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,27 (m, 3H), 7,06 (dd, J = 9,0, 1,7 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 2,07 (s, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,70 – 1,56 (m, 12H).

Ejemplo 17

2-(1-adamantil)-N-(2-bencil-3-metil-indazol-6-il)acetamida



Etapa 1: 2-(1-adamantil)-N-(3-metil-1H-indazol-6-il)acetamida



El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(1-adamantil)acético y 3-metil-1H-indazol-6-amina de manera análoga al ejemplo 16 etapa 1.

LC-MS (Método B): Rt 1,23 min; MS m/z 325,0 = [M+H]⁺ (100 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,38 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,06 – 8,04 (m, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,08 (s, 2H), 1,97 – 1,90 (m, 3H), 1,70 – 1,57 (m, 12H).

Etapa 2: 2-(1-adamantil)-N-(2-bencil-3-metil-indazol-6-il)acetamida

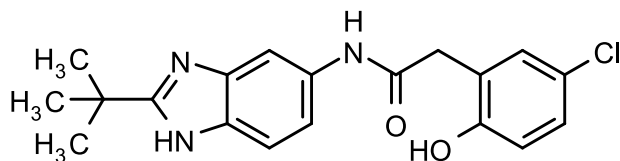
El compuesto del título se preparó a partir de 2-(1-adamantil)-N-(3-metil-1H-indazol-6-il)acetamida (etapa 1) y bromometilbenceno de manera análoga al ejemplo 16 etapa 2.

LC-MS (Método C): Rt 5,30 min; MS m/z 414,2 = [M+H]⁺ (100 % a 215 nm)

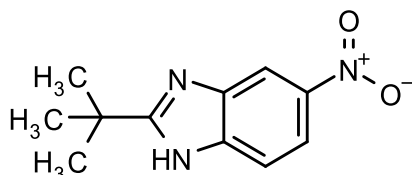
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,69 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 2H), 7,29 – 7,24 (m, 1H), 7,16 – 7,12 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,07 (s, 2H), 1,96 – 1,91 (m, 3H), 1,68 – 1,57 (m, 12H).

Ejemplo 18

N-(2-ter-butil-1H-bencimidazol-5-il)-2-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)acetamida



Etapla 1: 2-*ter*-butil-5-nitro-1H-bencimidazol

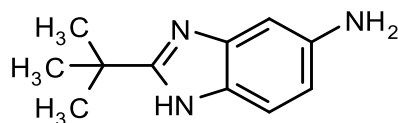


El compuesto del título se preparó a partir de 4-nitrobencen-1,2-diamina y ácido 2,2-dimetilpropanoico de manera análoga al ejemplo 8 etapa 1.

LC-MS (Método B): Rt 0,87 min; MS m/z 220,0 = [M+H]⁺ (100 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,80 (br. s, 1H), 8,38 (br. s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H).

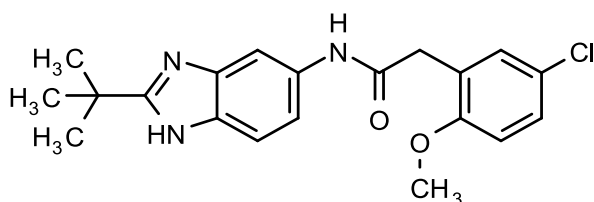
Etapla 2: 2-*ter*-butil-1H-bencimidazol-5-amina



El compuesto del título se preparó a partir de 2-*ter*-butil-5-nitro-1H-bencimidazol (etapa 1) y 10 % de Pd/C de manera análoga al ejemplo 8 etapa 2.

¹H RMN (500 MHz, MeOH-d₄) δ 7,28 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,69 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H).

Etapla 3: N-(2-*ter*-butil-1H-bencimidazol-5-il)-2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)acetamida



A una solución de ácido 2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)acético (70 mg, 0,35 mmol) en DMF (1 ml), se agregó DIPEA (0,06 ml, 0,35 mmol), HATU (133 mg, 0,35 mmol) y luego una solución de 2-*ter*-butil-1H-bencimidazol-5-amina (etapa 2) (80 %, 69 mg, 0,29 mmol) en DMF (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml). La porción orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en sílice que se eluyó con 50-100 % de EtOAc en heptanos para obtener el compuesto del título como un polvo incoloro.

LC-MS (Método B): Rt 1,04 min; MS m/z 372,0/374,1 = [M+H]⁺ (88 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,94 (br. s, 1H), 10,02 (br. s, 1H), 7,95 (br. s, 1H), 7,41 (br. s, 1H), 7,31 – 7,28 (m, 2H), 7,15 (br. s, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 1,38 (s, 9H).

Etapla 4: N-(2-*ter*-butil-1H-bencimidazol-5-il)-2-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)acetamida

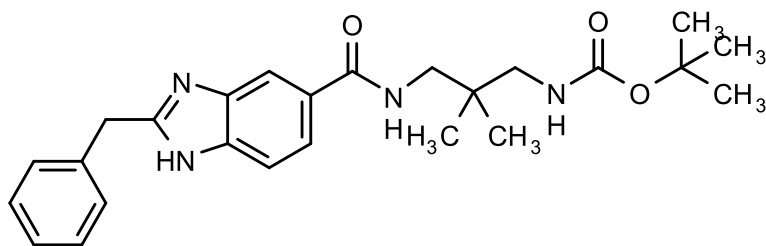
El compuesto del título se preparó a partir de N-(2-*ter*-butil-1H-bencimidazol-5-il)-2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)acetamida (etapa 3) y 1M BBr₃ en DCM de manera análoga al ejemplo 5.

LC-MS (Método A): Rt 1,76 min; MS m/z 358,2/359,2 = [M+H]⁺ (99 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, MeOH-d₄) δ 7,93 (br. s, 1H), 7,44 (br. s, 1H), 7,33 – 7,12 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 1,45 (s, 9H).

Ejemplo 19

***ter*-butil N-[3-[(2-bencil-1H-bencimidazol-5-carbonil)amino]-2,2-dimetil-propil]carbamato**



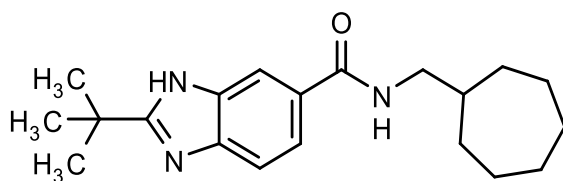
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-bencil-1H-benzimidazol-5-carboxílico y *ter*-butil N-(3-amino-2,2-dimetil-propil)carbamato de manera análoga al ejemplo 10 etapa 3.

LC-MS (Método A): Rt 2,35 min; MS m/z 437,3 = [M+H]⁺ (97 % a 215 nm)

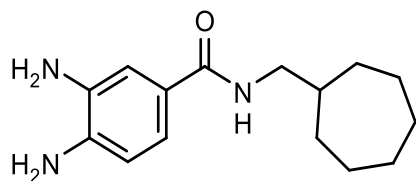
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,34 – 7,30 (m, 4H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 6,88 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,09 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,79 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,81 (s, 6H).

Ejemplo 20

2-*ter*-butil-N-(cicloheptilmetil)-3H-benzimidazol-5-carboxamida



Etapla 1: 3,4-diamino-N-(cicloheptilmetil)benzamida



A una solución de cicloheptilmetanamina (2,27 ml, 15,77 mmol) y ácido 3,4-diaminobenzoico (2 g, 13,14 mmol) en THF (50 ml) y DMF (20 ml) se agregó TBTU (5,06 g, 15,77 mmol) y TEA (5,5 ml, 39,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas y luego se concentró al vacío. El producto crudo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml). La porción acuosa se volvió a extraer con EtOAc (3 x 50 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 25 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 que se eluyó con 0-100 % de MeCN en agua para obtener el compuesto del título como un sólido marrón pálido.

LC-MS (Método B): Rt 0,96 min; MS m/z 262,1 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (95 % a 215 nm)

^1H RMN (250 MHz, cloroformo-d) δ 7,22 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,13 – 5,92 (m, 1H), 3,81 – 2,90 (m, 6H), 1,85 – 1,33 (m, 11H), 1,32 – 1,14 (m, 2H). Etapas 2: 2-ter-butil-N-(cicloheptilmetil)-3H-benzimidazol-5-carboxamida

Una mezcla de ácido 2,2-dimetilpropanoico (23 mg, 0,23 mmol), HATU (87 mg, 0,23 mmol) y TEA (67 μl , 0,38 mmol) en DMF (1,91 ml) se agitó a temperatura ambiente. Luego de 1 hora, 3,4-diamino-N-(cicloheptilmetil)benzamida (etapa 1) (50 mg, 0,19 mmol) en DMF (1 ml) se agregó y la agitación continuó durante 18 horas. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 10 ml). La porción orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en ácido acético (1,91 ml) y se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (3 x 20 ml). La porción orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice que se eluyó con 0-100 % de EtOAc en heptanos y luego mediante 0-100 % de MeOH en EtOAc para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro.

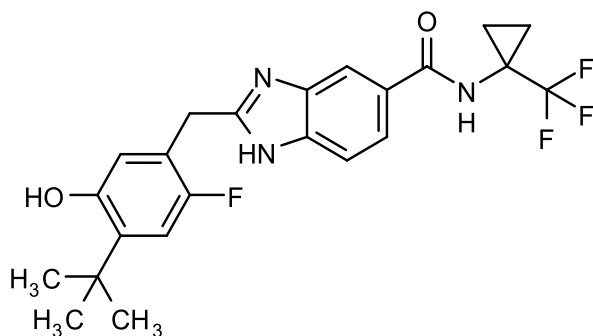
LC-MS (Método A): Rt 2,12 min; MS m/z 328,2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100 % a 215 nm)

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,34 – 12,17 (m, 1H), 8,42 – 8,25 (m, 1H), 8,14 – 7,84 (m, 1H), 7,71 – 7,60 (m, 1H), 7,57 – 7,39 (m, 1H), 3,11 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,81 –

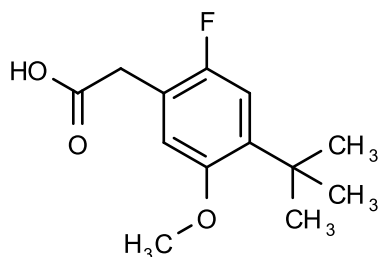
1,68 (m, 3H), 1,69 – 1,60 (m, 2H), 1,59 – 1,51 (m, 2H), 1,50 – 1,43 (m, 2H), 1,43 – 1,35 (m, 11H), 1,23 – 1,12 (m, 2H).

Ejemplo 21

2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)metil]-N-[1-(trifluorometil) ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida



Etapla 1: ácido 2-(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)acético

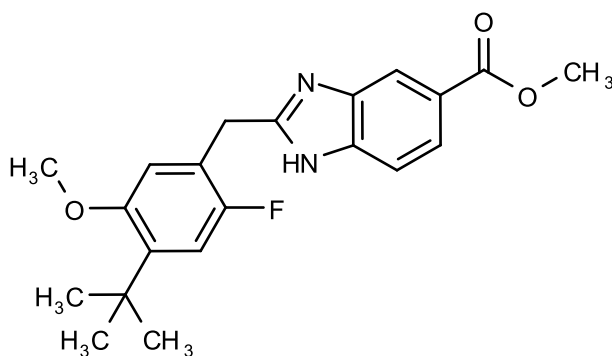


Una solución de ácido 2-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)acético (5,0 g, 27,15 mmol) en DCE (181 ml) se trató con *ter*-butanol (31,16 ml, 325,8 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (17,37 ml, 325,8 mmol). Luego de 1 hora, se agregaron más *ter*-butanol (10,0 ml, 105 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (5,8 ml, 109 mmol), y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con agua (150 ml) y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo crudo se diluyó con MeOH (100 ml) y se trató con 2M HCl en MeOH (100 ml, recientemente preparado a partir de cloruro de tionilo). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 40 min. Luego, la mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (150 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (150 ml). La capa orgánica se separó y la porción acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de sílice, que se eluyó con 0-10 % de EtOAc en heptanos, produjo el metil éster del producto deseado. El

material se disolvió en una mezcla de LiOH acuoso 1M (80 ml) y THF (80 ml) y se agitó durante 1 hora. Luego, los volátiles se retiraron al vacío, y la solución acuosa se acidificó con 1M HCl, lo que produjo la precipitación del producto deseado. Los sólidos se obtuvieron mediante filtración, se lavaron con exceso de agua y se secaron para obtener ácido 2-(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)acético (5,22 g, 21,3 mmol, 78 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,93 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 1,31 (s, 9H).

Etapa 2: Metil 2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato

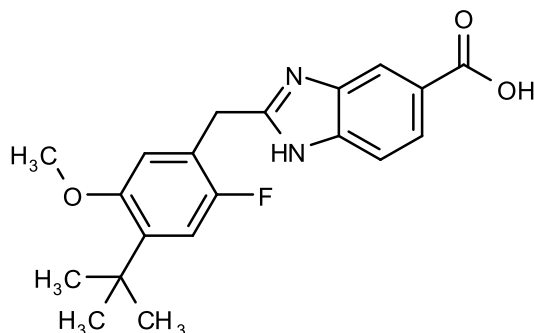


A una solución agitada de ácido 2-(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)acético (etapa 1) (289 mg, 1,2 mmol), metil 3,4-diaminobenzoato (200 mg, 1,2 mmol) y DIPEA (0,24 ml, 1,35 mmol) en DMF (4 ml) se agregó HATU (458 mg, 1,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se diluyó con NaHCO₃ saturado (10 ml) y EtOAc (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 10 ml), se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material crudo se disolvió en ácido acético (4ml) y se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se dividió en NaHCO₃ saturado (10 ml) y EtOAc (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 10 ml), se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en sílice que se eluyó con un gradiente de 0-100 % de EtOAc en heptanos produjo el compuesto del título como un aceite marrón viscoso.

LC-MS (Método B): Rt 1,20 min; MS m/z 371,1 = [M+H]⁺ (87 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,66 – 12,56 (m, 1H), 8,16 – 8,02 (m, 1H), 7,83 – 7,73 (m, 1H), 7,62 – 7,49 (m, 1H), 7,08 – 7,03 (m, 1H), 7,00 – 6,95 (m, 1H), 4,24 – 4,17 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

Etapa 3: ácido 2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico

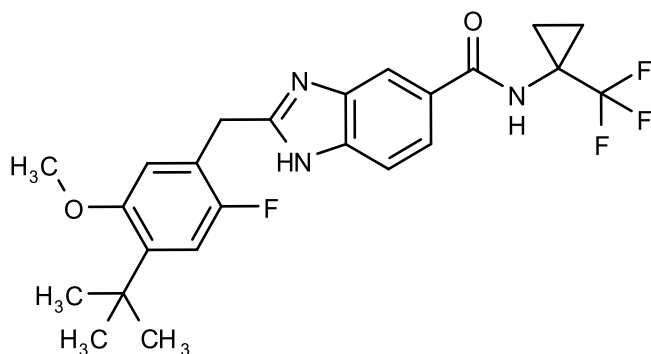


Una solución de metil 2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato (etapa 2) (87 %, 282 mg, 0,66 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (1 ml) se trató con 1M LiOH (1,0 ml, 2,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se agregó más 1M LiOH (1,0 ml, 2,0 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Se agregó LiOH sólido (16 mg, 0,66 mmol) y la agitación continuó durante 1 h. Se agregó más LiOH sólido (32 mg, 1,32 mmol) y se agitó durante 3 h más. La mezcla resultante se diluyó en EtOAc (5 ml) y H₂O (5 ml). El pH se ajustó hasta 4 usando 2M KHSO₄. Las capas se separaron y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío y se azeotroparon con EtOAc/heptano para obtener el compuesto del título como un sólido beige.

LC-MS (Método B): Rt 1,06 min; MS m/z 357,3 = [M+H]⁺ (93 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,75 – 12,25 (m, 2H), 8,17 – 7,96 (m, 1H), 7,81 – 7,70 (m, 1H), 7,61 – 7,44 (m, 1H), 7,05 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

Etapa 4: 2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]-N-[1-(trifluorometil) ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida



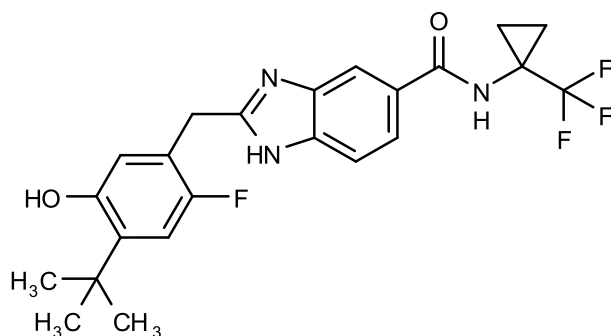
A una solución agitada de HATU (73 mg, 0,19 mmol), ácido 2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico (85 %, 80 mg, 0,19 mmol) y 1-(trifluorometil)ciclopropanamina clorhidrato (34 mg, 0,21 mmol) en DMF (1 ml) se agregó DIPEA (70 µl, 0,4 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 4 h. Se agregaron más 1-(trifluorometil)ciclopropanamina clorhidrato (34 mg, 0,21 mmol) y DIPEA (70 μ l, 0,4 mmol), y la mezcla se dejó reposar durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con NaHCO_3 saturado (4 ml) y EtOAc (4 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 4 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en sílice que se eluyó con un gradiente de 0-100 % de EtOAc en heptanos produjo el compuesto del título como un sólido naranja.

LC-MS (Método D): Rt 0,97 min; MS m/z 464,2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (86 % a 215 nm)

^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,15 – 7,91 (m, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 1H), 7,64 – 7,45 (m, 1H), 7,01 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,40 – 1,36 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,26 – 1,18 (m, 2H).

