

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 920**

51 Int. Cl.:  
**C07D 403/12** (2006.01) **A61P 7/02** (2006.01)  
**C07D 235/14** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/4184** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)  
**A61K 31/541** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05715433 .8**  
96 Fecha de presentación: **22.02.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1771441**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.04.2007**

54 Título: **NUEVAS AMIDAS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS EN CALIDAD DE INHIBIDORES DEL FACTOR Xa.**

30 Prioridad:  
**28.02.2004 DE 102004009835**  
**18.12.2004 DE 102004060984**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.01.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.01.2012**

73 Titular/es:  
**Boehringer Ingelheim International GmbH**  
**Binger Strasse 173**  
**55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:  
**GERLACH, Kai;**  
**PFAU, Roland;**  
**PRIEPKE, Henning;**  
**WIENEN, Wolfgang;**  
**SCHULER-METZ, Annette, Maria;**  
**DAHMAN, Georg;**  
**NAR, Herbert;**  
**HANDSCHUH, Sandra, Ruth;**  
**HAUEL, Norbert y**  
**KAUFFMANN-HEFNER, Iris**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

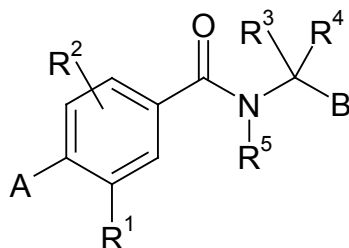
ES 2 371 920 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Nuevas amidas de ácidos carboxílicos en calidad de inhibidores del factor Xa

Son objeto de la presente invención nuevas amidas de ácidos carboxílicos sustituidos de fórmula general



(I),

5 sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus mezclas y sus sales, especialmente sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos que presentan propiedades valiosas.

Los compuestos de fórmula general I anterior, así como sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus mezclas y sus sales, especialmente sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, y sus estereoisómeros presentan propiedades farmacológicas valiosas, especialmente una actividad antitrombótica y una actividad inhibidora del factor Xa.

10

El documento WO 01/47896 describe bencimidazoles que presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto antitrombótico.

El documento WO 02/072558 describe amidas de ácidos carboxílicos que presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto antitrombótico y un efecto inhibidor del factor Xa.

15

Mederski, Werner W.K.R. et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2004, 14(14), páginas 3763-3769, describe halotiofenos bencimidazoles y su efecto inhibidor del factor Xa.

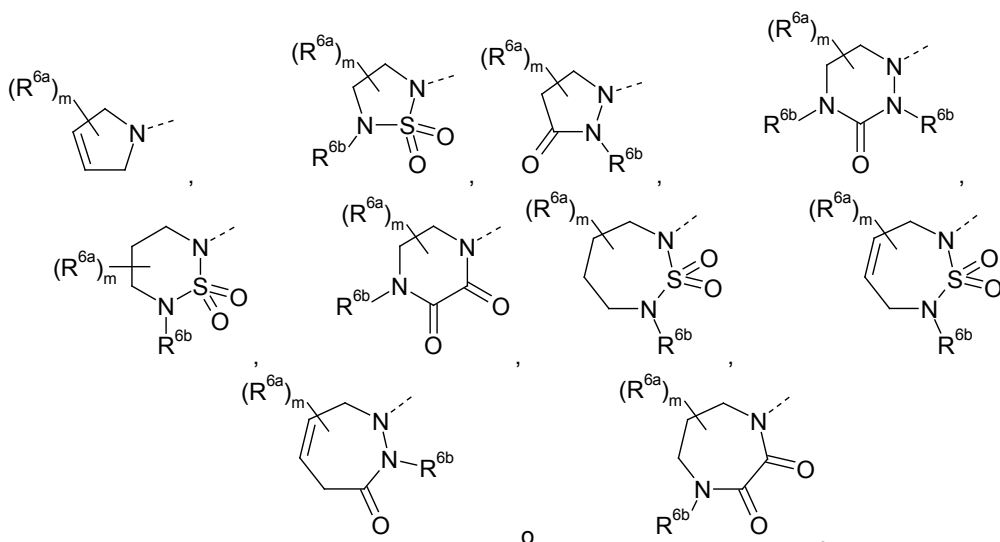
El documento WO 2004/056784 describe amidas de ácidos carboxílicos que presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto antitrombótico y un efecto inhibidor del factor Xa.

20

Son así objeto de la presente solicitud los nuevos compuestos de fórmula general I anterior, su preparación, los medicamentos que contienen compuestos farmacológicamente activos, su preparación y uso.

En la fórmula general anterior, en una primera forma de realización,

A significa un grupo de fórmula general



25

en las que

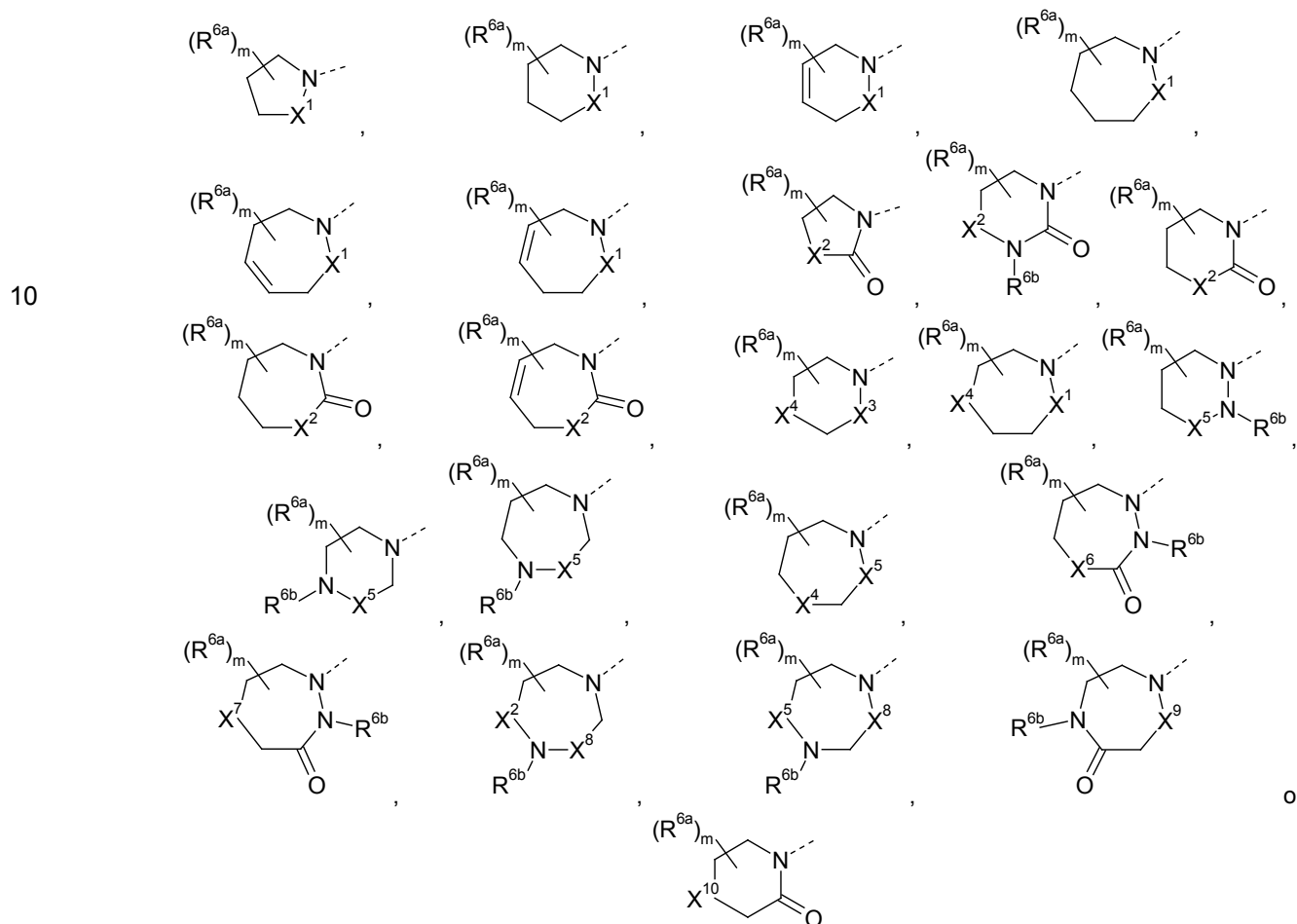
m representa el número 1 ó 2,

R<sup>6a</sup> representa independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, amino, alquil C<sub>1-3</sub>-amino, di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino, aminocarbonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilo o alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilamino y

5 R<sup>6b</sup> puede ser independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-oxicarbonilo o alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilo, con la condición de que

los heteroátomos eventualmente introducidos como sustituyentes en los grupos A sustituidos de 5 a 7 miembros anteriormente citados no están separados exactamente por un átomo de carbono de otro heteroátomo, o

un grupo de fórmula general



R<sup>6a</sup> representa independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, amino, alquil C<sub>1-3</sub>-amino, di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino, aminocarbonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilo o alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilamino y

5 R<sup>6b</sup> puede ser independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo o alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilo, con la condición de que

los heteroátomos eventualmente introducidos como sustituyentes en los grupos A sustituidos de 5 a 7 miembros anteriormente citados no están separados exactamente por un átomo de carbono de otro heteroátomo,

10 R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, un grupo alqueno C<sub>2-3</sub>, alqueno C<sub>2-3</sub>, nitro, amino, alcoxi C<sub>1-3</sub>, mono-, di- o trifluorometoxi,

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>,

15 R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alqueno C<sub>2-3</sub> o alqueno C<sub>2-3</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, y que eventualmente está sustituido por un grupo nitrilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-5</sub> en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, un grupo aliloxi, propargiloxi, benciloxi, alquil C<sub>1-5</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-5</sub>-oxicarbonilo, carboxialquil C<sub>1-3</sub>-oxi, alquil C<sub>1-5</sub>-oxicarbonilalquil C<sub>1-3</sub>-oxi, alquil C<sub>1-8</sub>-oxicarbonilamino, mercapto, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfanilo, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfino, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilamino, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfanilo, alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilaminoalquil C<sub>1-3</sub>-sulfino, alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilaminoalquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilo, carboxi, alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilo, aliloxicarbonilo, propargiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, aminocarbonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilo, cicloalquilen C<sub>3-6</sub>-iminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-aminosulfonilo, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilo, cicloalquilen C<sub>3-6</sub>-aminosulfonilo, amino, alquil C<sub>1-3</sub>-amino, di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino, alquil C<sub>1-5</sub>-carbonilamino, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilamino, N-(alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonil)alquil C<sub>1-3</sub>-amino, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-carbonilamino, aminocarbonilamino, alquil C<sub>1-3</sub>-aminocarbonilamino, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilamino, un grupo cicloalquileniminocarbonilamino de 4 a 7 miembros, benciloxicarbonilamino, fenilcarbonilamino o guanidino,

un grupo carboxi, aminocarbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-aminocarbonilo, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, cicloalquilen C<sub>4-6</sub>-iminocarbonilo,

30 un grupo fenilo o heteroarilo, fenilcarbonilalquilo C<sub>1-3</sub>, fenilalquilo C<sub>1-3</sub> o heteroarilalquilo C<sub>1-3</sub>, que en el resto fenilo o heteroarilo está eventualmente sustituido una o varias veces con átomos de flúor, cloro o bromo, grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, amino, alquil C<sub>1-3</sub>-amino, di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino, hidroxilo, alquil C<sub>1-4</sub>-oxi, mono-, di- o trifluorometoxi, benciloxi, carboxialquil C<sub>1-3</sub>-oxi, alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilalquil C<sub>1-3</sub>-oxi, aminocarbonilalquil C<sub>1-3</sub>-oxi, alquil C<sub>1-3</sub>-aminocarbonilalquil C<sub>1-3</sub>-oxi, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilalquil C<sub>1-3</sub>-oxi, cicloalquileniminocarbonilalcoxi C<sub>1-3</sub> de 4 a 7 miembros, carboxi, alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilo o alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilamino,

35 un grupo cicloalquilo, cicloalquilenimino, cicloalquilalquilo C<sub>1-3</sub> o cicloalquileniminoalquilo C<sub>1-3</sub> de 3 a 7 miembros, en el que en la parte cíclica un grupo metileno puede estar sustituido por un grupo -NH eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilo o por un átomo de oxígeno, y en el que adicionalmente uno de los grupos metileno contiguos a un grupo -NH, -N(alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilo) o -N(alquil C<sub>1-3</sub>) puede estar sustituido respectivamente con un grupo carbonilo o sulfonilo, con la condición de que se excluye un grupo cicloalquilenimino como se define anteriormente en el que dos átomos de nitrógeno están separados entre sí exactamente por un grupo -CH<sub>2</sub>-,

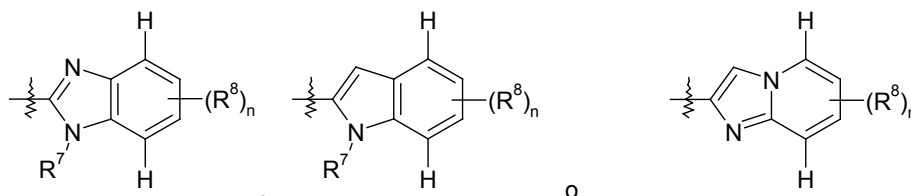
R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos representan un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, en el que

45 uno de los grupos metileno del grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub> puede estar sustituido por un grupo imino, alquil C<sub>1-3</sub>-imino, acilimino o sulfonilimino,

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>,

B representa un grupo de fórmula



en las que

50 n representa el número 1 ó 2,

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, alquil C<sub>1-5</sub>-oxicarbonilo, carboxialquilo C<sub>1-3</sub>, alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilalquilo C<sub>1-3</sub>, amino o alquil C<sub>1-3</sub>-amino y

R<sup>8</sup> representa independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, un grupo alqueno C<sub>2-3</sub> o alquino C<sub>2-3</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-3</sub>, trifluorometoxi, amino, nitro o nitrilo,

5 en la que, a menos que se indique otra cosa, por la expresión “grupo heteroarilo” citada anteriormente en las definiciones ha de entenderse un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, en el que

el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno y

el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, fenilo o fenilalquilo C<sub>1-3</sub>, un átomo de oxígeno o azufre o

10 un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, fenilo, aminoalquilo C<sub>2-3</sub>, alquil C<sub>1-3</sub>-aminoalquilo C<sub>2-3</sub>, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminoalquilo C<sub>2-3</sub>, cicloalquileniminoalquilo C<sub>1-3</sub> de 4 a 7 miembros o fenilalquilo C<sub>1-3</sub>, o un átomo de oxígeno o azufre y adicionalmente un átomo de nitrógeno o

un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o fenilalquilo C<sub>1-3</sub> y dos o tres átomos de nitrógeno,

15 y además, en los grupos heteroarilo monocíclicos anteriormente citados, puede estar condensado mediante dos átomos de carbono contiguos un anillo fenilo eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, alquil C<sub>1-3</sub>-oxi, amino, alquil C<sub>1-3</sub>-amino, di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino o cicloalquilen C<sub>3-6</sub>-imino,

y la unión se realiza mediante un átomo de nitrógeno o mediante un átomo de carbono de la parte heterocíclica o de un anillo fenilo condensado,

20 en la que los grupos alquilo y alcoxi contenidos en las definiciones anteriormente citadas que presentan más de dos átomos de carbono, a menos que se indique otra cosa, pueden ser de cadena lineal o ramificada, y los grupos alquilo en los restos dialquilados anteriormente citados, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o distintos,

25 y en la que los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo contenidos en las definiciones anteriormente citadas pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

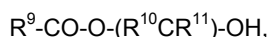
30 Son ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos grupos piridilo, *N*-oxipiridilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, [1,2,3]triazinilo, [1,3,5]triazinilo, [1,2,4]triazinilo, pirrolilo, imidazolilo, [1,2,4]triazolilo, [1,2,3]triazolilo, tetrazolilo, furanilo, isoxazolilo, oxazolilo, [1,2,3]oxadiazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, [1,2,3]tiadiazolilo, [1,2,4]tiadiazolilo o [1,2,5]tiadiazolilo.

35 Son ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos los grupos bencimidazolilo, benzofuranilo, benzo[*c*]furanilo, benzotiofenilo, benzo[*c*]tiofenilo, benzotiazolilo, benzo[*c*]isotiazolilo, benzo[*d*]isotiazolilo, benzo[*c*]isoxazolilo, benzo[*d*]isoxazolilo, benzo[1,2,5]oxadiazolilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo, benzo[1,2,3]tiadiazolilo, benzo[*d*][1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, benzotriazolilo, cinolinilo, quinolinilo, *N*-oxiquinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, *N*-oxiquinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, indolilo, isoindolilo o 1-oxa-2,3-diazaindenilo.

Son ejemplos de los grupos alquilo C<sub>1-8</sub> anteriormente citados en las definiciones los grupos metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neopentilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 1-heptilo, 2-heptilo, 3-heptilo, 4-heptilo, 1-octilo, 2-octilo, 3-octilo o 4-octilo.

40 Son ejemplos de los grupos alquil C<sub>1-8</sub>-oxi anteriormente citados en las definiciones los grupos metiloxi, etiloxi, 1-propiloxi, 2-propiloxi, *n*-butiloxi, *sec*-butiloxi, *terc*-butiloxi, 1-pentiloxi, 2-pentiloxi, 3-pentiloxi, neopentiloxi, 1-hexiloxi, 2-hexiloxi, 3-hexiloxi, 1-heptiloxi, 2-heptiloxi, 3-heptiloxi, 4-heptiloxi, 1-octiloxi, 2-octiloxi, 3-octiloxi o 4-octiloxi.

45 Por un grupo transformable *in vivo* en un grupo carboxi ha de entenderse por ejemplo un grupo carboxi esterificado con un alcohol, que en la parte alcohólica es preferiblemente un alcohol C<sub>1-6</sub>, un fenilalcohol C<sub>1-3</sub>, un cicloalcohol C<sub>3-9</sub>, un cicloalqueno C<sub>5-7</sub>, un alqueno C<sub>3-5</sub>, un fenilalqueno C<sub>3-5</sub>, un alquino C<sub>3-5</sub> o un fenilalquino C<sub>3-5</sub>, con la condición de que no parte ningún enlace al átomo de oxígeno de un átomo de carbono que porta un doble o triple enlace, un cicloalquil C<sub>3-8</sub>-alcohol C<sub>1-3</sub> o un alcohol de fórmula



en la que

R<sup>9</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, fenilo o fenilalquilo C<sub>1-3</sub>,

50 R<sup>10</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>5-7</sub> o fenilo y

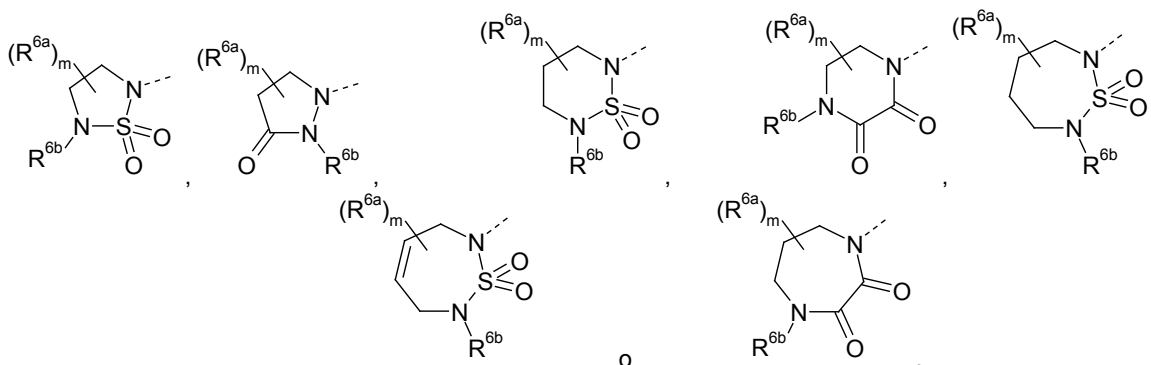
R<sup>11</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>.

Como restos escindibles *in vivo* preferidos de un grupo carboxi se tienen en cuenta un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> como los grupos metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, isopropiloxi, *n*-butiloxi, *n*-pentiloxi, *n*-hexiloxi o ciclohexiloxi o un grupo fenilalcoxi C<sub>1-3</sub> como el grupo benciloxi.

Aquellos compuestos de fórmula general I en los que  $R^3$  contiene un grupo transformable *in vivo* en un grupo carboxi representan profármacos para aquellos compuestos de fórmula general I en los que  $R^3$  contiene un grupo carboxi.

Una 2ª forma de realización de la presente invención comprende aquellos compuestos de fórmula general I en los que

5 A representa un grupo de fórmula general



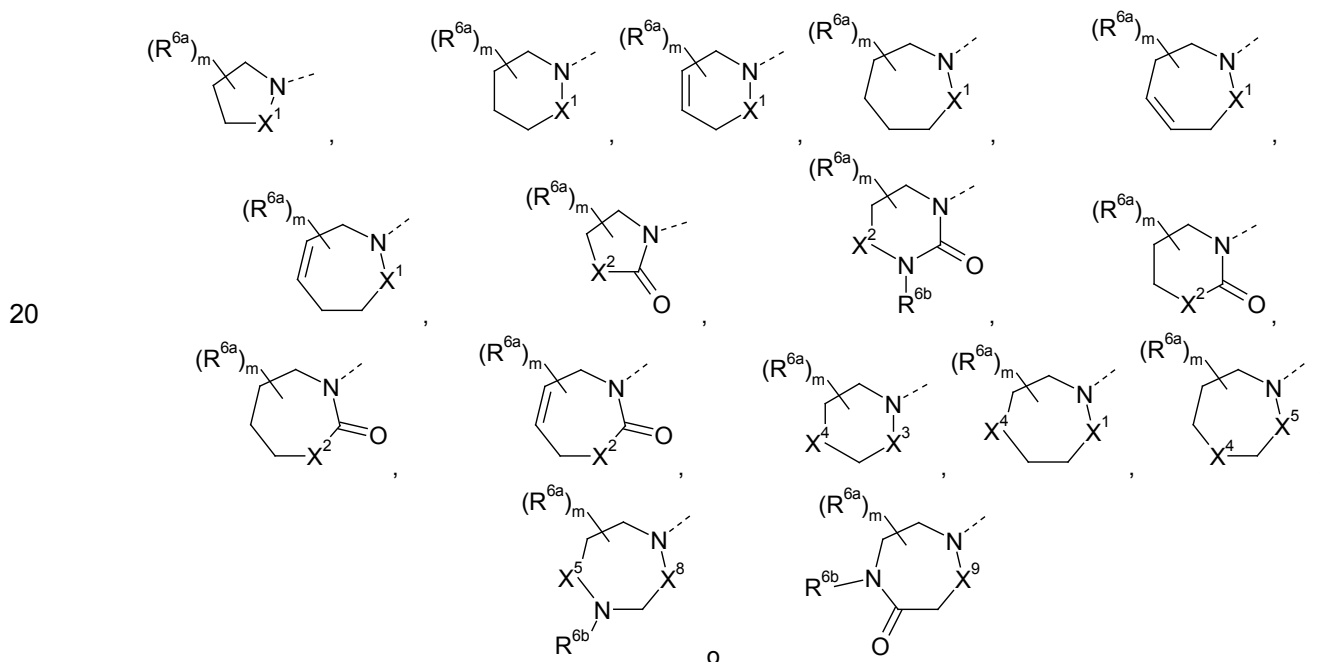
en las que m representa el número 1 ó 2,

10  $R^{6a}$  representa independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o flúor, un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , hidroxilo, amino, alquil  $C_{1-3}$ -amino, di(alquil  $C_{1-3}$ )amino, aminocarbonilo, alquil  $C_{1-3}$ -aminocarbonilo, di(alquil  $C_{1-3}$ )aminocarbonilo o alquil  $C_{1-3}$ -carbonilamino y

$R^{6b}$  puede ser independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-4}$ -carbonilo, alcoxi  $C_{1-4}$ -carbonilo o alquil  $C_{1-3}$ -sulfonilo, con la condición de que

15 los heteroátomos eventualmente introducidos como sustituyentes en los grupos A sustituidos de 5 a 7 miembros citados anteriormente no están separados exactamente mediante un átomo de carbono de otro heteroátomo, o

un grupo de fórmula general



en las que

m representa el número 1 ó 2,

25  $X^1$  representa un grupo metileno,  $-NR^{6b}$ , carbonilo o sulfonilo,

$X^2$  representa un átomo de oxígeno o un grupo  $-NR^{6b}$ ,

X<sup>3</sup> representa un grupo metileno, carbonilo o sulfonilo,

X<sup>4</sup> representa un átomo de oxígeno o azufre, un grupo -NR<sup>6b</sup> o carbonilo,

X<sup>5</sup> representa un grupo carbonilo o sulfonilo,

X<sup>8</sup> representa un grupo carbonilo,

5 X<sup>9</sup> representa un grupo carbonilo,

R<sup>6a</sup> representa independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o flúor, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, amino, alquil C<sub>1-3</sub>-amino, di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino, aminocarbonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilo o alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilamino y

10 R<sup>6b</sup> puede ser independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo o alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilo, con la condición de que

los heteroátomos eventualmente introducidos como sustituyentes en los grupos A cíclicos sustituidos de 5 a 7 miembros citados anteriormente no están separados mediante exactamente un átomo de carbono de otro heteroátomo,

15 R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos con átomos de flúor, un grupo alqueno C<sub>2-3</sub>, alquino C<sub>2-3</sub>, nitro, amino, alcoxi C<sub>1-3</sub>, mono-, di- o trifluorometoxi,

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>,

20 R<sup>3</sup> representa un grupo alqueno C<sub>2-3</sub> o alquino C<sub>2-3</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, y que está eventualmente sustituido con un grupo nitrilo, hidroxilo, un grupo alquil C<sub>1-5</sub>-oxi en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, un grupo aliloxi, propargiloxi, benciloxi, alquil C<sub>1-5</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-5</sub>-oxicarbonilo, carboxialquil C<sub>1-3</sub>-oxi, alquil C<sub>1-5</sub>-oxicarbonilalquil C<sub>1-3</sub>-oxi, alquil C<sub>1-8</sub>-oxicarbonilamino, mercapto, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfanilo, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilaminoalquil C<sub>1-3</sub>-sulfanilo, alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilaminoalquil C<sub>1-3</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilaminoalquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilo, carboxi, alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilo, aliloxicarbonilo, propargiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, aminocarbonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilo, cicloalquilen C<sub>3-6</sub>-iminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-aminosulfonilo, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilo, cicloalquilen C<sub>3-6</sub>-iminosulfonilo, amino, alquil C<sub>1-3</sub>-amino, di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino, alquil C<sub>1-5</sub>-carbonilamino, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilamino, N-(alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonil)alquil C<sub>1-3</sub>-amino, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-carbonilamino, aminocarbonilamino, alquil C<sub>1-3</sub>-aminocarbonilamino, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilamino, un grupo cicloalquileniminocarbonilamino de 4 a 7 miembros, benciloxicarbonilamino, fenilcarbonilamino o guanidino,

un grupo carboxi, aminocarbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-aminocarbonilo, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, cicloalquilen C<sub>4-6</sub>-iminocarbonilo,

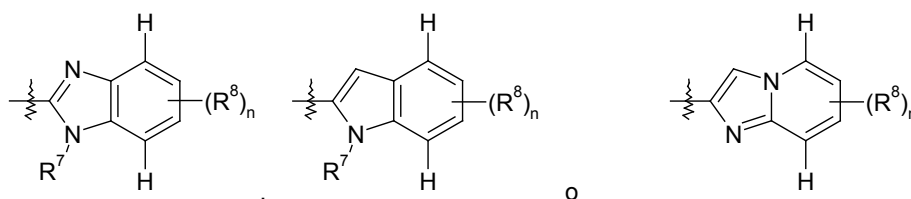
35 un grupo fenilo o heteroarilo, fenilcarbonilalquilo C<sub>1-3</sub>, fenilalquilo C<sub>1-3</sub> o heteroarilalquilo C<sub>1-3</sub>, que en la parte fenilo o heteroarilo está eventualmente sustituido una o varias veces con átomos de flúor, cloro o bromo o grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, amino, alquil C<sub>1-3</sub>-amino, di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino, hidroxilo, alquil C<sub>1-4</sub>-oxi, mono-, di- o trifluorometoxi, benciloxi, carboxialquil C<sub>1-3</sub>-oxi-, alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilalquil C<sub>1-3</sub>-oxi, aminocarbonilalquil C<sub>1-3</sub>-oxi, alquil C<sub>1-3</sub>-aminocarbonilalquil C<sub>1-3</sub>-oxi, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilalquil C<sub>1-3</sub>-oxi, cicloalquileniminocarbonilalcoxi C<sub>1-3</sub> de 4 a 7 miembros, carboxi, alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilo o alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilamino,

40 un grupo cicloalquilo, cicloalquilenimino, cicloalquilalquilo C<sub>1-3</sub> o cicloalquileniminoalquilo C<sub>1-3</sub> de 3 a 7 miembros, en el que en la parte cíclica puede estar eventualmente sustituido un grupo metileno por un grupo -NH sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilo o por un átomo de oxígeno, y en el que adicionalmente un grupo metileno contiguo a un grupo -NH, -N(alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilo) o -N(alquilo C<sub>1-3</sub>) puede estar respectivamente sustituido con un grupo carbonilo o sulfonilo, con la condición de que se excluye un grupo cicloalquilenimino definido como anteriormente en el que dos átomos de nitrógeno están separados entre sí exactamente por un grupo -CH<sub>2</sub>-,

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>,

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>,

B representa un grupo de fórmula



50 en las que

n representa el número 1 ó 2,

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, alquil C<sub>1-5</sub>-oxicarbonilo, carboxialquilo C<sub>1-3</sub>, alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilalquilo C<sub>1-3</sub>, amino o alquil C<sub>1-3</sub>-amino y

5 R<sup>8</sup> representa independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, un grupo alqueno C<sub>2-3</sub> o alquino C<sub>2-3</sub>, un grupo hidroxilo, alcoxi C<sub>1-3</sub>, trifluorometoxi, amino, nitro o nitrilo,

en la que, a menos que se indique otra cosa, por la expresión citada en las definiciones anteriores "grupo heteroarilo", ha de entenderse un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, en el que

el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno y

10 el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, fenilo o fenilalquilo C<sub>1-3</sub>, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre o

un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, fenilo, aminoalquilo C<sub>2-3</sub>, alquil C<sub>1-3</sub>-aminoalquilo C<sub>2-3</sub>, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminoalquilo C<sub>2-3</sub>, un grupo cicloalquileniminoalquilo C<sub>1-3</sub> de 4 a 7 miembros o fenilalquilo C<sub>1-3</sub> o un átomo de oxígeno o átomo de azufre, y adicionalmente un átomo de nitrógeno, o

15 un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o fenilalquilo C<sub>1-3</sub> y dos o tres átomos de nitrógeno,

y además, en los grupos heteroarilo monocíclicos citados anteriormente, puede estar condensado mediante dos átomos de carbono contiguos un anillo fenilo eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, alquil C<sub>1-3</sub>-oxi, amino, alquil C<sub>1-3</sub>-amino, di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino o cicloalquilen C<sub>3-6</sub>-imino,

20 y la unión se realiza mediante un átomo de nitrógeno o mediante un átomo de carbono de la parte heterocíclica o de un anillo fenilo condensado,