Etapas: 5: 2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)metil]-N-[1-(trifluorometil) ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida



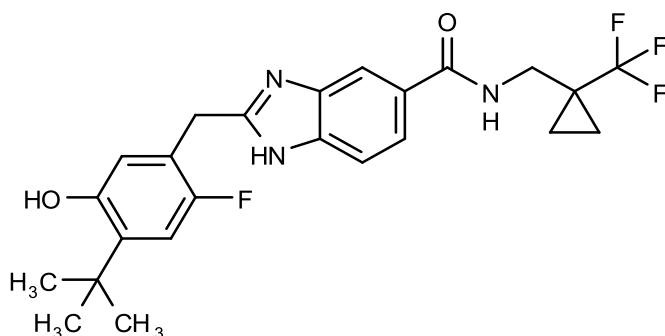
1M BBr_3 en DCM (441 μ l, 0,44 mmol) se agregó por goteo a una solución agitada de 2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (etapa 4) (70 %, 79 mg, 0,12 mmol) en DCM (790 μ l) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se concentró al vacío (a 20 °C). El residuo se trató con NaHCO_3 acuoso saturado (2 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 2 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (pH ácido, método de elución estándar). Las fracciones de producto se combinaron, el pH se ajustó hasta 7-8 usando NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un polvo blancuzco.

LC-MS (Método A): Rt 2,74 min; MS m/z 450,3 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100 % a 215 nm)

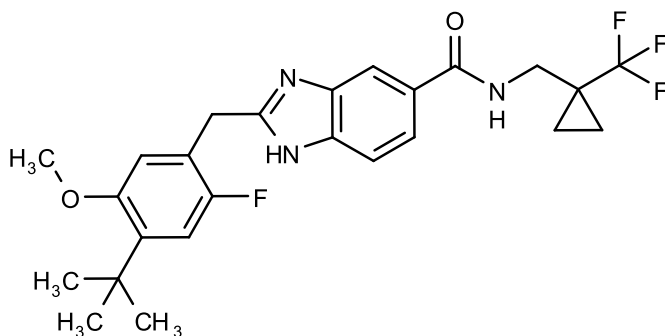
¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,04 (br. s, 1H), 7,74 – 7,69 (m, 1H), 7,60 – 7,48 (m, 1H), 6,94 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 1,40 – 1,37 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,24 – 1,20 (m, 2H).

Ejemplo 21.1

2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)metil]-N-[[1-(trifluorometil) ciclopropil]metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida



Etapa 1: 2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]-N-[[1-(trifluorometil) ciclopropil]metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico (ejemplo 21 etapa 3) y [1-(trifluorometil)ciclopropil]metanamina clorhidrato de manera análoga al ejemplo 21 etapa 4.

LC-MS (Método D): Rt 1,00 min; MS m/z 478,2 = [M+H]⁺ (99 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,70 – 12,29 (m, 1H), 8,58 – 8,43 (m, 1H), 8,10 – 7,78 (m, 1H), 7,70 – 7,60 (m, 1H), 7,50 (br. s, 1H), 7,04 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,61 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,31 (s, 9H), 0,97 – 0,92 (m, 2H), 0,92 – 0,87 (m, 2H).

Etapa 2: 2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)metil]-N-[[1-(trifluorometil) ciclopropil]metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida

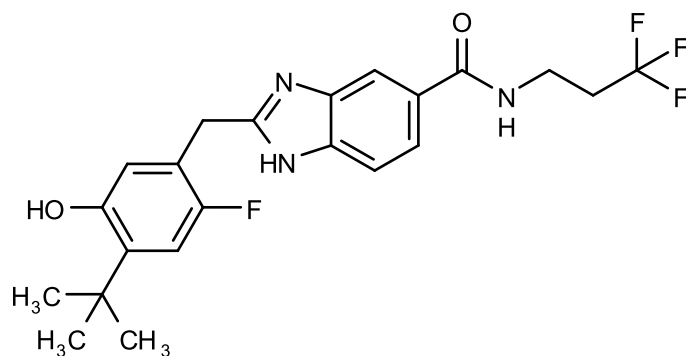
El compuesto del título se preparó a partir de 2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]-N-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (etapa 1) y BBr₃ de manera análoga al ejemplo 21 etapa 5.

LC-MS (Método A): Rt 2,82 min; MS m/z 464,3 = [M+H]⁺ (89 % a 215 nm)

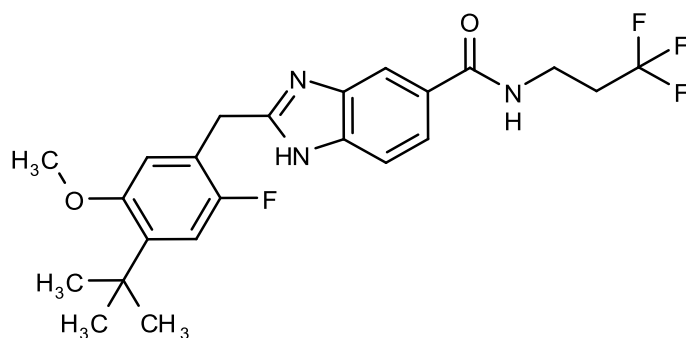
¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,03 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,03 – 0,95 (m, 4H)

Ejemplo 21.2

2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)metil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida



Etapa 1: 2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico (ejemplo 21 etapa 3) y 3,3,3-trifluoropropan-1-amina clorhidrato de manera análoga al ejemplo 21 etapa 4.

LC-MS (Método B): Rt 1,13 min; MS m/z 452,7 = [M+H]⁺ (89 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,61 – 12,37 (m, 1H), 8,65 – 8,53 (m, 1H), 8,12 – 7,86 (m, 1H), 7,71 – 7,42 (m, 2H), 7,04 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,54 – 3,47 (m, 2H), 2,61 – 2,52 (m, 2H), 1,31 (s, 9H).

Etapa 2: 2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)metil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida

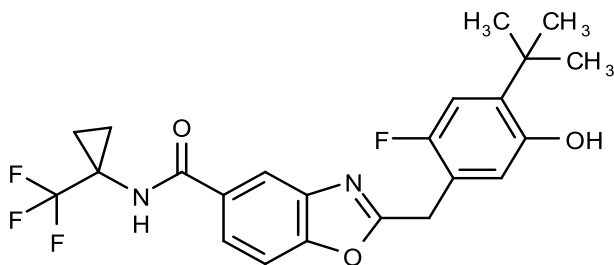
El compuesto del título se preparó a partir de 2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida (etapa 1) y BBr₃ de manera análoga al ejemplo 21 etapa 5.

LC-MS (Método A): Rt 2,61 min; MS m/z 438,5 = [M+H]⁺ (97 % a 215 nm)

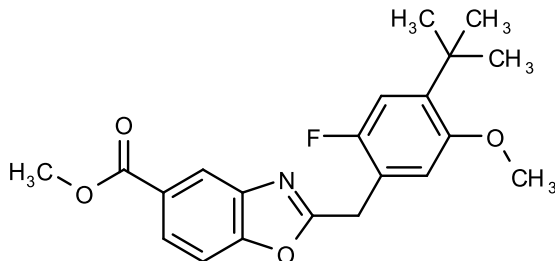
¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,02 (br. s, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (br. s, 1H), 6,94 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,64 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,54 (qt, J = 11,0, 7,1 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H).

Ejemplo 21.3

2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)metil]-N-[1-(trifluorometil) ciclopropil]-1,3-benzoxazol-5-carboxamida



Etapa 1: Metil 2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]-1,3-benzoxazol-5-carboxilato

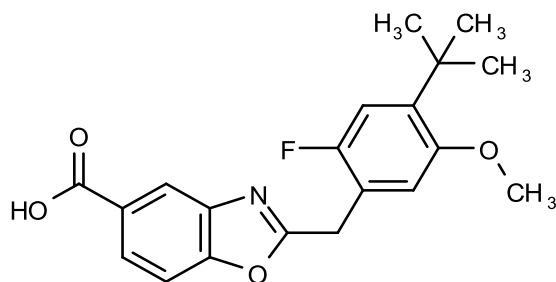


El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)acético (ejemplo 21 etapa 1) y metil 3-amino-4-hidroxi-benzoato de manera análoga al ejemplo 21 etapa 2.

LC-MS (Método D): Rt 1,21 min; MS m/z 372,3 = [M+H]⁺ (98 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,25 – 8,21 (m, 1H), 8,00 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,6, 0,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

Etapa 2: ácido 2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]-1,3-benzoxazol-5-carboxílico

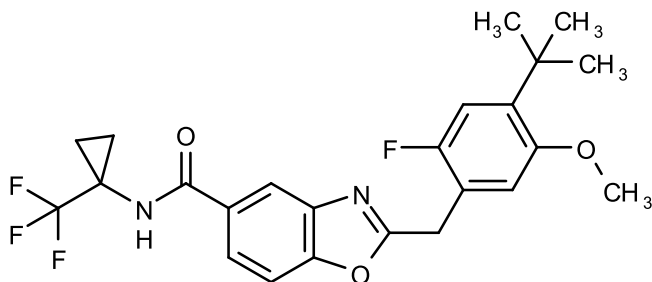


El compuesto del título se preparó a partir de metil 2-[(4-ter-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]-1,3-benzoxazol-5-carboxilato (etapa 1) y 2M hidróxido de litio de manera análoga al ejemplo 21 etapa 3.

LC-MS (Método D): Rt 1,07 min; MS m/z 358,2 = [M+H]⁺ (86 % a 215 nm)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,03 (br. s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

Etapa 3: 2-[(4-ter-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]-N-[1-(trifluorometil) ciclopropil]-1,3-benzoxazol-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-[(4-ter-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]-1,3-benzoxazol-5-carboxílico (etapa 2) y 1-(trifluorometil)ciclopropanamina clorhidrato de manera análoga al ejemplo 21 etapa 4.

LC-MS (Método D): Rt 1,13 min; MS m/z 465,3 = [M+H]⁺ (79 % a 215 nm)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,22 (s, 1H), 8,18 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,34 – 1,30 (m, 11H), 1,20 – 1,16 (m, 2H).

Etapa 4: 2-[(4-ter-butil-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)metil]-N-[1-(trifluorometil) ciclopropil]-1,3-benzoxazol-5-carboxamida

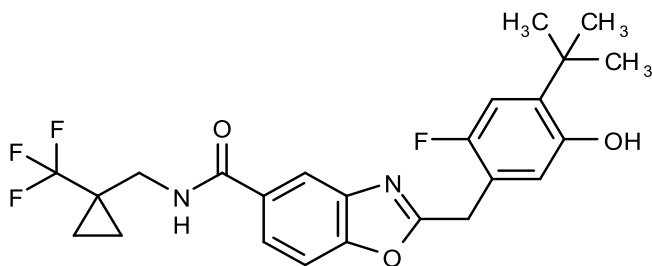
El compuesto del título se preparó a partir de 2-[(4-ter-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1,3-benzoxazol-5-carboxamida (etapa 3) y 1M BBr₃ de manera análoga al ejemplo 21 etapa 5.

LC-MS (Método A): Rt 3,87 min; MS m/z 451,2 = [M+H]⁺ (96 % a 215 nm)

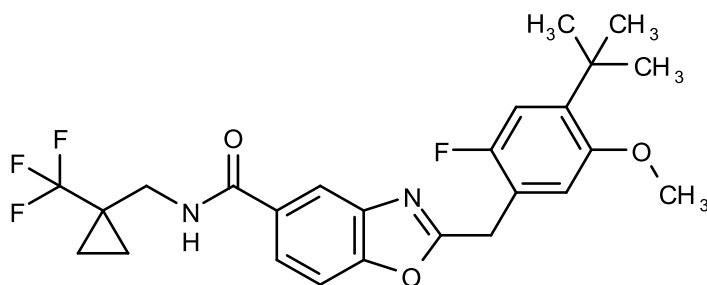
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,39 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,19 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 1,35 – 1,30 (m, 11H), 1,21 – 1,15 (m, 2H).

Ejemplo 21.4

2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)metil]-N-[[1-(trifluorometil) ciclopropil]metil]-1,3-benzoxazol-5-carboxamida



Etap 1: 2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]-N-[[1-(trifluorometil) ciclopropil]metil]-1,3-benzoxazol-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]-1,3-benzoxazol-5-carboxílico (ejemplo 21.3 etapa 2) y [1-(trifluorometil)ciclopropil]metanamina; clorhidrato de manera análoga al ejemplo 21 etapa 4.

LC-MS (Método D): Rt 1,15 min; MS m/z 479,3 = [M+H]⁺ (48 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,61 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,32 (s, 9H), 0,97 – 0,89 (m, 4H).

Etap 2: 2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)metil]-N-[[1-(trifluorometil) ciclopropil]metil]-1,3-benzoxazol-5-carboxamida

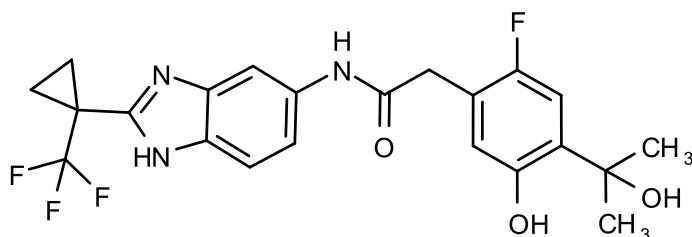
El compuesto del título se preparó a partir de 2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxifenil)metil]-N-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]-1,3-benzoxazol-5-carboxamida (etapa 1) y 1M BBr₃ de manera análoga al ejemplo 21 etapa 5.

LC-MS (Método A): Rt 4,03 min; MS m/z 465,2 = [M+H]⁺ (95 % a 215 nm)

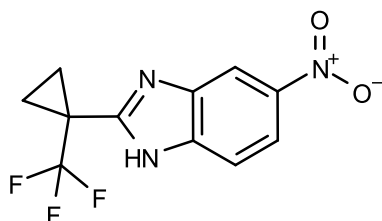
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,38 (s, 1H), 8,67 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,62 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,32 (s, 9H), 0,98 – 0,89 (m, 4H).

Ejemplo 22

2-[2-fluoro-5-hidroxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]-N-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida



Etapla 1: 5-nitro-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol

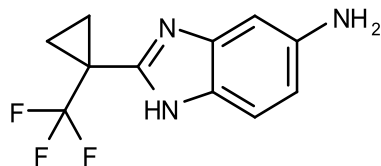


A una solución agitada de ácido 1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxílico (403 mg, 2,61 mmol), 4-nitrobenzen-1,2-diamina (400 mg, 2,61 mmol) y DIPEA (0,52 ml, 2,98 mmol) en DMF (8 ml) se agregó HATU (993 mg, 2,61 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se dividió en NaHCO_3 saturado (15 ml) y EtOAc (15 ml). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 10 ml), se secó en Na_2SO_4 y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se disolvió en ácido acético (8 ml) y se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se dividió en NaHCO_3 saturado (25 ml) y EtOAc (25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 15 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en sílice que se eluyó con un gradiente de 0-100 % de EtOAc en heptanos produjo el compuesto del título como sólido amarillo pálido.

LC-MS (Método B): Rt 1,06 min; MS m/z 272,0 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (99 % a 215 nm)

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,27 (br. s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 1,60 (s, 4H).

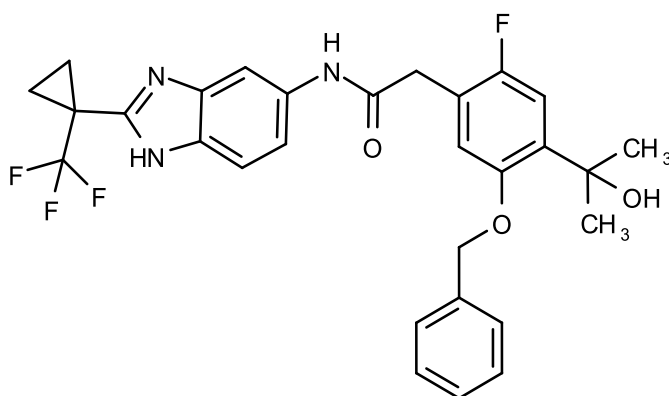
Etapla 2: 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-amina



A una solución de 5-nitro-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol (etapa 1) (99 %, 582 mg, 2,12 mmol) en EtOH (5,8 ml) se agregó Pd/C (10 %, 226 mg, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se filtró a través de Celite® y se lavó con EtOH (10 ml). El filtrado se concentró al vacío y se azeotropó con DCM para producir el compuesto del título como un sólido beige.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,12 – 11,84 (m, 1H), 7,26 – 7,06 (m, 1H), 6,73 – 6,45 (m, 2H), 4,99 – 4,62 (m, 2H), 1,44 – 1,37 (m, 4H).

Etapa 3: 2-[5-benciloxi-2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]-N-[2-[1-(trifluoro metil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida



A una solución agitada de ácido 2-[5-benciloxi-2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]acético (intermediario A) (80 %, 72 mg, 0,18 mmol), 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-amina (etapa 2) (90 %, 65 mg, 0,24 mmol) y DIPEA (0,05 ml, 0,27 mmol) en DMF (2 ml) se agregó HATU (92 mg, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el material crudo se lavó con agua, salmuera y se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa (pH ácido, método de elución temprana) produjo el compuesto del título como un sólido blancuzco.

LC-MS (Método D): Rt 0,88 min; MS m/z 542,2 = [M+H]⁺ (91 % a 215 nm)

Etapa 4: 2-[2-fluoro-5-hidroxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]-N-[2-[1-(trifluoro metil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida

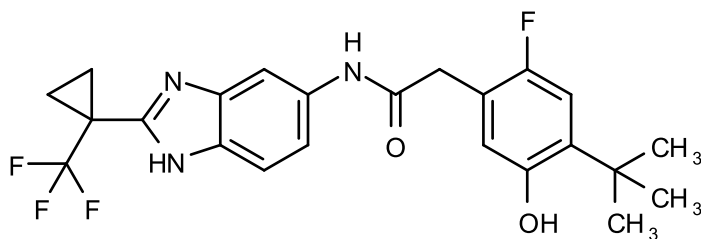
A una solución de 2-[5-benciloxi-2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]-N-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (etapa 3) (90 %, 44 mg, 0,07 mmol) en EtOH (5 ml) se agregó Pd/C (10 %, 7,78 mg, 0,01 mmol). La reacción se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 16 h. La mezcla resultante se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del residuo crudo mediante HPLC preparativa (pH ácido, método de elución estándar) produjo el compuesto del título como un sólido blancuzco.

LC-MS (Método A): Rt 2,16 min; MS m/z 452,2 = [M+H]⁺ (95 % a 215 nm)

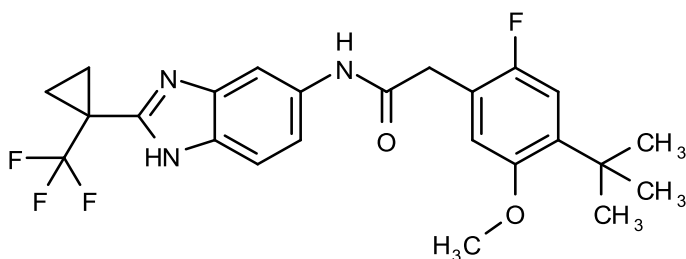
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, VT a 354,7K) δ 12,23 (br. s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,44 (br. s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,49 – 7,39 (m, 1H), 7,29 (br. s, 1H), 7,05 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,55 (br. s, 1H), 3,61 (s, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,52 – 1,47 (m, 4H).

Ejemplo 23

2-(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-N-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida



Etapas 1: 2-(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-N-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida



A una solución agitada de ácido 2-(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)acético (ejemplo 21 etapa 1) (90 mg, 0,37 mmol), 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-amina (ejemplo 22 etapa 2) (90 %, 100 mg, 0,37 mmol) y DIPEA (73 µl, 0,42 mmol) en DMF (2 ml) se agregó HATU (142 mg, 0,37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla resultante se diluyó con NaHCO₃ saturado (10 ml) y EtOAc (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 10 ml), se secó en Na₂SO₄ y luego se concentró al vacío. La purificación mediante

cromatografía en sílice que se eluyó con un gradiente de 0-100 % de EtOAc en heptanos produjo el compuesto del título como un sólido beige.

LC-MS (Método B): Rt 1,25 min; MS m/z 464,2 = [M+H]⁺ (97 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,45 (br. s, 1H), 10,17 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,54 – 7,39 (m, 1H), 7,35 – 7,16 (m, 1H), 7,01 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 1,48 (s, 4H), 1,32 (s, 9H).

Etapas 2: 2-(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-N-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida

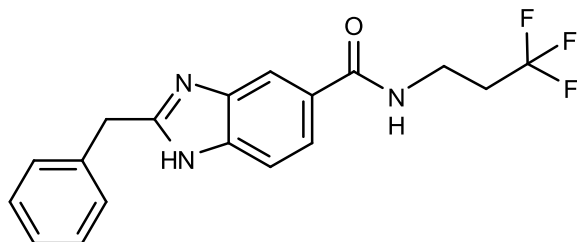
Se agregó 1M BBr₃ (467 µl, 0,47 mmol) por goteo a una solución agitada enfriada (0 °C) de 2-(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-N-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (etapa 1) (86 %, 168 mg, 0,31 mmol) en DCM (1,5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, y luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se agregó más BBr₃ (467 µl, 0,47 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 días. La mezcla resultante se concentró al vacío y el material crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 que se eluyó con un gradiente de 10-100 % de MeCN (+0,1 % de ácido fórmico) en H₂O (+0,1 % de ácido fórmico). Las fracciones de producto se combinaron, el pH se ajustó hasta 7 usando NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con EtOAc (x2). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blancuzco.

LC-MS (Método A): Rt 3,02 min; MS m/z 450,3 = [M+H]⁺ (97 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,53 – 12,40 (m, 1H), 10,23 – 10,09 (m, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,10 – 7,86 (m, 1H), 7,52 – 7,18 (m, 2H), 6,89 – 6,73 (m, 2H), 3,61 – 3,56 (m, 2H), 1,48 (s, 4H), 1,32 (s, 9H).

Ejemplo 24

2-bencil-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida



A una solución de ácido 2-bencil-1H-bencimidazol-5-carboxílico (50 mg, 0,2 mmol) disponible en el comercio en DMF (2 ml) se agregó HATU (83 mg, 0,22 mmol) y luego DIPEA (69 µl, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 10 min, se trató con (3,3,3-trifluoropropan-1-amina (25 mg, 0,22

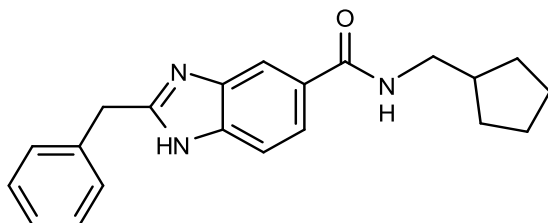
mmol) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se dividió en EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml) y se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa (pH básico, método de elución temprana) produjo el compuesto del título como un sólido blanco.

LC-MS (Método A): Rt 1,70 min; MS m/z 348,1 = [M+H]⁺ (99 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,47 (br. s, 1H), 8,58 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 4H), 7,26 – 7,21 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,50 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,61 – 2,52 (m, 2H).

Ejemplo 24.1

2-bencil-N-(ciclopentilmetil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida



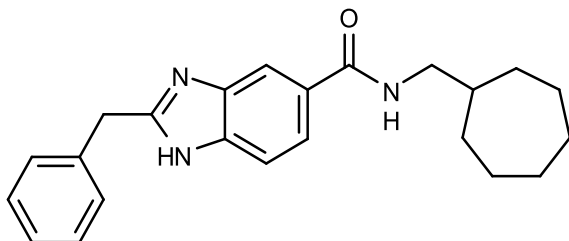
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-bencil-1H-benzimidazol-5-carboxílico disponible en el comercio y ciclopentilmetanamina de manera análoga al ejemplo 24

LC-MS (Método A): Rt 2,02 min; MS m/z 334,2 = [M+H]⁺ (99 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,48 (br. s, 1H), 8,37 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 4H), 7,26 – 7,21 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,22 – 3,17 (m, 2H), 2,20 – 2,12 (m, 1H), 1,71 – 1,64 (m, 2H), 1,63 – 1,44 (m, 4H), 1,30 – 1,22 (m, 2H).

Ejemplo 24.2

2-bencil-N-(cicloheptilmetil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida



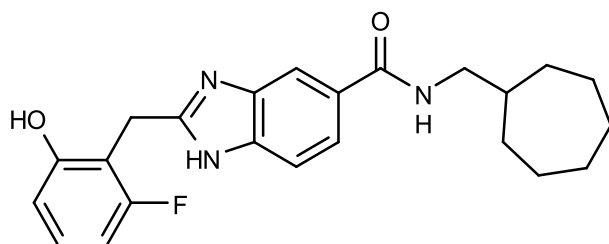
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-bencil-1H-benzimidazol-5-carboxílico disponible en el comercio y cicloheptilmetanamina de manera análoga al ejemplo 24

LC-MS (Método A): Rt 2,43 min; MS m/z 362,2 = [M+H]⁺ (96 % a 215 nm)

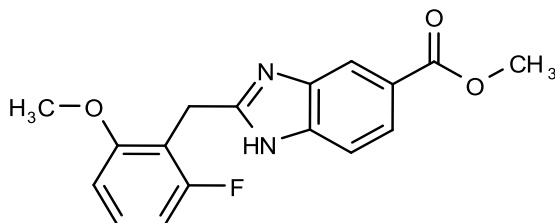
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,47 (br. s, 1H), 8,36 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,00 (br. s, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 4H), 7,26 – 7,21 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,10 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,80 – 1,68 (m, 3H), 1,67 – 1,58 (m, 2H), 1,58 – 1,33 (m, 6H), 1,22 – 1,12 (m, 2H).

Ejemplo 25

N-(cicloheptilmetil)-2-[(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida



Etapas 1: Metil 2-[(2-fluoro-6-metoxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato

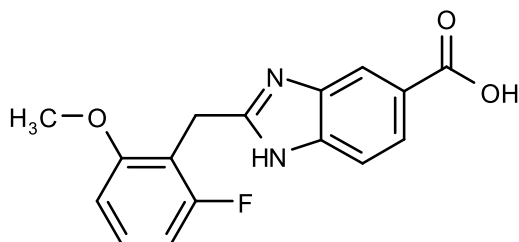


A una solución agitada de ácido 2-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)acético (250 mg, 1,36 mmol), metil 3,4-diaminobenzoato (226 mg, 1,36 mmol) y DIPEA (0,31 ml, 1,76 mmol) en DMF (6 ml) se agregó HATU (517 mg, 1,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se dividió en EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material crudo se disolvió en ácido acético (25 ml) y se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se dividió en EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación del material crudo mediante cromatografía en sílice que se eluyó con 5-75 % de EtOAc en heptanos produjo el compuesto del título como un sólido blancuzco.

LC-MS (Método B): Rt 0,92 min; MS m/z 315,4 = [M+H]⁺ (94 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (br. s, 1H), 8,06 (br. s, 1H), 7,76 (br. s, 1H), 7,52 (br. s, 1H), 7,37 – 7,30 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

Etapas 2: ácido 2-[(2-fluoro-6-metoxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico

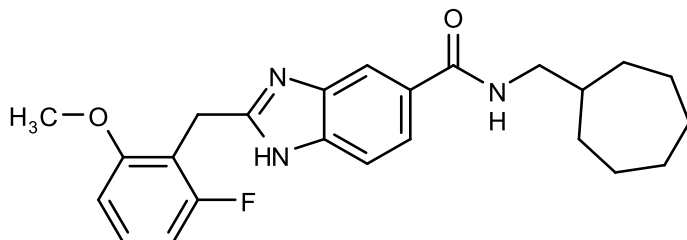


Se agregó solución acuosa de LiOH 2 M (3,2 ml, 6,4 mmol) a una solución de metil 2-[(2-fluoro-6-metoxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato (etapa 1) (312 mg, 0,99 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla resultante se concentró parcialmente al vacío para retirar el solvente volátil y la capa acuosa restante se acidificó hasta pH 4 con HCl acuoso 2M. La porción acuosa se extrajo con 3:1 cloroformo:IPA (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un polvo naranja pálido.

LC-MS (Método B): Rt 0,85 min; MS m/z 301,0 = [M+H]⁺ (94 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,19 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,54 – 7,38 (m, 1H), 6,97 – 6,89 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,77 (s, 3H).

Etapa 3: N-(cicloheptilmetil)-2-[(2-fluoro-6-metoxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida



A una solución agitada de ácido 2-[(2-fluoro-6-metoxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico (etapa 2) (88 %, 144 mg, 0,42 mmol), DIPEA (0,15 ml, 0,85 mmol) y HATU (177 mg, 0,46 mmol) en DMF (1 ml) se agregó cicloheptilmetanamina (59 mg, 0,46 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se concentró al vacío, y el residuo se dividió en EtOAc (15 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa (pH básico, método de elución estándar) produjo el compuesto del título como un polvo blanco.

LC-MS (Método A): Rt 2,50 min; MS m/z 410,3 = [M+H]⁺ (85 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,35 – 12,20 (m, 1H), 8,40 – 8,26 (m, 1H), 8,05 – 7,85 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 24,2, 7,9 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 32,0, 8,4 Hz, 1H), 7,36 –

7,28 (m, 1H), 6,93 – 6,79 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,13 – 3,06 (m, 2H), 1,80 – 1,67 (m, 3H), 1,66 – 1,43 (m, 6H), 1,41 – 1,31 (m, 2H), 1,22 – 1,09 (m, 2H).

Etapas 4: N-(cicloheptilmetil)-2-[(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida

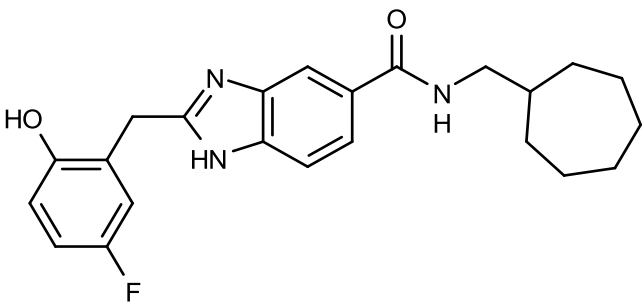
A una solución enfriada (0 °C) de N-(cicloheptilmetil)-2-[(2-fluoro-6-metoxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (etapa 3) (85 %, 124 mg, 0,26 mmol) en DCM (0,5 ml) se agregó 1M BBr₃ en DCM (0,77 ml, 0,77 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con MeOH (~5 ml) y se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa (pH básico, método de elución temprana) produjo el compuesto del título como un polvo blanco.

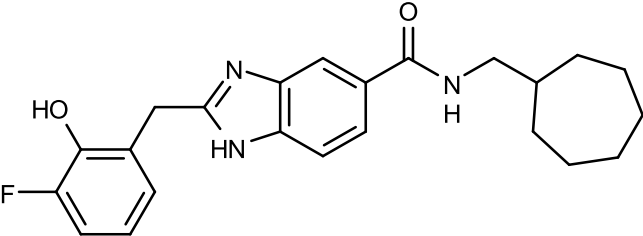
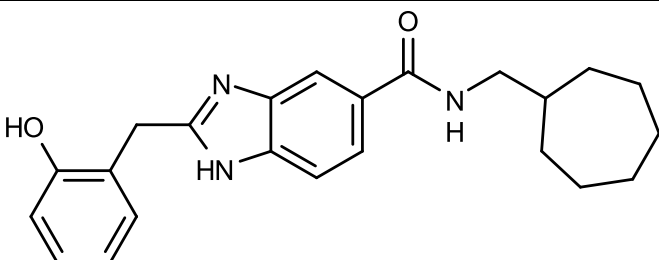
LC-MS (Método A): Rt 2,32 min; MS m/z 396,2 = [M+H]⁺ (100 % a 215 nm)

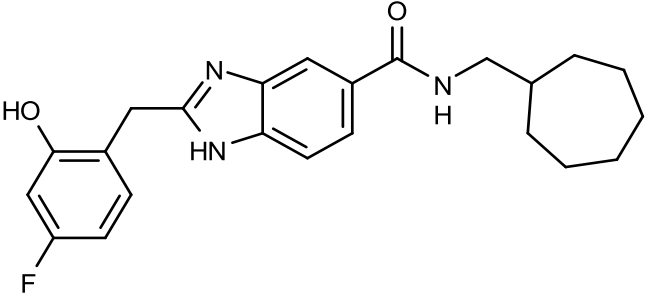
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,36 – 8,30 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,17 – 7,10 (m, 1H), 6,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,10 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,80 – 1,68 (m, 3H), 1,68 – 1,59 (m, 2H), 1,58 – 1,42 (m, 4H), 1,42 – 1,32 (m, 2H), 1,21 – 1,11 (m, 2H).

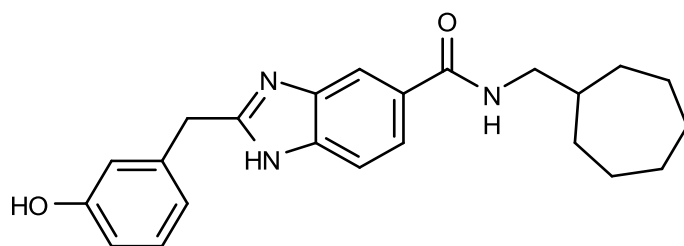
Los compuestos de los siguientes ejemplos enumerados (tabla 1) se prepararon de manera análoga al ejemplo 25 etapas 1-4 al reemplazar ácido 2-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)acético (etapa 1) con ácido fenil acético.

Tabla 1

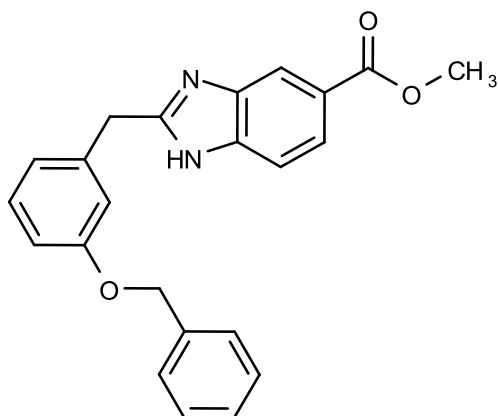
Ej.	Estructura y nombre	Tiempo de retención, [M+H] ⁺ , ¹ H RMN
25.1	 N-(cicloheptilmetil)-2-[(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida	LC-MS (Método A): Rt 2,33 min; MS m/z 396,3 = [M+H]⁺ (100 % a 215 nm) ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 – 6,88 (m, 2H), 6,84 – 6,77 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,10 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,80 – 1,67 (m, 3H), 1,67 – 1,58 (m, 2H), 1,59 – 1,42 (m, 4H), 1,42 –

		1,32 (m, 2H), 1,22-1,12 (m, 2H).
25.2	 N-(cicloheptilmetil)-2-[(3-fluoro-2-hidroxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida	LC-MS (Método A): Rt 2,29 min; MS m/z 396,2 = [M+H]⁺ (97 % a 215 nm) ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,36 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,10 – 7,04 (m, 1H), 6,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79 – 6,73 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,10 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,80 – 1,68 (m, 3H), 1,67 – 1,59 (m, 2H), 1,58 – 1,42 (m, 4H), 1,42 – 1,33 (m, 2H), 1,22 – 1,12 (m, 2H).
25.3	 N-(cicloheptilmetil)-2-[(2-hidroxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida	LC-MS (Método A): Rt 2,19 min; MS m/z 378,3 = [M+H]⁺ (95 % a 215 nm) ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 6,83 (dd, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 6,74 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,10 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,79-1,67 (m, 3H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,59 – 1,33 (m, 6H), 1,21-1,12 (m, 2H).