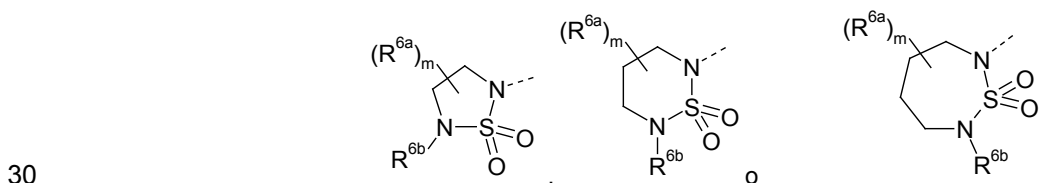
en la que los grupos alquilo y alcoxi contenidos en las definiciones anteriormente citadas que presentan más de dos átomos de carbono, a menos que se indique otra cosa, pueden ser de cadena lineal o ramificada, y los grupos alquilo en los restos dialquilados anteriormente citados, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o distintos,

25 y en la que los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo contenidos en las definiciones citadas anteriormente pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

Una 3<sup>a</sup> forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de fórmula general I en los que

A significa un grupo de fórmula general



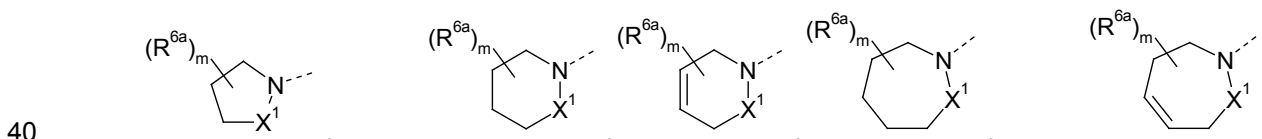
en las que m significa el número 1 ó 2,

R<sup>6a</sup> representa independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o flúor, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, amino, alquil C<sub>1-3</sub>-amino, di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino, aminocarbonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilo o alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilamino, y

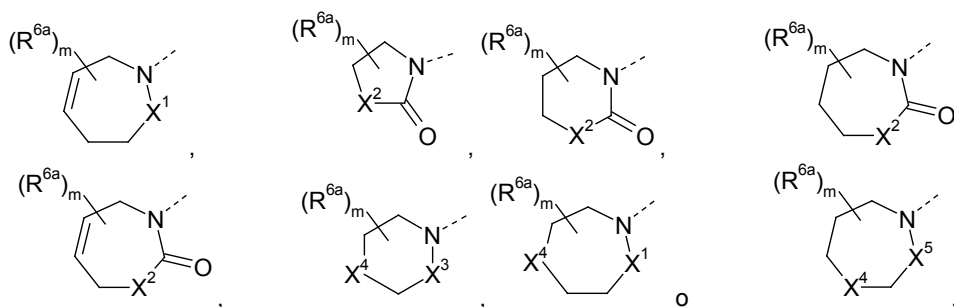
35 R<sup>6b</sup> puede ser independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo o alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilo, con la condición de que

los heteroátomos eventualmente introducidos como sustituyentes en los grupos A sustituidos de 5 a 7 miembros anteriormente citados no están unidos exactamente mediante un átomo de carbono con otro heteroátomo, o

un grupo de fórmula general







en las que

$m$  significa el número 1 ó 2,

5  $X^1$  significa un grupo metileno,  $-NR^{6b}$ , carbonilo o sulfonilo,

$X^2$  significa un grupo oxígeno o  $-NR^{6b}$ ,

$X^3$  significa un grupo metileno, carbonilo o sulfonilo,

$X^4$  significa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo  $-NR^{6b}$ ,

$X^5$  significa un grupo carbonilo o sulfonilo,

10  $R^{6a}$  representa independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o flúor, un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , hidroxilo, amino, alquil  $C_{1-3}$ -amino, di(alquil  $C_{1-3}$ )amino, aminocarbonilo, alquil  $C_{1-3}$ -aminocarbonilo, di(alquil  $C_{1-3}$ )aminocarbonilo o alquil  $C_{1-3}$ -carbonilamino, y

$R^{6b}$  puede ser independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-4}$ -carbonilo, alcoxi  $C_{1-4}$ -carbonilo o alquil  $C_{1-3}$ -sulfonilo, con la condición de que

15 los heteroátomos eventualmente introducidos como sustituyentes en los grupos cíclicos sustituidos de 5 a 7 miembros anteriormente citados no están separados exactamente mediante un átomo de carbono de otro heteroátomo,

$R^1$  puede ser un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo  $C_{1-3}$  en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, un grupo nitro, alcoxi  $C_{1-3}$ , un grupo mono-, di- o trifluorometoxi,

20  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno,

$R^3$  representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$  de cadena lineal o ramificada en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, y que eventualmente está sustituido con un grupo nitrilo, hidroxilo, benciloxi, alquil  $C_{1-5}$ -oxi en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, un grupo aliloxi, alquil  $C_{1-5}$ -carboniloxi, alquil  $C_{1-5}$ -oxicarboniloxi, carboxialquil  $C_{1-3}$ -oxi, alquil  $C_{1-5}$ -oxicarbonilalquil  $C_{1-3}$ -oxi, alquil  $C_{1-8}$ -oxicarbonilamino, alquil  $C_{1-3}$ -sulfanilo, alquil  $C_{1-3}$ -sulfonilo, carboxi, alquil  $C_{1-3}$ -oxicarbonilo, alquil  $C_{1-3}$ -aminocarbonilo, di(alquil  $C_{1-3}$ )aminocarbonilo, cicloalquilen  $C_{3-6}$ -iminocarbonilo, aminocarbonilamino, alquil  $C_{1-3}$ -aminocarbonilamino o di(alquil  $C_{1-3}$ )aminocarbonilamino,

un grupo aminocarbonilo, alquil  $C_{1-4}$ -aminocarbonilo, cicloalquil  $C_{3-6}$ -aminocarbonilo o di(alquil  $C_{1-3}$ )aminocarbonilo,

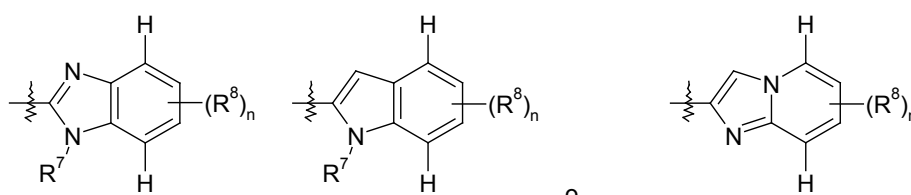
30 un grupo fenilo o heteroarilo, fenilalquilo  $C_{1-3}$  o heteroarilalquilo  $C_{1-3}$  que está eventualmente sustituido en la parte fenilo o heteroarilo una o varias veces con átomos de flúor, cloro o bromo, grupos alquilo  $C_{1-3}$ , amino, alquil  $C_{1-3}$ -amino, di(alquil  $C_{1-3}$ )amino, hidroxilo, alquil  $C_{1-4}$ -oxi, mono-, di- o trifluorometoxi, carboxi o alquil  $C_{1-3}$ -oxicarbonilo,

un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros en el que puede estar sustituido en la parte cíclica un grupo metileno por un grupo  $-NH$  eventualmente sustituido con un grupo alquilo  $C_{1-3}$  o alquil  $C_{1-3}$ -carbonilo o un átomo de oxígeno,

$R^4$  representa un átomo de hidrógeno,

35  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno,

$B$  representa un grupo de fórmula



en las que

n representa el número 1,

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno, y

R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo, un grupo metilo, alquínilo C<sub>2-3</sub> o metoxi, en los que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor,

5 en la que, a menos que se indique otra cosa, por la expresión citada anteriormente en las definiciones “grupo heteroarilo”, ha de entenderse un grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros en el que

el grupo heterocíclico de 6 miembros contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y

el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o

10 un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, o un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y adicionalmente un átomo de nitrógeno, o

un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> y dos o tres átomos de nitrógeno,

y la unión se realiza mediante un átomo de nitrógeno o mediante un átomo de carbono,

15 en la que los grupos alquilo y alcoxi contenidos en las definiciones anteriormente citadas que presentan más de dos átomos de carbono, a menos que se indicara otra cosa, pueden ser de cadena lineal o ramificada y los grupos alquilo en los restos dialquilados citados anteriormente, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o distintos,

y en la que los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo contenidos en las definiciones anteriormente citadas pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor,

20 sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

Una 4ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de fórmula general I en los que

A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y B se definen como se describe en la tercera forma de realización, y

25 R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, que está eventualmente sustituido con un grupo nitrilo, hidroxilo, benciloxi, un grupo alquil C<sub>1-5</sub>-oxi en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, un grupo aliloxi, alquil C<sub>1-5</sub>-carboniloxi, alquil C<sub>1-5</sub>-oxicarboniloxi, carboxialquil C<sub>1-3</sub>-oxi, alquil C<sub>1-5</sub>-oxicarbonilalquil C<sub>1-3</sub>-oxi, alquil C<sub>1-8</sub>-oxicarbonilamino, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfanilo, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilo, carboxi, alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilo, cicloalquilen C<sub>3-6</sub>-iminocarbonilo, aminocarbonilamino, alquil C<sub>1-3</sub>-aminocarbonilamino o di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilamino,

30 un grupo aminocarbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-aminocarbonilo, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-aminocarbonilo o di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilo,

en la que los grupos alquilo y alcoxi contenidos en las definiciones anteriormente citadas que presentan más de dos átomos de carbono, a menos que se indicara otra cosa, pueden ser de cadena lineal o ramificada, y en la que los grupos alquilo en los restos dialquilados citados anteriormente, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o distintos,

35 y en la que los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo citados en las definiciones anteriores pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

Una 5ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de fórmula general I en los que

A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y B se definen como se describe en la 3ª forma de realización, y

40 R<sup>3</sup> representa un grupo fenilo o heteroarilo, fenilalquilo C<sub>1-3</sub> o heteroarilalquilo C<sub>1-3</sub> que en la parte fenilo o heteroarilo está eventualmente sustituido una o varias veces con átomos de flúor, cloro o bromo, grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, amino, alquil C<sub>1-3</sub>-amino, di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino, hidroxilo, alquil C<sub>1-4</sub>-oxi-, mono-, di- o trifluorometoxi, carboxi o alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilo,

45 un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, en el que un grupo metileno en la parte cíclica puede estar sustituido por un grupo -NH eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilo, o por un átomo de oxígeno,

en la que, a menos que se indicara otra cosa, por la expresión citada en las definiciones anteriores “grupo heteroarilo”, ha de entenderse un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros en el que

el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y

50 el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o

un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o un átomo de oxígeno o un átomo de azufre

y adicionalmente un átomo de nitrógeno, o

un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> y dos o tres átomos de nitrógeno,

y la unión se realiza mediante un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono,

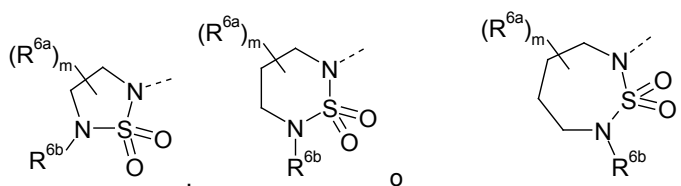
5 en la que los grupos alquilo y alcoxi contenidos en las definiciones anteriormente citadas que presentan más de dos átomos de carbono, a menos que se indicara otra cosa, pueden ser de cadena lineal o ramificada, y los grupos alquilo en los restos dialquilados citados anteriormente, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o distintos,

y en la que los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo citados en las definiciones anteriores pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor,

10 sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

Una 6ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de fórmula general I en los que

A representa un grupo de fórmula general



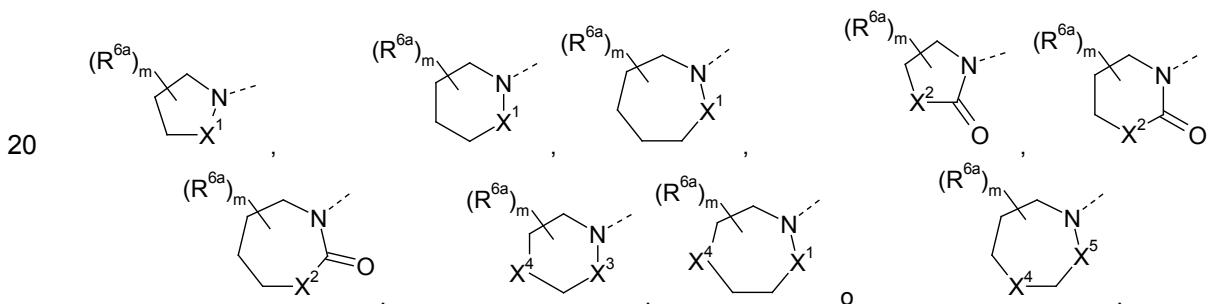
en las que m representa el número 1 ó 2,

15 R<sup>6a</sup> representa independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o flúor o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, y

R<sup>6b</sup> puede ser un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, con la condición de que

los heteroátomos eventualmente introducidos como sustituyentes en los grupos A sustituidos de 5 a 7 miembros anteriormente citados no están separados exactamente mediante un átomo de carbono de otro heteroátomo, o

un grupo de fórmula general



en las que

m representa el número 1 ó 2,

X<sup>1</sup> representa un grupo metileno, -NR<sup>6b</sup>, carbonilo o sulfonilo,

25 X<sup>2</sup> representa un átomo de oxígeno o un grupo -NR<sup>6b</sup>,

X<sup>3</sup> representa un grupo metileno, carbonilo o sulfonilo,

X<sup>4</sup> representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre o un grupo -NR<sup>6b</sup>,

X<sup>5</sup> representa un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo,

R<sup>6a</sup> representa independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o flúor o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, y

30 R<sup>6b</sup> puede ser independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, con la condición de que

los heteroátomos introducidos como sustituyentes en los grupos A cíclicos de 5 a 7 miembros citados anteriormente no se separan exactamente mediante un átomo de carbono de otro heteroátomo,

R<sup>1</sup> representa un átomo de cloro o bromo, un grupo metilo o metoxi en los que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, o un grupo nitro,

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno,

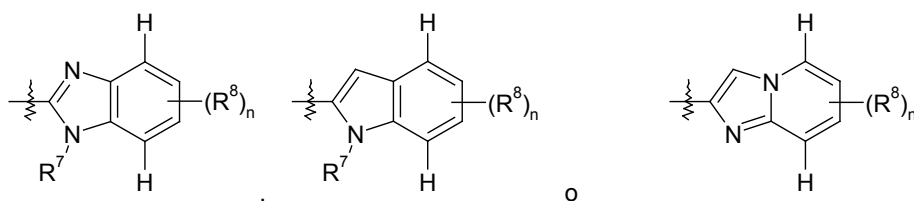
5 R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> de cadena lineal o ramificada en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, y que está eventualmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alquil C<sub>1-4</sub>-oxi en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos con átomos de flúor, un grupo alquil C<sub>1-3</sub>-sulfanilo, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilo, carboxi o alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilo,

10 un grupo fenilo o heteroarilo, fenilalquilo C<sub>1-3</sub> o heteroarilalquilo C<sub>1-3</sub>, que en la parte fenilo o heteroarilo está eventualmente sustituido una o varias veces con átomos de flúor, cloro o bromo, grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-oxi, mono-, di- o trifluorometoxi, carboxi o alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilo,

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno, y

B representa un grupo de fórmula



15 en las que

n representa el número 1,

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno, y

R<sup>8</sup> representa un átomo de cloro o bromo o el grupo etinilo,

20 en la que, a menos que se indique otra cosa, por la expresión citada en las definiciones anteriores "grupo heteroarilo", ha de entenderse un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, en el que

el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y

el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, o un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o

25 un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y adicionalmente un átomo de nitrógeno, o

un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> y dos o tres átomos de nitrógeno,

y la unión se realiza mediante un átomo de nitrógeno o mediante un átomo de carbono,

30 en la que los grupos alquilo y alcoxi contenidos en las definiciones anteriormente citadas que presentan más de dos átomos de carbono, a menos que se indicara otra cosa, pueden ser de cadena lineal o ramificada, y en la que los grupos alquilo en los restos dialquilados citados anteriormente, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o distintos,

y en la que los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo citados en las definiciones anteriores pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

35 Una 7<sup>a</sup> forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de fórmula general I en los que

A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y B se definen como se describe en la 6<sup>a</sup> forma de realización, y

40 R<sup>3</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> de cadena lineal o ramificada en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, y que eventualmente está sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alquil C<sub>1-4</sub>-oxi en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, un grupo alquil C<sub>1-3</sub>-sulfanilo, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilo, carboxi o alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilo,

en la que los grupos alquilo y alcoxi contenidos en las definiciones anteriormente citadas que presentan más de dos átomos de carbono, a menos que se indicara otra cosa, pueden ser de cadena lineal o ramificada, y en la que los grupos alquilo en los restos dialquilados citados anteriormente, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o distintos,

45 y en la que los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo citados en las definiciones anteriores pueden estar

total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

Una 8ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de fórmula general I en los que

A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y B se definen como se describe en la 6ª forma de realización y

- 5 R<sup>3</sup> es un grupo fenilo o heteroarilo, fenilalquilo C<sub>1-3</sub> o heteroarilo que en la parte fenilo o heteroarilo está eventualmente sustituido una o varias veces con átomos de flúor, cloro o bromo, grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-oxi, mono-, di- o trifluorometoxi-, carboxi-, o alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilo,

un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros en el que en la parte cíclica un grupo metileno puede estar sustituido por un grupo, NH sustituido eventualmente con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilo, o por un átomo de oxígeno,

- 10 en la que, a menos que se indicara otra cosa, por la expresión citada en las definiciones anteriores “grupo heteroarilo”, ha de entenderse un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, en el que

el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y

el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre o

- 15 un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o un átomo de oxígeno o azufre y adicionalmente un átomo de nitrógeno o

un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> y dos o tres átomos de nitrógeno,

y la unión se realiza mediante un átomo de nitrógeno o mediante un átomo de carbono,

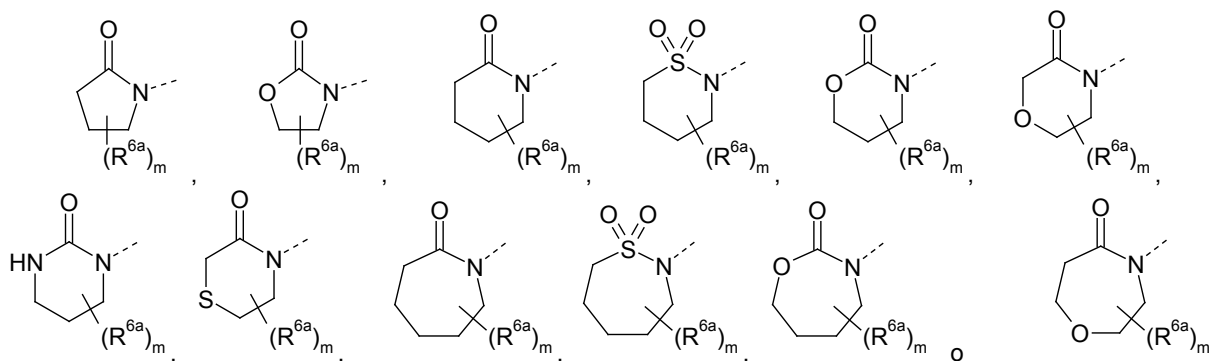
- 20 en la que los grupos alquilo contenidos en las definiciones anteriormente citadas que presentan más de dos átomos de carbono, a menos que se indicara otra cosa, pueden ser de cadena lineal o ramificada, y en la que los grupos alquilo en los restos dialquilados citados anteriormente, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o distintos,

y en la que los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo citados en las definiciones anteriores pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor,

- 25 sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

Una 9ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de fórmula general I en los que

A representa un grupo de fórmula



- 30 en las que

m significa el número 1 ó 2,

R<sup>6a</sup> representa independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, con la condición de que

- 35 los átomos de flúor introducidos como sustituyentes en los grupos cíclicos A sustituidos de 5 a 7 miembros citados anteriormente no están separados directamente mediante un átomo de carbono de otro heteroátomo,

R<sup>1</sup> significa un átomo de cloro o bromo, un grupo metilo o metoxi en los que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos, o un grupo nitro,

R<sup>2</sup> significa un átomo de hidrógeno,

- 40 R<sup>3</sup> significa un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> de cadena lineal o ramificada en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total

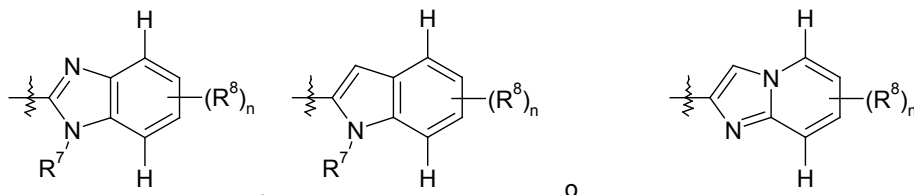
o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, y que está eventualmente sustituido con un grupo hidroxilo, alquil C<sub>1-4</sub>-oxi en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, un grupo alquil C<sub>1-3</sub>-sulfanilo, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilo, carboxi o alcoxi C<sub>1-3</sub>-carbonilo,

5 un grupo furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridinilalquilo C<sub>1-2</sub> o imidazolilalquilo C<sub>1-2</sub>, que pueden estar eventualmente sustituidos en la parte heteroarilo con uno o dos grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, alquil C<sub>1-3</sub>-oxi, carboxi o alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilo, y

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno y

B representa un grupo de fórmula



en las que

n representa el número 1,

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno y

R<sup>8</sup> representa un átomo de cloro o bromo o un grupo etinilo,

15 en la que, a menos que se indicara otra cosa, por la expresión citada en las definiciones anteriores "grupo heteroarilo", ha de entenderse un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, en el que

el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y

el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre o

20 un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o un átomo de oxígeno o azufre y adicionalmente un átomo de nitrógeno, o

un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> y dos o tres átomos de nitrógeno,

y la unión se realiza mediante un átomo de nitrógeno o mediante un átomo de carbono,

25 en la que los grupos alquilo contenidos en las definiciones anteriormente citadas que presentan más de dos átomos de carbono, a menos que se indicara otra cosa, pueden ser de cadena lineal o ramificada, y en la que los grupos alquilo en los restos dialquilados citados anteriormente, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o distintos,

y en la que los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo citados en las definiciones anteriores pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor,

30 sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

Una 10ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de fórmula general I en los que

A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y B se definen como se describe en la 9ª forma de realización, y

35 R<sup>3</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> de cadena lineal o ramificada en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, y que está eventualmente sustituido con un grupo hidroxilo, alquil C<sub>1-4</sub>-oxi en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, un grupo alquil C<sub>1-3</sub>-sulfanilo, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilo, carboxi o alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilo,

40 en la que los grupos alquilo y alcoxi contenidos en las definiciones anteriormente citadas que presentan más de dos átomos de carbono, a menos que se indicara otra cosa, pueden ser de cadena lineal o ramificada, y en la que los grupos alquilo en los restos dialquilados citados anteriormente, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o distintos,

y en la que los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo citados en las definiciones anteriores pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

Una 11ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de fórmula general I en los que

A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y B se definen como se describe en la 9ª forma de realización y

5 un grupo furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridinilalquilo C<sub>1-2</sub> o imidazolilalquilo C<sub>1-2</sub>, que eventualmente en la parte heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o dos grupos alquilo C<sub>1-3</sub> en los que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, grupos alquilo C<sub>1-3</sub>-oxi en los que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, grupos carboxi o alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilo, y

en la que, a menos que se indique otra cosa, por la expresión citada en las definiciones anteriores "grupo heteroarilo", ha de entenderse un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, en el que

el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y

10 el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o

un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y adicionalmente un átomo de nitrógeno, o

un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> y dos o tres átomos de nitrógeno,

15 y la unión se realiza mediante un átomo de nitrógeno o mediante un átomo de carbono,

en la que los grupos alquilo contenidos en las definiciones anteriormente citadas que presentan más de dos átomos de carbono, a menos que se indicara otra cosa, pueden ser de cadena lineal o ramificada, y en la que los grupos alquilo en los restos dialquilados citados anteriormente, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o distintos,

20 y en la que los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo citados en las definiciones anteriores pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

25 Una 12ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de fórmula general I correspondientes a las formas de realización 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8, en los que el grupo X<sup>1</sup> representa un grupo metileno.

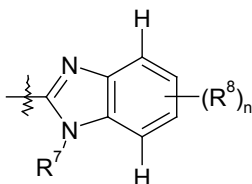
Una 13ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de fórmula general I correspondientes a las formas de realización 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8, en los que el grupo X<sup>1</sup> representa un grupo carbonilo.

30 Una 14ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de fórmula general I correspondientes a las formas de realización 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12 y 13, en los que el grupo X<sup>3</sup> representa un grupo metileno.

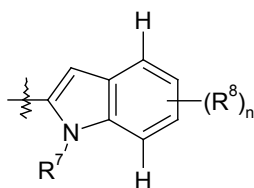
Una 15ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de fórmula general I correspondientes a las formas de realización 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12 y 13 en los que el grupo X<sup>3</sup> representa un grupo carbonilo.

35 Una 16ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de fórmula general I correspondientes a las formas de realización 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 13, 14 y 15, en los que el grupo X<sup>4</sup> representa un átomo de oxígeno.

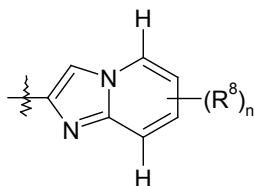
40 Una 17ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de fórmula general I correspondientes a las formas de realización 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 y 16, en los que el resto B significa el grupo



Una 18ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de fórmula general I correspondientes a las formas de realización 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 y 16, en las que el resto B significa el grupo



Una 19ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de fórmula general I correspondientes a las formas de realización 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 y 16, en los que el resto B significa el grupo



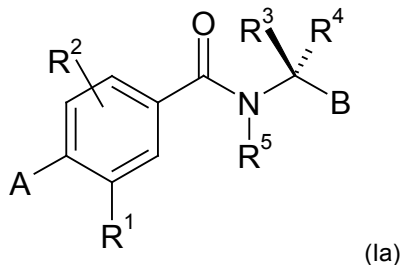
5

Una 20ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de fórmula general I correspondientes a las formas de realización 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 y 19, en los que el resto R<sup>8</sup> representa un átomo de cloro.

10 Una 21ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de fórmula general I correspondientes a las formas de realización 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 y 19, en los que el resto R<sup>8</sup> representa un átomo de bromo.

Una 22ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de fórmula general I correspondientes a las formas de realización 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 y 19, en los que el resto R<sup>8</sup> representa un grupo etinilo.

15 Una 23ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de fórmula general I correspondientes a las formas de realización 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 y 22, que corresponden a la fórmula general Ia



Se citan por ejemplo los siguientes compuestos preferidos de fórmula general I:

- 20 (1) 3-Cloro-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)etil]-4-[(1,4]diazepan-1-il)-benzamida,  
 (2) 4-(4-N-Boc-piperazin-1-il)-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)etil]-3-trifluorometil-benzamida,  
 (3) N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)etil]-4-(piperazin-1-il)-3-trifluoro-metil-benzamida,  
 (4) N-[(1R)-1-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(piperazin-1-il)-3-trifluorometil-benzamida,  
 (5) 4-(4-N-Acetil-piperazin-1-il)-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)etil]-3-trifluorometil-benzamida,  
 25 (6) 4-(Azepan-2-on-1-il)-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)etil]-3-metil-benzamida,  
 (7) 4-(Azepan-2-on-1-il)-N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-benzamida,  
 (8) 4-(Azepan-2-on-1-il)-N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-hidroxietil]-3-metil-benzamida,  
 (9) N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)etil]-4-(pirrolidin-2-on-1-il)-benzamida,  
 (10) N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-(pirrolidin-2-on-1-il)-benzamida,  
 30 (11) N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metilsulfanilpropil]-3-metil-4-(pirrolidin-2-on-1-il)-benzamida,  
 (12) 3-Cloro-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)etil]-4-(4-N-metil[1,4]diazepan-1-il)-benzamida,  
 (13) 3-Cloro-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)etil]-4-(2-metilpirrolidin-1-il)-benzamida,



- (14) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-cloro-4-(morfolin-1-il)-benzamida,  
 (15) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3,5-difluoro-4-(morfolin-1-il)-benzamida,  
 (16) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-trifluorometil-4-(morfolin-1-il)-benzamida,  
 (17) 4-(Azepan-1-il)-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-trifluorometil-benzamida,  
 5 (18) 4-(Azepan-1-il)-3-cloro-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-benzamida,  
 (19) 3-Cloro-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(piperidin-1-il)-benzamida,  
 (20) 3-Cloro-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-([1,4]oxazepan-4-il)-benzamida,  
 (21) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(morfolin-3-on-4-il)-3-trifluorometil-benzamida,  
 (22) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,  
 10 (23) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-metilsulfanilpropil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,  
 (24) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-idroxietil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,  
 (25) 4-(Azepan-2-on-1-il)-3-cloro-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-benzamida,  
 (26) 4-(Azepan-2-on-1-il)-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-trifluorometil-benzamida,  
 (27) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,  
 15 (28) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,  
 (29) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,  
 (30) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-(piperazin-1-il)-benzamida,  
 (31) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-(piperazin-2-on-1-il)-benzamida,  
 (32) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-(piperidin-2-on-1-il)-benzamida,  
 20 (33) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(*N*-metilpiperazin-1-il)-3-trifluorometil-benzamida,  
 (34) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-metilsulfonilpropil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,  
 (35) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-metilsulfanilpropil]-4-(pirrolidin-2-on-1-il)-benzamida,  
 (36) *N*-[1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-1-fenilmetil]-4-(pirrolidin-2-on-1-il)-benzamida,  
 (37) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-benzamida,  
 25 (38) 3-Cloro-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(3,4-dideshidropiperidin-1-il)-benzamida,  
 (39) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-([1,3]oxazepan-2-on-3-il)-benzamida  
 (40) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-metilsulfanilpropil]-4-(piperazin-1-il)-3-trifluorometil-benzamida,  
 (41) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-metilsulfanilpropil]-4-(morfolin-3-on-4-il)-3-nitro-benzamida,  
 (42) 3-Cloro-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(tetrahidro-pirimidin-2-on-1-il)-benzamida,  
 30 (43) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-([1,3]oxazepan-2-on-3-il)-benzamida,  
 (44) 3-Cloro-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-([1,4]oxazepan-5-on-4-il)-benzamida,  
 (45) 3-Cloro-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-([1,4]oxazepan-3-on-4-il)-benzamida,  
 (46) 3-Cloro-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(piperidin-2-on-1-il)-benzamida,  
 (47) *N*-[(1*R*)-1-(5-Bromo-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-idroxietil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,  
 35 (48) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-3-metil-benzamida,  
 (49) *N*-[1-(5-Cloro-1*H*-indol-2-il)etil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,  
 (50) 3-Cloro-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-[2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-benzamida,  
 (51) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-(oxazolidin-2-on-3-il)-benzamida,  
 (52) 3-Cloro-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,