25.4	 N-(cicloheptilmetil)-2-[(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida	LC-MS (Método A): Rt 2,31 min; MS m/z 396,2 = [M+H]⁺ (98 % a 215 nm) ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,2, 7,2 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 10,8, 2,6 Hz, 1H), 6,58 (td, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,10 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,80-1,68 (m, 3H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,58 – 1,32 (m, 6H), 1,21-1,12 (m, 2H).
------	--	--

Ejemplo 25.5**N-(cicloheptilmetil)-2-[(3-hidroxifenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida**

Etapas 1: metil 2-[(3-benciloxifenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato

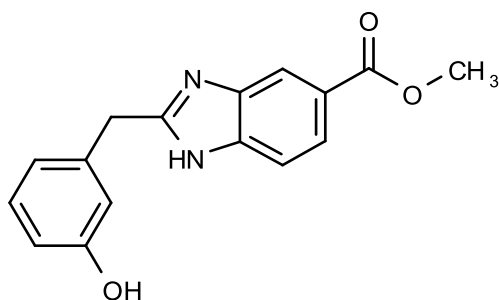


Una solución de ácido 2-(3-benciloxifenil)acético (2,01 g, 8,3 mmol), HATU (3,16 g, 8,3 mmol) y DIPEA (3,19 ml, 18,27 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, y luego se agregó metil 3,4-diaminobenzoato (1,38 g, 8,3 mmol). Luego de agitación a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se dividió en NaHCO_3 saturado (100 ml) y EtOAc (125 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 75 ml) y salmuera (2 x 75 ml), se secó en Na_2SO_4 luego se concentró al vacío. El material resultante se trituroó con MeOH (40 ml) y el sólido blancuzco se filtró y se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 3 h. Luego, el sólido se suspendió en AcOH (25 ml) y se agitó a 70 °C durante 6 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se diluyó con NaHCO_3 saturado (100 ml) y EtOAc (125 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 75 ml), salmuera (2 x 75 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un polvo blancuzco.

LC-MS (Método B): Rt 1,05 min; MS m/z 373,0 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (98 % a 215 nm)

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 – 7,99 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 7,39 – 7,33 (m, 2H), 7,33 – 7,27 (m, 1H), 7,24 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,06 – 6,98 (m, 1H), 6,97 – 6,83 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

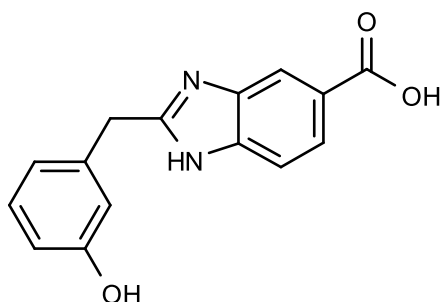
Etapas 2: Metil 2-[(3-hidroxifenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato



A una suspensión de metil 2-[(3-benciloxifenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato (etapa 1) (95 %, 700 mg, 1,79 mmol) en EtOH (20 ml) se agregó Pd/C (10 %, 150 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla resultante se filtró a través de Celite® y se lavó con EtOH (45 ml). El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido naranja/marrón pálido.

LC-MS (Método B): Rt 0,83 min; MS m/z 283,1 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (98 % a 215 nm)

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,72 – 6,69 (m, 1H), 6,62 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

Etapla 3: ácido 2-[(3-hidroxifenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico

Se agregó solución acuosa de LiOH 2 M (2,53 ml, 5,06 mmol) a una solución de metil 2-[(3-hidroxifenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato (etapa 2) (95 %, 501 mg, 1,69 mmol) en THF (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla resultante se concentró parcialmente (para retirar el THF) y la capa acuosa restante se acidificó hasta pH 4 y se extrajo con 3:1 cloroformo:IPA (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un polvo naranja pálido.

LC-MS (Método B): Rt 0,73 min; MS m/z 269,1 = [M+H]⁺ (95 % a 215 nm)

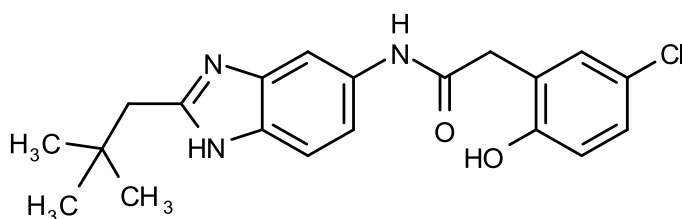
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,48 – 11,55 (m, 2H), 9,37 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,73 – 6,70 (m, 1H), 6,64 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H).

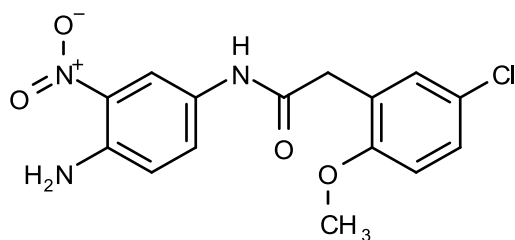
Etapla 4: N-(cicloheptilmetil)-2-[(3-hidroxifenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-[(3-hidroxifenil)metil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico (etapa 3) y cicloheptilmetanamina de manera análoga al ejemplo 25 etapa 3.

LC-MS (Método A): Rt 2,18 min; MS m/z 378,3 = [M+H]⁺ (100 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,53 – 8,42 (m, 1H), 8,04 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,78 – 6,74 (m, 1H), 6,70 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,26 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,94 – 1,79 (m, 3H), 1,79 – 1,69 (m, 2H), 1,69 – 1,61 (m, 2H), 1,61 – 1,44 (m, 4H), 1,35 – 1,25 (m, 2H).

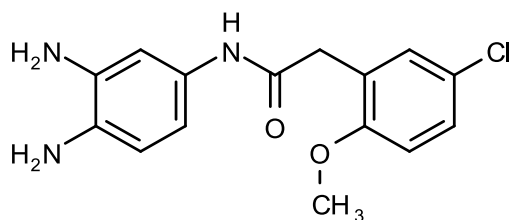
Ejemplo 26**2-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-N-[2-(2,2-dimetilpropil)-1H-bencimidazol-5-il]acetamida**

Etapla 1: N-(4-amino-3-nitro-fenil)-2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)acetamida

A una solución de ácido 2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)acético (2,88 g, 14,37 mmol) en DMF (65 ml) se agregó DIPEA (2,74 ml, 15,67 mmol) y HATU (5,96 g, 15,67 mmol) y luego 2-nitrobencen-1,4-diamina (2 g, 13,06 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua (30 ml). Se formó un precipitado que se filtró de la mezcla bifásica y las capas se separaron. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación del material crudo mediante cromatografía en sílice que se eluyó con 10-70 % de EtOAc en heptanos produjo el compuesto del título como un polvo amarillo.

LC-MS (Método B): Rt 1,10 min; MS m/z 336,0/338,0 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100 % a 215 nm)

^1H RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,46 (br. s, 1H), 7,29 – 7,26 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,65 (s, 2H).

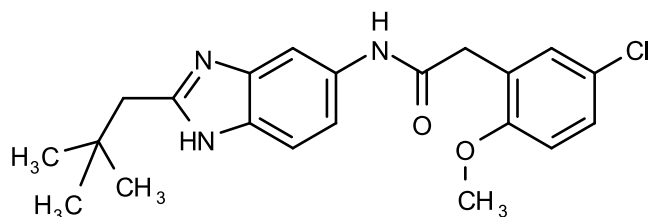
Etapla 2: 2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-N-(3,4-diaminofenil)acetamida

A una solución enfriada (0 °C) de N-(4-amino-3-nitro-fenil)-2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)acetamida (etapa 1) (100 %, 200 mg, 0,6 mmol) en MeOH (4,5 ml)/ácido acético (1,5 ml) se agregó zinc (195 mg, 2,98 mmol), y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, con agitación durante 45 min. La mezcla resultante se filtró a través de Celite®, y se enjuagó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío y el residuo crudo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 . La porción orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido rojo/marrón.

LC-MS (Método B): Rt 0,91 min; MS m/z 306,0/308,0 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (98 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,33 (br. s, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,52 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,62 (s, 2H).

Etapla 3: 2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-N-[2-(2,2-dimetilpropil)-1H-bencimidazol-5-il]acetamida



A una solución de ácido 3,3-dimetilbutanoico (66 μ l, 0,52 mmol) en DMF (2,5 ml) se agregó TEA (0,09 ml, 0,52 mmol) y HATU (198 mg, 0,52 mmol) y luego 2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-N-(3,4-diaminofenil)acetamida (etapa 2) (98 %, 140 mg, 0,43 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl acuoso 1M. La porción orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo crudo se disolvió en ácido acético (2,5 ml) y se calentó a 60 °C durante 2 h y luego se calentó a 80 °C durante 4 h. Luego de reposar a temperatura ambiente durante 3 días, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó secuencialmente con solución saturada de NaHCO_3 y salmuera. La porción orgánica se separó, se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo crudo se absorbió en sílice y se purificó mediante cromatografía que se eluyó con 50-100 % de EtOAc en heptanos y luego mediante HPLC preparativa (pH ácido, método de elución estándar) para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro.

LC-MS (Método B): Rt 1,04 min; MS *m/z* 386,1/388,1 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (98 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,84 – 7,80 (m, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 7,24 – 7,22 (m, 1H), 7,20 – 7,16 (m, 1H), 6,98 – 6,92 (m, 1H), 6,83 – 6,78 (m, 1H), 3,84 – 3,80 (m, 3H), 3,63-3,60 (m, 2H), 2,67 – 2,63 (m, 2H), 0,96 – 0,93 (m, 9H).

Etapla 4: 2-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-N-[2-(2,2-dimetilpropil)-1H-bencimidazol-5-il]acetamida

A una solución enfriada (0 °C) de 2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-N-[2-(2,2-dimetilpropil)-1H-bencimidazol-5-il]acetamida (etapa 3) (98 %, 14 mg, 0,04 mmol) en DCM (1 ml) se agregó 1M BBr_3 en DCM (54 μ l, 0,05 mmol), y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada de NaHCO_3 (5 gotas) y la mezcla resultante se concentró mediante

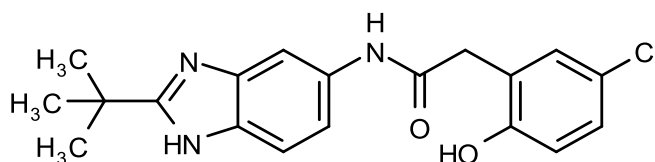
la remoción de DCM en un flujo de nitrógeno. El residuo se disolvió en EtOAc (3 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (1 ml). La capa orgánica se separó y se secó en Na_2SO_4 . La solución se filtró y se concentró en un flujo de nitrógeno y se secó en un horno de vacío para obtener el compuesto del título como un vidrio incoloro.

LC-MS (Método A): Rt 1,95 min; MS m/z 372,2/374,3 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100 % a 215 nm)

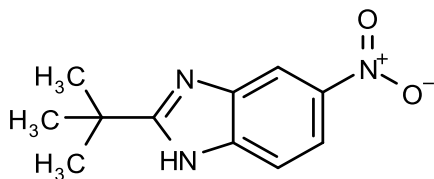
^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 7,92 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,24 – 7,20 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,73 (s, 2H), 1,03 (s, 9H).

Ejemplo 27

N-(2-*ter*-butil-1H-benzimidazol-5-il)-2-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)acetamida



Etapla 1: 2-*ter*-butil-5-nitro-1H-benzimidazol



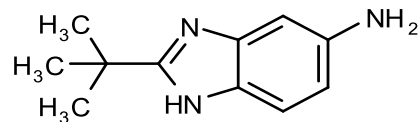
A una solución de 4-nitrobenzen-1,2-diamina (200 mg, 1,31 mmol), ácido 2,2-dimetilpropanoico (160 mg, 1,57 mmol) y DIPEA (274 μl , 1,57 mmol) en DMF (7 ml) se agregó HATU (546 mg, 1,44 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h.

Se agregaron 1 equivalencia de ácido 2,2-dimetilpropanoico, DIPEA y HATU adicionales, y la agitación continuó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). Los extractos orgánicos se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo crudo se disolvió en ácido acético (7 ml) y se calentó a 60 °C durante 2 h y luego a 70 °C durante 2 h más. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 3 días. El ácido acético se retiró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc y luego se lavó con solución saturada de NaHCO_3 . La porción orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación del material crudo mediante cromatografía en sílice que se eluyó con 30-100 % de EtOAc en heptanos produjo el compuesto del título.

LC-MS (Método B): Rt 0,87 min; MS m/z 220,0 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,80 (br. s, 1H), 8,38 (br. s, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H).

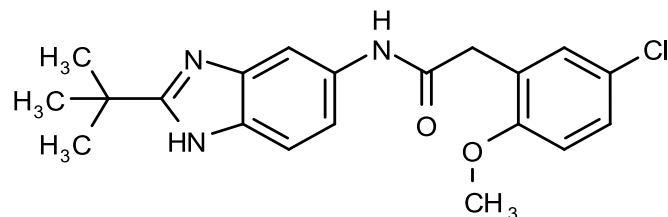
Etapla 2: 2-*ter*-butil-1H-bencimidazol-5-amina



A una solución de 2-*ter*-butil-5-nitro-1H-bencimidazol (etapa 1) (70 mg, 0,32 mmol) en EtOH (4 ml) en una atmósfera de N₂ se agregó Pd/C (10 %, 15 mg, 0,14 mmol). La atmósfera de nitrógeno se intercambió por una atmósfera de hidrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se filtró a través de Celite® y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un vidrio rosa pálido.

¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,28 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,69 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H).

Etapla 3: N-(2-*ter*-butil-1H-bencimidazol-5-il)-2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)acetamida



A una solución de ácido 2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)acético (70 mg, 0,35 mmol) en DMF (1 ml) se agregó DIPEA (0,06 ml, 0,35 mmol) y HATU (133,08 mg, 0,35 mmol), y luego una solución de 2-*ter*-butil-1H-bencimidazol-5-amina (etapa 2) (80 %, 69 mg, 0,29 mmol) en DMF (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml). Los orgánicos se separaron, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La purificación del material crudo mediante cromatografía en sílice que se eluyó con 50-100 % de EtOAc en heptanos produjo el compuesto del título como un polvo incoloro.

LC-MS (Método B): Rt 1,04 min; MS *m/z* 372,0/374,1 = [M+H]⁺ (88 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,94 (br. s, 1H), 10,06 – 9,92 (m, 1H), 7,98 – 7,73 (m, 1H), 7,47 – 7,38 (m, 1H), 7,31 – 7,28 (m, 2H), 7,19 – 7,10 (m, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,67 – 3,61 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

Etapla 4: N-(2-*ter*-butil-1H-bencimidazol-5-il)-2-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)acetamida

A una solución enfriada (0 °C) de N-(2-*ter*-butil-1H-bencimidazol-5-il)-2-(5-cloro-2-metoxi-fenil)acetamida (etapa 3) (88 %, 103 mg, 0,25 mmol) en DCM (1 ml) se

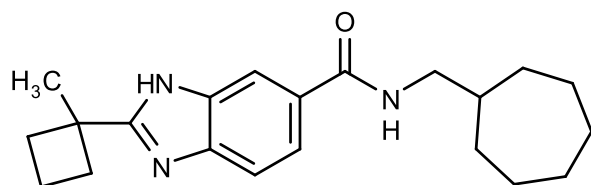
agregó 1M BBr_3 en DCM (0,39 ml, 0,39 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó por la adición por goteo de solución saturada de NaHCO_3 (5 ml). La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 . La porción orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para proporcionar un polvo rosa pálido. El polvo se trituró con MeCN/agua (1:1,1 ml) y se filtró. La torta de filtro se lavó con éter y se secó en un horno de vacío para obtener el compuesto del título como un polvo incoloro.

LC-MS (Método A): Rt 1,76 min; MS m/z 358,2/360,2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (99 % a 215 nm)

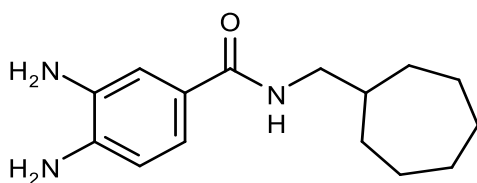
^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 7,93 (br. s, 1H), 7,44 (br. s, 1H), 7,33 – 7,12 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,71-3,65 m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Ejemplo 28

N-(cicloheptilmetil)-2-(1-metilciclobutil)-3H-benzimidazol-5-carboxamida



Etapas: 3,4-diamino-N-(cicloheptilmetil)benzamida



Una solución de cicloheptilmetanamina (209 mg, 1,64 mmol), ácido 3,4-diaminobenzoico (250 mg, 1,64 mmol), DCC (373 mg, 1,81 mmol) y DMAP (221 mg, 1,81 mmol) en DCM (30ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el material crudo se purificó mediante cromatografía en sílice que se eluyó con 10-100 % de EtOAc en heptanos. El sólido amarillo resultante se dividió en EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml), salmuera (30 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

LC-MS (Método B): Rt 0,95 min; MS m/z 262,1 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (96 % a 215 nm)

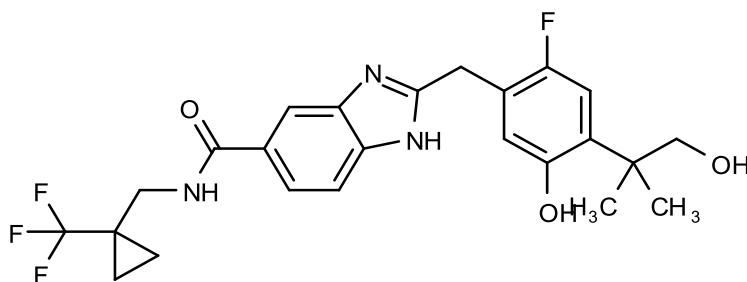
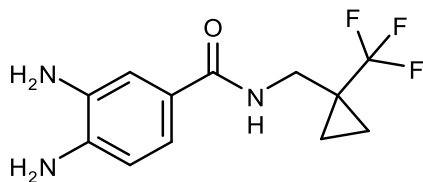
^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,93 (br. s, 4H), 3,01 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,72 – 1,60 (m, 5H), 1,57 – 1,44 (m, 4H), 1,41 – 1,30 (m, 2H), 1,16 – 1,06 (m, 2H).