- (53) *N*-[(1*R*,2*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxipropil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (54) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-benzamida,
- (55) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-(tiomorfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (56) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(piperidin-2-on-1-il)-benzamida,
- 5 (57) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-([1,3]oxazinan-2-on-3-il)-benzamida,
- (58) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-([1,3]oxazinan-2-on-3-il)-benzamida,
- (59) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(piperidin-2-on-1-il)-3-trifluorometil-benzamida,
- (60) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-il)-3-metil-benzamida,
- (61) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-etil]-3-metil-4-(5,6-dideshidro-azepan-2-on-1-il)-benzamida,
- 10 (62) 4-(Azepan-2-on-1-il)-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-6-fluoro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-benzamida,
- (63) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(1,3-dioxotiomorfolin-4-il)-3-metil-benzamida,
- (64) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-(1,1,3-trioxotiomorfolin-4-il)-benzamida,
- (65) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(piperazin-1-il)-benzamida,
- (66) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(piperazin-2-on-1-il)-benzamida,
- 15 (67) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)butil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (68) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-([1,3]oxazepan-2-on-3-il)-3-trifluorometil-benzamida,
- (69) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-metoxi-4-(piperidin-2-on-1-il)-benzamida,
- (70) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metoxi-4-(piperidin-2-on-1-il)-benzamida,
- (71) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(1,1-dioxo[1,2,6]tiadiazinan-2-il)-3-metil-benzamida,
- 20 (72) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(1,1-dioxo[1,2,6]tia-diazinan-2-il)-3-metil-benzamida,
- (73) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(1,1-dioxo-6-metil[1,2,6]tiadiazinan-2-il)-3-metil-benzamida,
- (74) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(1,1-dioxo-3-metil[1,2,6]tiadiazinan-2-il)-3-metil-benzamida,
- (75) *N*-[(1*R*)-1-(5-Bromo-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- 25 (76) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)propil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (77) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-metoxipropil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (78) *N*-[1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)tiufen-3-ilmetil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (79) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metilsulfaniletal]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (80) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(tiomorfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- 30 (81) 3-Cloro-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (82) 3-Cloro-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(3,6-dihidro[1,2]oxazin-2-il)-benzamida,
- (83) 3-Cloro-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-il)-benzamida,
- (84) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(1,1-dioxo[1,2]tiazepan-2-il)-3-metil-benzamida,
- (85) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(piperidin-2-on-1-il)-3-trifluorometoxi-benzamida,
- 35 (86) 3-Bromo-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(piperidin-2-on-1-il)-benzamida,
- (87) 3-Bromo-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(piperidin-2-on-1-il)-benzamida,
- (88) *N*-[1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-1-(furan-2-il)metil]-3-metil-4-(piperidin-2-on-1-il)-benzamida,
- (89) 3-Cloro-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-([1,2]oxazinan-2-il)-benzamida,
- (90) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(5-oxo[1,4]oxazepan-4-il)-benzamida,
- 40 (91) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(4,4-dimetil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-3-metil-benzamida,

- (92) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(4,4-dimetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-3-metil-benzamida,
- (93) 3-Cloro-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(4-metil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-benzamida,
- (94) 3-Cloro-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-benzamida,
- 5 (95) *N*-[1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-1-fenilmetil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (96) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)propil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (97) 3-Bromo-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (98) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-(7-oxo[1,4]diazepan-1-il)-benzamida,
- (99) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-1-(tiefen-2-il)metil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- 10 (100) *N*-[(1*R*)-1-(5-Bromo-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-idroxi-etil]-4-(1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-il)-3-metil-benzamida,
- (101) *N*-[(1*R*)-1-(5-Bromo-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-idroxi-etil]-3-metil-4-([1,3]oxazepan-2-on-3-il)-benzamida,
- (102) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(4-(4*S*)-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-benzamida,
- (103) 3-Cloro-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(4,4-dimetil-2-oxooxazolidin-3-il)-benzamida,
- 15 (104) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(4-(4*R*)-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-benzamida,
- (105) 3-Cloro-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(4-(4*R*)-etil-2-oxooxazolidin-3-il)-benzamida,
- (106) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-fluoro-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (107) *N*-[1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-1-(1*H*-pirazol-3-il)metil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- 20 (108) *N*-[1-(1*S*)-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-cianoetil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (109) *N*-[1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-1-piridin-3-ilmetil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (110) *N*-[1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-1-(1*H*-1-metilpirazol-3-il)metil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (111) 3-Cloro-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(5-metilmorfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (112) 3-Cloro-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzamida,
- 25 (113) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(pirazolidin-3-on-1-il)-3-trifluorometil-benzamida,
- (114) 3-Cloro-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(tetrahidropirimidin-2-on-1-il)-benzamida,
- (115) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-cloro-4-([1,4]diazepan-1-il)-benzamida,
- (116) 3-Cloro-*N*-[1-(5-cloro-1*H*-indol-2-il)-2-metoxietil]-4-([1,4]diazepan-1-il)-benzamida,
- (117) *N*-[1-(5-Cloro-1*H*-indol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- 30 (118) 3-Bromo-*N*-[1-(5-cloro-1*H*-indol-2-il)-1-(furan-2-il)metil]-4-([1,4]oxazepan-5-on-4-il)-benzamida,
- (119) *N*-[1-(5-Bromo-1*H*-indol-2-il)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil]-3-metil-4-([1,3]oxazepan-2-on-3-il)-benzamida,
- (120) *N*-[1-(5-Cloro-1*H*-indol-2-il)-3-(metilsulfonil)propil]-3-metil-4-(tetrahidro-pirimidin-2-on-1-il)-benzamida,
- (121) *N*-[1-(5-Cloro-1*H*-indol-2-il)-2-idroxi-etil]-3-metil-4-(5-metilpirrolidin-2-on-1-il)-benzamida,
- (122) *N*-[1-(5-Cloro-1*H*-indol-2-il)-1-fenilmetil]-4-(piperazin-1-il)-3-trifluorometil-benzamida,
- 35 (123) 4-(Azepan-2-on-1-il)-3-cloro-*N*-[1-(5-cloro-1*H*-indol-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)propil]-benzamida,
- (124) *N*-[1-(5-Bromo-1*H*-indol-2-il)-2-idroxi-etil]-4-(1,1-dioxo[1,2]tiazepan-2-il)-3-metil-benzamida,
- (125) 3-Cloro-*N*-[1-(7-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-metoxietil]-4-(diazepan-1-il)-benzamida,
- (126) 3-Cloro-*N*-[1-(7-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)etil]-4-([1,4]oxazepan-5-on-4-il)-benzamida,
- (127) *N*-[(1*S*)-1-(7-Cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-3-metilbutil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- 40 (128) *N*-[1-(7-Cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (129) 3-Bromo-*N*-[1-(7-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-1-(1*H*-pirazol-3-il)metil]-4-([1,4]oxazepan-5-on-4-il)-

benzamida,

- (130) *N*-[1-(7-Bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-hidroxietil]-3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzamida,
- (131) *N*-[1-(7-Cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-hidroxietil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (132) *N*-[1-(7-Cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-1-(furan-2-il)metil]-4-(diazepan-1-il)-3-trifluorometil-benzamida,
- 5 (133) *N*-[1-(7-Cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-1-fenilmetil]-3-metil-4-(1,1-dioxo[1,2]tiazepan-2-il)-benzamida,
- (134) 3-Cloro-*N*-[1-(7-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-metoxietil]-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (135) 3-Bromo-*N*-[1-(7-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-3-(metilsulfanil)propil]-4-([1,4]oxazepan-3-on-4-il)-benzamida,
- (136) 3-Cloro-*N*-[1-(7-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-hidroxietil]-4-(piperazin-2-on-1-il)-benzamida,
- 10 (137) *N*-[1-(7-Cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(piperidin-2-on-1-il)-benzamida,
- (138) *N*-[1-(7-Bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-3-metoxipropil]-3-cloro-4-(1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-il)-benzamida,
- (139) *N*-[1-(7-Cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-trifluorometoxietil]-3-metil-4-([1,4]oxazepan-5-on-4-il)-benzamida,
- (140) *N*-[1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-metilbutil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (141) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-benciloxietil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- 15 (142) *N*-[1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-benciloxicarbonilpropil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (143) *N*-[1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-hidroxicarbonilpropil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (144) *N*-[1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-1-(pirazin-2-il)metil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (145) *N*-[1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-1-(oxazol-2-il)metil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (146) *N*-[1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-1-(1*H*-imidazol-4-il)metil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- 20 (147) *N*-[1-(5-Bromo-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-difluorometoxi-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (148) *N*-[1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-1-metiletil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (149) *N*-[3-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)tetrahidrofuran-3-il]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (150) *N*-[1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)propil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (151) *N*-[1-(5-Etinil-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- 25 (152) *N*-[1-(5-Etinil-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (153) *N*-[1-(5-Etinil-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(piperidin-2-on-1-il)-benzamida,
- (154) 3-Bromo-*N*-[1-(5-etinil-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (155) *N*-[1-(5-Etinil-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(4-metiloxazolidin-2-on-3-il)-benzamida,
- (156) *N*-[1-(5-Etinil-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-([1,4]oxazepan-5-on-4-il)-benzamida,
- 30 (157) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(2-metiltetrahidropiridazin-1-il)-benzamida,
- sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus mezclas y sus sales, siendo especialmente preferidos los compuestos
- (1) 4-(Azepan-2-on-1-il)-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-benzamida,
- (2) 4-(Azepan-2-on-1-il)-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-hidroxietil]-3-metil-benzamida,
- 35 (3) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-metilsulfanilpropil]-3-metil-4-(pirrolidin-2-on-1-il)-benzamida,
- (4) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(morfolin-3-on-4-il)-3-trifluorometil-benzamida,
- (5) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (6) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-metilsulfanilpropil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (7) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-hidroxietil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- 40 (8) 4-(Azepan-2-on-1-il)-3-cloro-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-benzamida,

- (9) 4-(Azepan-2-on-1-il)-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-trifluorometil-benzamida,
- (10) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-([1,3]oxazepan-2-on-3-il)-benzamida,
- (11) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-metilsulfanilpropil]-4-(morfolin-3-on-4-il)-3-nitro-benzamida,
- (12) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-([1,3]oxazepan-2-on-3-il)-benzamida,
- 5 (13) 3-Cloro-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-([1,4]oxazepan-5-on-4-il)-benzamida,
- (14) 3-Cloro-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(piperidin-2-on-1-il)-benzamida,
- (15) *N*-[(1*R*)-1-(5-Bromo-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-hidroxietyl]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (16) *N*-[(1*R*,2*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxipropil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (17) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-(tiomorfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- 10 (18) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(piperidin-2-on-1-il)-benzamida,
- (19) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-([1,3]oxazinan-2-on-3-il)-benzamida,
- (20) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(piperidin-2-on-1-il)-3-trifluorometil-benzamida,
- (21) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-il)-3-metil-benzamida,
- (22) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)butil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- 15 (23) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-([1,3]oxazepan-2-on-3-il)-3-trifluorometil-benzamida,
- (24) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(1,1-dioxo[1,2,6]tiadiazinan-2-il)-3-metil-benzamida,
- (25) *N*-[(1*R*)-1-(5-Bromo-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (26) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)propil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (27) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-metoxipropil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- 20 (28) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metilsulfaniletilyl]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (29) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(tiomorfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (30) 3-Cloro-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (31) 3-Cloro-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-il)-benzamida,
- (32) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(1,1-dioxo[1,2]tiazepan-2-il)-3-metil-benzamida,
- 25 (33) 3-Bromo-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(piperidin-2-on-1-il)-benzamida,
- (34) 3-Bromo-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(piperidin-2-on-1-il)-benzamida,
- (35) *N*-[1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-1-(furan-2-il)metil]-3-metil-4-(piperidin-2-on-1-il)-benzamida,
- (36) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(5-oxo[1,4]oxazepan-4-il)-benzamida,
- (37) 3-Cloro-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-benzamida,
- 30 (38) *N*-[1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-1-fenilmetil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (39) 3-Bromo-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (40) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-1-(tiefen-2-il)metil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,
- (41) *N*-[(1*R*)-1-(5-Bromo-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-hidroxietyl]-4-(1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-il)-3-metil-benzamida,
- (42) *N*-[(1*R*)-1-(5-Bromo-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-hidroxietyl]-3-metil-4-([1,3]oxazepan-2-on-3-il)-benzamida,
- 35 (43) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(4-(4*S*)-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-benzamida,
- (44) 3-Cloro-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(4,4-dimetil-2-oxooxazolidin-3-il)-benzamida,
- (45) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(4-(4*R*)-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-benzamida,
- 40 (46) 3-Cloro-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(4-(4*R*)-etil-2-oxooxazolidin-3-il)-benzamida,

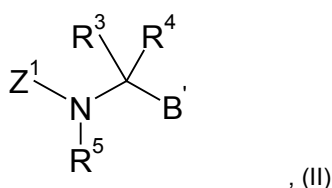
- (47) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-fluoro-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,  
 (48) *N*-[1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-1-(1*H*-pirazol-3-il)metil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,  
 (49) *N*-[1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-1-(1*H*-1-metilpirazol-3-il)metil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,  
 (50) 3-Cloro-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(5-metilmorfolin-3-on-4-il)-benzamida,  
 5 (51) 3-Cloro-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(tetrahidropirimidin-2-on-1-il)-benzamida,  
 (52) *N*-[1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)tiofen-3-ilmetil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,  
 (53) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-([1,3]oxazepan-2-on-3-il)-benzamida,  
 (54) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-metilsulfanilpropil]-4-(piperazin-1-il)-3-trifluorometil-benzamida,  
 (55) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-metilsulfanilpropil]-4-(morfolin-3-on-4-il)-3-nitro-benzamida,  
 10 (56) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(piperazin-1-il)-benzamida,  
 (57) *N*-[(1*S*)-1-(7-Cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-3-metilbutil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

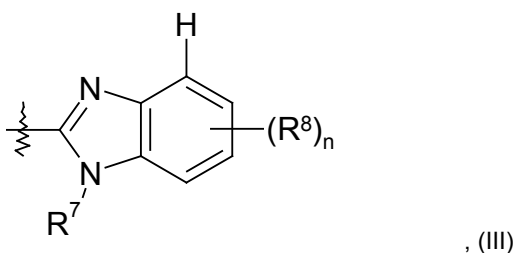
- En el marco de la presente solicitud, en caso de estar presentes, por el término "isómero", "estereoisómero",  
 "diastereómero", "enantiómero", "quiral", "racemato" o "mezcla racémica" ha de entenderse lo siguiente. Se  
 15 denominan "isómeros" a compuestos de la misma fórmula aditiva que se diferencian en el tipo o disposición del  
 enlace de sus átomos o su conectividad o la disposición especial de los átomos en la molécula. Los isómeros que se  
 diferencian por la disposición espacial de los átomos en la molécula con el mismo tipo de conectividad de sus  
 20 átomos y que no son superponibles se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no se comportan  
 como objeto e imagen especular entre sí se denominan "diastereómeros", y los estereoisómeros que se comportan  
 como objeto e imagen especular entre sí se denominan "enantiómeros". En presencia de un centro o átomo  
 asimétrico (también denominado estereocentro o centro de quiralidad), por ejemplo en un átomo de carbono  
 25 sustituido con cuatro sustituyentes distintos, la molécula tiene la propiedad de "quiral", y es posible un par de  
 enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse mediante la configuración absoluta de su estereocentro. La  
 descripción de la configuración absoluta se efectúa mediante los descriptores (*R*) y (*S*), que se determinan mediante  
 el uso de las reglas de secuencia de Cahn, Ingold y Prelog, o mediante la descripción de la rotación del plano de la  
 30 luz polarizada en la interacción con la molécula, que se designa como dextrógira o levógira (también  
 correspondiente a (+) o (-) como descriptor). Un compuesto quiral puede presentarse tanto como enantiómero  
 individual como mezcla de los correspondientes enantiómeros. Una mezcla que contiene las mismas proporciones  
 de ambos enantiómeros de un compuesto se denomina "racemato" o "mezcla racémica".

- Según la invención, se obtienen los compuestos de fórmula general I mediante un procedimiento conocido, por  
 ejemplo mediante los siguientes procedimientos:

(a) Para la preparación de compuestos de fórmula general

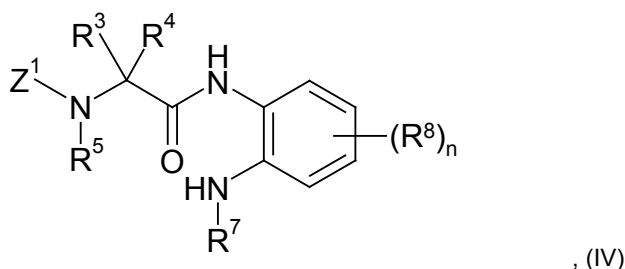


- 35 en la que  $R^3$  a  $R^5$  se definen como se cita anteriormente y  $Z^1$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo protector y  
 $B'$  representa un grupo de fórmula



en la que  $R^7$  y  $R^8$  se definen como se cita anteriormente:

ciclación de un compuesto eventualmente formado en la mezcla de reacción de fórmula general

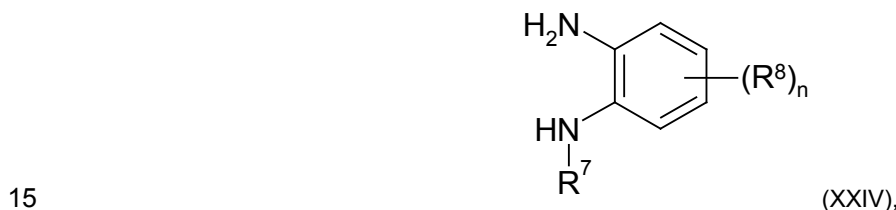


en la que

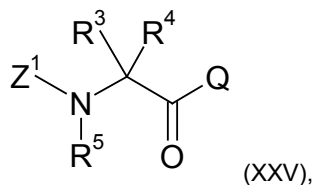
$R^3$  a  $R^5$ ,  $R^7$  y  $R^8$  se definen como se cita anteriormente y  $Z^1$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo protector, escindiéndose a continuación un grupo protector eventualmente presente.

- 5 La ciclación se lleva a cabo por conveniencia en un disolvente o mezcla de disolventes como etanol, isopropanol, ácido acético glacial, benceno, clorobenceno, tolueno, xileno, glicol, glicolmonometiléter, dietilenglicoldimetiléter, sulfolano, dimetilformamida o tetralina, dimetilsulfóxido, cloruro de metileno, cloroformo, tetraclorometano, por ejemplo a temperaturas entre 0 y 250°C, pero preferiblemente entre 20 y 100°C, eventualmente en presencia de un agente de condensación como oxiclورو de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de sulfurilo, ácido sulfúrico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido polifosfórico, ácido acético, anhídrido del ácido acético, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida o eventualmente también en presencia de una base como etilato de potasio o *tert*-butilato de potasio. Pero la ciclación puede llevarse a cabo también sin disolvente y/o agente de condensación.

Los compuestos de fórmula general (IV) pueden prepararse mediante la acilación de compuestos de fórmula general

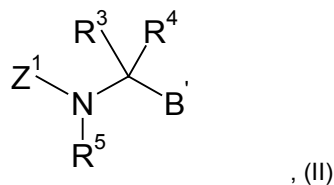


en la que  $n$ ,  $R^7$  y  $R^8$  se definen como se cita anteriormente, con compuestos de fórmula general

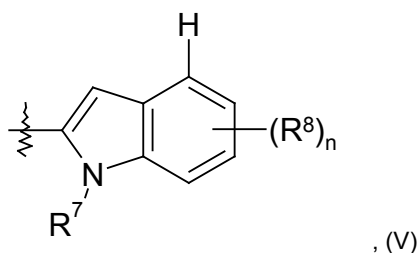


en la que  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se definen como se cita anteriormente, Q significa un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$  o acil  $C_{1-4}$ -oxi y  $Z^1$  un grupo protector, según el procedimiento descrito en (e).

- 20 (b) Para la preparación de un compuesto de fórmula general

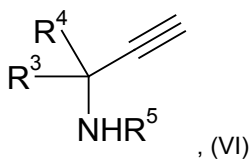


en la que  $R^3$  a  $R^5$  se definen como se cita anteriormente,  $Z^1$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo protector, por ejemplo un grupo alquil  $C_{1-5}$ -oxycarbonilo o benciloxycarbonilo, y  $B'$  representa un grupo de fórmula

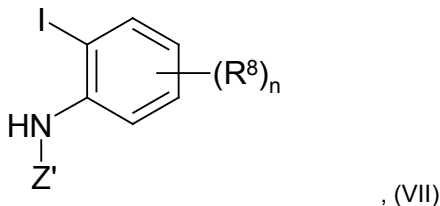


en la que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se definen como se cita anteriormente:

- i) Acoplamiento catalizado por metal de transición y ciclación de un compuesto de fórmula general



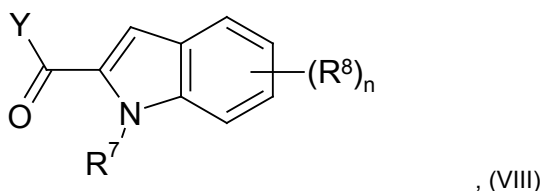
5 en la que R<sup>3</sup> significa un grupo fenilo o heteroarilo y R<sup>4</sup> un átomo de hidrógeno, y R<sup>5</sup> se define como se cita anteriormente, con un compuesto de fórmula general



en la que R<sup>8</sup> se define como se cita anteriormente y Z<sup>1</sup> significa un grupo protector, por ejemplo un grupo acetilo o metilsulfonylo, escindiéndose a continuación este grupo protector.

10 La secuencia de reacción se lleva a cabo por conveniencia en un disolvente o mezcla de disolventes como etanol, isopropanol, ácido acético glacial, benceno, clorobenceno, tolueno, xileno, glicol, glicolmonometiléter, dietilenglicoldimetiléter, sulfolano, dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, tetralina, dimetilsulfóxido, cloruro de metileno, cloroformo o tetraclorometano, por ejemplo a temperaturas entre 0 y 250°C, pero preferiblemente entre 20 y 120°C, por conveniencia en presencia de catalizadores metales de transición como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), cloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio (II), cloruro de bis(trietilfosfina)paladio (II) o cloruro de bis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II), y eventualmente en presencia de un catalizador metal de transición como yoduro de cobre (I), bromuro de cobre (I) o acetato de cobre (I), y por conveniencia en presencia de una base como tetrametilguanidina, tetrametiletilendiamina o N,N'-dimetiletilendiamina, así como eventualmente utilizando una atmósfera de gas inerte (por ejemplo nitrógeno o argón).

- ii) Alquilación y posterior aminación reductora de un compuesto de fórmula general



20 en la que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se definen como se cita anteriormente e Y significa un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>-amino o N-alcoxi C<sub>1-4</sub>-N-alkil C<sub>1-4</sub>-amino, con un compuesto de fórmula general



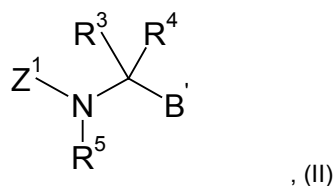
25 en la que R<sup>4</sup> se define como se cita anteriormente y M es un metal, como por ejemplo litio, sodio o potasio, o un metal como por ejemplo magnesio, cadmio, cobre o estaño, con una combinación adecuada, como por ejemplo cloruro, bromuro o yoduro, o también una combinación de dos metales, como por ejemplo magnesio y cobre, litio y cobre o estaño y cobre, con combinaciones adecuadas como por ejemplo cianuro, cloruro, bromuro o yoduro, así como su agrupación que contiene combinaciones, y posterior aminación reductora de los compuestos así obtenidos.

30 La alquilación se lleva a cabo por conveniencia en un disolvente o mezcla de disolventes como benceno, clorobenceno, tolueno, xileno, glicoldimetiléter, dietilenglicoldimetiléter, sulfolano, dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, tetralina, dimetilsulfóxido, cloruro de metileno, cloroformo, tetraclorometano, dietiléter, *tert*-butilmetiléter o tetrahydrofurano, por ejemplo a temperaturas entre -100 y +100°C, pero preferiblemente entre -100 y 30°C, con reactivos de alquilación como reactivos de Grignard, reactivos organolíticos, cupratos de Gilman o Knochel que pueden conseguirse mediante procedimientos conocidos en la bibliografía, eventualmente utilizando una atmósfera de gas inerte (nitrógeno o argón). La posterior aminación reductora de las cetonas formadas tras la alquilación se realiza mediante reacción por ejemplo con amoniaco, hidroxilamina, alcoxilaminas, aminas primarias, hidroxilalquilaminas o alcoxilalquilaminas seguida o acompañada por reducción por ejemplo con donantes de hidruro como borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente o mezcla de disolventes como etanol, isopropanol, benceno, tolueno, piridina, etilenglicoldimetiléter, dietilenglicoldimetiléter, N-alkilmorfolina, dietiléter, *tert*-butilmetiléter, tetrahydrofurano, hexano o ciclohexano, o mediante hidrogenación eventualmente a presión y por conveniencia en presencia de un catalizador como níquel Raney, paladio, paladio sobre carbón, platino u óxido de platino, en un disolvente o mezcla de disolventes como acetato de etilo, etanol, isopropanol, benceno, tolueno, piridina, etilenglicoldimetiléter, dietilenglicoldimetiléter, N-alkil C<sub>1-5</sub>-morfolina, dietiléter, *tert*-butilmetiléter, tetrahydrofurano,

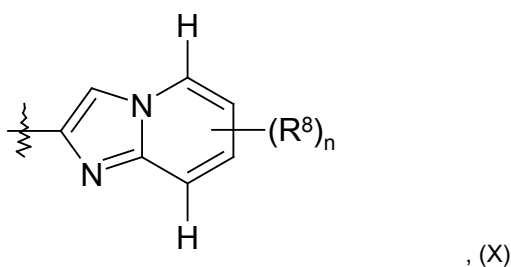


hexano o ciclohexano.

(c) Para la preparación de un compuesto de fórmula general

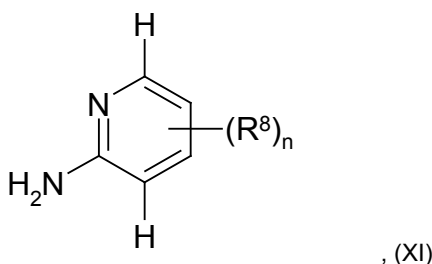


5 en la que R<sup>3</sup> a R<sup>5</sup> se definen como se ha citado, Z<sup>1</sup> significa un átomo de hidrógeno o un grupo protector, por ejemplo un grupo alquil C<sub>1-5</sub>-oxicarbonilo o benciloxicarbonilo, y B' representa un grupo de fórmula

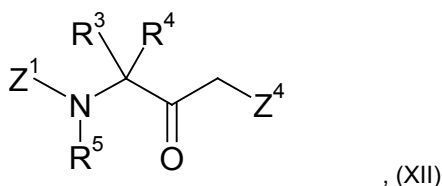


en la que R<sup>8</sup> se define como se cita anteriormente:

Acoplamiento y posterior ciclación de un compuesto de fórmula general



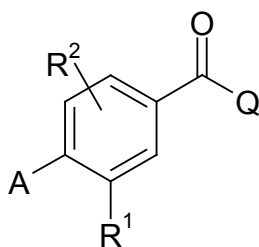
10 en la que n y R<sup>8</sup> se definen como se cita anteriormente, con un compuesto de fórmula general



15 en la que R<sup>3</sup> a R<sup>5</sup> se definen como se cita anteriormente, Z<sup>1</sup> significa un grupo protector, por ejemplo un grupo alquil C<sub>1-5</sub>-oxicarbonilo o benciloxicarbonilo, y Z<sup>4</sup> significa un grupo saliente nucleófilo, por ejemplo un átomo de cloro, bromo o yodo, un grupo tosilato, triflato o mesilato, escindiéndose el grupo protector Z<sup>1</sup> a continuación según procedimientos conocidos en la bibliografía.

20 La secuencia de reacciones se lleva a cabo por conveniencia en un disolvente o mezcla de disolventes como agua, etanol, isopropanol, benceno, clorobenceno, tolueno, xileno, glicol, glicoldimetiléter, dietilenglicoldimetiléter, dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, tetralina, dimetilsulfóxido, sulfolano, cloruro de metileno, cloroformo, tetraclorometano o N-etildisopropilamina, N-alquil C<sub>1-5</sub>-morfolina, N-alquil C<sub>1-5</sub>-piperidina, N-alquil C<sub>1-5</sub>-pirrolidina, trietilamina, piridina, por ejemplo a temperaturas entre -30 y 250°C, pero preferiblemente entre 0 y 150°C, eventualmente por conveniencia en presencia de bases como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, *tert*-butilato de potasio, etanolato de sodio, hexametildisilazano de potasio, hidruro de sodio o diisopropilamiduro de litio.

(d) Para la preparación de un compuesto de fórmula general



, (XIII)

en la que A, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen como se cita anteriormente y Q representa un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub> o acil C<sub>1-4</sub>-oxi:

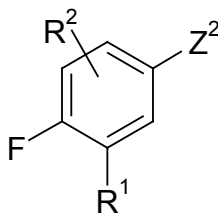
i) Sustitución nucleófila de un compuesto de fórmula general

5



en la que A' representa un grupo cicloalquilenimino de 5 a 7 miembros como se cita anteriormente en la definición de A, con compuestos aromáticos de fórmula general

10



, (XV)

en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen como se cita anteriormente y Z<sup>2</sup> representa un grupo nitrilo o un grupo alcoxi C<sub>1-5</sub>-carbonilo, y posterior saponificación del grupo nitrilo o alcoxi C<sub>1-5</sub> de Z<sup>2</sup> y eventual reacción adicional del grupo carboxilo así resultante, dando un derivado de ácido carboxílico reactivo de fórmula general XIII.

15

La sustitución nucleófila se lleva a cabo por conveniencia en un disolvente o mezcla de disolventes como etanol, isopropanol, benceno, clorobenceno, tolueno, xileno, glicol, glicoldimetiléter, dietilenglicoldimetiléter, dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, tetralina, dimetilsulfóxido, sulfolano, cloruro de metileno, cloroformo, tetraclorometano o N-etildiisopropilamina, N-alquil C<sub>1-5</sub>-morfolina, N-alquil C<sub>1-5</sub>-piperidina, N-alquil C<sub>1-5</sub>-pirrolidina, trietilamina, piridina, por ejemplo a temperaturas entre -30 y 250°C, pero preferiblemente entre 0 y 150°C, eventualmente por conveniencia en presencia de bases como carbonato de potasio, carbonato de sodio, *tert*-butilato de potasio, etanolato de sodio, hexametildisilazano de potasio, hidruro de sodio o diisopropilamidu de litio.

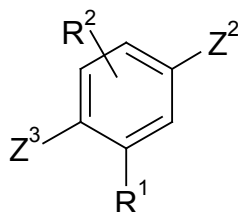
20

ii) Reacción de acoplamiento catalizada por metal de transición de un compuesto de fórmula general

25



en la que A' representa un grupo cicloalquilenimino de 5 a 7 miembros como se cita anteriormente en la definición de A, con compuestos aromáticos de fórmula general



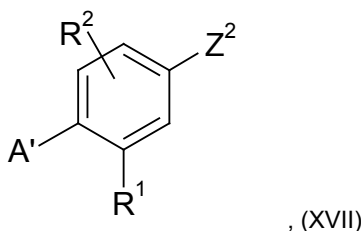
, (XVI)

30

en la que  $R^1$  y  $R^2$  se definen como se cita anteriormente y  $Z^2$  representa un grupo nitrilo o un grupo alcoxi  $C_{1-5}$ -carbonilo y  $Z^3$  representa un átomo de cloro, bromo o yodo o un grupo triflato, y posterior saponificación del grupo nitrilo o alcoxi  $C_{1-5}$ -carbonilo de  $Z^2$  y eventual reacción posterior del grupo carboxilo así resultante, dando un derivado de ácido carboxílico reactivo de fórmula XIII.

5 La reacción se lleva a cabo por conveniencia en un disolvente o mezcla de disolventes como benceno, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, dioxano, dietiléter, *tert*-butilmetiléter, etilenglicoldimetiléter, dietilenglicoldimetiléter, sulfolano, dimetilformamida, *N*-metilpirrolidiona, tetralina, dimetilsulfóxido, cloruro de metileno, cloroformo o tetraclorometano, por ejemplo a temperaturas entre  $-30$  y  $250^\circ\text{C}$ , pero preferiblemente entre  $0$  y  $150^\circ\text{C}$ , por  
10 conveniencia en presencia de catalizadores de metal de transición como níquel sobre carbón activo, paladio sobre carbón, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), cloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio (II), cloruro de bis(trietilfosfina)paladio (II), cloruro de bis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II), eventualmente en presencia de ligandos como trifenilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-dinaftilo, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, Xantphos, y por conveniencia en presencia de una base como metanolato de sodio,  
15 etanolato de sodio, *tert*-butilato de sodio, *tert*-butilato de potasio, *tert*-butildimetilsilanoato de sodio, hexametildisilazano de potasio, diisopropilamido de litio, carbonato de potasio, carbonato de rubidio, carbonato de cesio, fosfato de potasio, hidruro de sodio, eventualmente en presencia de un formador de complejo como 18-corona-6-éter, así como utilizando por conveniencia una atmósfera de gas inerte (por ejemplo nitrógeno o argón) y eventualmente a presión.

20 iii) Oxidación selectiva de un grupo cicloalquilenimino en compuestos de fórmula general



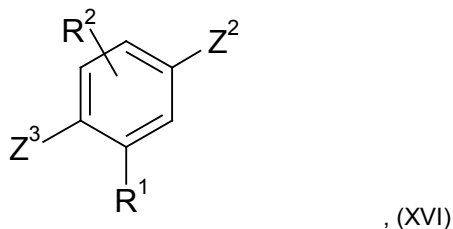
25 en la que  $A'$  representa un grupo 2-oxocicloalquilenimino de 5 a 7 miembros eventualmente sustituido también como se cita anteriormente en la definición de  $A$ ,  $R^1$  y  $R^2$  se definen como se cita anteriormente y  $Z^2$  representa un grupo carboxilo, y reacción adicional eventual dando un derivado de ácido carboxílico reactivo de fórmula general XIII.

La reacción de un compuesto de fórmula general XIII, obtenido por ejemplo según los procedimientos anteriormente descritos, en la que  $A'$  significa un grupo cicloalquilenimino y  $Q$  significa un grupo hidroxilo, dando la correspondiente lactama mediante oxidación de un grupo metileno contiguo al nitrógeno, se lleva a cabo por ejemplo con agentes de oxidación como permanganato de potasio, cromato de potasio, dicromato de potasio, óxido de cromo (VI), cloruro de mercurio (II), óxido de selenio (IV), óxido de plomo (IV), óxido de plomo (II, IV), peroxomonosulfato de potasio, peróxido de hidrógeno, hipoclorito de sodio, eventualmente en presencia de un catalizador adecuado como cloruro de níquel (II), cloruro de cobalto (II), cloruro de rutenio (III), óxido de osmio (VIII), óxido de vanadio (IV) y/o en presencia de un éter corona como 18-corona-6, en un disolvente o mezcla de disolventes como agua, ácido fórmico, ácido acético, acetato de etilo, benceno, piridina, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, eventualmente en  
35 condiciones bifásicas en presencia de un catalizador de transferencia de fase adecuado como por ejemplo cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de benciltrietilamonio o cloruro de metiltrioctilamonio, eventualmente en presencia de un ácido como ácido acético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, hidrogenosulfato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio y/o una base como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, amoniaco, piridina, fosfato de potasio, hidrogenofosfato de dipotasio o acetato de sodio a temperaturas entre  $-30$  y  $250^\circ\text{C}$ , pero preferiblemente entre  $0$  y  $150^\circ\text{C}$ . Por ejemplo, esta reacción puede llevarse a  
40 cabo como se describe en J. H. Markgraf, C. A. Stickney, *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37(1), 109.

iv) Reacción de acoplamiento catalizada por metal de transición de un compuesto de fórmula general



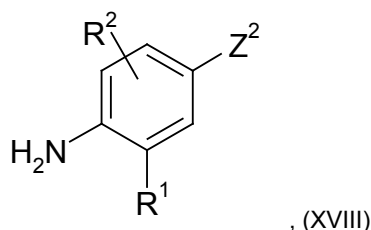
45 en la que  $A'$  representa un grupo 2-oxocicloalquilenimino de 5 a 7 miembros eventualmente sustituido como se cita anteriormente en la definición de  $A$ , con compuestos aromáticos de fórmula general



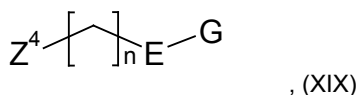
en la que  $R^1$  y  $R^2$  se definen como se cita anteriormente,  $Z^2$  representa un grupo nitrilo o un grupo alcoxi  $C_{1-5}$ -carbonilo y  $Z^3$  representa un átomo de cloro, bromo o yodo o un grupo triflato, y posterior saponificación del grupo nitrilo o alcoxi  $C_{1-5}$ -carbonilo de  $Z^2$  y eventual reacción adicional del grupo carboxilo así resultante dando un derivado de ácido carboxílico reactivo de fórmula general XII.

5 La reacción se lleva a cabo por conveniencia en un disolvente o mezcla de disolventes como benceno, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, dioxano, dietiléter, *terc*-butilmetiléter, etilenglicoldimetiléter, dietilenglicoldimetiléter, sulfolano, dimetilformamida, *N*-metilpirrolidinona, tetralina, dimetilsulfóxido, cloruro de metileno, cloroformo o tetraclorometano, por ejemplo a temperaturas entre  $-30$  y  $250^\circ\text{C}$ , pero preferiblemente entre  $0$  y  $200^\circ\text{C}$ , por  
10 conveniencia en presencia de catalizadores metal de transición como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), cloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio (II), cloruro de bis(trietilfosfina)paladio (II), cloruro de bis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II), eventualmente en presencia de ligandos como trifenilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, tri-*terc*-butilfosfina, 1,3-bis(difenilfosfina)propano, 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-dinaftilo, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, Xantphos, o por ejemplo en presencia de un catalizador metal de transición como yoduro  
15 de cobre (I), bromuro de cobre (I) o acetato de cobre (I), y por conveniencia en presencia de una base como tetrametilguanidina, tetrametiletilendiamina o *N,N'*-dimetiletilendiamina, y por conveniencia en presencia de una base como metanolato de sodio, etanolato de sodio, *terc*-butilato de sodio, *terc*-butilato de potasio, *terc*-butildimetilsilanoato de sodio, hexametildisilazano de potasio, diisopropilamiduro de litio, carbonato de potasio, carbonato de rubidio, carbonato de cesio, fosfato de potasio, hidruro de sodio, eventualmente en presencia de un formador de complejo como 18-corona-6-éter, así como utilizando por conveniencia una atmósfera de gas inerte  
20 (por ejemplo nitrógeno o argón) y eventualmente a presión.

v) Acilación/sulfonilación y alquilación de un compuesto de fórmula general



25 en la que  $R^1$  y  $R^2$  se definen como se cita anteriormente y  $Z^2$  representa un grupo nitrilo o un grupo alcoxi  $C_{1-5}$ -carbonilo, con un compuesto de fórmula general

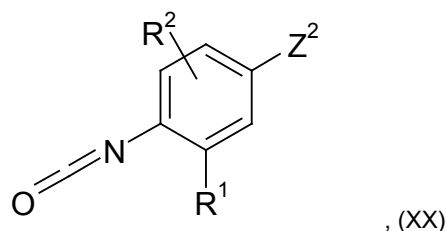


30 en la que E representa un grupo carbonilo, oxicarbonilo, sulfonilo o sulfamoilo como se cita anteriormente, G representa un átomo de cloro, bromo o yodo o un grupo anhídrido, alcoxi  $C_{1-5}$  o benzotriazoloxi o E y G representan conjuntamente un grupo isociano y  $Z^4$  representa un grupo saliente nucleófilo, por ejemplo un átomo de cloro, bromo o yodo, un grupo tosilato, triflato o mesilato, y n es un número entre 3 y 5, en la que grupos metileno individuales según la descripción citada anteriormente pueden estar adicionalmente  
35 sustituidos o intercambiados por heteroátomos, y a continuación ciclación intramolecular mediante alquilación del nitrógeno de anilida mediante escisión del grupo saliente nucleófilo  $Z^4$ , seguido de saponificación del grupo nitrilo o alcoxi  $C_{1-5}$ -carbonilo de  $Z^2$  y eventual reacción adicional del grupo carboxilo así resultante dando un derivado de ácido carboxílico reactivo de fórmula general XIII.

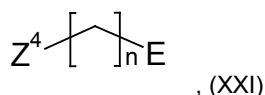
40 La acilación/sulfonilación se lleva a cabo por conveniencia en un disolvente o mezcla de disolventes como benceno, clorobenceno, tolueno, xileno, glicoldimetiléter, dietilenglicoldimetiléter, dimetilformamida, *N*-metilpirrolidinona, tetralina, dimetilsulfóxido, sulfolano, cloruro de metileno, cloroformo, tetraclorometano, *N*-etilidisopropilamina, *N*-alquil  $C_{1-5}$ -morfolina, *N*-alquil  $C_{1-5}$ -piperidina, *N*-alquil  $C_{1-5}$ -pirrolidina, trietilamina, piridina, por ejemplo a  
45 temperaturas entre  $-30$  y  $250^\circ\text{C}$ , pero preferiblemente entre  $0$  y  $150^\circ\text{C}$ , por conveniencia en presencia de bases como piridina, trietilamina, *p*-dimetilaminopiridina, carbonato de potasio, carbonato de sodio, *terc*-butilato de potasio, metanolato de sodio, etanolato de sodio o intercambiadores iónicos básicos.

La alquilación intramolecular posterior se lleva a cabo por conveniencia en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos como benceno, clorobenceno, tolueno, xileno, glicoldimetiléter, dietilenglicoldimetiléter, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, sulfolano, cloruro de metileno, tetraclorometano, *N*-etilidisopropilamina, *N*-alquil  $C_{1-5}$ -morfolina, *N*-alquil  $C_{1-5}$ -piperidina, *N*-alquil  $C_{1-5}$ -pirrolidina, trietilamina, piridina, por ejemplo a temperaturas entre  
50  $-30$  y  $250^\circ\text{C}$ , pero preferiblemente entre  $0$  y  $150^\circ\text{C}$ , por conveniencia en presencia de bases como piridina, trietilamina, carbonato de potasio, carbonato de sodio, *terc*-butilato de potasio, metanolato de sodio, etanolato de sodio, hidruro de sodio, hexametildisilazano de potasio o diisopropilamiduro de litio.

vi) Carbamoilación/formación de urea con un compuesto de fórmula general



5 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen como se cita anteriormente y Z<sup>2</sup> representa un grupo nitrilo o un grupo alcoxi C<sub>1-5</sub>-carbonilo, y que puede obtenerse mediante procedimientos conocidos en la bibliografía a partir de compuestos de fórmula general XVIII, por ejemplo mediante reacción con fosgeno en tolueno, con un compuesto de fórmula general

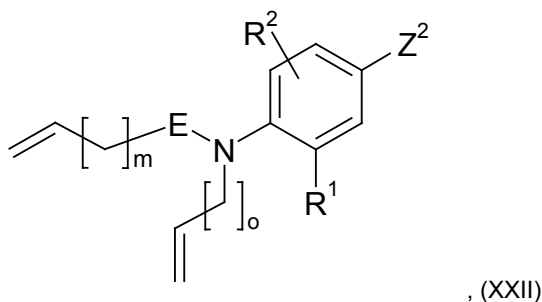


10 en la que Z<sup>4</sup> representa un grupo saliente nucleófilo, por ejemplo un átomo de cloro, bromo o yodo, un grupo tosilato, triflato o mesilato, y E representa una función hidroxilo, amino o alquil C<sub>1-3</sub>-amino, y n es un número entre 2 y 4, en la que grupos metileno individuales pueden estar sustituidos adicionalmente según la descripción citada anteriormente, y a continuación ciclación intramolecular mediante alquilación del nitrógeno de anilida mediante escisión del grupo saliente nucleófilo Z<sup>4</sup>, seguido de saponificación del grupo nitrilo o alcoxi C<sub>1-5</sub>-carbonilo de Z<sup>2</sup> y eventual reacción adicional del grupo carboxilo así resultante dando un derivado de ácido carboxílico reactivo de fórmula general XIII.

15 La carbamoilación se lleva a cabo por conveniencia en un disolvente o mezcla de disolventes como benceno, clorobenceno, tolueno, xileno, glicoldimetiléter, dietilenglicoldimetiléter, dietilenglicoldimetiléter, dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, tetralina, dimetilsulfóxido, sulfolano, cloruro de metileno, cloroformo, tetraclorometano, N-etildisopropilamina, N-alquil C<sub>1-5</sub>-morfolina, N-alquil C<sub>1-5</sub>-piperidina, N-alquil C<sub>1-5</sub>-pirrolidina, trietilamina, piridina, por ejemplo a temperaturas entre -30 y 250°C, pero preferiblemente entre 0 y 150°C.

20 La alquilación intramolecular posterior se lleva a cabo por ejemplo análogamente a como se describe en v).

vii) Metátesis de cierre de anillo de un compuesto de fórmula general

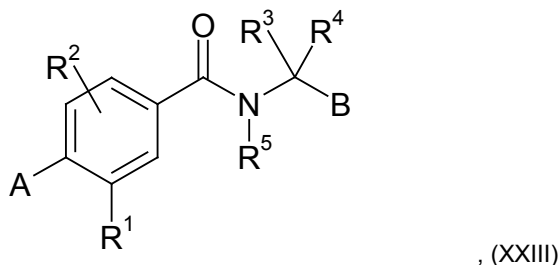


25 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen como se describe anteriormente, Z<sup>2</sup> representa un grupo nitrilo, alcoxi C<sub>1-5</sub>-carbonilo o carboxilo, E representa un grupo aminocarbonilo, aminosulfonilo o amino eventualmente sustituido correspondiente a la descripción citada anteriormente o un grupo carbonilo o sulfonilo o un átomo de oxígeno o azufre o un enlace, en la que m y o representan independientemente entre sí números iguales o distintos entre 1 y 3, que pueden obtenerse mediante una secuencia de alquilación y acilación / sulfonilación / carbamoilación / sulfamoilación con los reactivos correspondientes según procedimientos ya descritos aquí o conocidos en la bibliografía, seguido de saponificación del grupo nitrilo o alcoxi C<sub>1-5</sub>-carbonilo de Z<sup>2</sup> y eventual reacción adicional del grupo carboxilo así resultante dando un derivado de ácido carboxílico reactivo de fórmula general XIII.

30 El cierre de anillo mediante la reacción de metátesis se lleva a cabo por conveniencia en un disolvente o mezcla de disolventes como benceno, clorobenceno, tolueno, xileno, metanol, etanol, propanol, dietiléter, *tert*-butilmetiléter,

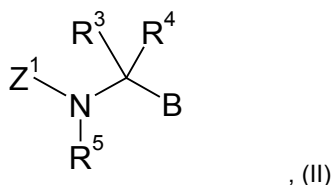
5 tetrahidrofurano, dioxano, glicoldimetiléter, dietilenglicoldimetiléter, dimetilformamida, *N*-metilpirrolidinona, tetralina, dimetilsulfóxido, sulfolano, cloruro de metileno, cloroformo, tetraclorometano, piridina en presencia de un catalizador como bencilidenbis(triciclohexilfosfina)diclororutenio (catalizador de Grubbs de primera generación) o benciliden-[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden]dicloro(triciclohexilfosfina)rutenio (catalizador de Grubbs de segunda generación) por ejemplo a temperaturas entre -30 y 250°C, pero preferiblemente entre 0 y 150°C, por conveniencia en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo argón.

(e) Para la preparación de un compuesto de fórmula general

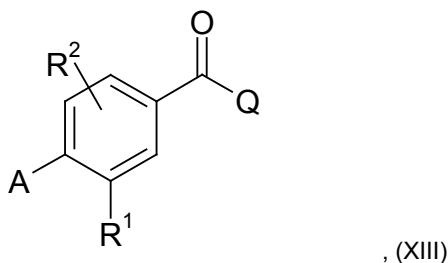


en la que A, B y R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> se definen como se cita anteriormente:

10 acilación de un compuesto de fórmula general



en la que B y R<sup>3</sup> a R<sup>5</sup> se definen como se cita anteriormente y Z<sup>1</sup> significa un átomo de hidrógeno, con un ácido carboxílico o un derivado de ácido carboxílico reactivo de fórmula general



15 en la que A, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen como se cita anteriormente y Q representa un grupo hidroxilo o alcoxi C<sub>1-4</sub>, un átomo de halógeno o un grupo aciloxi.

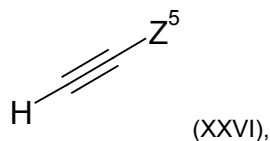
La acilación se lleva a cabo por conveniencia con el correspondiente halogenuro o anhídrido en un disolvente como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, éter, tetrahidrofurano, dioxano, benceno, tolueno, acetonitrilo, dimetilformamida, lejía de sosa o sulfolano, eventualmente en presencia de una base inorgánica u orgánica a temperaturas entre -20 y 200°C, pero preferiblemente a temperaturas entre -10 y 160°C.

20 Pero la acilación puede llevarse a cabo también con los ácidos libres, eventualmente en presencia de un agente activador de ácidos o un agente deshidratante, por ejemplo en presencia de éster isobutílico del ácido clorofórmico, cloruro de tionilo, trimetilclorosilano, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, *N,N*-diciclohexilcarbodiimida, *N,N*-diciclohexilcarbodiimida / *N*-hidroxisuccinimida o 1-hidroxibenzotriazol, *N,N*-carbonildiimidazol, tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio / *N*-metilmorfolina, tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio / *N*-etil-diisopropilamina, hexafluorofosfato de *O*-pentafluorofenil-*N,N,N,N*-tetrametiluronio / trietilamina, *N,N*-tionildiimidazol o trifenilfosfina / tetracloruro de carbono, a temperaturas entre -20 y 200°C, pero preferiblemente a temperaturas entre -10 y 160°C.

30 Se describen otros procedimientos para el acoplamiento amida por ejemplo en P.D. Bailey, I.D. Collier, K.M. Morgan en "Comprehensive Functional Group Interconversions", Vol. 5, páginas 257 y siguientes, Pergamon 1995.

(f) Para la preparación de un compuesto de fórmula general (II), (XXIV), (VII), (VIII), (XI) o (XXIII), en las que A, B y R<sup>1</sup> a R<sup>5</sup> se definen como se cita anteriormente y R<sup>6</sup> significa un grupo alquínico C<sub>2-3</sub> que está unido por el átomo de carbono con el compuesto aromático que porta al mismo tiempo el triple enlace, a partir del correspondiente compuesto en el que R<sup>6</sup> significa un átomo de bromo o yodo o un grupo triflato, ácido bórico o éster de ácido bórico:

reacción de acoplamiento catalizada por metal de transición de un compuesto de fórmula general



en la que  $Z^5$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo protector como por ejemplo un grupo trimetilsililo, *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo o trisopropilo, que puede escindirse a continuación,

- 5 con un compuesto de fórmula general (II), (XXIV), (VII), (VIII), (XI) o (XXIII), en las que A, B y  $R^1$  a  $R^7$  se definen como se cita anteriormente y  $R^8$  significa un átomo de bromo o yodo o un grupo triflato, ácido bórico o éster de ácido bórico.

10 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente o mezcla de disolventes como acetonitrilo, dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, agua o dimetilformamida o una mezcla de disolventes en presencia de un catalizador de paladio como por ejemplo cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) o tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) en presencia de una base como trietilamina, *N*-isopropildietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, *terc*-butilato de potasio, carbonato de sodio o carbonato de cesio, eventualmente en presencia de ligandos como trifenilfosfina, *tri-*o**-tolilfosfina, *tri-terc*-butilfosfina, 1,3-bis(difenilfosfina)propano, 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-dinaftilo, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, Xantphos, y eventualmente en presencia de un compuesto metal de transición como un halogenuro de cobre como por ejemplo yoduro de cobre (I) y a temperaturas entre 20 y 120°C, preferiblemente a temperaturas entre 20 y 90°C en atmósfera de argón o nitrógeno (véase también K. Sonogashira, "Comprehensive Organic Synthesis", Vol. 3, página 52 y siguientes, Pergamon Press, Oxford 1991).

20 La escisión de un eventual grupo protector sililo presente como por ejemplo trimetilsililo se realiza preferiblemente en un disolvente o mezcla de disolventes como agua, metanol, etanol, isopropanol, acetona, dioxano, tetrahidrofurano o dimetilformamida en presencia de una base como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio o metilato de sodio. Para la escisión en disolventes orgánicos como por ejemplo dietiléter, tetrahidrofurano o diclorometano, son también adecuados reactivos fluoruro, como por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de litio o fluoruro de potasio, eventualmente con adición de un formador de complejo como 18-corona-éter.

25 En las reacciones descritas anteriormente, pueden protegerse grupos reactivos eventualmente presentes como grupos hidroxilo, carboxilo, amino, alquilamino o imino durante la reacción mediante grupos protectores convencionales que se escinden de nuevo después de la reacción.

Se tienen en cuenta por ejemplo como resto protector para un grupo hidroxilo los grupos metoxi, benciloxi, trimetilsililo, acetilo, benzoilo, *terc*-butilo, tritilo, bencilo o tetrahidropiranilo,

30 como restos protectores para un grupo carboxilo los grupos trimetilsililo, metilo, etilo, *terc*-butilo, bencilo o tetrahidropiranilo y

como resto protector para un grupo amino, alquilamino o imino los grupos acetilo, trifluoroacetilo, benzoilo, etoxicarbonilo *terc*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo, metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo, y para el grupo amino adicionalmente el grupo ftalilo.

35 Se describen otros grupos protectores y su escisión en T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 y 1999.

40 La escisión eventualmente siguiente de un resto protector utilizado se realiza por ejemplo hidrolíticamente en un disolvente acuoso, por ejemplo en agua, isopropanol/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o en presencia de una base alcalina como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio o mediante escisión de éter, por ejemplo en presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferiblemente a temperaturas entre 10 y 50°C.

45 La escisión de un resto bencilo, metoxibencilo o benciloxicarbonilo se realiza sin embargo por ejemplo hidrogenolíticamente, por ejemplo con hidrógeno en presencia de un catalizador como paladio/carbón en un disolvente como metanol, etanol, acetato de etilo, dimetilformamida, dimetilformamida/acetona o ácido acético glacial, eventualmente con adición de un ácido como ácido clorhídrico a temperaturas entre 0 y 50°C, pero preferiblemente a temperatura ambiente, y a una presión de hidrógeno de 100 a 700 kPa, pero preferiblemente de 100 a 500 kPa.

La escisión de un grupo metoxibencilo puede realizarse también en presencia de un agente de oxidación como nitrato de cerio (IV) y amonio en un disolvente como cloruro de metileno, acetonitrilo, o acetonitrilo/agua a temperaturas entre 0 y 50°C, pero preferiblemente a temperatura ambiente.

50 La escisión de un grupo metoxi se realiza por conveniencia en presencia de tribromuro de boro en un disolvente como cloruro de metileno a temperaturas entre -35 y -25°C.

La escisión de un resto 2,4-dimetoxibencilo se realiza sin embargo preferiblemente en ácido trifluoroacético en presencia de anisol.

55 La escisión de un resto *terc*-butilo o *terc*-butoxicarbonilo se realiza preferiblemente mediante tratamiento con un ácido como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, utilizando eventualmente un disolvente como cloruro de metileno, dioxano o éter.

La escisión de un resto ftalilo se realiza preferiblemente en presencia de hidrazina o una amina primaria como metilamina, etilamina o n-butilamina en un disolvente como metanol, etanol, isopropanol, tolueno/agua o dioxano a temperaturas entre 20 y 50°C.

5 La escisión de un resto aliloxicarbonilo se realiza mediante tratamiento con una cantidad catalítica de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), preferiblemente en un disolvente como tetrahidrofurano, y preferiblemente en presencia de un exceso de una base como morfolina o 1,3-dimedona a temperaturas entre 0 y 100°C, preferiblemente a temperatura ambiente y en atmósfera de gas inerte, o mediante tratamiento con una cantidad catalítica de cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (I) en un disolvente como etanol acuoso, y eventualmente en presencia de una base como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano a temperaturas entre 20 y 70°C.

10 La preparación de compuestos de fórmula general (II), en la que el grupo B' se transfiere mediante un resto de fórmula general (III) y (IV), puede realizarse análogamente a K. Maekawa, J. Ohtani, *Agr. Biol. Chem.* **1976**, *40*, 791-799.

Además, los compuestos de fórmula general I obtenidos pueden separarse en sus enantiómeros y/o diastereómeros.

15 Así, por ejemplo los compuestos de fórmula general I obtenidos que aparecen como racematos pueden separarse según procedimientos conocidos (véase Allinger N. L. y Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) en sus antípodas ópticas; y los compuestos de fórmula general I con al menos dos átomos de carbono asimétricos pueden separarse, a causa de sus diferencias químico-físicas, según procedimientos conocidos, por ejemplo mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada, en sus diastereómeros que, en el caso de producirse en forma racémica, pueden separarse en los enantiómeros como se cita anteriormente.

20 La separación de enantiómeros se realiza preferiblemente mediante separación en columna en fase quiral o mediante cristalización a partir de un disolvente ópticamente activo o mediante reacción con una sustancia ópticamente activa que forme con el compuesto racémico sales o derivados, como por ejemplo ésteres o amidas, especialmente ácidos y sus derivados activados o alcoholes; y separación de las mezclas de sal o derivados diastereoisoméricos obtenidos de este modo, por ejemplo a causa de distintas solubilidades, pudiendo liberarse de las sales o derivados diastereoisoméricos puros las antípodas libres mediante la acción de un agente adecuado. Son ácidos ópticamente activos especialmente habituales por ejemplo las formas D y L de ácido tartárico o ácido dibenzoiltartárico, ácido di-o-toliltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido alcanforsulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido quínico. Como alcoholes ópticamente activos se tienen en cuenta por ejemplo (+)- o (-)-mentol y como resto acilo ópticamente activo en amidas por ejemplo el resto (+)- o (-)-mentiloxicarbonilo.

30 Además, los compuestos de fórmula I obtenidos en forma de sus sales, especialmente para uso farmacéutico sus sales fisiológicamente compatibles, pueden transformarse con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos se tienen en cuenta para ello por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

35 Además, los nuevos compuestos de fórmula I así obtenidos, en el caso de que estos contengan un grupo carboxilo, pueden transformarse eventualmente a continuación en su forma de sal con bases inorgánicas u orgánicas, especialmente para uso farmacéutico en sus sales fisiológicamente compatibles. Como bases pueden tenerse en cuenta a este respecto por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, ciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina.

40 Como ya se ha citado anteriormente, los compuestos de fórmula general I así como sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros y sus sales fisiológicamente compatibles presentan propiedades farmacológicamente valiosas, especialmente una actividad antitrombótica que se basa preferiblemente en una actividad con influencia sobre trombina o factor Xa, por ejemplo una actividad inhibidora de trombina o inhibidora de factor Xa, una actividad alargadora del tiempo aPTT y/o una actividad inhibidora de serinproteasas relacionadas, como por ejemplo uroquinasa, factor VIIa, factor IXa, factor XIa y factor XIIa.

45 En los compuestos citados en la parte experimental se investigó su actividad sobre la inhibición del factor Xa como sigue:

#### Metodología:

50 Medida enzimática con sustrato cromogénico. Se determina fotométricamente a 405 nm la cantidad de p-nitroanilina (pNA) liberada por el factor humano Xa a partir del sustrato cromogénico incoloro. Es proporcional a la actividad de la enzima utilizada. La inhibición de la actividad enzimática por la sustancia de ensayo (referida al control de disolvente) se reseña a distintas concentraciones de sustancia de ensayo, y se calcula con ella la  $CI_{50}$  como aquella concentración que inhibe un 50% el factor Xa utilizado.

#### Material:

55 Tampón tris(hidroximetil)aminometano (100 mMol) y cloruro de sodio (150 mMol), pH 8,0 más fracción V de albúmina humana 1 mg/ml, exenta de proteasa.

Factor Xa (Calbiochem), actividad específica: 217 UI/mg, concentración final: 7 UI/ml por mezcla de reacción.

Sustrato S 2765 (Chromogenix), concentración final: 0,3 mM/l (1 KM) por mezcla de reacción.

Sustancia de ensayo: concentración final 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003, 0,001  $\mu$ Mol/l

60 Realización: Se incuban durante 10 minutos a 37°C 10  $\mu$ l de una solución de partida concentrada 23,5 veces de sustancia de ensayo o disolvente (control), 175  $\mu$ l de tampón TRIS/HSA y 25  $\mu$ l de solución de uso de factor Xa de



65,8 U/L. Después de la adición de 25  $\mu$ l de solución de uso de S 2765 (2,82  $\mu$ Mol/L), se mide la muestra en un fotómetro (SpectraMax 250) a 405 nm durante 600 segundos a 37°C.

Valoración:

1. Determinación del aumento máximo ( $\Delta DO$ /minuto) en 21 puntos de medida.
- 5 2. Determinación del % de inhibición referido al control de disolvente.
3. Elaboración de una curva de actividad-dosis (% de inhibición frente a concentración de sustancia).
4. Determinación de la  $CI_{50}$  mediante interpolación del valor de X (concentración de sustancia) de la curva de actividad-dosis a Y = 50 % de inhibición.

Todos los compuestos ensayados mostraron valores de  $CI_{50}$  menores de 100  $\mu$ mol/l.

- 10 Los compuestos preparados según la invención son en general bien compatibles.

15 A causa de sus propiedades farmacológicas, los nuevos compuestos y sus sales fisiológicamente compatibles son adecuados para la prevención y el tratamiento de enfermedades trombóticas venosas y arteriales, como por ejemplo la prevención y el tratamiento de trombosis profunda de venas de las piernas, la reducción de reoclusiones después de operaciones de bypass o angioplastia (PT(C)A), así como la oclusión en enfermedades arteriales periféricas, así como la prevención y el tratamiento de embolias pulmonares, de coagulación intravascular diseminada y de sepsis grave, de la reducción y profilaxis de DVT en pacientes con exacerbación de EPOC, del tratamiento de colitis ulcerosa, de la profilaxis y el tratamiento de trombosis coronaria, de la profilaxis de apoplejía y de la reducción de la oclusión de derivaciones. Adicionalmente, los compuestos según la invención son adecuados como soporte antitrombótico en un tratamiento trombolítico, como por ejemplo con alteplasa, reteplasa, tenecteplasa, estafiloquinasa o estreptoquinasa, para la reducción de la reestenosis a largo plazo tras PT(C)A, para la profilaxis y el tratamiento de sucesos isquémicos en pacientes con todas las formas de enfermedad cardíaca coronaria, para la reducción de la metastatización y del crecimiento de tumores y de procesos inflamatorios, por ejemplo en el tratamiento de fibrosis pulmonar, para la profilaxis y el tratamiento de artritis reumatoide, para la profilaxis o la reducción de adhesiones de tejido dependientes de fibrina y/o la cicatrización de tejidos, así como para la potenciación de procesos de curación de heridas. Los nuevos compuestos y sus sales fisiológicamente compatibles pueden utilizarse terapéuticamente en combinación con ácido acetilsalicílico, con inhibidores de la agregación de plaquetas como antagonistas de receptor de fibrinógeno (por ejemplo abciximab, eptifibatida, tirofiban, roxifiban), con activadores e inhibidores fisiológicos del sistema de coagulación y sus análogos recombinantes (por ejemplo proteína C, TFPI, antitrombina), con inhibidores de la agregación inducida por ADP (por ejemplo clopidogrel, ticlopidina), con antagonistas de receptor  $P_2T$  (por ejemplo cangrelor) o con antagonistas de receptor de tromboxano/inhibidores de sintetasa combinados (por ejemplo terbogrel).