Etapla 2: N-(cicloheptilmetil)-2-(1-metilciclobutil)-3H-bencimidazol-5-carboxamida

Una mezcla de ácido 1-metilciclobutancarboxílico (26 mg, 0,23 mmol), HATU (87 mg, 0,23 mmol) y TEA (67 µl, 0,38 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y, luego se trató con 3,4-diamino-N-(cicloheptilmetil)benzamida (etapa 1) (50 mg, 0,19 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en ácido acético (2 ml) y se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (3 x 20 ml). La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación del material crudo mediante cromatografía en sílice que se eluyó con 0-100 % de EtOAc en heptanos y luego mediante 0-100 % de MeOH en EtOAc produjo el compuesto del título como un sólido incoloro.

LC-MS (Método A): Rt 2,17 min; MS m/z 340,3 = [M+H]⁺ (99 % a 215 nm)

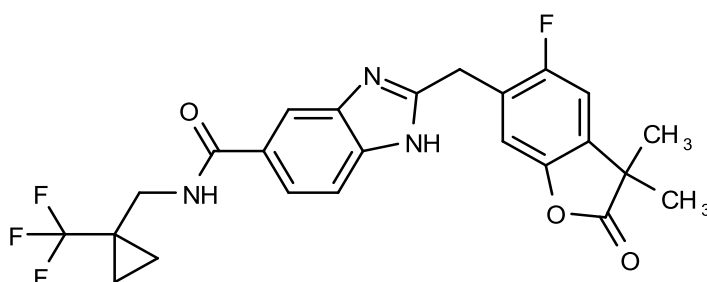
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,41 – 12,22 (m, 1H), 8,48 – 8,25 (m, 1H), 8,20 – 7,88 (m, 1H), 7,72 – 7,61 (m, 1H), 7,60 – 7,40 (m, 1H), 3,12 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,67 – 2,59 (m, 2H), 2,14 – 2,00 (m, 3H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,83 – 1,69 (m, 3H), 1,69 – 1,62 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,58 – 1,52 (m, 2H), 1,52 – 1,45 (m, 2H), 1,45 – 1,34 (m, 2H), 1,23 – 1,12 (m, 2H).

Ejemplo 29**2-[[2-fluoro-5-hidroxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)fenil]metil]-N-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida****Etapla 1:** 3,4-diamino-N-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]benzamida

Una solución de ácido 3,4-diaminobenzoico (150 mg, 0,99 mmol), [1-(trifluorometil)ciclopropil]metanamina clorhidrato (173 mg, 0,99 mmol), EDCI (208 mg, 1,08 mmol) y DMAP (132 mg, 1,08 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se agregó DIPEA (344 μ l, 1,97 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera inerte durante 3 días. La mezcla resultante se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación del material crudo mediante cromatografía en sílice que se eluyó con 0-100 % de MeOH en EtOAc produjo el compuesto del título como un residuo de color tostado.

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,54 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 0,92 – 0,81 (m, 4H).

Etapa 2: 2-[(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-benzofuran-6-il)metil]-N-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 3,4-diamino-N-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]benzamida (etapa 1) y ácido 2-(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-benzofuran-6-il)acético (intermediario B) de manera análoga al ejemplo 25 etapa 1.

LC-MS (Método D): Rt 0,80 min; MS m/z 476,2 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (53 % a 215 nm)

Etapa 3: 2-[[2-fluoro-5-hidroxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)fenil]metil]-N-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida

2-[(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-benzofuran-6-il)metil]-N-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (etapa 2) (53 %, 146 mg, 0,16 mmol) se disolvió en THF (500 μ l) y se trató con LiBH_4 (4M en THF) (154 μ l, 0,61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Se agregaron THF (1 ml) y LiBH_4 (4M en THF) (154 μ l, 0,61 mmol) adicionales y la mezcla se agitó durante 2 h adicionales. Se agregó una gota de MeOH y la agitación continuó durante 2 horas adicionales. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa C18 que se eluyó con 5-100 % de MeCN en agua. Las fracciones de producto se combinaron, se

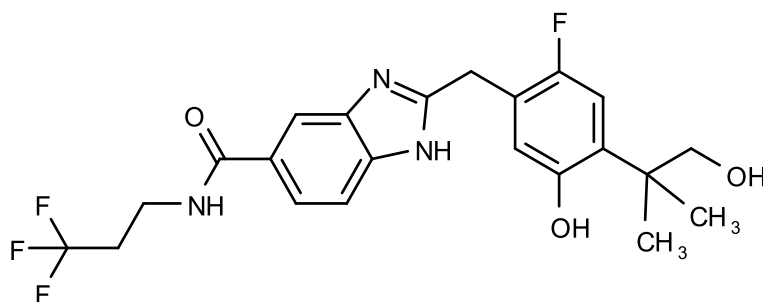
concentraron al vacío y se purificaron adicionalmente mediante cromatografía en sílice que se eluyó con 0-100 % de EtOAc en heptanos y luego mediante 0-100 % de MeOH en EtOAc. Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron al vacío y se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa (pH ácido, método de elución estándar). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron al vacío para retirar la mayoría de los orgánicos. La porción acuosa se trató con NaHCO_3 (acuoso saturado) (7,5 ml) y EtOAc (20 ml) y la capa orgánica se separó, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título.

LC-MS (Método A): Rt 2,13 min; MS m/z 480,3 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100 % a 215 nm)

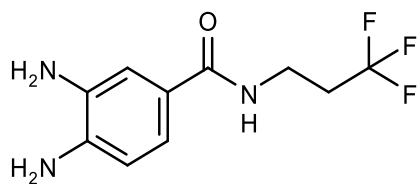
^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,46 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,62 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,24 (s, 6H), 0,99 – 0,94 (m, 2H), 0,94 – 0,89 (m, 2H).

Ejemplo 29.1

2-[[2-fluoro-5-hidroxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)fenil]metil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida



Etapas 1: 3,4-diamino-N-(3,3,3-trifluoropropil)benzamida

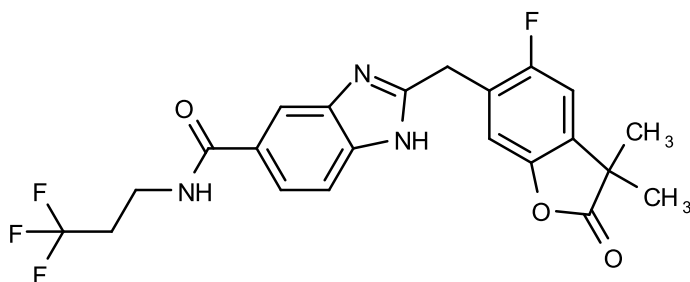


3,3,3-trifluoropropan-1-amina clorhidrato (108 mg, 0,72 mmol) y ácido 3,4-diaminobenzoico (100 mg, 0,66 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano (2 ml) y se trataron con DIPEA (241 μl , 1,38 mmol), TBTU (211 mg, 0,66 mmol) y DCM (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice que se eluyó con un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en heptanos y luego mediante un gradiente de 0 a 100 % de MeOH en EtOAc para obtener el compuesto del título como un residuo púrpura.

LC-MS (Método C): Rt 1,16 min; MS m/z 248,3 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (41 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,42 – 3,35 (m, 2H), 2,65 – 2,57 (m, 2H).

Etapa 2: 2-[(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-benzofuran-6-il)metil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de 3,4-diamino-N-(3,3,3-trifluoropropil)benzamida (etapa 1) y ácido 2-(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-benzofuran-6-il)acético (intermediario B) de manera análoga al ejemplo 25 etapa 1.

LC-MS (Método D): Rt 0,75 min; MS m/z 450,2 = [M+H]⁺ (54 % a 215 nm)

Etapa 3: 2-[[2-fluoro-5-hidroxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)fenil]metil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida

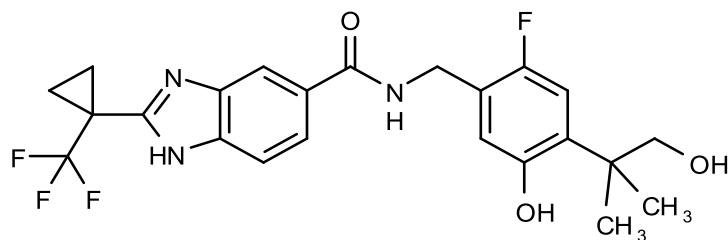
El compuesto del título se preparó a partir de 2-[(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-benzofuran-6-il)metil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (etapa 2) y 4M LiBH₄ de manera análoga al ejemplo 29 etapa 3.

LC-MS (Método A): Rt 1,90 min; MS m/z 454,3 = [M+H]⁺ (95 % a 215 nm)

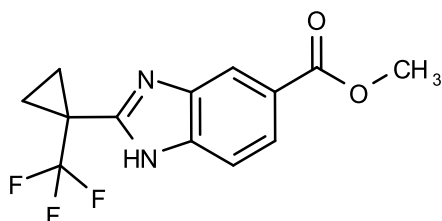
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,58 (br. s, 1H), 9,34 (br. s, 1H), 8,60 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,91 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,73 (br. s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,51 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,63 – 2,51 (m, 2H), 1,24 (s, 6H).

Ejemplo 30

N-[[2-fluoro-5-hidroxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)fenil]metil]-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida



Etapa 1: Metil 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato

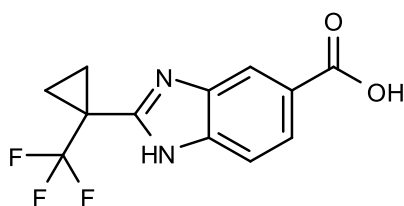


A una solución agitada de ácido 1-(trifluorometil)ciclopropancarboxílico (371 mg, 2,41 mmol), metil 3,4-diaminobenzoato (400 mg, 2,41 mmol) y DIPEA (0,47 ml, 2,66 mmol) en DMF (8 ml) se agregó HATU (915 mg, 2,41 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se dividió en NaHCO_3 saturado (25 ml) y EtOAc (25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 25 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El crudo resultante se disolvió en ácido acético (8 ml) y se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se dividió en NaHCO_3 saturado (25 ml) y EtOAc (25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en sílice que se eluyó con un gradiente de 0-100 % de EtOAc en heptanos produjo el compuesto del título como un aceite viscoso marrón.

LC-MS (Método B): Rt 1,04 min; MS m/z 285,1 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (93 % a 215 nm)

^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,93 (br. s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 – 7,54 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,60-1,53 (s, 4H).

Etapa 2: ácido 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico

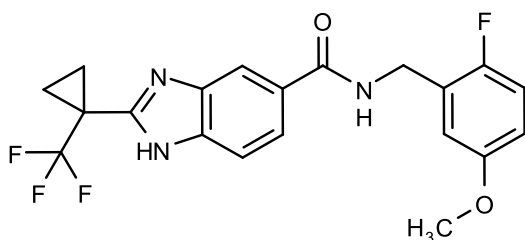


Una solución de metil 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-benzimidazol-5-carboxilato (etapa 1) (93 %, 630 mg, 2,06 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (3 ml) se trató con 1M de hidróxido de litio hidrato (3,09 ml, 6,18 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se agregó 1M de hidróxido de litio hidrato adicional (3,09 ml, 6,18 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. Se agregó hidróxido de litio hidrato sólido (260 mg, 6,18 mmol) y la agitación continuó durante 5 h. La mezcla resultante se diluyó en EtOAc (15 ml) y H_2O (15 ml). El pH se ajustó hasta 4 usando 2M KHSO_4 , las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido pegajoso/gomoso beige.

LC-MS (Método B): Rt 0,89 min; MS m/z 270,9 = [M+H]⁺ (98 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,95 – 12,83 (m, 1H), 12,72 (br. s, 1H), 8,24 – 8,00 (m, 1H), 7,88 – 7,76 (m, 1H), 7,69 – 7,51 (m, 1H), 1,59 – 1,52 (m, 4H). La pureza de RMN fue de 80 %

Etapa 3: N-[(2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida

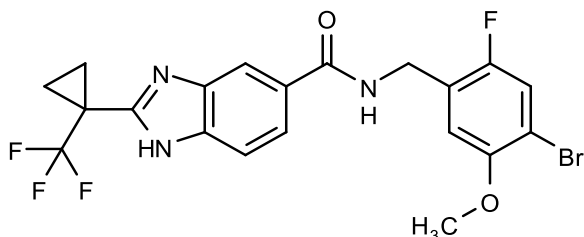


A una solución agitada de HATU (507 mg, 1,33 mmol), ácido 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico (etapa 2) (80 %, 450 mg, 1,33 mmol) y (2-fluoro-5-metoxi-fenil)metanamina (207 mg, 1,33 mmol) en DMF (5 ml) se agregó DIPEA (256 µl, 1,47 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se dejó reposar durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con NaHCO₃ saturado (10 ml) y EtOAc (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 10 ml), se secó en Na₂SO₄ y luego se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en sílice que se eluyó con 0-100 % de EtOAc en heptanos produjo el compuesto del título como un aceite marrón viscoso.

LC-MS (Método D): Rt 0,80 min; MS m/z 408,2 = [M+H]⁺ (82 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,12 (br. s, 1H), 7,83 – 7,78 (m, 1H), 7,66 – 7,58 (m, 1H), 7,01 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 1H), 6,82 (dt, J = 8,9, 3,6 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,60 – 1,56 (m, 2H), 1,55 – 1,51 (m, 2H). La pureza de RMN fue de 69 %

Etapa 4: N-[(4-bromo-2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida



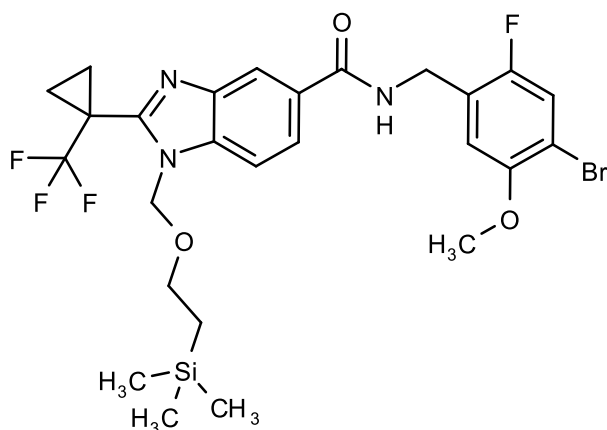
Se agregó bromo (122 µl, 2,13 mmol, 2,4 eq.) a una solución de N-[(2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (etapa 3) (69 %, 524 mg, 0,89 mmol) en MeCN anhidro (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante la noche. La reacción se inactivó cuidadosamente con 10 % de sulfito de sodio acuoso (10 ml) y luego se diluyó con NaHCO₃ saturado acuoso (10 ml) y EtOAc (10 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La purificación del material crudo mediante cromatografía en sílice que se eluyó con un gradiente de 0-75 % de EtOAc en heptanos y luego mediante cromatografía de fase inversa C18 que se eluyó con 10-100 % de MeCN en agua con 0,1 % de modificador de ácido fórmico produjo el compuesto del título como un aceite viscoso amarillo.

LC-MS (Método D): Rt 0,89 min; MS m/z 486,1/488,1 = [M+H]⁺ (84 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,12 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,61 – 1,56 (m, 2H), 1,55 – 1,50 (m, 2H).

Etapas 5: N-[(4-bromo-2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-5-carboxamida

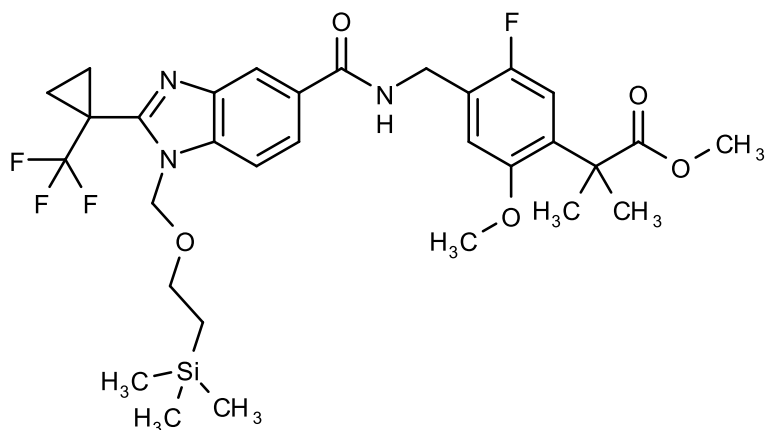


El compuesto del título se preparó a partir de N-[(4-bromo-2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (etapa 4) y 2-(clorometoxi)etil-trimetil-silano de manera análoga al ejemplo 9 etapa 3.

LC-MS (Método D): Rt 1,21 min; MS m/z 616,2/618,2 = [M+H]⁺ (86 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,29 – 8,20 (m, 1H), 7,95 – 7,84 (m, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 1H), 7,37 – 6,98 (m, 2H), 5,97 – 5,78 (m, 2H), 4,65 – 4,60 (m, 2H), 3,85 – 3,59 (m, 5H), 1,69 – 1,64 (m, 3H), 1,58 – 1,53 (m, 2H), 0,97 – 0,84 (m, 2H), 0,02 – -0,09 (m, 9H) [mezcla 2:1 de regioisómeros que no se separaron y se usaron en la siguiente etapa como una mezcla]

Etapas 6: Metil 2-[5-fluoro-2-metoxi-4-[[[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-5-carbonil]amino]metil]fenil]-2-metil-propanoato

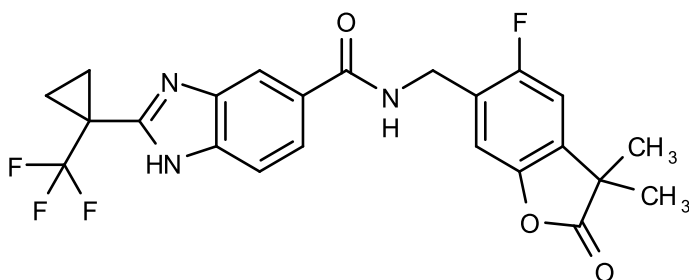


El compuesto del título se preparó a partir de N-[(4-bromo-2-fluoro-5-metoxifenil)metil]-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-5-carboxamida (etapa 5) y (1-metoxi-2-metil-prop-1-enoxi)-trimetil-silano de manera análoga al intermediario B etapa 4.