20 La dosificación necesaria para la obtención de la correspondiente actividad es por conveniencia en administración intravenosa de 0,01 a 3 mg/kg, preferiblemente de 0,03 a 1,0 mg/kg, y en administración oral de 0,03 a 30 mg/kg, preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg, respectivamente 1 a 4 veces al día.

35 Para ello, los compuestos de fórmula I preparados según la invención, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, junto con uno o varios vehículos y/o agentes de dilución inertes convencionales, por ejemplo con almidón de maíz, azúcar de la leche, azúcar de caña, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, poli(vinilpirrolidona), ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbita, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias que contienen grasas como grasa dura o sus mezclas adecuadas, pueden procesarse en preparados galénicos convencionales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.

40 Los siguientes ejemplos deben ilustrar con detalle la invención, pero sin limitar su alcance:

**Parte experimental**

45 Para los compuestos preparados, se presentan generalmente los puntos de fusión, espectros de IR, UV,  $^1H$ -RMN y/o de masas. Si no se indica otra cosa, los valores de  $R_f$  se determinaron utilizando placas de TLC preparadas con gel de sílice 60 F<sub>254</sub> (E. Merck, Darmstadt, n° de artículo 1.05714) sin saturación de cámara. Los valores de  $R_f$  reseñados en la referencia Alox se determinaron utilizando placas de TLC preparadas con óxido de aluminio 60 F<sub>254</sub> (E. Merck, Darmstadt, n° de artículo 1.05713) sin saturación de cámara. Los valores de  $R_f$  reseñados en la referencia fase inversa 8 se determinaron utilizando placas de TLC preparadas con RP-8 F<sub>254s</sub> (E. Merck, Darmstadt, n° de artículo 1.15684) sin saturación de cámara. Las relaciones dadas en los medios líquidos se refieren a unidades de volumen del correspondiente disolvente. Para las purificaciones cromatográficas se utilizó gel de sílice de la compañía Millipore (MATREX<sup>TM</sup>, 35-70  $\mu$ m). En el caso de faltar datos más detallados de la configuración, permanece abierto si se trata de estereoisómeros puros o de mezclas de enantiómeros/diastereoisómeros.

En las descripciones de los ensayos se utilizan las siguientes abreviaturas:

- 55 Boc *tert*-butoxicarbonilo  
 DIPEA *N*-Etil-diisopropilamina  
 DMSO Dimetilsulfóxido  
 DMF *N,N*-Dimetilformamida

- sat. saturado
- h hora(s)
- a. v. a vacío
- conc. concentrado
- 5 NMM *N*-Metilmorfolina
- NMP *N*-Metilpirrolidin-2-ona
- o orto
- PfTU hexafluorofosfato de *O*-pentafluorofenil-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio
- PPA cicloanhídrido de ácido propanofosfónico
- 10 cuant. cuantitativo
- R<sub>f</sub> factor de retención
- R<sub>T</sub> tiempo de retención
- rac. racémico
- TBTU tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio
- 15 TEA trietilamina
- TFA ácido trifluoroacético
- THF tetrahidrofurano
- terc terciario
- ∑ rendimiento a lo largo de todas las etapas descritas llevadas a cabo análogamente
- 20 Los datos de HPLC/EM para los ejemplos 35 a 38 se obtuvieron en las siguientes condiciones:
- (a) HPLC Waters ZMD, Alliance 2690, automuestreador Waters 2700, detector de fila de diodos Waters 996
- Se utilizó como fase móvil:
- A: agua con 0,1% de TFA
- B: acetonitrilo con 0,1% de TFA
- 25
- | Tiempo en min | %A | %B   | Caudal en ml/min |
|---------------|----|------|------------------|
| 0,0           |    | 95   | 5 1,00           |
| 0,1           |    | 95   | 5 1,00           |
| 5,1           |    | 2 98 | 1,00             |
| 6,5           |    | 2 98 | 1,00             |
| 30 7,0        |    | 95 5 | 1,00             |
- Como fase estacionaria sirvió una columna Waters X-Terra™ MS C<sub>18</sub> de 3,5 μm, 4,6 mm x 50 mm (temperatura de columna: constante a 25°C).
- La detección de fila de diodos se realizó en un intervalo de longitud de onda de 210-500 nm.
- Intervalo de la detección espectrométrica de masas: m/z 120 a m/z 950.
- 35 (b) Los datos de HPLC/EM para los ejemplos convencionales, a menos que se indique otra cosa, se obtuvieron en las siguientes condiciones:
- HP 1100 con bomba cuaternaria, automuestreador Gilson G215, detector de fila de diodos HP.
- Se utilizó como fase móvil:
- A: agua con 0,1% de TFA
- 40 B: acetonitrilo con 0,08% de TFA

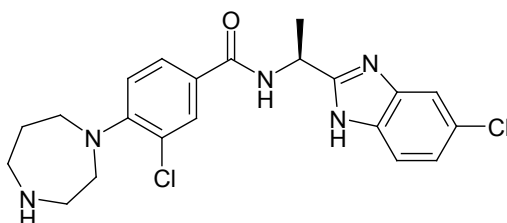
|   | Tiempo en min | %A | %B | Caudal en ml/min |
|---|---------------|----|----|------------------|
|   | 0,0           |    | 95 | 5                |
|   | 0,15          |    | 95 | 5                |
|   | 4,65          |    | 2  | 98               |
| 5 | 6,0           |    | 2  | 98               |
|   | 6,5           |    | 95 | 5                |

Como fase estacionaria sirvió una columna Waters X-Terra™ MS C 18 de 2,5  $\mu$ m, 2,1 mm x 50mm (temperatura de columna constante a 25°C).

10 La detección de fila de diodos se realizó en el intervalo de longitud de onda de 210-550 nm. Intervalo de la detección espectrométrica de masas: m/z 120 a m/z 1000.

#### Ejemplo 1

3-Cloro-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-([1,4]diazepan-1-il)benzamida



#### (a) 4-(4-*N*-Acetil[1,4]diazepan-1-il)-3-clorobenzonitrilo

15 Se agitan 4,67 g (30 mmol) de 3-cloro-4-fluorobenzonitrilo y 4,27 g (30 mmol) de *N*-1-acetil[1,4]diazepano en 5,0 ml de DIPEA durante 6 horas a 90°C. A continuación, se concentra a.v. y se disuelve el residuo en diclorometano. Se lava la fase orgánica dos veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a.v. Se hace reaccionar de nuevo el residuo sin purificación adicional.

Rendimiento: 7,50 g (90 %)

20 Valor de  $R_f$ : 0,20 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 50:1).

#### (b) Ácido 3-cloro-4-([1,4]diazepan-1-il)benzoico

Se calienta a reflujo durante 8 h el residuo obtenido en el ejemplo 1a (7,50 g, 27,0 mmol) en 50 ml de solución de hidróxido de potasio al 25%. A continuación, se ajusta a pH 5 con ácido clorhídrico conc. Se separa por filtración el sólido precipitado, se seca y se hace reaccionar de nuevo sin purificación adicional.

25 Rendimiento: 5,60 g (81%).

Valor de  $R_f$ : 0,0 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

#### (c) Éster metílico del ácido 3-cloro-4-([1,4]diazepan-1-il)benzoico

30 Se suspende el residuo obtenido en el ejemplo 1b (3,00 g, 11,8 mmol) en 100 ml de metanol y se conduce a su través cloruro de hidrógeno durante 1 hora con agitación y calentamiento a reflujo. A continuación, se concentra a.v., se mezcla el residuo con una solución de hidrogenocarbonato de sodio al 5% y se extrae tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Se hace reaccionar de nuevo el residuo restante tras concentrar a.v. sin purificación adicional.

Rendimiento: 2,25 g (71%).

Valor de  $R_f$ : 0,10 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 4:1 + 2% de amoniaco).

35  $C_{13}H_{17}ClN_2O_2$  (268,75).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 269/271$  (isótopo clorado).

#### (d) Éster metílico del ácido 4-(4-*N*-Boc-[1,4]diazepan-1-il)-3-clorobenzoico

40 Se mezcla el residuo obtenido en el ejemplo 1c (1,00 g, 3,72 mmol) en 10 ml de diclorometano con 0,53 g (3,80 mmol) de carbonato de potasio y a continuación se añaden gota a gota 0,83 g (3,80 mmol) de éster di-*tert*-butílico del ácido pirocarbónico. Después, se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. A continuación, se diluye con diclorometano, se lava dos veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a.v. A continuación, se realiza la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno/etanol 99:1).

Rendimiento: 1,34 g (98%).

Valor de  $R_f$ : 0,50 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 50:1).

$C_{18}H_{25}ClN_2O_4$  (368,86).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 369/371$  (isótopo clorado).

5 (e) Ácido 4-(4-*N*-Boc-[1,4]diazepan-1-il)-3-clorobenzoico

10 Se disuelven 0,60 g (1,63 mmol) de éster metílico del ácido 4-(4-*N*-Boc-[1,4]diazepan-1-il)-3-clorobenzoico en 10 ml de metanol, se mezcla con 4 ml de solución de hidróxido de potasio 2 M y se agita durante 3 horas a 40°C. A continuación, se concentra a.v., se diluye el residuo con agua destilada, se acidifica con una solución saturada de hidrogenosulfato de potasio y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se evaporan. Se hace reaccionar de nuevo el residuo sin purificación adicional.

Rendimiento: 0,50 g (87 %).

Valor de  $R_f$ : 0,05 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 50:1).

$C_{17}H_{23}ClN_2O_4$  (354,84).

(f) 4-(4-*N*-Boc-[1,4]Diazepan-1-il)-3-cloro-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]benzamida

15 Se suspenden 532 mg (1,50 mmol) de ácido 4-(4-*N*-Boc[1,4]diazepan-1-il)-3-clorobenzoico en 15 ml de THF y, tras la adición de 546 mg (1,70 mmol) de TBTU y 646 mg (5,0 mmol) de DIPEA, se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añaden 403 mg (1,50 mmol) de diclorhidrato de (1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etilamina y se agita durante otras 16 horas a temperatura ambiente. Después se concentra a.v., se disuelve el residuo en acetato de etilo, se lava la fase orgánica con una solución de hidrogenocarbonato de sodio al 5% y agua y se seca sobre sulfato de sodio. Después de concentrar a.v., se purifica el residuo restante mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo: 90:10 -> 60:40).

Rendimiento: 630 mg (79%).

Valor  $R_f$ : 0,50 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 19:1).

$C_{26}H_{31}Cl_2N_5O_3$  (532,48)

25 Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 532/534/536$  (isótopo clorado).

(g) 3-Cloro-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-([1,4]diazepan-1-il)benzamida

30 Se mezcla una solución de 610 mg (1,15 mmol) de 4-(4-*N*-Boc[1,4]diazepan-1-il)-3-cloro-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-benzamida en 30 ml de diclorometano con 3 ml de TFA y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación, se concentra a.v., se recoge el residuo en acetato de etilo, se lava con una solución de hidrogenocarbonato de sodio al 5% y agua y se seca sobre sulfato de sodio. Después de concentrar a.v., se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 80:20 -> 50:50).

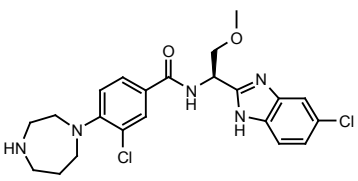
Rendimiento: 380 mg (77 %).

35 Valor de  $R_f$ : 0,10 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

$C_{21}H_{23}Cl_2N_5O$  (432,36).

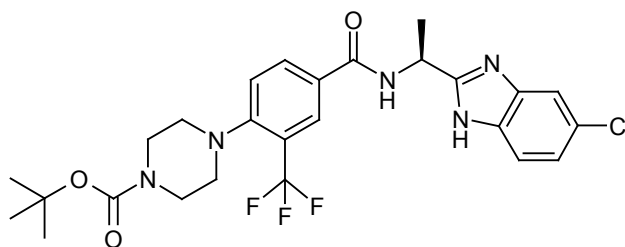
Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 432/434/436$  (isótopo clorado).

Análogamente se preparó el siguiente compuesto:

| N°   | Fórmula estructural   | Rendimiento | Pico(s) de masas   | Valor de R <sub>f</sub> / Valor de R <sub>t</sub>           |
|--|---|-------------|--|---|
|  | Nombre  |             |  |   |
| 115  |  | Σ:<br>13%   | (M+H) <sup>+</sup> =<br>462/464/466<br>(isótopo clorado) | 0,13<br>(gel de sílice,<br>diclorometano/<br>metanol = 9:1) |
| N-[(1R)-1-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-cloro-4-([1,4]diazepan-1-il)benzamida |   |             |  |   |

## Ejemplo 2

## 4-(4-N-Boc-Piperazin-1-il)-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)etil]-3-trifluorometilbenzamida



5

(a) Ácido 4-(piperazin-1-il)-3-trifluorometilbenzoico

Se suspenden 37,9 g (195 mmol) de piperazina hexahidratada con 12,4 g (66 mmol) de 4-fluoro-3-trifluorometilbenzonitrilo en 40 ml de etanol durante 2 horas a reflujo. Después, se añaden 13,7 ml (261 mmol) de lejía de sosa al 50% así como 13,7 ml de agua, se calienta otras 3,5 horas a reflujo y se mantiene otras 15 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añaden 43,5 ml de ácido clorhídrico conc. y se enfría a 10°C durante 30 minutos con agitación. Se separa por filtración con succión el precipitado obtenido, se lava con poca agua y se seca durante 24 horas a 40°C en cámara de secado con recirculación de aire.

10

Rendimiento: 20,8 g (cuantitativo).

(b) Éster metílico del ácido 4-(piperazin-1-il)-3-trifluorometilbenzoico

Se agitan 5,00 g (18,2 mmol) de ácido 4-(piperazin-1-il)-3-trifluorometilbenzoico en 50 ml de ácido clorhídrico metanólico durante 16 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a.v., se agita el residuo con isopropanol. Se separa por filtración el sólido, se lava con dietiléter y se seca a 60°C en cámara de secado con recirculación de aire.

15

Rendimiento: 5,00 g (76%).

20 C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> \* 2 HCl (288,27 / 361,19).Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 289.Valor de R<sub>f</sub>: 0,58 (gel de sílice; ciclohexano/diclorometano/metanol = 70:15:15 + 2% de solución de amoníaco conc.).(c) Éster metílico del ácido 4-(4-N-Boc-piperazin-1-il)-3-trifluoro-metilbenzoico

Se disponen 5,77 g (11,78 mmol) de éster metílico del ácido 4-(piperazin-1-il)-3-trifluorometilbenzoico en 100 ml de THF y se mezclan con 4,47 g (20,5 mmol) de éster di-*tert*-butílico del ácido pirocarbónico. Después de 40 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, se concentra la mezcla de reacción a.v., se mezcla el residuo con agua y una solución sat. de cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, una solución semisaturada y una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a.v. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 9:1 -> 8:1).

25

30

Rendimiento: 2,60 g (34%).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,52 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo 7:3 + 1% de solución conc. de amoníaco).

C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (388,39).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 389.

(d) Ácido 4-(4-*N*-Boc-piperazin-1-il)-3-trifluorometilbenzoico

- 5 Se disuelven 2,60 g (6,69 mmol) de éster metílico del ácido 4-(4-*N*-*tert*-butiloxicarbonilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilbenzoico en 10 ml de metanol y se mezclan con 12,3 ml (12,3 mmol) de lejía de sosa 1 M. Después de 15 minutos, se añaden otros 10 ml de metanol y se agita la mezcla de reacción durante 42 horas a temperatura ambiente. Después, se concentra a.v., se mezcla el residuo con hielo y se acidifica con ácido acético. Se separa por filtración con succión el precipitado obtenido, se lava con agua y se seca en cámara de secado con recirculación de  
10 aire a 50°C, así como con pistola de secado a 40°C sobre KOH y SiO<sub>2</sub>.

Rendimiento: 2,40 g (96%).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,41 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1 + 1% de ácido acético).

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (374,36).

Espectro de masas: (M-H)<sup>-</sup> = 373.

- 15 (e) 4-(4-*N*-Boc-Piperazin-1-il)-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-trifluorometilbenzamida

Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 4-(4-*N*-Boc-piperazin-1-il)-3-trifluorometilbenzoico, TBTU, NMM y (1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etilamina en NMP y posterior purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 50:50).

Rendimiento: 57%.

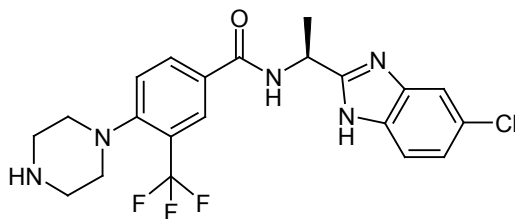
- 20 Valor de R<sub>f</sub>: 0,20 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1).

C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (552,00).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 552/554 (isótopo clorado).

### Ejemplo 3

*N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(piperazin-1-il)-3-trifluorometil-benzamida



- 25 Preparada análogamente al ejemplo 1g a partir de 4-(4-*N*-Boc-piperazin-1-il)-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-trifluorometilbenzamida y TFA en diclorometano.

Rendimiento: 73%

Valor de R<sub>f</sub>: 0,28 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 90:10 + solución de amoníaco).

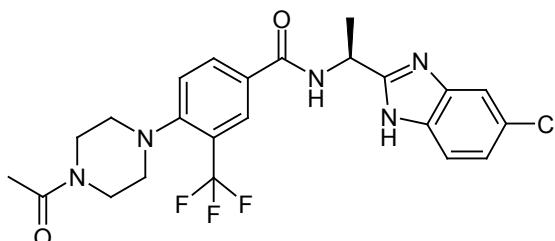
- 30 C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O \* 2 CF<sub>3</sub>COOH (679,93 / 451,88).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 452/454 (isótopo clorado).

Análogamente a la secuencia descrita en el ejemplo 2 y 3 se prepararon:

| Nº | Fórmula estructural  | Rendimiento | Pico(s) de masas                                      | Valor de R <sub>f</sub>   |
|----|--|-------------|---|---|
|    | Nombre   |             |   |   |
| 4  |  | Σ:<br>14%   | (M+H) <sup>+</sup> =<br>482/484<br>clorado) (isótopo) | 0,15<br>(gel de sílice,<br>CH <sub>3</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub><br>/C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH 9:1 +<br>NH <sub>3</sub> ) |
|    | <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(5-Cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(piperazin-1-il)-3-trifluorometilbenzamida          |             |   |   |
| 40 |  | Σ:<br>13%   | (M+H) <sup>+</sup> =<br>512/514<br>clorado) (isótopo) | 0,20<br>(gel de sílice,<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH<br>9:1)  |
|    | <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(5-Cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-3-metilsulfanilpropil]-4-(piperazin-1-il)-3-trifluorometilbenzamida |             |   |   |

## Ejemplo 5

4-(4-*N*-Acetilpiperazin-1-il)-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-trifluorometilbenzamida

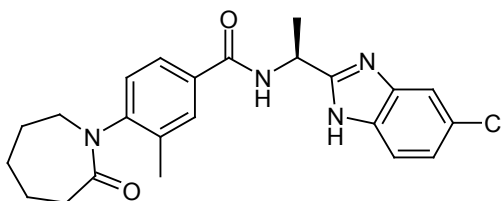
- 5 Se mezclan 220 mg (0,32 mmol) de ditrifluoroacetato de *N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(piperazin-1-il)-3-trifluorometilbenzamida en 5 ml de THF con 0,23 ml (1,65 mmol) de TEA, se añaden gota a gota con agitación y enfriamiento en baño de hielo 50  $\mu$ l (0,70 mmol) de cloruro de acetilo y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se vierte en agua con hielo la mezcla de reacción y a continuación se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua y una solución sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a.v.
- 10 Se tritura el residuo con una mezcla de disolventes de acetato de etilo y dietiléter, se separa por filtración, se lava con dietiléter y se seca con una pistola de secado a 50°C.

Rendimiento: 0,13 g (81%).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,55 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1 + solución de amoníaco).

C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (493,92).

- 15 Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 494/496 (isótopo clorado).

Ejemplo 64-(Azepan-2-on-1-il)-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-3-metilbenzamida(a) Éster metílico del ácido 4-(6-bromohexanoilamino)-3-metilbenzoico

5 Se añade gota a gota lentamente una solución de 2,14 g (10 mmol) de cloruro de 6-bromohexanoilo en 5,0 ml de THF a 1,65 g (10 mmol) de éster metílico del ácido 4-amino-3-metilbenzoico en 50 ml de THF con 2 ml de DIPEA con agitación a temperatura ambiente. Después de 16 horas de agitación a temperatura ambiente se concentra a.v., se disuelve el residuo en diclorometano, se lava dos veces con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo restante tras concentrar a.v. se hace reaccionar de nuevo sin purificación adicional.

Rendimiento: 3,30 g (96%)

10 Valor de R<sub>f</sub>: 0,40 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1).

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>3</sub> (342,24).

(b) Éster metílico del ácido 4-(azepan-2-on-1-il)-3-metilbenzoico

15 Se calientan a reflujo 3,20 g (9,35 mmol) del producto obtenido en el ejemplo 5a en una solución recién preparada de 1,00 g (43,5 mmol) de sodio en 80 ml de metanol durante 4 horas. A continuación, se concentra a.v., se acidifica el residuo con ácido acético 2 M y se extrae con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido a.v. después de concentrar se hace reaccionar de nuevo sin purificación adicional.

Rendimiento: 1,90 g (producto no purificado).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,30 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 50:1).

20 C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (261,32).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 262.

(c) Ácido 4-(azepan-2-on-1-il)-3-metilbenzoico

25 Se mezclan 1,90 g del producto obtenido en el ejemplo 5b en 30 ml de metanol con 10 ml de lejía de sosa 2 M y se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de concentración a.v., se mezcla el residuo con agua y se acidifica con ácido clorhídrico conc. Se separa por filtración con succión el precipitado aparecido y se seca. Después de la disolución en metanol y extracción en gel de sílice, se realiza la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 70:30 -> 50:50).

Rendimiento: 0,23 g (10% en 2 etapas).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,10 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 1:2).

30 C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (247,30).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 248.

(d) 4-(Azepan-2-on-1-il)-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-3-metilbenzamida

35 Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 4-(azepan-2-on-1-il)-3-metilbenzoico, TBTU, DIPEA y (1S)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)etilamina en THF y posterior purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: acetato de etilo/etanol 95:5 -> 90:10).

Rendimiento: 61%.

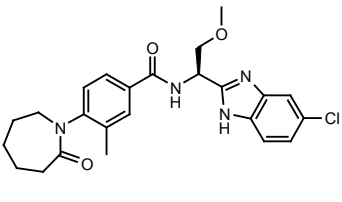
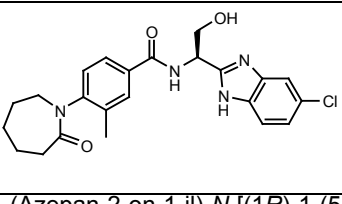
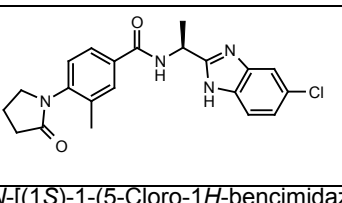
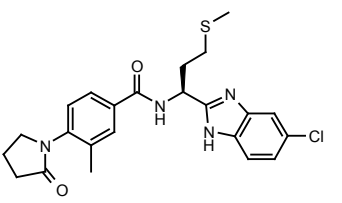
Valor de R<sub>f</sub>: 0,30 (gel de sílice; acetato de etilo).

C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (424,93).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 425/427 (isótopo clorado).

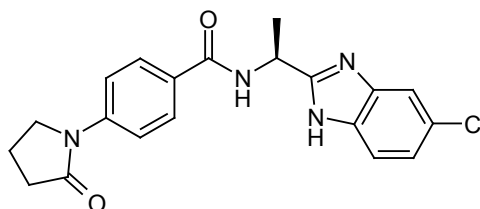
40 Análogamente se prepararon los siguientes compuestos:



| Nº | Fórmula estructural   | Rendimiento | Pico(s) de masas                                     | Valor de R <sub>f</sub>  |
|----|---|-------------|--|--|
|    | Nombre  |             |  |  |
| 7  |                          | Σ:<br>1,1%  | (M-H) <sup>-</sup> =<br>453/455<br>(isótopo clorado) | 0,60<br><br>(óxido de aluminio,<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH 19:1) |
|    | 4-(Azepan-2-on-1-il)-N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metilbenzamida              |             |  |  |
| 8  |                          | Σ:<br>7,6%  | (M+H) <sup>+</sup> =<br>441/443<br>(isótopo clorado) | 0,20<br><br>(gel de sílice,<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH 19:1)     |
|    | 4-(Azepan-2-on-1-il)-N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-hidroxi-etil]-3-metilbenzamida            |             |  |  |
| 10 |                         | Σ:<br>72%   | (M+H) <sup>+</sup> =<br>397/399<br>(isótopo clorado) | 0,50<br><br>(gel de sílice, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>/C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH 9:1)      |
|    | N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-(pirrolidin-2-on-1-il)benzamida                   |             |  |  |
| 11 |                        | Σ:<br>24%   | (M+H) <sup>+</sup> =<br>457/459<br>(isótopo clorado) | 0,63<br><br>(gel de sílice, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>/C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH 9:1)      |
|    | N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-metilsulfanilpropil]-3-metil-4-(pirrolidin-2-on-1-il)benzamida |             |  |  |

Ejemplo 9

N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-4-(pirrolidin-2-on-1-il)benzamida

5 (a) Ácido 4-(pirrolidin-2-on-1-il)benzoico

Se calientan a reflujo 19,2 g (140 mmol) de ácido 4-aminobenzoico junto con 25,8 ml (180 mmol) de éster etílico del ácido 4-bromobutírico en 100 ml de DMF durante 20 horas. Después de concentración a.v., se mezcla el residuo con 100 ml de agua y 50 ml de éter de petróleo y se agita vigorosamente durante 50 minutos. Se separa por filtración el precipitado, se cristaliza en etanol y se seca a 80°C.

10 Rendimiento: 9,36 g (33%).

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> (205,22).Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 206.

(b) N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-4-(pirrolidin-2-on-1-il)benzamida

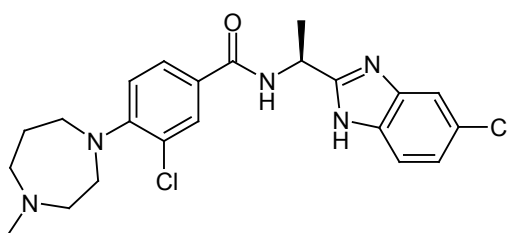
5 Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 4-(pirrolidin-2-on-1-il)benzoico, TBTU, DIPEA y (1S)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)etilamina en THF y posterior purificación mediante lavado de la solución del residuo en acetato de etilo con agua, solución diluida de hidrogenocarbonato de sodio, agua y solución sat. de cloruro de sodio, secado sobre sulfato de sodio y separación del disolvente a.v.

Rendimiento: 61%.

Valor de R<sub>f</sub>: 0,50 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (382,85).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 383/385 (isótopo clorado).

10 Ejemplo 123-Cloro-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-4-(4-N-metil[1,4]diazepan-1-il)benzamida(a) 3-Cloro-4-(4-N-metil[1,4]diazepan-1-il)benzonitrilo

15 Preparado análogamente al ejemplo 1a a partir de 3-cloro-4-fluorobenzonitrilo y 1-metil[1,4]diazepano en DIPEA con purificación posterior mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: diclorometano/etanol 98:2 -> 94:6).

Rendimiento: 71%.

Valor de R<sub>f</sub>: 0,20 (gel de sílice; cloruro de metileno/etanol = 19:1).

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub> (249,75).

20 Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 250/252 (isótopo clorado).

(b) Ácido 3-cloro-4-(4-N-metil[1,4]diazepan-1-il)benzoico

Preparado análogamente al ejemplo 1b a partir de 3-cloro-4-(4-metil[1,4]diazepan-1-il)benzonitrilo en una solución de hidróxido de potasio acuoso al 25%.

Rendimiento: 99%.

25 C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> \* HCl (268,74 / 305,21).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 269/271 (isótopo clorado).

(c) 3-Cloro-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-4-(4-N-metil[1,4]diazepan-1-il)benzamida

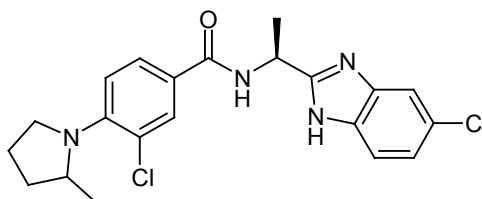
30 Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 3-cloro-4-(4-metil[1,4]diazepan-1-il)benzoico, (S)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)etilamina, TBTU y DIPEA en THF con purificación posterior mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 50:50 -> 20:80).

Rendimiento: 34%.

Valor de R<sub>f</sub>: 0,30 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1 + 1% de solución de amoniac).)

C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O (446,38).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 446/448/450 (isótopo clorado).

Ejemplo 133-Cloro-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-4-(2-metilpirrolidin-1-il)benzamida(a) 3-Cloro-4-(2-metilpirrolidin-1-il)benzonitrilo

5 Se disuelven 5,90 g (37,9 mmol) de 3-cloro-4-fluorobenzonitrilo en atmósfera de nitrógeno en 65 ml de DMF y se mezclan con 5,45 g (39,5 mmol) de carbonato de potasio y 4,2 ml (3,5 g, 39,5 mmol) de 2-metilpirrolidina. Después de agitar durante 2,5 días a 90°C, se vierte la mezcla de reacción en 400 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas varias veces con una solución diluida y sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a.v. Se hace reaccionar adicionalmente el residuo restante sin purificación adicional.

10 Rendimiento: 7,90 g (94%).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,40 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 9:1 + 0,5% de solución de amoníaco).

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub> (220,70).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 221/223 (isótopo clorado).

(b) Ácido 3-cloro-4-(2-metilpirrolidin-1-il)benzoico

15 Se agitan 8,0 g (40 mmol) del producto obtenido en el ejemplo 13a en una mezcla de 65 ml de lejía de sosa 10 M y 65 ml de etanol durante 2,75 horas a 90°C. Después, se vierte la mezcla de reacción en agua con hielo, se mezcla con ácido clorhídrico conc. y se concentran a.v. los componentes orgánicos volátiles. Se extrae la fase acuosa restante con diclorometano, se mezcla con hielo y se ajusta a pH 4,5 con ácido clorhídrico semiconcentrado y una solución de hidrogenosulfato de potasio 2 N. Se agita el precipitado creado otros 10 minutos, después se separa por filtración, se lava con agua y se seca a 55°C.

20

Rendimiento: 8,30 g (87%).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,55 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 6:4 + 1% de ácido acético).

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>2</sub> (238,72).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 240/242 (isótopo clorado).

25 (c) 3-Cloro-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-4-(2-metilpirrolidin-1-il)benzamida

Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 3-cloro-4-(2-metilpirrolidin-1-il)benzoico, (1S)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)etilamina, TBTU y TEA en DMF, después precipitación mediante vertido en una solución diluida de hidrogenocarbonato de sodio, separación por filtración y lavado con agua. A continuación se seca a 55°C.

Rendimiento: 92%.

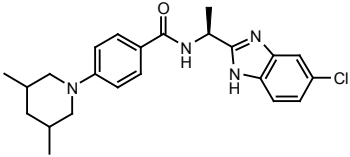
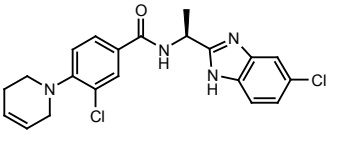
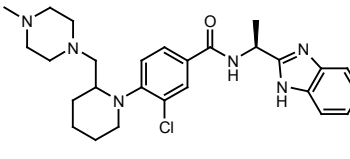
30 Valor de R<sub>f</sub>: 0,66 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O (417,34).

Espectro de masas: (M-H)<sup>-</sup> = 415/417/419 (isótopo clorado).

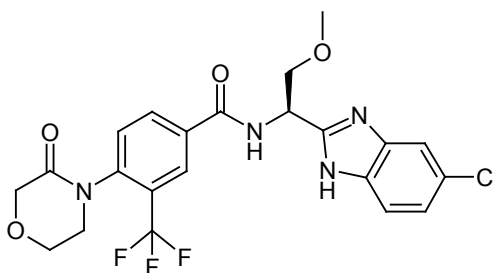
Análogamente se prepararon los siguientes compuestos:

| Nº   | Fórmula estructural | Rendimiento | Pico(s) de masas   | Valor de R <sub>f</sub> / valor de R <sub>t</sub>  |
|--|---------------------|-------------|--|--|
| Nombre   |                     |             |  |  |
| 14   |                     | Σ:<br>11%   | (M+H) <sup>+</sup> =<br>419/421/423<br>(isótopo clorado) | 0,55<br>(gel de sílice, éte de petróleo / CH <sub>3</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> 19:1) |
| N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-3-cloro-4-(morfolin-4-il)benzamida                   |                     |             |  |  |
| 15   |                     | Σ:<br>19%   | (M+H) <sup>+</sup> =<br>421/423 (isótopo clorado)        | 0,30<br>(gel de sílice, éter de petróleo / CH <sub>3</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> 1:1) |
| N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-3,5-difluoro-4-(morfolin-4-il)benzamida              |                     |             |  |  |
| 16   |                     | Σ:<br>17%   | (M+H) <sup>+</sup> =<br>483/485 (isótopo clorado)        | 3,46 min   |
| N-[(1R)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-trifluorometil-4-(morfolin-4-il)benzamida |                     |             |  |  |
| 17   |                     | Σ:<br>13%   | (M+H) <sup>+</sup> =<br>465/467 (isótopo clorado)        | 3,21 min   |
| 4-(Azepan-1-il)-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-3-trifluorometilbenzamida            |                     |             |  |  |
| 18   |                     | Σ:<br>20%   | (M+H) <sup>+</sup> =<br>431/433/435<br>(isótopo clorado) | 3,02 min   |
| 4-(Azepan-1-il)-3-cloro-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]benzamida                     |                     |             |  |  |
| 19   |                     | Σ:<br>49%   | (M+H) <sup>+</sup> =<br>417/419/421<br>(isótopo clorado) | 0,47<br>(gel de sílice, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / isopropanol 19:1)                      |
| 3-Cloro-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-4-(piperidin-1-il)benzamida                  |                     |             |  |  |
| 20   |                     | Σ:<br>6,2%  | (M+H) <sup>+</sup> =<br>433/435/437<br>(isótopo clorado) | 2,61 min   |
| 3-Cloro-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-4-([1,4]oxazepan-4-il)benzamida              |                     |             |  |  |

| Nº | Fórmula estructural   | Rendimiento | Pico(s) de masas                                      | Valor de R <sub>f</sub> / valor de R <sub>t</sub>  |
|----|---|-------------|---|--|
|    | Nombre  |             |   |  |
| 37 |                                | Σ:<br>9,4%  | (M+H) <sup>+</sup> =<br>411/413 (isótopo clorado)     | 0,53<br>(gel de sílice, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /CH <sub>3</sub> OH 19:1)            |
|    | N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)etil]-4-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)benzamida                            |             |   |  |
| 38 |                                | Σ:<br>20%   | (M-H) <sup>-</sup> =<br>413/415/417 (isótopo clorado) | 2,84 min   |
|    | 3-Cloro-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)etil]-4-(3,4-dideshidropiperidin-1-il)benzamida                 |             |   |  |
| 50 |                               | Σ:<br>1,2%  | (M+H) <sup>+</sup> =<br>529/531/533 (isótopo clorado) | 0,29<br>(gel de sílice, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /CH <sub>3</sub> OH 9:1)<br>2,38 min |
|    | 3-Cloro-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)etil]-4-[2-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]benzamida |             |   |  |

## Ejemplo 21

*N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(morfolin-3-on-4-il)-3-trifluorometilbenzamida

5 (a) Ácido 4-(morfolin-3-on-4-il)-3-trifluorometilbenzoico

Se suspende 1,00 g (3,63 mmol) de ácido 4-(morfolin-4-il)-3-trifluorometilbenzoico (preparado mediante una secuencia de síntesis análoga al ejemplo 13a y 13b) en 40 ml de agua, y se añaden 150 mg (3,75 mmol) de hidróxido de sodio. A continuación, se añaden 1,73 g (10,92 mmol) de permanganato de potasio y se agita durante 1,5 horas a 45°C. Después, se enfría la mezcla de reacción en baño de hielo y se añade tiosulfato de sodio hasta decoloración completa. Después de 3 extracciones con acetato de etilo, se secan las fases orgánicas sobre sulfato de sodio y se concentra a.v. Después de disponer el residuo sobre gel de sílice, se purifica éste mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 95:5).

Rendimiento: 340 mg (32%).

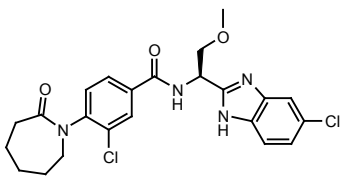
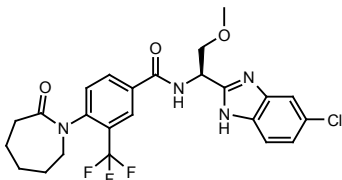
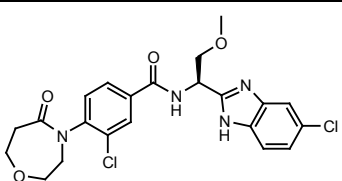
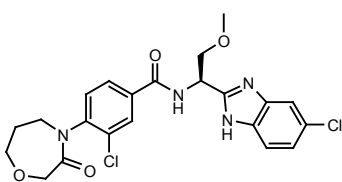
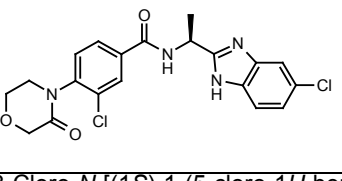
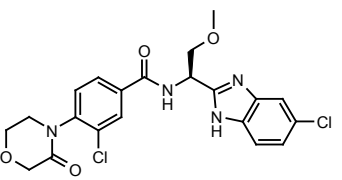
C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> (289,21).

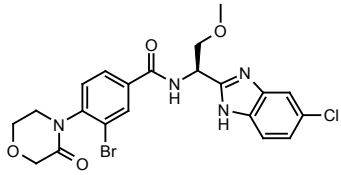
15 Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup>= 290.

(b) N'-(2-Amino-4-clorofenil)-*N*-Boc-(*S*)-*O*-metilserinamida y N'-(2-amino-5-clorofenil)-*N*-Boc-(*S*)-*O*-metilserinamida

Se disuelven 30,0 g (137 mmol) de *N*-Boc-(*S*)-*O*-metilserina junto con 21,9 g (154 mmol) de 4-cloro-1,2-fenilendiamina en 658 ml de THF y se añade con agitación en baño de hielo 43,9 ml (316 mmol) de trietilamina así

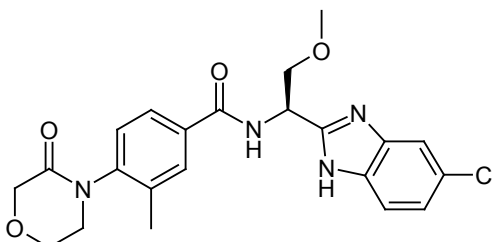
- como 103 ml (173 mmol) de una solución de PPA al 50% en acetato de etilo. Después de 15 minutos de agitación en baño de hielo, se calienta la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se vierte en agua y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con una solución sat. de carbonato de sodio y agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a.v. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: diclorometano/metanol = 30:1 -> 9:1).
- 5 Rendimiento: 33,47 g (72%) de mezcla de ambos regioisómeros.  
 $C_{15}H_{22}ClN_3O_4$  (343,81).  
 Espectro de masas:  $(M-H)^- = 342/344$  (isótopo clorado).  
 Valor de  $R_f$ : 0,80 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 9:1).
- 10 (c) (1R)-N-Boc-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietilamina  
 Se disuelven 26,01 g (75,65 mmol) de la mezcla obtenida en el ejemplo 21b en 1500 ml de tolueno y se añaden 20,8 ml (364 mmol) de ácido acético así como 10,0 g de tamices moleculares de 4Å. Se agita la mezcla de reacción durante 5 horas a 60°C. Se filtra la mezcla de reacción, se lava con acetato de etilo y se lavan las fases orgánicas con una solución semisat. de hidrogenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a.v. Se agita el residuo con dietiléter y se separan por filtración con succión los cristales creados. Se concentra el filtrado a.v. y se purifica el residuo mediante cromatografía triple en gel de sílice (gradiente de eluyente: diclorometano/metanol 80:1 -> 50:1).
- 15 Rendimiento: 13,85 g (56%).  
 $C_{15}H_{20}ClN_3O_3$  (325,79).  
 Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 326/328$  (isótopo clorado).  
 Valor de  $R_f$ : 0,29 (gel de sílice; diclorometanol/metanol = 30:1).
- 20 (d) (1R)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-1-il)-2-metoxietilamina  
 Se mezclan 0,50 g (1,54 mmol) de (1R)-N-Boc-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietilamina en 1,5 ml de diclorometano con 1,54 ml (20,0 mmol) de TFA, y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se vierte la mezcla en una solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae la fase acuosa tras mezclar bien con diclorometano y acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se purifican mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 9:1 + 1% de solución de amoníaco conc.).
- 25 Rendimiento: 0,35 g (cuant.).  
 $C_{10}H_{12}ClN_3O$  (225,68).  
 Espectro de masas:  $(M-H)^- = 224/226$  (isótopo clorado).  
 Valor de  $R_f$ : 0,40 (gel de sílice, diclorometano/metanol 9:1 + 1% de solución de amoníaco conc.).
- 30 (e) N-[(1R)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(morfolin-3-on-4-il)-3-trifluorometilbenzamida  
 Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 4-(morfolin-3-on-4-il)-3-trifluorometilbenzoico, (1R)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietilamina, TBTU y NMM en DMF, después precipitación mediante vertido en agua, separación por filtración y secado a.v.
- 35 Rendimiento: 63%.  
 Valor de  $R_f$ : 0,57 (gel de sílice; diclorometano/metano = 9:1).  
 $C_{22}H_{20}ClF_3N_4O_4$  (496,88).
- 40 Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 497/499$  (isótopo clorado).  
 Análogamente se prepararon los siguientes compuestos:

| Nº  | Fórmula estructural   | Rendi-<br>miento | Pico(s) de masas   | Valor de R <sub>f</sub> o R <sub>t</sub>   |
|---|---|------------------|--|--|
| Nombre  |   |                  |  |  |
| 25  |    | Σ:<br>2,0%       | (M+H) <sup>+</sup> =<br>475/477/479 (isótopo<br>clorado) | 2,57 min   |
| 4-(Azepan-2-on-1-il)-3-cloro-N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]benzamida          |   |                  |  |  |
| 26  |    | Σ:<br>29%        | (M+H) <sup>+</sup> =<br>509/511 (isótopo<br>clorado)     | 2,65 min   |
| 4-(Azepan-2-on-1-il)-N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-trifluorometilbenzamida |   |                  |  |  |
| 44  |  | Σ:<br>8,5%       | (M+H) <sup>+</sup> =<br>477/479/481 (isótopo<br>clorado) | 0,47<br>(gel de sílice,<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /CH <sub>3</sub> OH 95:5)<br>2,37 min                                   |
| 3-Cloro-N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-([1,4]oxazepan-5-on-4-il)benzamida   |   |                  |  |  |
| 45  |  | Σ:<br>2,2%       | (M+H) <sup>+</sup> =<br>477/479/481 (isótopo<br>clorado) | 0,45<br>(gel de sílice,<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /CH <sub>3</sub> OH 95:5)<br>2,41 min                                   |
| 3-Cloro-N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-([1,4]oxazepan-3-on-4-il)benzamida   |   |                  |  |  |
| 52  |  | Σ:<br>7,2%       | (M-H) <sup>-</sup> =<br>431/433/435 (isótopo<br>clorado) | 0,70<br>(gel de sílice,<br>CH <sub>3</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub><br>/CH <sub>3</sub> OH 9:1)                            |
| 3-Cloro-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida                 |   |                  |  |  |
| 81  |  | Σ:<br>2,9%       | (M+H) <sup>+</sup> =<br>463/465/467 (isótopo<br>clorado) | 0,44<br>(gel de sílice,<br>CH <sub>3</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub><br>/CH <sub>3</sub> OH 95:5 +<br>CH <sub>3</sub> COOH) |

| Nº | Fórmula estructural  | Rendimiento | Pico(s) de masas  | Valor de R <sub>f</sub> o R <sub>t</sub> |
|----|--|-------------|---|--|
|    | <b>Nombre</b>  |             |   |  |
|    | 3-Cloro-N-[(1 <i>R</i> )-1-(5-cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida |             |   |  |
| 97 |                                 | Σ:<br>1,0%  | (M-H) <sup>-</sup> =<br>506/508/510 (isótopo bromado y clorado) | 2,36 min                                 |
|    | 3-Bromo-N-[(1 <i>R</i> )-1-(5-cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida |             |   |  |

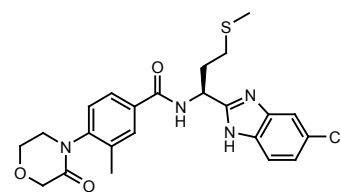
Ejemplo 22

N-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida

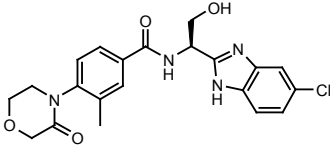
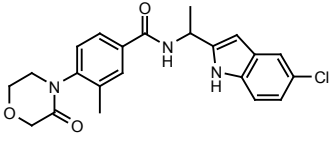


- 5 Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzoico (preparado mediante una secuencia de síntesis análoga al ejemplo 30a, 2d y 21a), (1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietilamina, TBTU y NMM en DMF, después vertido en agua, extracción con acetato de etilo, secado sobre sulfato de sodio, concentración a.v. y purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: acetato de etilo/isopropanol/etanol 9:1:0 -> 9:0:1).
- 10 Rendimiento: 99%.
- Valor de R<sub>f</sub>: 0,13 (gel de sílice; diclorometano/isopropanol = 19:1).
- C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (442,91).
- Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 443/445 (isótopo clorado).
- Análogamente se prepararon los siguientes ejemplos:

15

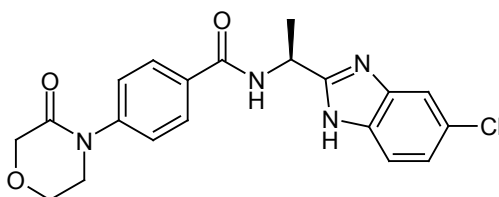
| Nº | Fórmula estructural   | Rendimiento | Pico(s) de masas                                  | Valor de R <sub>f</sub> o R <sub>t</sub>   |
|----|---|-------------|---|--|
|    | <b>Nombre</b>   |             |   |  |
| 23 |                                        | 76%         | (M+H) <sup>+</sup> =<br>473/475 (isótopo clorado) | 0,50<br>(gel de sílice, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH 9:1) |
|    | N-[(1 <i>S</i> )-1-(5-Cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-3-metilsulfanilpropil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida |             |   |  |



| Nº | Fórmula estructural   | Rendi-miento | Pico(s) de masas                                  | Valor de R <sub>f</sub> o R <sub>t</sub>   |
|----|---|--------------|---|--|
|    | Nombre  |              |   |  |
| 24 |                | 22%          | (M+H) <sup>+</sup> =<br>429/431 (isótopo clorado) | 0,22<br>(gel de sílice, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH 9:1) |
|    | N-[(1R)-1-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-hidroxietyl]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida |              |   |  |
| 49 |                | cuant.       | (M+H) <sup>+</sup> =<br>412/414 (isótopo clorado) | 0,60<br>(gel de sílice, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH 9:1) |
|    | N-[1-(5-Cloro-1H-indol-2-il)etyl]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida                       |              |   |  |

**Ejemplo 27**

*N*-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)etyl]-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida



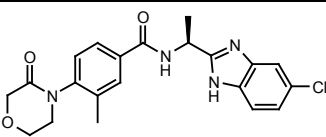
- 5 Se disponen 254 mg (1,15 mmol) de ácido 4-(morfolin-3-on-4-il)benzoico (preparado mediante una secuencia de síntesis análoga al ejemplo 30a, 2d y 21a) en 5 ml de DMF y se añaden 428 mg (1,0 mmol) de PFTU así como 514 µl (3,0 mmol) de DIPEA. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añaden 232 mg (1,0 mmol) de clorhidrato de (1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)etilamina y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas.
- 10 Después, se filtra la mezcla de reacción mediante óxido de aluminio básico y se concentra a.v. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: diclorometano/metanol 100:0 -> 90:10), se concentran las correspondientes fracciones a.v., se disuelve el residuo en acetonitrilo/agua y se liofiliza.

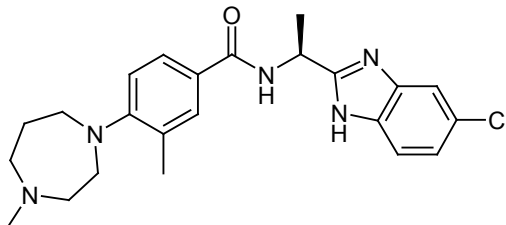
Rendimiento: 77%.

C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (398,85).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 399/401 (isótopo clorado).

- 15 Análogamente se preparó el siguiente compuesto:

| Nº | Fórmula estructural   | Rendi-miento | Pico(s) de masas                                  |
|----|---|--------------|---|
|    | Nombre  |              |   |
| 28 |    | 80%          | (M+H) <sup>+</sup> =<br>413/415 (isótopo clorado) |
|    | N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)etyl]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida |              |   |

Ejemplo 29N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-(4-N-metil[1,4]diazepan-1-il)benzamida(a) Cloruro del ácido 4-fluoro-3-metilbenzoico

- 5 Se calientan a reflujo 14,00 g (90,8 mmol) de ácido 4-fluoro-3-metilbenzoico junto con 50 ml de cloruro de tionilo durante 1 hora, y a continuación se concentra a.v. Se hace reaccionar el residuo de nuevo sin purificación adicional.

Rendimiento: 15,70 g (cuantitativo).

$C_8H_6ClFO$  (172,59).

(b) 4-Fluoro-3-metilbenzamida

- 10 Se añaden gota a gota 15,70 g (91,0 mmol) de cloruro del ácido 4-fluoro-3-metilbenzoico disueltos en 30 ml de THF a 300 ml de solución conc. de amoníaco, y a continuación se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se separa por filtración el precipitado creado, se lava con agua y se seca.

Rendimiento: 10,00 g (72%).

$C_8H_8FNO$  (153,16).

- 15 Valor de  $R_f$ : 0,31 (óxido de aluminio; diclorometano/metanol = 50:1).

(c) 4-Fluoro-3-metilbenzonitrilo

- 20 Se agitan 10,00 g (65,29 mmol) de amida del ácido 4-fluoro-3-metilbenzoico junto con 50 ml de oxiclorigenato de fósforo durante 4 horas a 60°C, y a continuación se concentra a.v. Se vierte el residuo en agua con hielo, se separa por filtración el precipitado creado y se lava con agua. Después de recoger en acetato de etilo, se lava la fase orgánica con una solución sat. de carbonato de potasio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra completamente a.v.

Rendimiento: 8,00 g (91%).

$C_8H_6FN$  (135,14).

Valor de  $R_f$ : 0,84 (gel de sílice; diclorometano).

(d) 3-Metil-4-(4-N-metil[1,4]diazepan-1-il)benzonitrilo

- 25 Se calientan 7,00 g (51,8 mmol) de 4-fluoro-3-metilbenzonitrilo junto con 1-N-metil[1,4]diazepano durante 1 semana con agitación a 110°C. Después de concentrar a.v., se separa el residuo en óxido de aluminio (eluyente: diclorometano) y se purifican otra vez las correspondientes fracciones en gel de sílice (gradiente de eluyente: diclorometano/metanol 100:1 -> 9:1).

Rendimiento: 1,70 g (14%).

- 30  $C_{14}H_{19}N_3$  (229,33).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 230$ .

Valor de  $R_f$ : 0,25 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 9:1).

(e) Ácido 3-metil-4-(4-N-metil[1,4]diazepan-1-il)benzoico

- 35 Preparado análogamente al ejemplo 1b a partir de 3-metil-4-(4-N-metil[1,4]diazepan-1-il)benzonitrilo con una solución de hidróxido de potasio al 25% mediante calentamiento a reflujo durante 36 horas. Después de la concentración a.v., se separa el residuo en óxido de aluminio (eluyente: diclorometano) y se purifican las correspondientes fracciones otra vez en gel de sílice (gradiente de eluyente: diclorometano/metanol 100:1 -> 9:1).

Rendimiento: 14%.

$C_{14}H_{19}N_2O_2$  (248,33).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 249$ .

Valor de  $R_f$ : 0,30 (RP-18; metanol/solución acuosa de cloruro de sodio al 5%= 6:4).

(f) Cloruro del ácido 3-metil-4-(4-*N*-metil[1,4]diazepan-1-il)benzoico

5 Preparado análogamente al ejemplo 29a a partir de ácido 3-metil-4-(4-*N*-metil[1,4]diazepan-1-il)benzoico y cloruro de tionilo.

Rendimiento: cuantitativo.

$C_{14}H_{19}ClN_2O \cdot HCl$  (266,77 / 303,23).

(g) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-(4-*N*-metil[1,4]diazepan-1-il)benzamida

10 Se disponen 489 mg (1,61 mmol) de cloruro del ácido 3-metil-4-(4-*N*-metil[1,4]diazepan-1-il)benzoico junto con 400 mg (3,96 mmol) de TEA en 10 ml de THF a temperatura ambiente, y se añade gota a gota una solución de 433 mg (1,61 mmol) de (1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etilamina con agitación. Después de 16 horas de agitación a temperatura ambiente, se concentra la mezcla a.v., se mezcla el residuo con agua y se extrae con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con una solución sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a.v. Se purifica el residuo mediante cromatografía en óxido de aluminio (eluyente: 15 diclorometano/metanol 100:1). Se tratan las fracciones concentradas con ácido clorhídrico en éter, después de la concentración total, se separa por evaporación 2 veces con acetato de etilo y dietiléter y se seca a.v. a 70°C.

Rendimiento: 120 mg (16%).

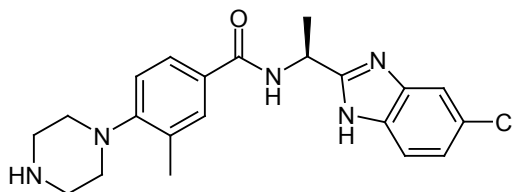
$C_{23}H_{28}ClN_5O \cdot HCl$  (462,43 / 425,96).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 426/428$  (isótopo clorado).

20 Valor de  $R_f$ : 0,47 (óxido de aluminio; diclorometano/metanol 19:1).

Ejemplo 30

*N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-(piperazin-1-il)benzamida



(a) Éster metílico del ácido 4-(*N*-Boc-piperazin-1-il)-3-metilbenzoico

25 Se suspenden 4,00 g (17,5 mmol) de éster metílico del ácido 4-bromo-3-metilbenzoico junto con 3,92 g (21,0 mmol) de *N*-Boc-piperazina, 39,2 mg (175  $\mu$ mol) de acetato de paladio (II), 50,7 mg (175  $\mu$ mol) de tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio y 11,12 g (52,4 mmol) de fosfato de potasio en 35 ml de tolueno, y se calienta en atmósfera de argón en un horno de microondas durante 10 minutos a 150°C. A continuación, se vierte la mezcla de reacción en agua, se agita vigorosamente y se extrae 3 veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas 30 sobre sulfato de sodio, se dispone en gel de sílice y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 80:1).

Rendimiento: 1,42 g (24%).

$C_{18}H_{26}N_2O_4$  (334,42).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 335$ .

35 Valor de  $R_f$ : 0,52 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 50:1).

(b) Ácido 4-(*N*-Boc-piperazin-1-il)-3-metilbenzoico

40 Se disuelven 1,42 g (4,24 mmol) de éster metílico del ácido 4-(*N*-Boc-piperazin-1-il)-3-metilbenzoico en 7 ml de THF y se añaden 9,25 ml de agua así como 893 mg (21,3 mmol) de hidróxido de litio monohidratado. Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, se calienta durante 2 horas a 45°C. A continuación, se añaden otra vez 893 mg (21,3 mmol) de hidróxido de litio monohidratado y se agita a temperatura ambiente durante 4 días. Después, se neutraliza con ácido clorhídrico 1 M y se extrae la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentran completamente a.v.

Rendimiento: 1,29 g (95%).

$C_{17}H_{24}N_2O_4$  (320,39).

45 Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 321$ .

Valor de  $R_f$ : 0,29 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 15:1).

(c) 4-(*N*-Boc-Piperazin-1-il)-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-metilbenzamida

- 5 Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 4-(*N*-Boc-piperazin-1-il)-3-metilbenzoico, (1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etilamina, TBTU y NMM en DMF, después agitación en una solución conc. de hidrogenocarbonato de sodio, extracción con acetato de etilo, secado sobre sulfato de sodio, concentración a.v. y purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: diclorometano/metanol 50:1 → 15:1).

Rendimiento: 85%.

Valor de  $R_f$ : 0,15 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 30:1).

$C_{26}H_{32}ClN_5O_3$  (498,03).

- 10 Espectro de masas:  $(M+H)^+$  = 498/500 (isótopo clorado).

(d) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-(piperazin-1-il)benzamida

Preparada análogamente al ejemplo 1g a partir de 4-(*N*-Boc-piperazin-1-il)-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-metilbenzamida y TFA en diclorometano.

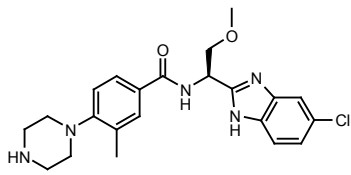
Rendimiento: cuantitativo.

- 15  $C_{21}H_{24}ClN_5O$  (397,91).

Espectro de masas:  $(M+H)^+$  = 398/400 (isótopo clorado).

Valor de  $R_f$ : 0,14 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 9:1).

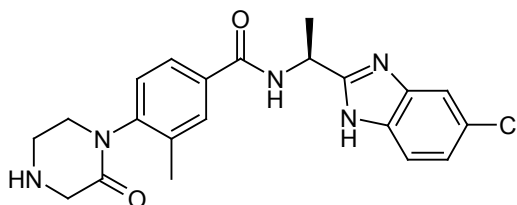
Análogamente se preparó el siguiente compuesto:

| Nº | Fórmula estructural  | Rendimiento | Pico(s) de masas                         | Valor de $R_f$ o $R_t$                         |
|----|--|-------------|--|--|
|    | <b>Nombre</b>  |             |  |  |
| 65 |                                   | Σ:<br>5,9%  | $(M+H)^+$ =<br>428/430 (isótopo clorado) | 0,11<br>(gel de sílice, $CH_2Cl_2/CH_3OH$ 9:1) |
|    | <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(5-Cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(piperazin-1-il)benzamida |             |  |  |

20

Ejemplo 31

*N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-(piperazin-2-on-1-il)benzamida



(a) Éster metílico del ácido 4-(*N*-Boc-piperazin-2-on-1-il)-3-metilbenzoico

- 25 Se suspenden 758 mg (3,31 mmol) de éster metílico del ácido 4-bromo-3-metilbenzoico junto con 796 mg (21,0 mmol) de 4-*N*-Boc-piperazin-2-ona, 31,8 mg (167  $\mu$ mol) de yoduro de cobre (I), 35,1  $\mu$ l (330  $\mu$ mol) de *N,N*-dimetiletilendiamina y 0,92 g (6,62 mmol) de carbonato de potasio en 6,6 ml de tolueno y se calienta en atmósfera de argón en un horno de microondas con agitación durante 1,5 horas a 140°C. A continuación, se vierte la mezcla de reacción en agua, se agita vigorosamente y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se dispone en gel de sílice y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 50:1).
- 30

Rendimiento: 679 mg (59%).

$C_{18}H_{24}N_2O_5$  (348,40).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 349$ .

Valor de  $R_f$ : 0,25 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 50:1).

5 (b) Ácido 4-(*N*-Boc-piperazin-2-on-1-il)-3-metilbenzoico

10 Se disuelven 775 mg (2,22 mmol) de éster metílico del ácido 4-(*N*-Boc-piperazin-2-on-1-il)-3-metilbenzoico en 3,7 ml de THF y se añaden 4,9 ml de agua así como 468 mg (11,2 mmol) de hidróxido de litio monohidratado. Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, se neutraliza con ácido clorhídrico 1 M y se extrae la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentra completamente a.v..

Rendimiento: 664 mg (89%).

$C_{17}H_{22}N_2O_5$  (334,38).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 335$ .

Valor de  $R_f$ : 0,31 (gel de sílice; diclorometano:metanol = 15:1).

15 (c) 4-(*N*-Boc-Piperazin-2-on-1-il)-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-metilbenzamida

Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 4-(*N*-Boc-piperazin-1-il)-3-metilbenzoico, (1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etilamina, TBTU y NMM en DMF, después agitación en una solución conc. de hidrogenocarbonato de sodio, extracción con acetato de etilo, secado sobre sulfato de sodio, concentración a.v. y purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 30:1).

20 Rendimiento: 71%.

Valor de  $R_f$ : 0,30 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 15:1).

$C_{26}H_{30}ClN_5O_4$  (512,01).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 512/514$  (isótopo clorado).

(d) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-(piperazin-2-on-1-il)benzamida

25 Preparada análogamente al ejemplo 1g a partir de 4-(*N*-Boc-piperazin-1-il)-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-metilbenzamida y TFA en diclorometano.

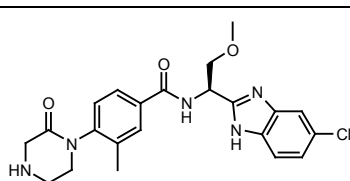
Rendimiento: 36%.

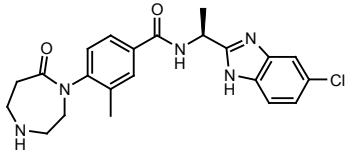
$C_{21}H_{22}ClN_5O_2$  (411,90).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 412/414$  (isótopo clorado).