LC-MS (Método E): Rt 1,80 min; MS m/z 638,4 = [M+H]⁺ (87 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,24 – 8,21 (m, 1H), 7,94 – 7,84 (m, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 1H), 7,09 – 7,05 (m, 1H), 7,02 – 6,99 (m, 1H), 5,82 – 5,77 (m, 2H), 4,66 – 4,62 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,72 – 3,69 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,69 – 1,65 (m, 2H), 1,58 – 1,54 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 0,96 – 0,92 (m, 2H), -0,02 – -0,06 (m, 9H).

Etapas 7: N-[(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-benzofuran-6-il)metil]-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-benzimidazol-5-carboxamida



Se agregó BBr₃ (299 µl, 0,3 mmol) a una solución enfriada (0 °C) y agitada de metil 2-[5-fluoro-2-metoxi-4-[[[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1-(2-trimetilsililetoximetil)bencimidazol-5-carbonil]amino]metil]fenil]-2-metil-propanoato (etapa 6) (87 %, 73 mg, 0,1 mmol) en DCM (300 µl) en N₂ y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se concentró al vacío (a 30 °C). El residuo se inactivó y se azeotropó con MeCN:H₂O (1:1). La purificación mediante cromatografía de fase inversa C18 que se eluyó con 10-100 % de MeCN en agua con 0,1 % de modificador de ácido fórmico produjo el compuesto del título como un aceite viscoso naranja.

LC-MS (Método D): Rt 0,86 min; MS m/z 462,2 = [M+H]⁺ (73 % a 215 nm)

Etapa **8**: N-[[2-fluoro-5-hidroxi-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)fenil]metil]-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida

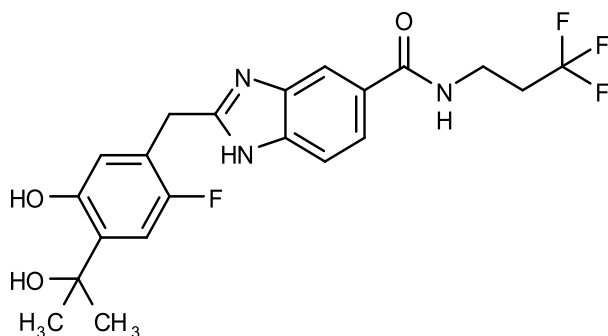
El compuesto del título se preparó a partir de N-[(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-benzofuran-6-il)metil]-2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (etapa 7) de manera análoga al ejemplo 29 etapa 3.

LC-MS (Método A): Rt 2,50 min; MS m/z 466,1 = [M+H]⁺ (96 % a 215 nm)

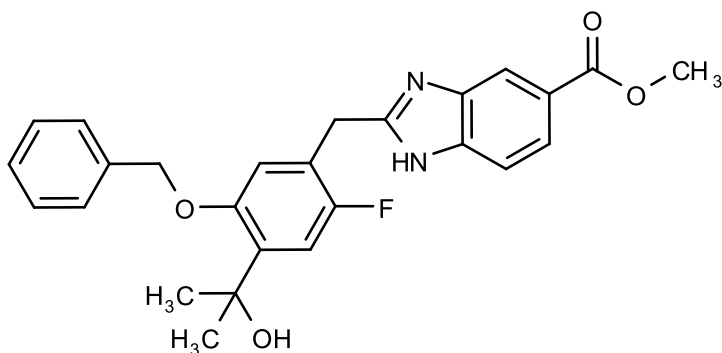
¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,15 (br. s, 1H), 7,83 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,69 – 4,53 (m, 3H), 3,80 (s, 2H), 1,62 – 1,57 (m, 2H), 1,57 – 1,52 (m, 2H), 1,35 (s, 6H).

Ejemplo 31

2-[[2-fluoro-5-hidroxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]metil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida



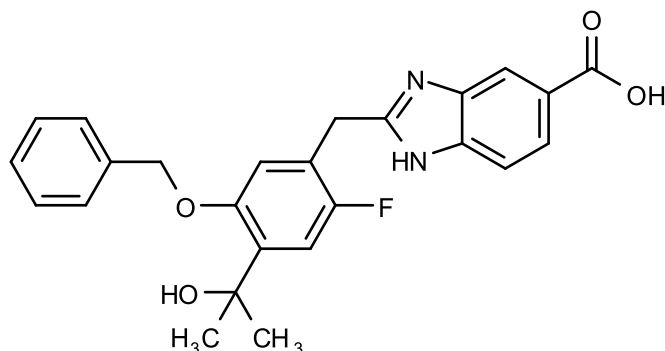
Etapa **1**: Metil 2-[[5-benciloxi-2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]metil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato



El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-[5-benciloxi-2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]acético (intermediario A) y metil 3,4-diaminobenzoato de manera análoga al ejemplo 22 etapa 1.

LC-MS (Método C): Rt 1,63 min; MS m/z 449,3 = [M+H]⁺ (86 % a 215 nm)

Etapa **2**: ácido 2-[[5-benciloxi-2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]metil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico

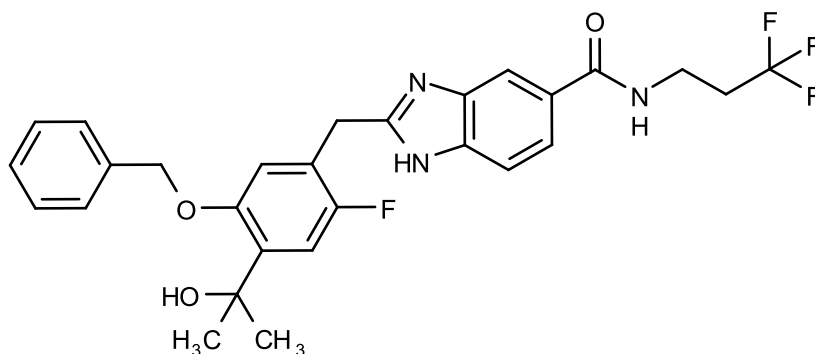


A una solución de metil 2-[[5-benzyloxi-2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]metil]-1H-benzimidazol-5-carboxilato (etapa 1) (86 %, 415 mg, 0,79 mmol) en THF (1,2 ml) se agregaron 2M LiOH (1,2 ml, 2,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 6 h. Se agregaron 2M LiOH adicional (0,6 ml, 1,2 mmol) y la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 1 h y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 días. Los solventes volátiles se retiraron al vacío (a 30 °C) y el pH de la mezcla acuosa resultante se ajustó hasta 4 por la adición por goteo de NH₄Cl saturado acuoso y 1M HCl. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite viscoso marrón.

LC-MS (Método C): Rt 1,12 min; MS m/z 435,3 = [M+H]⁺ (97 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,31 – 8,29 (m, 1H), 8,09 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,69 – 7,66 (m, 1H), 7,41 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 2H), 7,31 – 7,23 (m, 3H), 7,02 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 1,57 (s, 6H).

Etapa 3: 2-[[5-benzyloxi-2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]metil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida



A una solución agitada de HATU (91 mg, 0,24 mmol), ácido 2-[[5-benzyloxi-2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]metil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico (etapa 2) (83 %, 114 mg, 0,22 mmol) y 3,3,3-trifluoropropan-1-amina clorhidrato (72 mg, 0,48 mmol) en DMF (1,5 ml) se agregó DIPEA (133 µl, 0,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con NaHCO₃ saturado (4 ml) y EtOAc (4 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 4 ml), se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en NH-sílice que se eluyó con 0-100 % de EtOAc en heptanos produjo el compuesto del título como un aceite viscoso amarillo.

LC-MS (Método C): Rt 1,60 min; MS m/z 530,5 = [M+H]⁺ (98 % a 215 nm)

¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,03 (br. s, 1H), 7,73 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 1H), 7,37 – 7,30 (m, 3H), 7,28 – 7,20 (m, 3H), 6,94 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,66 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,55 (qt, J = 11,0, 7,0 Hz, 2H), 1,56 (s, 6H).

Contiene 25 % p/p de EtOAc mediante RMN.

Etap 4: 2-[[2-fluoro-5-hidroxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]metil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida

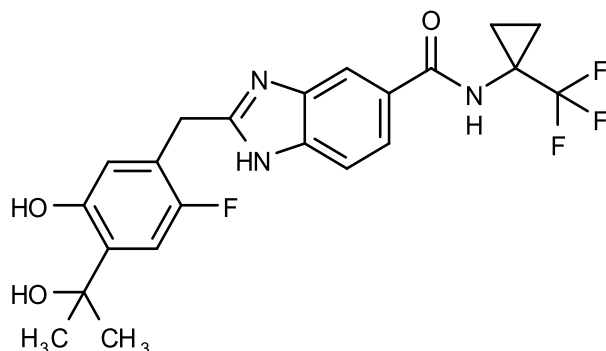
A una solución de 2-[[5-benciloxi-2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]metil]-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida (etapa 3) (73 %, 107 mg, 0,15 mmol) en EtOH (2 ml) se agregó 10 % de Pd/C [50 % en H₂O] (5 %, 31 mg, 0,015 mmol). La reacción se colocó en una atmósfera de H₂ y se agitó durante 2 h. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite®, y se enjuagó con EtOH (10 ml). El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en C18-sílice que se eluyó con 10- 100 % de MeCN (0,2 % de hidróxido de amonio) en H₂O (0,2 % de hidróxido de amonio). Las fracciones de producto se combinaron, el pH se ajustó hasta 7 usando 1M HCl y luego se extrajeron con EtOAc (x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido beige.

LC-MS (Método A): Rt 1,78 min; MS m/z 440,2 = [M+H]⁺ (98 % a 215 nm)

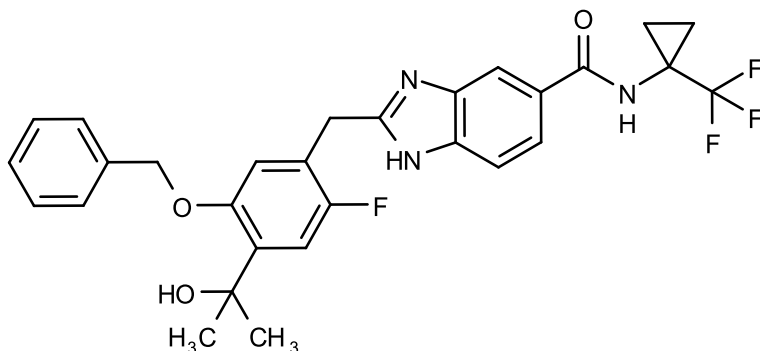
¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,03 (br. s, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 1H), 7,61 – 7,48 (m, 1H), 7,03 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,64 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,59 – 2,49 (m, 2H), 1,56 (s, 6H).

Ejemplo 31.1

2-[[2-fluoro-5-hidroxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]metil]-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida



Etapa 1: 2-[[5-benciloxy-2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]metil]-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-[[5-benciloxy-2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]metil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico (ejemplo 31 etapa 2) y 1-(trifluorometil)ciclopropanamina clorhidrato de manera análoga al ejemplo 31 etapa 3.

LC-MS (Método C): Rt 1,61 min; MS m/z 542,4 = [M+H]⁺ (100 % a 215 nm)

¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,04 (br. s, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 1H), 7,61 – 7,49 (m, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 3H), 7,29 – 7,19 (m, 3H), 6,95 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,41 – 1,36 (m, 2H), 1,27 – 1,20 (m, 2H).

Etapa 2: 2-[[2-fluoro-5-hidroxi-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]metil]-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida

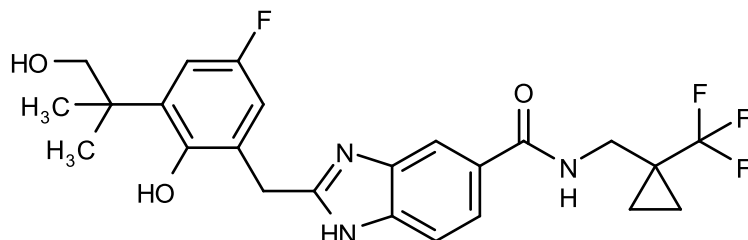
El compuesto del título se preparó a partir de 2-[[5-benciloxy-2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]metil]-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (etapa 1) de manera análoga al ejemplo 31 etapa 4.

LC-MS (Método A): Rt 1,86 min; MS m/z 452,2 = [M+H]⁺ (98 % a 215 nm)

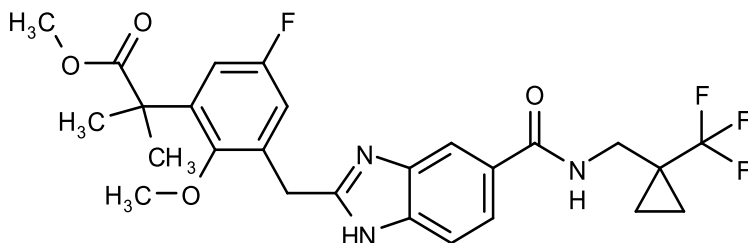
¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,04 (br. s, 1H), 7,74 – 7,69 (m, 1H), 7,61 – 7,49 (m, 1H), 7,03 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,40 – 1,36 (m, 2H), 1,24 – 1,20 (m, 2H).

Ejemplo 32

2-[[5-fluoro-2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)fenil]metil]-N-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida



Etapla 1: Metil 2-[5-fluoro-2-metoxi-3-[[5-[[1-(trifluorometil)ciclopropil] metilcarbamoil]-1H-bencimidazol-2-il]metil]fenil]-2-metil-propanoato

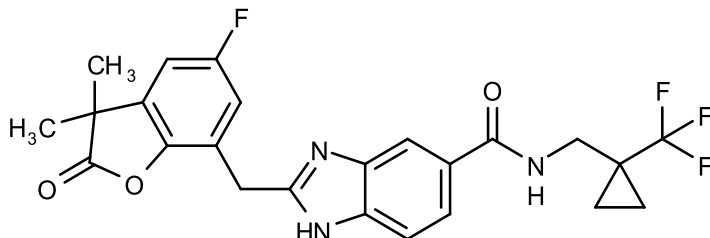


A una solución de ácido 2-[5-fluoro-2-metoxi-3-(2-metoxi-1,1-dimetil-2-oxo-etil)fenil]acético (intermediario C) (88 %, 156 mg, 0,48 mmol) en DMF (5 ml) se agregó HATU (230 mg, 0,6 mmol) y luego DIPEA (0,21 ml, 1,21 mmol). Luego de la agitación durante 5 min, se agregó [2-amino-4-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metilcarbamoil]fenil]formiato de amonio (sal de formiato del ejemplo 29 etapa 1) (88 %, 175 mg, 0,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera inerte, a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml), salmuera (25 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El material crudo se disolvió en ácido acético (5 ml) y se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se dividió en EtOAc (25 ml) y NaHCO_3 (25 ml). Las capas se separaron y la porción acuosa se volvió a extraer con EtOAc (25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa C18 que se eluyó con un gradiente de 10-100 % de MeCN (+0,1 % de ácido fórmico) en H_2O (+0,1 % de ácido fórmico) produjo el compuesto del título como un sólido amarillo claro

LC-MS (Método B): Rt 1,09 min; MS m/z 522,3 = $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100 % a 215 nm)

^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,57 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,11 (br. s, 1H), 8,04 – 8,00 (m, 1H), 7,71 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 9,8, 3,1 Hz, 1H), 6,91 – 6,85 (m, 1H), 4,35 – 4,29 (m, 2H), 3,73 – 3,68 (m, 5H), 3,57 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,05 – 0,89 (m, 4H). Protones de NH parcialmente intercambiados.

Etapa 2: 2-[(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-benzofuran-7-il)metil]-N-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida



A una solución de metil 2-[5-fluoro-2-metoxi-3-[[5-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metilcarbamoyl]-1H-bencimidazol-2-il]metil]fenil]-2-metil-propanoato (etapa 1) (100 %, 78 mg, 0,15 mmol) en DCM (2,5 ml) en una atmósfera inerte se agregó 1M BBr₃ en DCM (0,45 ml, 0,45 mmol) que dio como resultado la formación de una goma. La goma se raspó hasta convertirse en un sólido, se sometió a ultrasonido durante 5 min y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó una porción adicional de 1M BBr₃ en DCM (0,45 ml, 0,45 mmol), el sólido resultante se raspó y se sometió a ultrasonido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se absorbió en MeCN:H₂O y se agitó durante 1 h. La purificación de la mezcla mediante cromatografía de fase inversa C18 que se eluyó con un gradiente de 10-100 % de MeCN (+0,1 % de ácido fórmico) en H₂O (+0,1 % de ácido fórmico) produjo el compuesto del título como un aceite incoloro. LC-MS (Método D): Rt 0,91 min; MS m/z 476,2 = [M+H]⁺ (99 % a 215 nm)

¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,09 (s, 1H), 8,02 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 9,8, 2,6 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,03 – 0,92 (m, 4H).

Etapa 3: 2-[[5-fluoro-2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)fenil]metil]-N-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida

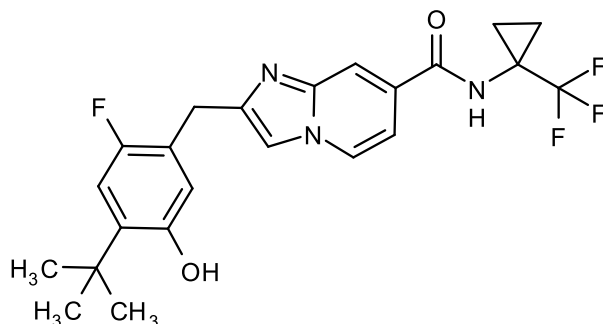
El compuesto del título se preparó a partir de 2-[(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-benzofuran-7-il)metil]-N-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida (etapa 2) y 4M LiBH₄ en THF de manera análoga al ejemplo 29 etapa 3.