30 Valor de  $R_f$ : 0,42 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 9:1).

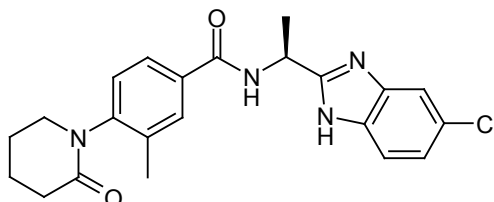
Análogamente se prepararon los siguientes compuestos:

| Nº | Fórmula estructural   | Rendimiento       | Pico(s) de masas                         | Valor de $R_f$ o $R_t$                         |
|----|---|-------------------|--|--|
|    | <b>Nombre</b>   |                   |  |  |
| 66 |                                        | $\Sigma$ :<br>17% | $(M+H)^+ =$<br>442/444 (isótopo clorado) | 0,18<br>(gel de sílice, $CH_2Cl_2/CH_3OH$ 9:1) |
|    | <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(5-Cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(piperazin-2-on-1-il)benzamida |                   |  |  |

| Nº | Fórmula estructural  | Rendimiento | Pico(s) de masas                                  | Valor de R <sub>f</sub> o R <sub>t</sub> |
|----|--|-------------|---|--|
|    | Nombre   |             |   |  |
| 98 |           | Σ:<br>0,11% | (M+H) <sup>+</sup> =<br>426/428 (isótopo clorado) |  |
|    | N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-(7-oxo[1,4]diazepan-1-il)benzamida |             |   |  |

Ejemplo 32

N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-(piperidin-2-on-1-il)benzamida

5 (a) Éster metílico del ácido 3-metil-4-(piperidin-2-on-1-il)benzoico

Preparado análogamente al ejemplo 31a a partir de éster metílico del ácido 4-bromo-3-metilbenzoico y piperidin-2-ona en presencia de yoduro de cobre (I), *N,N'*-dimetiletilendiamina y carbonato de potasio en tolueno y dioxano en atmósfera de argón.

Rendimiento: 34%.

10 C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (247,30).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 248.

Valor de R<sub>f</sub>: 0,21 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1).

(b) Ácido 3-metil-4-(piperidin-2-on-1-il)benzoico

15 Preparado análogamente al ejemplo 2d a partir de éster metílico del ácido 3-metil-4-(piperidin-2-on-1-il)benzoico y lejía de sosa 1 M en metanol.

Rendimiento: 83%.

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (233,27).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 234.

Valor de R<sub>f</sub>: 0,51 (gel de sílice; acetato de etilo/etanol= 9:1 + 1% de solución de amoníaco conc.).

20 (c) N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-(piperidin-2-on-1-il)benzamida

25 Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 3-metil-4-(piperidin-1-il)benzoico, (1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)etilamina, TBTU y NMM en DMF, y después agitación en agua con hielo, mezclado con una solución de amoníaco, filtrado, recogida en diclorometano, concentración a.v. y purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: acetato de etilo/(metanol/solución conc. de amoníaco 19:1) 1:0 -> 9:1).

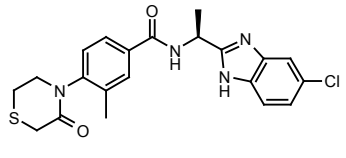
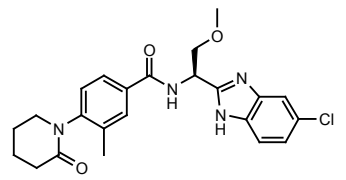
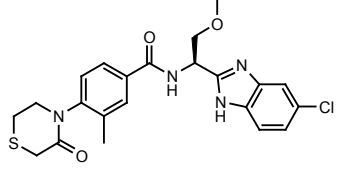
Rendimiento: 32%.

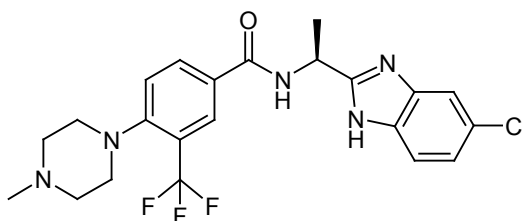
Valor de R<sub>f</sub>: 0,30 (gel de sílice; acetato de etilo/etanol = 9:1 + ácido acético al 1%).

C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (410,91).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 411/413 (isótopo clorado).

30 Análogamente se prepararon los siguientes compuestos:

| Nº | Fórmula estructural   | Rendimiento | Pico(s) de masas                                  | Valor de R <sub>f</sub> o R <sub>t</sub>  |
|----|---|-------------|---|---|
|    | <b>Nombre</b>   |             |   |   |
| 55 |    | Σ:<br>4,5%  | (M+H) <sup>+</sup> =<br>429/431 (isótopo clorado) | 0,40<br>(gel de sílice, CH <sub>3</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> /C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH 19:1 + 1% de NH <sub>3</sub> ) |
|    | <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(5-Cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-(tiomorfolin-3-on-4-il)benzamida          |             |   |   |
| 56 |    | Σ:<br>16%   | (M+H) <sup>+</sup> =<br>441/443 (isótopo clorado) | 0,30<br>(gel de sílice, CH <sub>3</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> /C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH 9:1 + 1% de NH <sub>3</sub> )  |
|    | <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(5-Cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(piperidin-2-on-1-il)benzamida   |             |   |   |
| 80 |   | Σ:<br>8,0%  | (M+H) <sup>+</sup> =<br>459/461 (isótopo clorado) | 0,60<br>(gel de sílice, CH <sub>3</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> /C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH 9:1 + 1% de NH <sub>3</sub> )  |
|    | <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(5-Cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(tiomorfolin-3-on-4-il)benzamida |             |   |   |

**Ejemplo 33***N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(*N*-metilpiperazin-1-il)-3-trifluorometilbenzamida

5

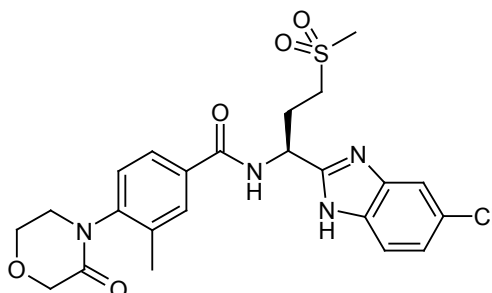
Se suspenden 170 mg (0,24 mmol) de *N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(piperazin-1-il)-3-trifluorometilbenzamida en 2 ml de 1,2-dicloroetano y se mezclan en atmósfera de nitrógeno con 20 mg (0,67 mmol) de paraformaldehído y 76 mg (0,36 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio. Después de añadir 5 ml de THF, se agita la mezcla de reacción durante 6 horas a temperatura ambiente, a continuación se añaden 100 mg (3,33 mmol) de paraformaldehído y 100 mg (0,47 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y se agita durante otras 22 horas a temperatura ambiente. Después, se mezcla con una solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se concentra a.v. y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: diclorometano/(metanol/solución conc. de amoniaco 19:1) 100:0 -> 92:8).

15 Rendimiento: 70 mg (59%).

C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (495,94).Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 496/498 (isótopo clorado).Valor de R<sub>f</sub>: 0,25 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 9:1 + 1% de solución conc. de amoniaco).

Ejemplo 34

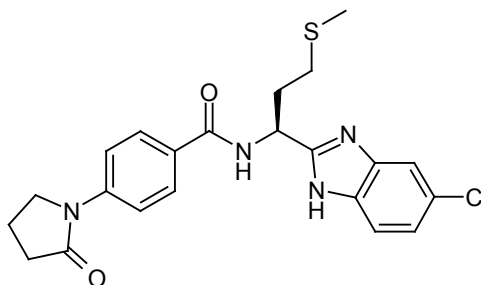
*N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-metilsulfonilpropil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida



- 5 Se disponen 150 mg (0,32 mmol) de *N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-metilsulfanilprop-1-il]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida disueltos en una mezcla de 10 ml de diclorometano y 1 ml de ácido acético a  $-15^{\circ}\text{C}$ , y se mezclan con 204 mg (0,89 mmol) de ácido 3-cloroperbenzoico. Después, se agita la mezcla durante 30 minutos a  $-15^{\circ}\text{C}$  -  $-10^{\circ}\text{C}$ , se calienta a temperatura ambiente y se agita otras 16 horas. A continuación, se lava la mezcla de reacción dos veces con una solución de hidrogenocarbonato de sodio al 5%, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra a.v y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/etanol 95:5).
- 10 Rendimiento: 80 mg (50%).  
 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$  (505,00).  
 Espectro de masas:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 505/507$  (isótopo clorado).  
 Valor de  $R_f$ : 0,45 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

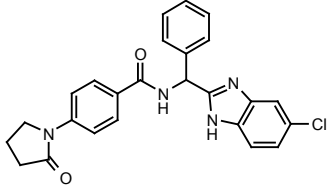
Ejemplo 35

- 15 *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-metilsulfanilpropil]-4-(pirrolidin-2-on-1-il)benzamida



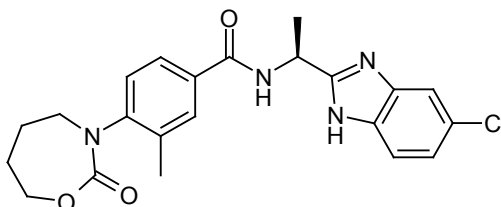
- Preparada análogamente al ejemplo 27 a partir de ácido 4-(pirrolidin-2-on-1-il)benzoico, (1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-metilsulfanil-propilamina, PFTU y TEA en DMSO a temperatura ambiente y posterior escisión de Boc con TFA análogamente al ejemplo 1g.
- 20 Resultados de HPLC-EM:  
 Tiempo de retención: 3,69 min.  
 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$  (442,97).  
 Espectro de masas:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 443/445$  (isótopo clorado).  
 Análogamente se preparó el siguiente compuesto:



| Nº | Fórmula estructural   | Pico(s) de masas                                  | Tiempo de retención |
|----|---|---|---------------------|
|    | <b>Nombre</b>   |   |                     |
| 36 |    | (M+H) <sup>+</sup> =<br>445/447 (isótopo clorado) | 3,80 min            |
|    | N-[1-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1-fenilmetil]-4-(pirrolidin-2-on-1-il)benzamida |   |                     |

Ejemplo 39

N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-([1,3]oxazepan-2-on-3-il)benzamida

5 (a) Éster metílico del ácido 4-isocianato-3-metilbenzoico

Se mezclan 1,50 g (9,08 mmol) de éster metílico del ácido 4-amino-3-metilbenzoico disueltos en 250 ml de dioxano con 1,3 ml (10,7 mmol) de clorofornio de triclorometilo, y se calienta a reflujo con agitación durante 5,5 horas. A continuación, se concentra a.v. y se hace reaccionar de nuevo el residuo sin purificación adicional.

Rendimiento: 1,74 g (cuantitativo).

10 C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> (191,19).

15 (b) Éster metílico del ácido 4-(N-[4-clorobutoxicarbonil]amino)-3-metilbenzoico

Se mezclan 1,74 g (9,08 mmol) de éster metílico del ácido 4-isocianato-3-metilbenzoico disueltos en 100 ml de tolueno con 1,07 ml (9,11 mmol) de 4-clorobutan-1-ol al 85%. Se calienta a reflujo la mezcla durante 17 horas con agitación. Después de concentrar a.v., se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 17:3 -> 17:4).

Rendimiento: 1,19 g (44%).

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>4</sub> (299,76).

Espectro de masas: (M-H)<sup>-</sup> = 298/300 (isótopo clorado).

20 Valor de R<sub>f</sub>: 0,45 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 80:20).

25 (c) Éster metílico del ácido 3-metil-4-([1,3]oxazepan-2-on-3-il)benzoico

Se mezclan 300 mg (1,00 mmol) de éster metílico del ácido 4-(N-[4-clorobutoxicarbonil]amino)-3-metilbenzoico disueltos en 10 ml de DMF con 168 mg (1,50 mmol) de *tert*-butilato de potasio, y se agita durante 3 horas a 60°C. Se añade agua a la mezcla de reacción y se extrae 3 veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentra a.v. A continuación, se realiza la purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 3:2).

Rendimiento: 160 mg (61%).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,26 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo 3:2).

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (263,30).

30 Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 264.

(d) Ácido 3-metil-4-([1,3]oxazepan-2-on-3-il)benzoico

5 Se suspenden 150 mg (0,57 mmol) de éster metílico del ácido 3-metil-4-([1,3]oxazepan-2-on-3-il)benzoico en 1 ml de etanol y se mezclan con 0,26 ml (0,87 mmol) de solución acuosa de hidróxido de litio al 8%. Se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentra a.v. Se extrae el residuo acuoso 2 veces con acetato de etilo, después se acidifica y se extrae de nuevo 2 veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentra a.v.

Rendimiento: 122 mg (86%).

$C_{13}H_{15}NO_4$  (249,27).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 250$ .

10 Valor de  $R_f$ : 0,14 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 95:5).

(e) N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-([1,3]oxazepan-2-on-3-il)benzamida

Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 3-metil-4-([1,3]oxazepan-2-on-3-il)benzoico, (1S)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)etilamina, TBTU y NMM en DMF, después acidificación con TFA y purificación del residuo mediante cromatografía (HPLC preparativa).

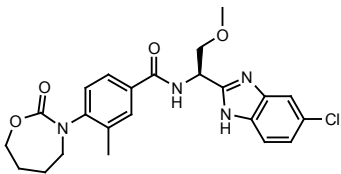
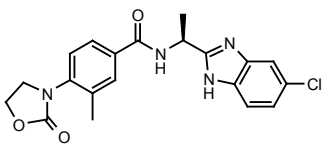
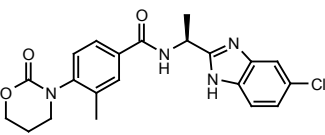
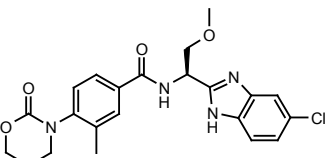
15 Rendimiento: 54%.

$C_{22}H_{23}ClN_4O_3 \cdot 2 CF_3COOH$  (654,96 / 426,90).

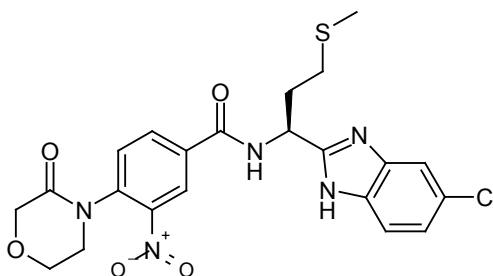
Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 427/429$  (isótopo clorado).

$R_f$ : 2,42 min.

Análogamente se prepararon los siguientes compuestos:

| Nº  | Fórmula estructural   | Rendimiento        | Pico(s) de masas                             | $R_t$    |
|---|---|--------------------|--|----------|
| Nombre  |   |                    |  |          |
| 43  |  | $\Sigma$ :<br>12%  | $(M-H)^- =$<br>455/457<br>clorado) (isótopo) | 2,43 min |
| N-[(1R)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-([1,3]oxazepan-2-on-3-il)benzamida |   |                    |  |          |
| 51  |  | $\Sigma$ :<br>2,6% | $(M-H)^- =$<br>397/399<br>clorado) (isótopo) | 3,70 min |
| N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-(oxazolidin-2-on-3-il)benzamida             |   |                    |  |          |
| 57  |  | $\Sigma$ :<br>3,4% | $(M+H)^+ =$<br>413/415<br>clorado) (isótopo) | 3,63 min |
| N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-([1,3]-oxazinan-2-on-3-il)benzamida         |   |                    |  |          |
| 58  |  | $\Sigma$ :<br>2,7% | $(M+H)^+ =$<br>443/445<br>clorado) (isótopo) | 3,66 min |

|    |  |                     |   |
|----|--|---------------------|---|
|    | <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(5-Cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-([1,3]-oxazinan-2-on-3-il)benzamida         |                     |   |
| 68 |  | $\Sigma$ :<br>0,32% | (M+H) <sup>+</sup> =<br>511/513<br>clorado) (isótopo) |
|    | <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(5-Cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-([1,3]oxazepan-2-on-3-il)-3-trifluorometilbenzamida |                     |   |

**Ejemplo 41***N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-metilsulfanilpropil]-4-(morfolin-3-on-4-il)-3-nitrobenzamida5 (a) Éster metílico del ácido 4-(morfolin-3-on-4-il)-3-nitrobenzoico

Se disuelve 1,00 g (3,85 mmol) de éster metílico del ácido 4-bromo-3-nitrobenzoico con 389 mg (3,85 mmol) de morfolin-3-ona en atmósfera de nitrógeno en 6 ml de dioxano y se añaden 36,6 mg (40  $\mu$ mol) de tris(dibencilidenaetona)dipaladio (0), 67,1 mg (116  $\mu$ mol) de Xantphos y 1,75 g (5,38 mmol) de carbonato de cesio. Se calienta a 95°C la mezcla de reacción en atmósfera de nitrógeno y con agitación durante 16 horas. A continuación, se filtra, se concentra la solución a.v. y se evapora con éter. Se hace reaccionar el residuo de nuevo sin purificación adicional. Rendimiento: 1,31 g (cuantitativo).

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (280,24).Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 281.Valor de R<sub>f</sub>: 0,47 (fase inversa 8; metanol/solución de cloruro de sodio al 5% = 6:4).15 (b) Ácido 4-(2-carboximetoxietilamino)-3-nitrobenzoico

Se mezclan 400 mg (1,43 mmol) de éster metílico del ácido 4-(morfolin-3-on-4-il)-3-nitrobenzoico disueltos en 15 ml de metanol con 4,5 ml (4,5 mmol) de una solución de hidróxido de litio 1 M. Se agita la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, se concentra a.v., se diluye el residuo con agua, se enfría en baño de hielo y se acidifica con ácido clorhídrico 2 M. Después enfriar durante 10 minutos en baño de hielo, se separa por filtración el precipitado formado, se lava con agua hasta neutralidad y se seca en una cámara de secado a 50°C.

Rendimiento: 290 mg (72 %).

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (284,23).Espectro de masas: M<sup>+</sup> = 284.Valor de R<sub>f</sub>: 0,59 (fase inversa 8; metanol/solución de cloruro de sodio al 5% = 6:4).25 (c) Cloruro del ácido 4-(morfolin-3-on-4-il)-3-nitrobenzoico

Se mezclan 290 mg (1,02 mmol) de ácido 4-(2-carboximetoxietilamino)-3-nitrobenzoico en 100 ml de diclorometano con 0,186 ml (2,55 mmol) de cloruro de tionilo y 2 gotas de DMF, y se calienta a reflujo durante un día. Después de concentra la solución a.v., se evapora con tolueno y se hace reaccionar de nuevo el residuo sin purificación adicional.

30 Rendimiento: 290 mg (cuant.).

C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (284,66).

(d) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-metilsulfanilpropil]-4-(morfolin-3-on-4-il)-3-nitrobenzamida

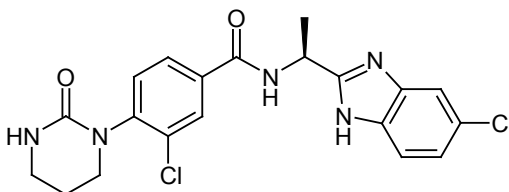
5 Se disuelven 237 mg (0,93 mmol) de (1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-metilsulfanilpropilamina con 0,257 ml de TEA en 10 ml de THF y se añade gota a gota una solución de 290 mg (1,02 mmol) de cloruro del ácido 4-(morfolin-3-on-4-il)-3-nitrobenzoico en 10 ml de THF. Se agita la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente y después se concentra a.v. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: diclorometano/etanol 100:0 -> 95:5).

Rendimiento: 34%.

$C_{22}H_{22}ClN_5O_5S$  (503,97).

Espectro de masas: (M-H)<sup>-</sup> = 502/504 (isótopo clorado).

10 Valor de R<sub>f</sub>: 0,46 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

Ejemplo 423-Cloro-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(tetrahidropirimidin-2-on-1-il)benzamida(a) 4-(3-Boc-Aminopropilamino)-3-clorobenzonitrilo

15 Se mezclan 3,49 g (20 mmol) de 3-Boc-aminopropilamina en 5 ml de DMF con 2,75 ml (25 mmol) de NMM. Después de añadir 3,11 g (20 mmol) de 3-cloro-4-fluorobenzonitrilo, se agita durante 3,5 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, se calienta a 105°C durante 20 minutos y se extrae con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y una solución sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a.v. Se hace reaccionar el residuo de nuevo sin purificación adicional.

20 Rendimiento: 5,50 g (89 %).

$C_{15}H_{20}N_3O_2$  (309,80).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 310/312 (isótopo clorado).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,40 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1).

(b) 4-(3-Aminopropilamino)-3-clorobenzonitrilo

25 Se mezclan 4,50 g (14,5 mmol) de 4-(3-Boc-aminopropilamino)-3-clorobenzonitrilo disueltos en 50 ml de dioxano con 200 ml de ácido clorhídrico 6 M. Se agita la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente, después se lava con éter y se vierte la fase acuosa en 125 ml de una solución conc. de amoníaco enfriada con hielo. A continuación, se extrae con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y una solución sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a.v. Se hace reaccionar el residuo de nuevo sin purificación adicional.

30 Rendimiento: 1,40 g (46%).

Rendimiento: 1,40 g (46%).

$C_{10}H_{12}ClN_3$  (209,68).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 210/212 (isótopo clorado).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,30 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 9:1 + 1% de solución conc. de amoníaco).

35 (c) 3-Cloro-4-(tetrahidropirimidin-2-on-1-il)benzonitrilo

40 Se mezcla una solución de 349 mg (2,15 mmol) de *N,N'*-carbonildiimidazol en 3 ml de NMP con agitación a temperatura ambiente con 450 mg (2,15 mmol) de 4-(3-aminopropilamino)-3-clorobenzonitrilo y tras disolver completamente se calienta durante 1 hora a 145°C y durante 1,5 horas a 155°C. Se lava la mezcla de reacción con agua y se extrae con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y una solución sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a.v. A continuación, se realiza la purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: acetato de etilo/(metanol/solución conc. de amoníaco 19:1) = 100:0 -> 95:5).

Rendimiento: 260 mg (51%).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,40 (gel de sílice; acetato de etilo/etanol 9:1 + 1% de solución conc. de amoníaco).

45  $C_{11}H_{10}ClN_3O$  (235,68).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 236/238$  (isótopo clorado).

(d) Ácido 3-cloro-4-(tetrahidropirimidin-2-on-1-il)benzoico

- 5 Se suspenden 350 mg (1,49 mmol) de 3-cloro-4-(tetrahidropirimidin-2-on-1-il)benzonitrilo en 5 ml de etanol y se mezclan con 2,0 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 10 M. Se agita durante 1 hora a 100°C y a continuación se concentra a.v. Se mezcla el residuo acuoso con hielo, se acidifica con ácido acético y se extrae con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y una solución sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a.v. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 6 M, se extrae con acetato de etilo 5 veces, se lavan las fases orgánicas combinadas con una solución sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a.v.

10 Rendimiento: 340 mg (90%).

$C_{11}H_{11}ClN_2O_3$  (254,68).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 255/257$  (isótopo clorado).

Valor de  $R_f$ : 0,35 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 9:1 + 1% de ácido acético).

(e) 3-Cloro-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-4-(tetrahidro-pirimidin-2-on-1-il)benzamida

- 15 Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 3-cloro-4-(tetrahidropirimidin-2-on-1-il)benzoico, (1S)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)etilamina, TBTU y NMM en DMF, después vertido en agua con hielo, adición de una solución conc. de amoníaco, separación por filtración, lavado con agua y purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente de acetato de etilo/(metanol/solución conc. de amoníaco 19:1) = 98:2 -> 90:10) con posterior filtración sobre carbón activo, trituración con éter y secado con pistola de secado a 70° C.

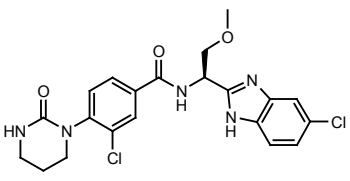
20 Rendimiento: 32%

$C_{20}H_{19}Cl_2N_5O_2$  (432,31).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 432/434/436$  (isótopo clorado).

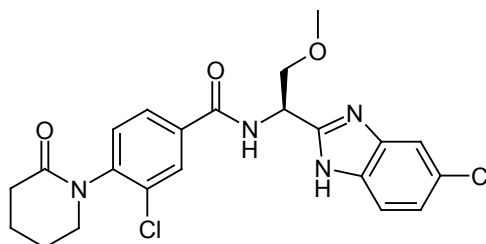
Valor de  $R_f$ : 0,40 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 9:1 + 1% de ácido acético).

Análogamente se preparó el siguiente compuesto:

| Nº         | Fórmula estructural   | Rendimiento        | Pico(s) de masas                                | Valor de $R_f$ o $R_t$                       |
|------------|---|--------------------|---|--|
|            | <b>Nombre</b>   |                    |   |  |
| <b>114</b> |                        | $\Sigma$ :<br>5,4% | $(M+H)^+ =$<br>462/464/466<br>(isótopo clorado) | 0.52<br><br>(acetato de etilo /etanol = 8:2) |
|            | 3-Cloro-N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(tetrahidropirimidin-2-on-1-il)benzamida |                    |   |  |

Ejemplo 46:

3-Cloro-N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(piperidin-2-on-1-il)benzamida



- 30 (a) Éster metílico del ácido 3-cloro-4-(5-cloropentanoilamino)benzoico

Se añade gota a gota lentamente una solución de 696  $\mu$ l (0,84 g, 5,39 mmol) de cloruro 5-cloropentanoilo en 10 ml de THF a 1,00 g (5,39 mmol) de éster metílico del ácido 4-amino-3-clorobenzoico en 20 ml de THF con 1 ml de TEA

con agitación en baño de hielo. Después de 16 horas de agitación a temperatura ambiente, 3 horas a 50°C y 3 horas a reflujo, se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. Después de secar las fases orgánicas sobre sulfato de sodio, se concentra a.v. y se purifica el residuo restante mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 85:15).

5 Rendimiento: 300 mg (14,6%) de producto al 80%.

$C_{13}H_{15}Cl_2NO_3$  (304,18).

Espectro de masas:  $(M+H)^+$  = 304/306/308 (isótopo clorado).

Valor de  $R_f$ : 3,29 min.

(b) Éster metílico del ácido 3-cloro-4-(piperidin-2-on-1-il)benzoico

10 Se mezclan 300 mg (0,79 mmol) del producto obtenido en el ejemplo 46a disueltos en 10 ml de DMF con 180 mg (1,60 mmol) de *tert*-butilato de potasio, y se calienta a 60°C durante 3 horas. A continuación, se vierte la mezcla de reacción en agua y se extrae con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se concentran a.v. y se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/isopropanol 98:2).

15 Rendimiento: 159 mg (75%).

$C_{13}H_{14}ClNO_3$  (267,71).

Espectro de masas:  $(M+H)^+$  = 268/270 (isótopo clorado).

Valor de  $R_f$ : 0,18 (gel de sílice; diclorometano/isopropanol = 49:1).

(c) Ácido 3-cloro-4-(piperidin-2-on-1-il)benzoico

20 Preparado análogamente al ejemplo 39d a partir de éster metílico del ácido 3-cloro-4-(piperidin-2-on-1-il)benzoico y una solución de hidróxido de litio al 8% en etanol.

Rendimiento: 36%.

$C_{12}H_{12}ClNO_3$  (247,30).

Espectro de masas:  $(M+H)^+$  = 252/254 (isótopo clorado).

25 Valor de  $R_f$ : 0,27 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

(d) 3-Cloro-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(piperidin-2-on-1-il)benzamida

Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 3-cloro-4-(piperidin-2-on-1-il)benzoico, TBTU, NMM y (1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietilamina en DMF y posterior purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: acetato de etilo/etanol 95:5 -> 90:10).

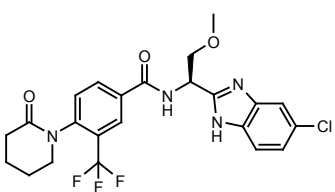
30 Rendimiento: 70%.

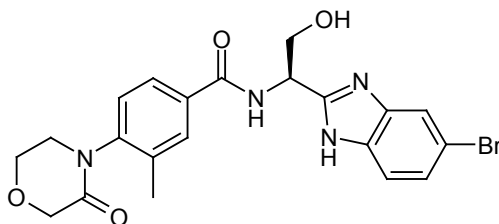
$C_{22}H_{22}Cl_2N_4O_3$  (461,35).

Espectro de masas:  $(M-H)^-$  = 459/461/463 (isótopo clorado).

Valor de  $R_f$ : 0,19 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 19:1).

Análogamente se preparó el siguiente compuesto:

| Nº | Fórmula estructural  | Rendimiento        | Pico(s) de masas                         | Valor de $R_f$ o $R_t$ |
|----|--|--------------------|--|------------------------|
|    | <b>Nombre</b>  |                    |  |                        |
| 59 |   | $\Sigma$ :<br>1,3% | $(M+H)^+$ =<br>495/497 (isótopo clorado) | 2,51 min               |
|    | <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(5-cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(piperidin-2-on-1-il)-3-trifluorometilbenzamida |                    |  |                        |

Ejemplo 47*N*-[(1*R*)-1-(5-Bromo-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-hidroxi-etil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida(a) *N'*-(2-Amino-4-bromofenil)-*N*-Boc-(*S*)-serinamida y *N'*-(2-amino-5-bromofenil)-*N*-Boc-(*S*)-serinamida

- 5 Se disuelven 5,49 g (26,7 mmol) de (*S*)-*N*-Boc-serina con 5,00 g (26,7 mmol) de 4-bromo-1,2-fenilendiamina en 125 ml de THF, y se añade gota a gota una solución de 5,52 g (26,7 mmol) de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida en 20 ml de THF con enfriamiento con hielo. Se agita la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de concentrar a.v., se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 98:2).

- 10 Rendimiento: 4,76 g (48%) de mezcla de ambos regioisómeros.

$C_{14}H_{20}BrN_3O_4$  (374,24).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 374/376$  (isótopo bromado).

(b) (1*R*)-*N*-Boc-1-(5-Bromo-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-hidroxi-etilamina

- 15 Se disuelven 3,00 g (8,02 mmol) de la mezcla obtenida en 47a en 30 ml de ácido acético y se agita durante 2 horas a 50°C. Se añade gota a gota la mezcla de reacción a una solución de hidróxido de sodio al 10% y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se concentra a.v. y se cristaliza el residuo con metanol.

Rendimiento: 1,96 g (69 %).

$C_{14}H_{18}BrN_3O_3$  (356,22).

- 20 Valor de  $R_f$ : 0,59 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1).

(c) (1*R*)-1-(5-Bromo-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-hidroxi-etilamina

- 25 Se mezclan 2,00 g (5,62 mmol) de (1*R*)-*N*-Boc-1-(5-bromo-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-hidroxi-etilamina en 40 ml de acetato de etilo con enfriamiento en baño de hielo con 8,0 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano, y se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción y se separa por filtración el precipitado creado.

Rendimiento: 1,11 g (67 %).

$C_9H_{10}BrN_3O \cdot HCl$  (292,57 / 256,10).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 256/258$  (isótopo bromado).

(d) *N*-[(1*R*)-1-(5-Bromo-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-hidroxi-etil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida

- 30 Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzoico, (1*R*)-1-(5-bromo-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-hidroxi-etilamina, TBTU y NMM en DMF con purificación posterior mediante HPLC preparativa.