LC-MS (Método A): Rt 2,25 min; MS m/z 480,3 = [M+H]⁺ (95 % a 215 nm)

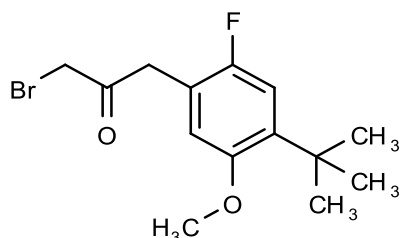
¹H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,31 (s, 1H), 8,00 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 11,1, 3,1 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,2, 3,1 Hz, 1H), 4,25 – 4,20 (m, 2H), 3,73 – 3,67 (m, 4H), 1,36 (s, 6H), 1,02 – 0,93 (m, 4H). Singulete a 8,31 intercambiando parcialmente con D.

Ejemplo 33

**2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)metil]-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]
imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida**



Etapa 1: 1-bromo-3-(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)propan-2-ona

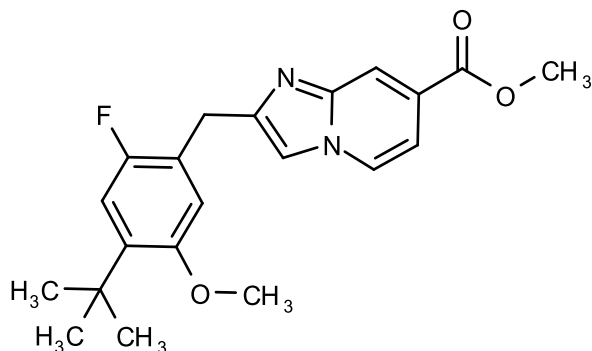


Se agregaron 2 gotas de DMF a una solución de ácido 2-(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)acético (ejemplo 21 etapa 1) (300 mg, 1,25 mmol) en DCM (10 ml), y luego cloruro de tionilo (453 μ l, 6,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se concentró al vacío, se azeotropó con MeCN seco y el residuo se disolvió en MeCN seco (20 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se trató por goteo con 2M de trimetilsilil diazometano en éter (0,94 ml, 1,87 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 2 h. La mezcla se volvió a enfriar hasta 0 °C, se trató por goteo con una solución de HBr en ácido acético (33 %, 1,08 ml, 6,24 mmol) y se agitó mientras se calentaba hasta temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se diluyó con ácido acético (5 ml), agua (80 ml) y EtOAc (80 ml). Los orgánicos se separaron y además se lavaron con agua (2 x 40 ml) y salmuera (40 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en sílice que se eluyó con 0-100 % de EtOAc en heptanos para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo.

LC-MS (Método D): Rt 1,11 min (59 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,97 – 6,93 (m, 1H), 6,87 – 6,84 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

Etapas 2: Metil 2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]imidazo[1,2-*a*]piridin-7-carboxilato

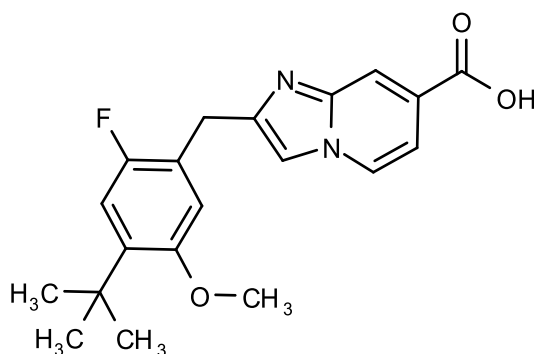


A una solución de 1-bromo-3-(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)propan-2-ona (etapa 1) (59 %, 272 mg, 0,51 mmol) y metil 2-aminopiridin-4-carboxilato (140 mg, 0,92 mmol) en DCE (10 ml) se agregó yoduro de potasio (92 mg, 0,55 mmol), y la mezcla se agitó en un tubo de presión a 100 °C durante 4 h. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM (40 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml). La porción orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación del material crudo mediante cromatografía en sílice que se eluyó con 0-100 % de EtOAc en heptanos produjo el compuesto del título como un aceite marrón.

LCMS (Método G): Rt 0,72 min; MS *m/z* 371,3 = [M+H]⁺ (92 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (dd, *J* = 7,1, 0,9 Hz, 1H), 8,07 – 8,04 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,28 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

Etapas 3: ácido 2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]imidazo[1,2-*a*]piridin-7-carboxílico



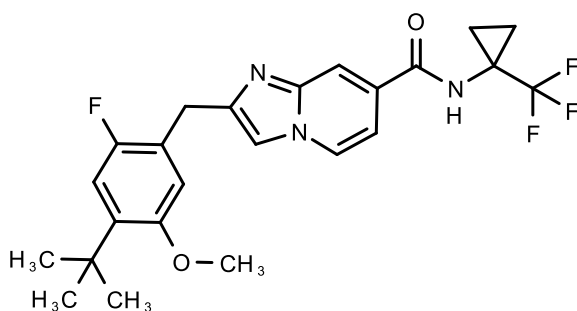
A una solución de metil 2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]imidazo[1,2-*a*]piridin-7-carboxilato (etapa 2) (92 %, 100 mg, 0,25 mmol) en THF (5 ml) se agregó 2M de hidróxido de litio (0,37 ml, 0,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h, y luego a 50 °C durante 4 h. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, los

orgánicos se retiraron al vacío y el sólido resultante se disolvió en agua (10 ml). La solución se acidificó hasta pH 4-5 usando 2M HCl acuoso (aproximadamente 1 ml) y el precipitado resultante se extrajo en EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido marrón claro.

LCMS (Método G): Rt 0,44 min; MS m/z 357,3 = [M+H]⁺ (95 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,31 (br. s, 1H), 8,52 (dd, J = 7,0, 0,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

Etap 4: 2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]imidazo[1,2-*a*]piridin-7-carboxamida



A una solución de ácido 2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]imidazo[1,2-*a*]piridin-7-carboxílico (etapa 3) (87 %, 100 mg, 0,24 mmol) en DMF (5 ml) se agregó HATU (139 mg, 0,37 mmol) y luego 1-(trifluorometil)ciclopropanamina;clorhidrato (59 mg, 0,37 mmol) y DIPEA (0,11 ml, 0,61 mmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera inerte a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó una porción adicional de 1-(trifluorometil)ciclopropanamina;clorhidrato (59 mg, 0,37 mmol) y DIPEA (0,11 ml, 0,61 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml), salmuera (25 ml), se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en sílice que se eluyó con 0 a 100 % de EtOAc en heptanos produjo el compuesto del título como un sólido marrón claro.

LC-MS (Método C): Rt 1,90 min; MS m/z 464,3 = [M+H]⁺ (95 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,28 (s, 1H), 8,51 (dd, J = 7,1, 0,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,36 – 1,32 (m, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,20 – 1,14 (m, 2H).

Etapa 5: 2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)metil]-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]imidazo[1,2-*a*]piridin-7-carboxamida

A una solución de 2-[(4-*ter*-butil-2-fluoro-5-metoxi-fenil)metil]-N-[1-(trifluorometil)ciclopropil]imidazo[1,2-*a*]piridin-7-carboxamida (etapa 4) (95 %, 70 mg, 0,14 mmol) en DCM (2 ml) se agregó 1M BBr₃ en DCM (430 µl, 0,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el material crudo se disolvió en EtOAc (15 ml). La mezcla orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (10 ml) y agua (10 ml), se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (pH alto, método de elución temprana) para obtener el compuesto del título como un sólido blancuzco.

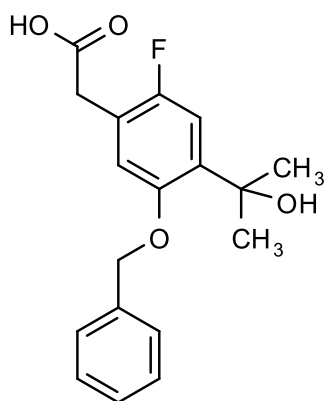
LCMS (Método A): Rt 2,71 min; MS m/z 450,3 = [M+H]⁺ (97 % a 215 nm)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,28 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 7,1, 0,8 Hz, 1H), 8,05 – 8,01 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 1,36 – 1,28 (m, 11H), 1,20 – 1,15 (m, 2H).

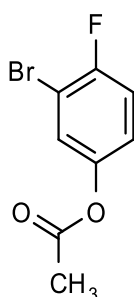
Preparación de los compuestos intermediarios

Intermediario A

Ácido 2-[5-benciloxi-2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]acético



Etapa 1: (3-bromo-4-fluoro-fenil) acetato

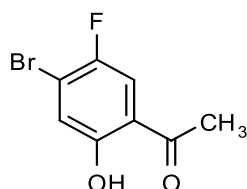


Una solución enfriada (0 °C) de 3-bromo-4-fluoro-fenol (5 g, 26,18 mmol) y TEA (6,86 ml, 39,27 mmol) en DCM (100 ml) se trató por goteo con cloruro de acetilo (2,61 ml, 36,65 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla resultante se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó secuencialmente con 0,5M HCl (120 ml), agua (120 ml), NaHCO₃ saturado (120 ml) y salmuera (120 ml). La porción orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color tostado.

LC-MS (Método B): Rt 1,14 min (85 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 (dd, J = 6,0, 2,8 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 – 7,17 (m, 1H), 2,26 (s, 3H).

Etapla 2: 1-(4-bromo-5-fluoro-2-hidroxi-fenil)etanona

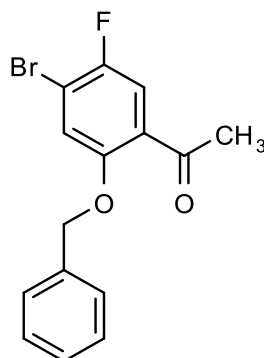


Una mezcla de (3-bromo-4-fluoro-fenil) acetato (etapa 1) (90 %, 6,3 g, 24,33 mmol) y tricloruro de aluminio (5,84 g, 43,8 mmol) se agitó a 165 °C durante 3 horas. El fundido se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el sólido resultante se suspendió en DCM (100 ml). Se agregó 2N HCl (100 ml) y el material insoluble se retiró mediante filtración a través de Celite® (material de filtro). Las capas se separaron y la porción acuosa se volvió a extraer con DCM (60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (140 ml), salmuera (140 ml), se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en sílice que se eluyó con 0-30 % de EtOAc en heptanos para obtener el compuesto del título como un sólido blancuzco.

LC-MS (Método B): Rt 1,17 min (96 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,62 (s, 1H), 7,79 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H).

Etapla 3: 1-(2-benciloxi-4-bromo-5-fluoro-fenil)etanona

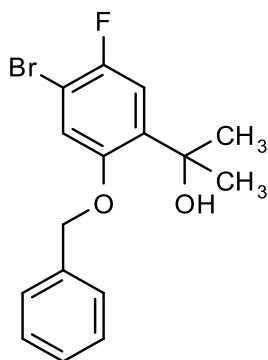


Se agregó bromuro de bencilo (3,23 ml, 27,19 mmol) a una mezcla agitada de 1-(4-bromo-5-fluoro-2-hidroxi-fenil)etanona (etapa 2) (96 %, 5,5 g, 22,66 mmol) y K_2CO_3 (7,83 g, 56,65 mmol) en DMF (25 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se dividió en EtOAc (150 ml) y agua (150 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 150 ml), salmuera (150 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en sílice que se eluyó con 0-60 % de EtOAc en heptanos para obtener el compuesto del título como un sólido blancuzco.

LC-MS (Método B): Rt 1,35 min (87 % a 215 nm)

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,65 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,55 – 7,46 (m, 3H), 7,44 – 7,40 (m, 2H), 7,39 – 7,35 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 2,49 (s, 3H).

Etapas 4: 2-(2-benciloxi-4-bromo-5-fluoro-fenil)propan-2-ol



A una solución agitada de 1-(2-benciloxi-4-bromo-5-fluoro-fenil)etanona (etapa 3) (90 %, 100 mg, 0,28 mmol) en THF (1 ml) a -78 °C se agregó bromo(metil)magnesio (3M en Et_2O) (121 μ l, 0,36 mmol). Se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se diluyó con NH_4Cl saturado acuoso (10 ml) y EtOAc (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

LC-MS (Método B): Rt 1,31 min; MS m/z 320,9/322,9 $[M+H-H_2O]^+$ (95 % a 215 nm)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,57 – 7,27 (m, 7H), 5,23 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 1,45 (s, 6H).

Etapas 5: ácido 2-[5-benciloxi-2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]acético

A una solución agitada de potasio 3-etoxi-3-oxo-propanoato (75 mg, 0,44 mmol) y 2-(2-benciloxi-4-bromo-5-fluoro-fenil)propan-2-ol (etapa 4) (100 mg, 0,29 mmol) en tolueno (2 ml) se agregó DMAP (3,6 mg, 0,03 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con N_2 durante 5 min. Se agregaron dicloruro de dialilpaladio (2,2 mg, 0,01 mmol) y BINAP

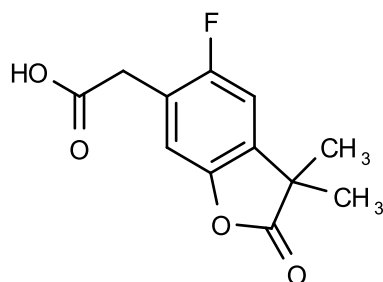
(11,0 mg, 0,02 mmol) y la mezcla de reacción sellada se agitó a 140 °C durante 3,5 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se disolvió en THF (3 ml). Se retiró el material no soluble mediante filtración y el filtrado se diluyó con MeOH (0,5 ml) y se trató con solución de 2M LiOH acuosa (0,44 ml, 0,88 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con 2M NaOH (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se descartaron y la porción acuosa se acidificó hasta pH 3 usando 2M HCl acuoso. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blancuzco.

LC-MS (Método B): Rt 1,10 min; MS m/z 301,0 [M+H-H₂O]⁺ (93 % a 215 nm)

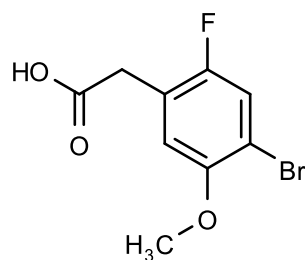
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,40 (s, 1H), 7,49 – 7,45 (m, 2H), 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,37 – 7,33 (m, 1H), 7,31 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,46 (s, 6H).

Intermediario B

Ácido 2-(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-benzofuran-6-il)acético



Etapla 1: ácido 2-(4-bromo-2-fluoro-5-metoxi-fenil)acético

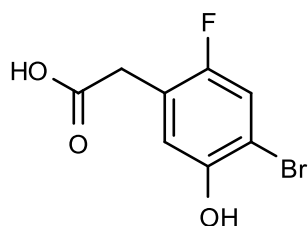


A una solución enfriada (0 °C) de ácido 2-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)acético (45 g, 244,35 mmol) en MeCN (1200 ml) se agregó por goteo una solución de bromo (12,63 ml, 219,92 mmol) en MeCN (100 ml) durante un período de 10 min. La mezcla se calentó a temperatura ambiente de manera gradual sin retirar el baño de hielo (~1,5 h). Una segunda porción de bromo (4,21 ml, 73,31 mmol) en MeCN (50 ml) se agregó por goteo a 0 °C y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 3,5 h. Una tercera porción de bromo (4,21 ml, 73,31 mmol) en MeCN (50 ml) se agregó a temperatura

ambiente y la agitación continuó durante 30 min. La reacción se inactivó cuidadosamente con sulfito de sodio acuoso (~700 ml) hasta que el color naranja brillante desapareció. La solución incolora se diluyó con salmuera (200 ml) y EtOAc (200 ml), se agitó vigorosamente durante 10 min y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. La capa orgánica se separó y la capa acuosa además se extrajo con EtOAc (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para obtener el crudo como un sólido blanco. El sólido se volvió a cristalizar al disolverlo en AcOH (700 ml) y tratarlo con agua (4 L). La mezcla se agitó y se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 h y luego a 0 °C durante 3 h. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua (200 ml) y se secó a 40 °C al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanco esponjoso.

LC-MS (Método B): Rt 1,07 min; MS m/z 523,2/525,1/527,0 = [2M-H]⁻ (99 % a 215 nm)
 1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,55 (br. s, 1H), 7,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,61 (d, J = 1,3 Hz, 2H).

Etapa 2: ácido 2-(4-bromo-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)acético

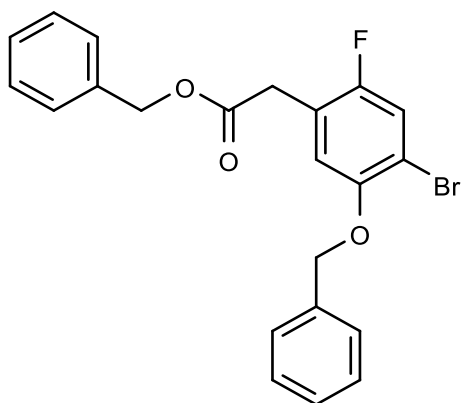


Se agregó 1M BBr_3 en DCM (112,9 ml, 112,9 mmol) por goteo durante 1 h a una solución agitada enfriada (0 °C) de ácido 2-(4-bromo-2-fluoro-5-metoxi-fenil)acético (etapa 1) (99 %, 10 g, 37,63 mmol) en DCM (150 ml) en N_2 . La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 1 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se dividió en agua (250 ml) y EtOAc (250 ml). La capa orgánica se lavó con agua (250 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un polvo blancuzco.

LC-MS (Método D): Rt 0,67 min (90 % a 215 nm)

1H RMN (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 1,2 Hz, 2H).

Etapa 3: Bencil 2-(5-benciloxi-4-bromo-2-fluoro-fenil)acetato

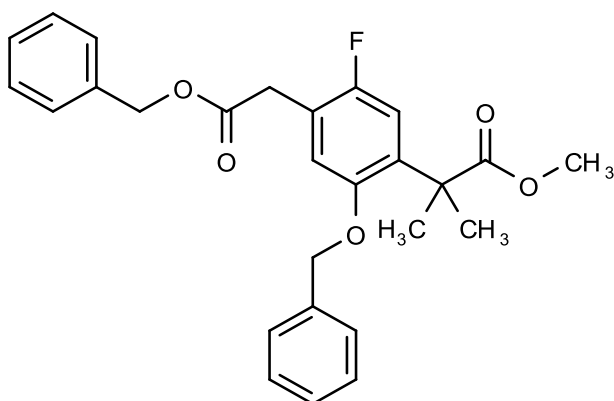


A una solución de ácido 2-(4-bromo-2-fluoro-5-hidroxi-fenil)acético (etapa 2) (90 %, 9,2 g, 33,25 mmol) en DMF (90 ml) se agregó K_2CO_3 (13,79 g, 99,75 mmol) y bromometilbenceno (8,69 ml, 73,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (300 ml) y agua (300 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (150 ml), salmuera (2 x150 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en sílice que se eluyó con 0-100 % TBME en heptanos produjo el compuesto del título como un sólido blancuzco.

LC-MS (Método E): Rt 1,84 min (98 % a 215 nm)

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,56 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,49 – 7,45 (m, 2H), 7,43 – 7,32 (m, 8H), 7,28 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,80 – 3,77 (m, 2H).

Etapa 4: Metil 2-[2-benciloxi-4-(2-benciloxi-2-oxo-etil)-5-fluoro-fenil]-2-metil-propanoato



Una solución de bencil 2-(5-benciloxi-4-bromo-2-fluoro-fenil)acetato (etapa 3) (98 %, 12,5 g, 28,54 mmol), ZnF_2 (2951 mg, 28,54 mmol) y $Pd(t-Bu_3P)_2$ (1,46 g, 2,85 mmol) en DMF (100 ml) se burbujeó con N_2 durante 10 min a temperatura ambiente. Se agregó (1-metoxi-2-metil-prop-1-enoxi)-trimetil-silano (11,59 ml, 57,07 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante la noche. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se lavó con EtOAc (3 x 100 ml). El filtrado se

lavó con salmuera (500 ml) y la capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en sílice que se eluyó con un gradiente de 0-100 % TBME en heptanos produjo el compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

LC-MS (Método A): Rt 4,51 min; MS m/z 449,2 = $[\text{M}-\text{H}]^-$ (81 % a 215 nm)

Una muestra se purificó adicionalmente mediante cromatografía de fase inversa C18 que se eluyó con 10-100 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico, los datos de RMN se refieren a esta muestra

^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,43 – 7,35 (m, 5H), 7,38 – 7,29 (m, 5H), 7,13 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,44 (s, 6H).

Etapas 5: ácido 2-(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-benzofuran-6-il)acético

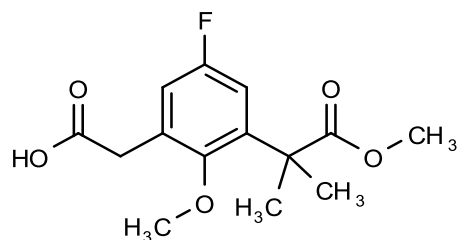
Una solución enfriada (0 °C) de metil 2-[2-benciloxi-4-(2-benciloxi-2-oxo-etil)-5-fluorofenil]-2-metil-propanoato (etapa 4) (70 %, 10,7 g, 16,63 mmol) en DCM (250 ml) se trató con 1M BBr_3 en DCM (83,13 ml, 83,13 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se vertió en hielo (500 g) y se agitó durante 30 minutos adicionales. La emulsión resultante se filtró a través de un embudo sinterizado para obtener una mezcla bifásica clara. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. La purificación del material crudo mediante cromatografía de fase inversa C18 que se eluyó con 10-100 % de MeCN en agua (0,1 % de modificador de ácido fórmico) produjo el compuesto del título como un sólido blancuzco.

LC-MS (Método F): Rt 1,31 min; MS m/z 237,2 = $[\text{M}-\text{H}]^-$ (100 % a 215 nm)

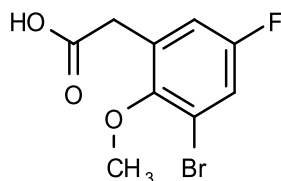
^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,51 (br. s, 1H), 7,41 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 1,44 (s, 6H).

Intermediario C

Ácido 2-[5-fluoro-2-metoxi-3-(2-metoxi-1,1-dimetil-2-oxo-etil)fenil]acético



Etapas 1: Ácido 2-(3-bromo-5-fluoro-2-metoxi-fenil)acético

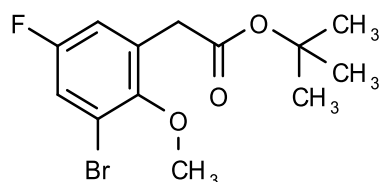


Se agregó bromo (3,74 ml, 65,16 mmol) a una solución agitada de ácido 2-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)acético (1,5 g, 8,15 mmol) en ácido acético (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se enfrió hasta 10 °C y se diluyó con EtOAc (100 ml). Se agregó tiosulfato de sodio acuoso (~50 ml) con agitación hasta que el color marrón oscuro se volvió amarillo. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se volvió a extraer con 3:1 cloroformo: La mezcla IPA (3 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 50 ml), se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en sílice que se eluyó con 0-100 % de EtOAc en heptanos para obtener el compuesto del título como un sólido blanco.

LC-MS (Método D): Rt 0,91 min; MS m/z 261,0/263,0 = [M-H]⁻ (81 % a 215 nm)

¹H RMN(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,52 (br. s, 1H), 7,50 (dd, J = 8,0, 3,1 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 9,0, 3,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,65 (s, 2H).

Etapla 2: *ter*-butil 2-(3-bromo-5-fluoro-2-metoxi-fenil)acetato

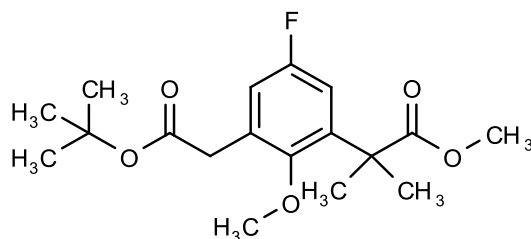


A una solución de ácido 2-(3-bromo-5-fluoro-2-metoxi-fenil)acético (etapa 1) (260 mg, 0,99 mmol) en *ter*-butanol (5 ml) se agregó anhídrido de Boc (227 mg, 1,04 mmol) y DMAP (12 mg, 0,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 5 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (25 ml). La mezcla orgánica se lavó con agua (25 ml), NaHCO₃ saturado (2 x 25 ml), salmuera (25 ml), se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en sílice que se eluyó con 0-100 % de EtOAc en heptanos para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro.

LC-MS (Método E): Rt 1,67min (98 % a 215 nm)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (dd, J = 8,0, 3,1 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,0, 3,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 1,41 (s, 9H).

Etapla 3: Metil 2-[3-(2-*ter*-butoxi-2-oxo-etil)-5-fluoro-2-metoxi-fenil]-2-metil-propanoato



El compuesto del título se preparó a partir de *ter*-butil 2-(3-bromo-5-fluoro-2-metoxi-fenil)acetato (etapa 2) y (1-metoxi-2-metil-prop-1-enoxi)-trimetil-silano de manera análoga al intermediario B etapa 4.

LC-MS (Método B): Rt 1,38 min; MS m/z 363,1 = [M+Na]⁺ (80 % a 215 nm)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,09 (dd, J = 10,1, 3,2 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 3,59 – 3,56 (m, 5H), 3,56 (s, 3H), 1,42 (s, 6H), 1,39 (s, 9H).

Etapa 4: Ácido 2-[5-fluoro-2-metoxi-3-(2-metoxi-1,1-dimetil-2-oxo-etil)fenil]acético

A una solución de metil 2-[3-(2-*ter*-butoxi-2-oxo-etil)-5-fluoro-2-metoxi-fenil]-2-metil-propanoato (etapa 3) (80 %, 215 mg, 0,51 mmol) en DCM (10 ml) se agregó TFA (387 µl, 5,05 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una porción adicional de TFA (387 µl, 5,05 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días.

La mezcla resultante que se concentró al vacío y se azeotropó dos veces con DCM produjo el compuesto del título como un aceite marrón.

LC-MS (Método B): Rt 1,07 min; MS m/z 283,0 = [M-H]⁻ (88 % a 215 nm)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,11 – 7,05 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,57 – 3,55 (m, 3H), 1,42 (s, 6H).

Ejemplo biológico

Ensayo automático de fijación de membranas de célula completa para detectar actividad de TMEM16A en células recombinantes

Cultivo celular y preparación

Las células tiroideas de rata Fisher (FRT) que expresan, de manera estable, TMEM16A humano (variante de TMEM16Aabc; Dr Luis Galiotta, Instituto Giannina, Italia) se cultivaron en matraces T-75 en el medio F-12 de Ham con la modificación de Coon (Sigma) enriquecido con 10 % (v/v) de suero bovino fetal, penicilina-estreptomicina (10,000 U/ml/10000 µg/ml), G-418 (750µg/ml), L-glutamina (2 mM) y solución de bicarbonato de sodio (7,5 % v/v). Las células se recolectaron a ~90 % de confluencia para experimentos mediante desprendimiento con una mezcla de 2:1 (v/v) Detachin (BMS Biotechnology) y 0,25 % (p/v) de tripsina-EDTA. Las células se diluyeron a una densidad de 3,5 – 4,5 x 10⁶ células/ml con un medio que consistía en

CHO-S-SFM II (Sigma), 25 mM de HEPES (Sigma) e inhibidor de tripsina de soja (Sigma).

Registro de fijación de membranas de célula completa

Las células FRT-TMEM16A se fijaron en membranas de célula completa usando un sistema de fijación de membranas de plano automático (Qpatch, Sophion). Brevemente, una vez que los sellos de presión alta (GOhm) se establecieron entre las células y el conjunto de registro plano, la membrana se rompió mediante el uso de pulsos de succión para establecer la técnica de registro de fijación de membranas de célula completa. El ensayo usó las siguientes soluciones (todos reactivos Sigma):

Solución intracelular (mM): N-metil-D-glucamina 130, CaCl_2 18,2, MgCl_2 1, HEPES 10, EGTA 10, BAPTA 20, Mg-ATP 2, pH 7,25, 325mOsm con sacarosa.

Solución extracelular (mM): N-metil-D-glucamina 130, CaCl_2 2, MgCl_2 1, HEPES 10, pH 7,3, 320 mOsm con sacarosa.

La solución intracelular amortiguó el calcio intracelular a los niveles necesarios para proporcionar ~20 % de activación de la corriente mediada máxima de TMEM16A (EC_{20} para iones calcio). Las células se sometieron a fijación de voltaje a un potencial de fijación de -70mV y una etapa de voltaje combinada (a +70 mV)/aumento (-90 mv a +90 mV) se aplicó a 0,05 Hz. Luego de un período de estabilización de corriente, los compuestos de prueba se solubilizaron en 100 % (v/v) de DMSO y luego se diluyeron en solución extracelular, se aplicaron para generar una curva de concentración-respuesta acumulada. Cada concentración del compuesto de prueba se incubó durante 5 minutos antes de agregar la siguiente concentración. Luego de que la concentración final se evaluó, una concentración supramáxima de un modulador positivo activo conocido o el inhibidor de TMEM16A, CaCCinhA01 (Del La Fuente *et al*, 2008) se agregó para definir los límites superior e inferior del ensayo.

La actividad del compuesto se cuantificó mediante la medición del aumento en la corriente luego de que se agregara el compuesto, y esto se expresa como un aumento en el porcentaje del nivel de corriente de línea de base TMEM16A. Los aumentos de porcentaje en la corriente se determinaron para cada concentración y los datos se representaron como una función de concentración usando el *software* Qpatch o Graphpad Prism v6.05, que proporciona la concentración que dio 50 % de su efecto máximo (EC_{50}) y eficacia máxima (porcentaje del aumento inicial).

El método para calcular los resultados se ilustra en la figura 1, que muestra un ensayo de ejemplo de Qpatch TMEM16A. En la figura 1, I_{BL} es igual a la corriente de línea de

base, $I_{\#1}$ es igual al pico de corriente durante el período de incubación de la concentración del compuesto de prueba 1, y así sucesivamente.

El pico de corriente de TMEM16A a +70mV se representó como una función de tiempo durante el período de ensayo. La corriente de línea de base (I_{BL}) se midió luego de un período de estabilización. El aumento en la corriente para cada adición del compuesto se determinó mediante la obtención del pico de corriente durante el período de incubación y la sustracción de la corriente de los períodos de registro previos, y que luego se expresa como un porcentaje de la corriente de línea de base. Para la concentración del compuesto de prueba 1 en la figura 1 esto es:

$$(I_{\#1} - I_{BL} / I_{BL}) \times 100$$

Para cada concentración evaluada adicional, el aumento en la corriente se determinó mediante la sustracción de la corriente de los períodos de incubación previos y mediante la normalización del valor inicial – para la concentración de prueba 2 en la figura 1 esto es:

$$(I_{\#2} - I_{\#1} / I_{BL}) \times 100$$

Los valores para cada concentración de prueba se representaron como una función acumulada de concentración, por ejemplo, para la concentración de prueba dos esto sería la suma de los cambios en el pico que se midieron durante la concentración uno más la concentración dos.

Los resultados obtenidos para los compuestos de ejemplo se muestran en la tabla 2, donde se puede observar que los compuestos de la presente invención son capaces de aumentar, de manera significativa, el nivel de corriente de TMEM16A.

Tabla 2 – % de potenciación mostrada por la solución de 3,33 μ M de los compuestos de prueba y valores de EC_{50} calculados

Ejemplo	% de potenciación a 3,33 μM prom.	EC_{50} prom. (μM)
1	157,3	0,338
1.1	100,5	1,097
2	183,6	0,268
2.1	149,1	0,808
2.2	194,2	0,651
2.3	211,2	0,263
3	108,2	1,644
4	187,3	0,732

Ejemplo	% de potenciación a 3,33 μM prom.	EC₅₀ prom. (μM)
5	156,9	0,079
5.1	165,9	0,596
5.2	204,2	0,254
6	246,3	1,253
7	136,5	1,577
8	129,2	0,282
9	87,4	0,841
10	67,7	0,122
11	122,7	0,098
12	44,6	3,337
13	96,6	0,198
14	59,4	
15	58,6	1,056
16	137,3	0,502
17	118,3	0,918
18	95,9	0,156
19	181,6	0,936
20	85,9	0,776
21	262	0,099
21.1	275	0,227
21.2	272	0,15
22	149	0,168
23	153	0,052
24	69	1,096
24.1	106	0,176
24.2	137	0,12
25	57	0,036
25.1	142	0,076
25.2	83	0,2
25.3	104	0,076
25.4	120	0,13

Ejemplo	% de potenciación a 3,33 μ M prom.	EC ₅₀ prom. (μ M)
25.5	66	0,223
26	69	0,098
27	96	0,156
28	82	0,61
29	183	0,496
30	66	
31	158	
31.1	108	
32	56,6	0,227

Toda la literatura y los documentos de patentes a los que se hacen referencia se incorporan específicamente por referencia en la mayor medida posible.

REFERENCIAS

Accurso FJ, Moss RB, Wilmott RW, Anbar RD, Schaberg AE, Durham TA, Ramsay BW; TIGER-1 Investigator Study Group (2011) Denufosol tetrasodium in patients with cystic fibrosis and normal to mildly impaired lung function. *Am J Respir Crit Care Med*, 183(5):627 – 634.

Boucher RC (2007) Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease. *J Intern Med.*, 261(1):5-16.

Caputo A, Caci E, Ferrera L, Pedemonte N, Barsanti C, Sondo E, Pfeiffer U, Ravazzolo R, Zegarra-Moran O & Galletta LJ (2008) TMEM16A, a membrane protein associated with calcium-dependent chloride channel activity. *Science*, 322(5901):590 – 594.

Del La Fuente R, Namkung W, Mills A & Verkman AS (2008) Small molecule screen identifies inhibitors of a human intestinal calcium-activated chloride channel. *Mol Pharmacol*, 73(3):758-768.

Kellerman D, Rossi Mospan A, Engels J, Schaberg A, Gorden J & Smiley L (2008) Denufosol: a review of studies with inhaled P2Y(2) agonists that led to Phase 2. *Pulm Pharmacol Ther*, 21(4):600 – 607.

Kunzelmann K & Mall M (2003) Pharmacotherapy of the ion transport defect in cystic fibrosis: role of purinergic receptor agonists and other potential therapeutics. *Am J Respir Med*, 2(4):299 – 309.

- Matsui H, Grubb BR, Tarran R, Randell SH, Gatzky JT, Davis CW and Boucher RC (1998) Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell*, 95(7):1005-15.
- Moss RB (2013) Pitfalls of drug development: lessons learned from trials of denufosol in cystic fibrosis. *J Pediatr*, 162(4):676 – 680.
- Pedemonte N & Galiotta LJ (2014) Structure and function of TMEM16 proteins (anoctamins). *Physiol Rev*, 94(2):419 – 459.
- Pezzulo AA, Tang XX, Hoegger MJ, Abou Alaiwa MH, Ramachandran S, Moninger TO, Karp PH, Wohlford-Lenan CL, Haagsman HP, van Eijk M, Banfi B, Horswill AR, Stoltz DA, McCray PB Jr, Welsh MJ & Zabner J (2012) reduced airway surface pH impairs bacterial killing in the porcine cystic fibrosis lung. *Nature*, 487(7405):109 – 113.
- Yang YD, Cho H, Koo JY, Tak MH, Cho Y, Shim WS, Park SP, Lee J, Lee B, Kim BM, Raouf R, Shin YK & Oh U (2008) TMEM16 confers receptor-activated calcium-dependent chloride conductance. *Nature*, 455(7217):1210 – 1215.