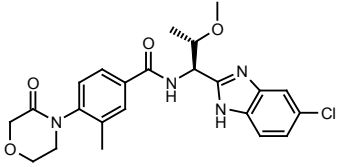
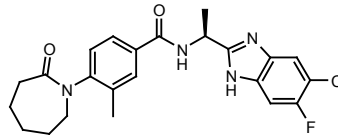
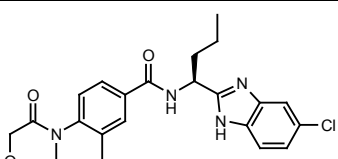
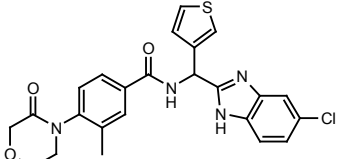
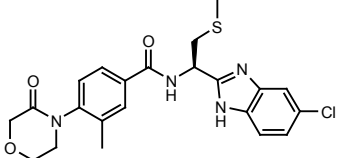
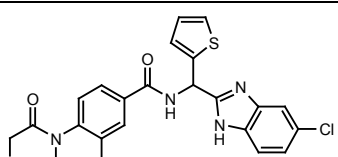
Rendimiento: 52%.

$C_{21}H_{21}BrN_4O_4 \cdot CF_3COOH$  (587,35 / 473,32).

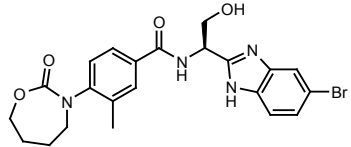
Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 473/475$  (isótopo bromado)

- 35 Valor de  $R_f$ : 0,33 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 19:1).

Análogamente se prepararon los siguientes compuestos:

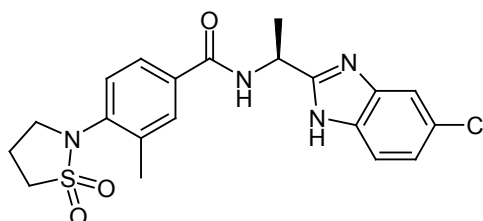
| Nº | Fórmula estructural   | Rendimiento | Pico(s) de masas                                     | Valor de R <sub>f</sub> o R <sub>t</sub>  |
|----|---|-------------|--|---|
|    | Nombre  |             |  |   |
| 53 |                      | Σ:<br>6,6%  | (M+H) <sup>+</sup> =<br>457/459<br>clorado (isótopo) | 0,48<br>(gel de sílice,<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH 9:1)         |
|    | N-[(1R,2S)-1-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metoxipropil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida   |             |  |   |
| 62 |                      | Σ:<br>34%   | (M-H) <sup>-</sup> =<br>441/443<br>clorado (isótopo) | 0,40<br>(óxido de aluminio,<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH<br>19:1) |
|    | 4-(Azepan-2-on-1-il)-N-[(1S)-1-(5-cloro-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)etil]-3-metilbenzamida          |             |  |   |
| 67 |                     | Σ:<br>38%   | (M+H) <sup>+</sup> =<br>441/443<br>clorado (isótopo) | 0,50<br>(gel de sílice,<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH 9:1)         |
|    | N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)butil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida                |             |  |   |
| 78 |                    | Σ:<br>38%   | (M+H) <sup>+</sup> =<br>481/483<br>clorado (isótopo) | 0,51<br>(gel de sílice,<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH 9:1)         |
|    | N-[1-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1-(tiofen-3-il)metil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida     |             |  |   |
| 79 |                    | Σ:<br>10,6% | (M+H) <sup>+</sup> =<br>459/461<br>clorado (isótopo) | 0,50<br>(gel de sílice,<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH 9:1)         |
|    | N-[(1R)-1-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metilsulfaniletil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida |             |  |   |
| 99 |                    | Σ:<br>18%   | (M+H) <sup>+</sup> =<br>481/483<br>clorado (isótopo) | 2,43 min  |
|    | N-[1-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1-(tiofen-2-il)metil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida     |             |  |   |



| Nº  | Fórmula estructural   | Rendimiento | Pico(s) de masas                                  | Valor de R <sub>f</sub> o R <sub>t</sub> |
|-----|---|-------------|---|--|
|     | Nombre  |             |   |  |
| 101 |                      | Σ:<br>2,9%  | (M+H) <sup>+</sup> =<br>487/489 (isótopo bromado) | 2,31 min                                 |
|     | N-[(1R)-1-(5-Bromo-1H-benzimidazol-2-yl)-2-hidroxi-etil]-3-metil-4-([1,3]oxazepan-2-on-3-il)benzamida |             |   |  |

## Ejemplo 48

N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-yl)etil]-4-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-yl)-3-metilbenzamida

5 (a) Éster metílico del ácido 4-(3-cloropropilsulfonilamino)-3-metilbenzoico

Se disuelven 100 mg (0,61 mmol) de éster metílico de ácido 4-amino-3-metilbenzoico en 3 ml de piridina, se mezclan con 82 µl (0,67 mmol) de cloruro del ácido 3-cloropropanosulfónico y se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Se mezcla la solución de reacción con agua y acetato de etilo y a continuación se extrae la fase acuosa de nuevo con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinada sobre sulfato de sodio y se concentra a.v. Se hace reaccionar de nuevo el residuo sin purificación adicional.

10

Rendimiento: 170 mg (92%).

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>4</sub>S (305,78).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 306/308 (isótopo clorado).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,10 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 8:2).

15 (b) Éster metílico del ácido 4-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-yl)-3-metilbenzoico

Se disuelven 370 mg (0,85 mmol) de éster metílico del ácido 4-(3-cloropropanosulfonilamino)-3-metilbenzoico al 79% en 26 ml de DMF, se mezclan con 275 mg (2,45 mmol) de *terc*-butilato de potasio y se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Se mezcla la mezcla de reacción con agua y se extrae con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se concentra a.v. y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/isopropanol 98:2).

20

Rendimiento: 177 mg (47%).

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S (269,32).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 270.

Valor de R<sub>f</sub>: 0,10 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 7:3).

25 (c) Ácido 4-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-yl)-3-metilbenzoico

Se agitan 170 mg (0,63 mmol) de éster metílico del ácido 4-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-yl)-3-metilbenzoico en 2 ml de etanol a temperatura ambiente durante 3 horas con 0,6 ml de lejía de sosa 2 M. A continuación, se concentra la solución de reacción a.v., se mezcla con agua y 0,6 ml de ácido clorhídrico 2 M y se extrae con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se concentra a.v. y se hace reaccionar de nuevo el residuo sin purificación adicional.

30

Rendimiento: 148 mg (92%).

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>S (255,30).

Espectro de masas: (M-H)<sup>-</sup> = 254.

Tiempo de retención: 2,23 min.

(d) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-3-metilbenzamida

- 5 Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 4-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-3-metilbenzoico, (1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etilamina, TBTU y NMM en DMF con posterior extracción con acetato de etilo, secado sobre sulfato de magnesio, carbón activo y gel de sílice, con posterior purificación en gel de sílice (eluyente: diclorometano/isopropanol 95:5).

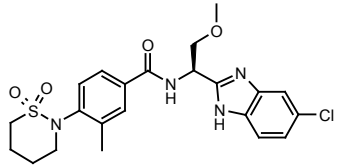
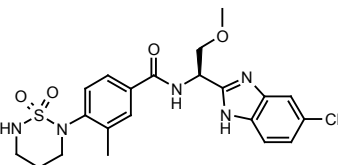
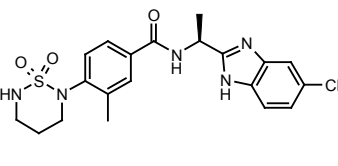
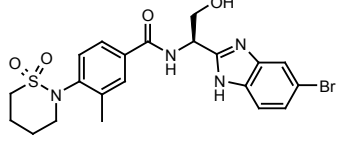
Rendimiento: 37%.

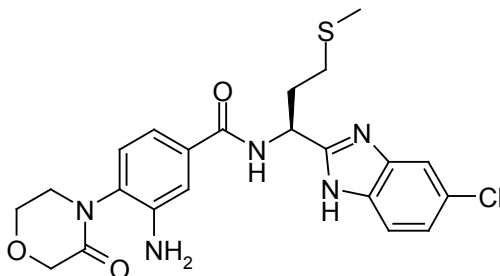
C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (432,93).

- 10 Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 433/435 (isótopo clorado).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,32 (gel de sílice; diclorometano/isopropanol = 19:1).

Análogamente se prepararon los siguientes compuestos:

| Nº         | Fórmula estructural  | Rendimiento | Pico(s) de masas                                  | Valor de R <sub>f</sub> o R <sub>t</sub> |
|------------|--|-------------|---|--|
|            | <b>Nombre</b>  |             |   |  |
| <b>60</b>  |    | Σ:<br>18%   | (M+H) <sup>+</sup> =<br>477/479 (isótopo clorado) | 2,46 min                                 |
|            | <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(5-Cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-il)-3-metilbenzamida      |             |   |  |
| <b>71</b>  |   | Σ:<br>20%   | (M+H) <sup>+</sup> =<br>478/480 (isótopo clorado) | 2,58 min                                 |
|            | <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(5-Cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(1,1-dioxo[1,2,6]tiadiazinan-2-il)-3-metilbenzamida |             |   |  |
| <b>72</b>  |   | Σ:<br>19%   | (M+H) <sup>+</sup> =<br>448/450 (isótopo clorado) | 2,41 min                                 |
|            | <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(5-Cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)etil]-4-(1,1-dioxo[1,2,6]tiadiazinan-2-il)-3-metilbenzamida          |             |   |  |
| <b>100</b> |   | Σ:<br>2,5%  | (M+H) <sup>+</sup> =<br>507/509 (isótopo bromado) | 2,38 min                                 |
|            | <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(5-Bromo-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-2-hidroxi-etil]-4-(1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-il)-3-metilbenzamida    |             |   |  |

Ejemplo 543-Amino-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-3-metilsulfanilpropil]-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida

- 5 Se mezclan 65 mg (0,13 mmol) de *N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-3-metilsulfanilpropil]-4-(morfolin-3-on-4-il)-3-nitrobenzamida disueltos en 2 ml de acetato de etilo con 143 mg (0,63 mmol) de cloruro de estaño (II) dihidratado y 130 mg (1,55 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio, y se calienta a reflujo durante 2 horas. Se mezcla la solución de reacción con agua con hielo, se agita durante 10 minutos y a continuación se separa por filtración el precipitado formado. Después de secar durante 3 días, se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: diclorometano/etanol 100:0 -> 91:9).

10 Rendimiento: 5 mg (8,2%).

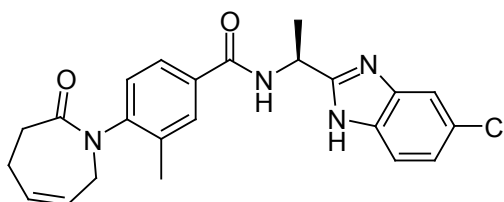
$C_{22}H_{24}ClN_5O_3S$  (473,99).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 474/476$  (isótopo clorado).

Valor de  $R_f$ : 0,48 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

Ejemplo 61

- 15 *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-benzimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-(5,6-dideshidroazepan-2-on-1-il)benzamida



- (a) Éster metílico del ácido 3-metil-4-(pent-4-en-1-olamino)benzoico

Preparado análogamente al ejemplo 46a a partir de éster metílico del ácido 4-amino-3-metilbenzoico y cloruro del ácido 4-penten-1-oico en THF con TEA.

20 Rendimiento: 46%.

$C_{14}H_{17}NO_3$  (247,30).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 248$ .

Valor de  $R_f$ : 2,88 min.

- (b) Éster metílico del ácido 4-(alilpent-4-en-1-olamino)-3-metilbenzoico

- 25 Se mezcla 1,00 g (4,04 mmol) de éster metílico del ácido 3-metil-4-(pent-4-en-1-olamino)benzoico disuelto en 5 ml de DMF con 500 mg (4,7 mmol) de *tert*-butilato de potasio, y se añaden lentamente con agitación a 40°C 350  $\mu$ l (489 mg, 4,04 mmol) de bromuro de alilo. A continuación, se calienta durante 3 horas a 70°C. Después, se vierte la mezcla de reacción en agua y se extrae con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se concentra a.v., se dispone el residuo sobre gel de sílice y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 9:1).

30

Rendimiento: 58%.

$C_{17}H_{21}NO_3$  (287,36).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 288$ .

Valor de  $R_f$ : 0,46 (éter de petróleo/acetato de etilo = 9:1).

(c) Éster metílico del ácido 4-(4,5-dideshidroazepan-2-on-1-il)-3-metilbenzoico

5 Se purgan con argón durante 30 minutos 150 mg (0,52 mmol) de éster metílico del ácido 4-(alilpent-4-en-1-olamino)-3-metilbenzoico disueltos en 110 ml de diclorometano desgasificado. A continuación, se añaden 88 mg (104  $\mu$ mol) de benciliden-[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilidene]dicloro-(triciclohexilfosfino)rutenio (catalizador de Grubbs de segunda generación) y se calienta a reflujo durante 4,5 horas. Después, se concentra a.v., se dispone el residuo sobre gel de sílice y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 3:2).

Rendimiento: 83 mg (61%).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,22 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 3:2).

10 C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (259,31).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 260.

(d) Ácido 4-(4,5-dideshidroazepan-2-on-1-il)-3-metilbenzoico

Preparado análogamente al ejemplo 39d a partir de éster metílico del ácido 4-(4,5-dideshidroazepan-2-on-1-il)-3-metilbenzoico y una solución de hidróxido de litio al 8% en etanol.

15 Rendimiento: 51%.

Valor de R<sub>f</sub>: 0,05 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 19:1).

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (245,28).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 246.

(e) N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-4-(4,5-dideshidroazepan-2-on-1-il)-3-metilbenzamida

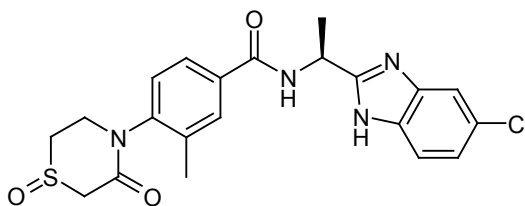
20 Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 4-(4,5-dideshidroazepan-2-on-1-il)-3-metilbenzoico, TBTU, NMM y (1S)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)etilamina en DMF y posterior purificación mediante HPLC preparativa.

Rendimiento: 32%.

Valor de R<sub>f</sub>: 0,44 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 19:1).

C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> \* CF<sub>3</sub>COOH (536,94/422,91).

25 Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 423/425 (isótopo clorado).

Ejemplo 63N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-4-(1,3-dioxotiomorfolin-4-il)-3-metilbenzamida

30 Se disponen 204 mg (0,48 mmol) de N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-(tiomorfolin-3-on-4-il)benzamida disueltos en una mezcla de 12 ml de diclorometano y 1,2 ml de ácido acético a -15°C y se mezclan con 110 mg (0,48 mmol) de ácido 3-cloroperbenzoico. Después, se agita la mezcla durante 1 hora a -15 a -10°C, se calienta a temperatura ambiente y se agita durante otras 3 horas. A continuación, se mezcla la mezcla de reacción con una solución semiconcentrada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae con una mezcla de disolventes de diclorometano/metanol 19:1. Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra a.v. y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: acetato de etilo/(etanol/solución conc. de amoníaco 19:1) = 1:0 -> 4:1).

35

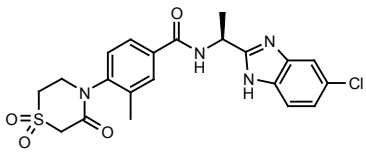
Rendimiento: 100 mg (47%).

C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (444,94).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 445/447 (isótopo clorado).

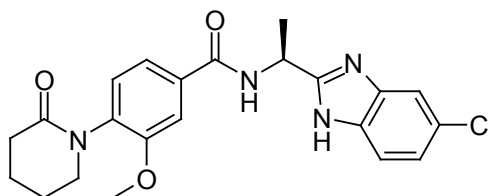
40 Valor de R<sub>f</sub>: 0,15 (gel de sílice; acetato de etilo/etanol = 4:1 + 1% de solución conc. de amoníaco).

Análogamente se preparó el siguiente compuesto:

| Nº  | Fórmula estructural   | Rendimiento       | Pico(s) de masas                            | Valor de R <sub>f</sub>   |
|---|---|-------------------|---|---|
|   | Nombre  |                   |   |   |
| 64  |  | $\Sigma$ :<br>14% | $(M+H)^+ =$<br>461/463<br>(isótopo clorado) | 0,70<br><br>(gel de sílice,<br>$CH_3COOC_2H_5$ / $C_2H_5OH$<br>4:1 + 1% de solución conc.<br>de amoniaco) |
| <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(5-Cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-(1,1,3-trioxotiomorfolin-4-il)benzamida |   |                   |   |   |

Ejemplo 69

*N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-metoxi-4-(piperidin-2-on-1-il)benzamida



5

(a) Éster metílico del ácido 4-(5-cloropentanoilamino)-3-metoxibenzoico

Preparado análogamente al ejemplo 6a a partir de éster metílico del ácido 4-amino-3-metoxibenzoico y cloruro del ácido 5-cloropentanoico en THF con TEA.

Rendimiento: 99%

10  $C_{14}H_{18}ClNO_4$  (299,76).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 300/302$  (isótopo clorado).

Valor de R<sub>f</sub>: 3,14 min.

(b) Éster metílico del ácido 3-metoxi-4-(piperidin-2-on-1-il)benzoico

15 Se mezclan 2,25 g (7,51 mmol) de éster metílico del ácido 4-(5-cloropentanoilamino)-3-metoxibenzoico disueltos en 60 ml de DMF con 1,26 g (11,2 mmol) de *tert*-butilato de potasio y se agita durante 2,5 horas a 60°C. A continuación, se concentra a.v., se mezcla el residuo con agua y se extrae con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se concentra a.v. y se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 3:2 -> 0:1).

Rendimiento: 0,99 g (50%).

20 Valor de R<sub>f</sub>: 2,56 min.

$C_{14}H_{17}NO_4$  (263,30).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 264$ .

(c) Ácido 3-metoxi-4-(piperidin-2-on-1-il)benzoico

25 Preparado análogamente al ejemplo 39d a partir de éster metílico del ácido 3-metoxi-4-(piperidin-2-on-1-il)benzoico e hidróxido de litio en etanol.

Rendimiento: 95%.

Valor de R<sub>f</sub>: 0,10 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 1:2).

$C_{13}H_{15}NO_4$  (249,27).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 250$ .

(d) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-metoxi-4-(piperidin-2-on-1-il)benzamida

Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 3-metoxi-4-(piperidin-2-on-1-il)benzoico, TBTU, NMM y (1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etilamina en DMF y posterior purificación mediante HPLC preparativa.

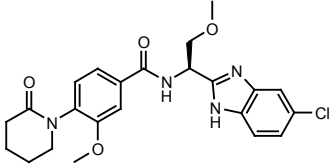
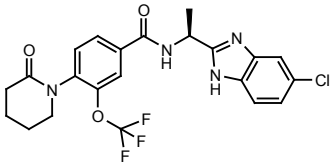
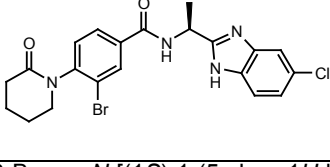
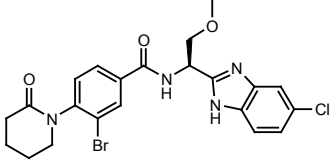
Rendimiento: 75%.

5 Valor de  $R_t$ : 2,35 min.

$C_{22}H_{23}ClN_4O_3 \cdot CF_3COOH$  (540,93 / 426,90).

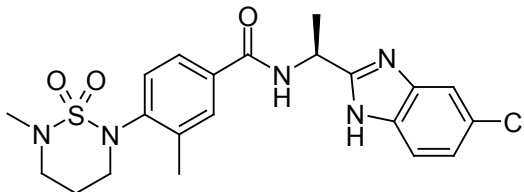
Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 427/429$  (isótopo clorado).

Análogamente se preparan los siguientes compuestos:

| Nº | Fórmula estructural  | Rendimiento        | Pico(s) de masas                                       | Valor de $R_t$ o $R_t$ |
|----|--|--------------------|--|------------------------|
|    | <b>Nombre</b>  |                    |  |                        |
| 70 |   | $\Sigma$ :<br>31%  | $(M+H)^+ =$<br>457/459 (isótopo clorado)               | 2,31 min               |
|    | <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(5-Cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metoxi-4-(piperidin-2-on-1-il)benzamida |                    |  |                        |
| 85 |   | $\Sigma$ :<br>0,8% | $(M+H)^+ =$<br>481/483 (isótopo clorado)               | 2,56 min               |
|    | <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(5-Cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)etil]-4-(piperidin-2-on-1-il)-3-trifluorometoxibenzamida |                    |  |                        |
| 86 |   | $\Sigma$ :<br>6,2% | $(M+H)^+ =$<br>475/477/479 (isótopo bromado y clorado) | 2,57 min               |
|    | 3-Bromo- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> )-1-(5-cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)etil]-4-(piperidin-2-on-1-il)benzamida          |                    |  |                        |
| 87 |   | $\Sigma$ :<br>6,2% | $(M+H)^+ =$<br>505/507/509 (isótopo bromado y clorado) | 2,57 min               |
|    | 3-Bromo- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(5-cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(piperidin-2-on-1-il)benzamida |                    |  |                        |

Ejemplo 73

*N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(1,1-dioxo-6-metil[1,2,6]tiadiazinan-2-il)-3-metilbenzamida

(a) Éster metílico del ácido 4-(1,1-dioxo-6-metil[1,2,6]tiadiazinan-2-il)-3-metilbenzoico

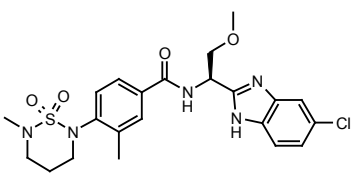
- 5 Se disuelven 400 mg (1,41 mmol) de éster metílico del ácido 4-(1,1-dioxo[1,2,6]tiadiazinan-2-il)-3-metilbenzoico en 4 ml de DMF a 40°C, se mezclan con 240 mg (2,14 mmol) de *tert*-butilato de potasio y 96 µl (1,54 mmol) de yoduro de metilo y se agita durante 5 horas a 40°C. Se concentra la solución de reacción a.v., se mezcla con agua y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentra a.v.
- 10 Rendimiento: 220 mg (52%).  
 $C_{13}H_{18}N_2O_4S$  (298,36).  
 Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 299$ .  
 Valor de  $R_f$ : 0,44 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 3:2).

(b) Ácido 4-(1,1-dioxo-6-metil[1,2,6]tiadiazinan-2-il)-3-metilbenzoico

- 15 Preparado análogamente al ejemplo 39d a partir de éster metílico del ácido 4-(1,1-dioxo-3-metil[1,2,6]tiadiazinan-2-il)-3-metilbenzoico e hidróxido de litio en etanol.  
 Rendimiento: (81%).  
 $C_{12}H_{16}N_2O_4S$  (284,34).  
 Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 285$ .
- 20 Valor de  $R_f$ : 0,07 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 19:1).

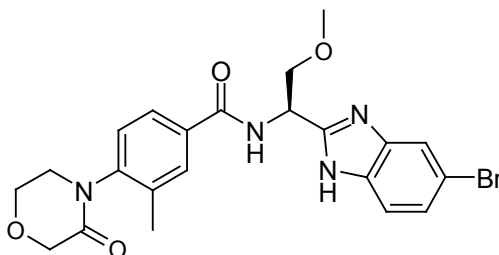
(c) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(1,1-dioxo-6-metil[1,2,6]tiadiazinan-2-il)-3-metilbenzamida

- Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 4-(1,1-dioxo-3-metil[1,2,6]tiadiazinan-2-il)-3-metilbenzoico, (1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etilamina, TBTU y NMM en DMF con posterior purificación mediante HPLC preparativa.
- 25 Rendimiento: 55%.  
 $C_{21}H_{24}ClN_5O_3S \cdot CF_3COOH$  (576,00 / 461,97).  
 Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 462/464$  (isótopo clorado).  
 Valor de  $R_t$ : 2,50 min.  
 Análogamente se preparó el siguiente compuesto:

| Nº | Fórmula estructural  | Rendimiento | Pico(s) de masas                                  | Valor de R <sub>t</sub> |
|----|--|-------------|---|-------------------------|
|    | Nombre   |             |   |                         |
| 74 |   | Σ:<br>20%   | (M+H) <sup>+</sup> =<br>492/494 (isótopo clorado) | 2,56 min                |
|    | <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-(5-Cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(1,1-dioxo-6-metil[1,2,6]tiadiazinan-2-il)-3-metilbenzamida |             |   |                         |

## Ejemplo 75

*N*-[(1*R*)-1-(5-Bromi-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida



5 (a) *N*'-(2-Amino-4-bromofenil)-*N*-Boc-(*S*)-*O*-metilserinamida y *N*'-(2-amino-5-bromofenil)-*N*-Boc-(*S*)-*O*-metilserinamida

Se disuelven 2,50 g (6,24 mmol) de la sal de diciclohexilamonio de *N*-Boc-(*S*)-*O*-metilserina en 20 ml de ácido cítrico al 5%, se extrae la fase acuosa 2x con 20 ml de acetato de etilo cada vez, se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se libera de disolvente a.v. Se disuelve el residuo conjuntamente con 1,23 g (6,55 mmol) de 4-bromo-1,2-fenilendiamina en 30 ml de THF y se añaden con agitación en baño de hielo 1,42 ml (14,0 mmol) de trietilamina así como 4,97 ml (7,80 mmol) de una solución al 50% de PPA en acetato de etilo. Después de 5 minutos de agitación en baño de hielo, se calienta la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agita durante 23 horas a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla de reacción en 100 ml de agua y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se agitan las fases orgánicas combinadas con una solución sat. de carbonato de sodio y agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a.v.

Rendimiento: 2,38 g (98%) de mezcla de ambos regioisómeros.

C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (388,26).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 388/390 (isótopo bromado).

Valor de R<sub>t</sub>: 0,63/0,68 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

20 (b) (1*R*)-*N*-Boc-1-(5-Bromo-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietilamina

Se disuelven 2,38 g (6,13 mmol) de la mezcla obtenida en 75a en 150 ml de tolueno y se añaden 1,84 ml (30,7 mmol) de ácido acético así como 4,00 g de tamices moleculares de Å. Se agita la mezcla de reacción durante 3 horas a 55°C y a continuación se enfría en baño de hielo durante 15 minutos. Se filtra la mezcla de reacción y se vierte en una mezcla de 500 ml de agua y acetato de etilo cada uno. Después de un vigoroso mezclado, se separa la fase orgánica, se lava con una solución sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a.v. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: diclorometano/etanol 100:0 -> 97:3).

Rendimiento: 1,40 g (62%).

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (370,24).

30 Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 370/372 (isótopo bromado).



Valor de R<sub>f</sub>: 0,81 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

(c) (1R)-1-(5-Bromo-1H-bencimidazol-1-il)-2-metoxietilamina

Preparada análogamente al ejemplo 1g a partir de (1R)-N-Boc-1-(5-bromo-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietilamina y TFA en diclorometano.

5 Rendimiento: 51%.

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O (270,13).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 270/272 (isótopo bromado).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,20 (gel de sílice, diclorometano/etanol 9:1).

(d) N-[(1R)-1-(5-Bromo-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida

10 Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzoico, (1R)-1-(5-bromo-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietilamina, TBTU y DIPEA en THF con posterior purificación mediante cromatografía en gel de sílice.

Rendimiento: cuant.

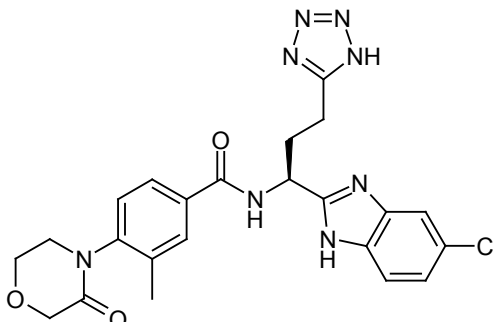
C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (487,35).

15 Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 487/489 (isótopo bromado).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,56 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

Ejemplo 76

N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)propil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida



20 (a) Éster etílico del ácido (2S)-2-(benciloxycarbonilamino)-4-cianobutírico

Se agitan 5,00 g (11,3 mmol) de (2S)-2-(benciloxycarbonilamino)-4-cianobutanoato de diclohexilamonio en 100 ml de una solución de ácido cítrico al 5% y a continuación se extrae con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente por destilación a.v. Se disuelve el residuo en 70 ml THF, se añaden 4,35 g (13,5 mmol) de TBTU y 6,35 ml (33,8 mmol) de DIPEA y se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añaden 50 ml de etanol y se calienta la mezcla a reflujo durante 16 horas. A continuación, se concentra la mezcla de reacción a.v., se recoge en acetato de etilo, se lava con una solución semisaturada de hidrogenocarbonato de sodio y agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a.v.

25

Rendimiento: 3,20 g (98%).

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (290,32).

30 Espectro de masas: (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> = 308.

Valor de R<sub>f</sub>: 0,80 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

(b) Éster etílico del ácido (2S)-2-(benciloxycarbonilamino)-4-(1H-tetrazol-5-il)butírico

Se disuelven 3,20 g (11,0 mmol) de éster etílico del ácido (2S)-2-(benciloxycarbonilamino)-4-cianobutírico en 40 ml de tolueno y se añaden 1,08 g (16,5 mmol) de azida de sodio así como 2,28 g (16,5 mmol) de clorhidrato de trietilamina. Se calienta la mezcla de reacción a 85°C durante 24 horas, se enfría a temperatura ambiente y se extrae con agua. Se acidifican las fases acuosas combinadas a pH 2 con ácido clorhídrico semiconcentrado, se separa por filtración con succión el precipitado creado, se lava con agua y se seca a 50°C.

35

Rendimiento: 2,90 g (79%).

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (333,34).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 334$ .

Valor de R<sub>f</sub>: 0,50 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

(c) Ácido (2S)-2-(benciloxycarbonilamino)-4-(1H-tetrazol-5-il)butírico

5 Preparado análogamente al ejemplo 30b a partir de éster etílico del ácido (2S)-2-(benciloxycarbonilamino)-4-(1H-tetrazol-5-il)butírico e hidróxido de litio en una mezcla de disolventes de agua y THF.

Rendimiento: cuant.

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (305,29).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 306$ .

Valor de R<sub>f</sub>: 0,30 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 4:1).

10 (d) Amida del ácido N'-(2-amino-4-clorofenil)-(2S)-2-(benciloxi-carbonilamino)-4-(1H-tetrazol-5-il)butírico y amida del ácido N'-(2-amino-5-clorofenil)-(2S)-2-(benciloxycarbonilamino)-4-(1H-tetrazol-5-il)butírico

Preparadas análogamente al ejemplo 47a a partir de ácido (2S)-2-(benciloxycarbonilamino)-4-(1H-tetrazol-5-il)butírico y 4-cloro-1,2-fenilendiamina con DCC en THF.

Rendimiento: cuant., mezcla de ambos regioisómeros, ligeramente impurificado.

15 C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (429,86).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,20 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

(e) (1S)-N-(Benciloxycarbonil)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)propilamina

Preparada análogamente al ejemplo 47b a partir del producto obtenido en el ejemplo 76d y ácido acético.

Rendimiento: cuant.

20 C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> \* CH<sub>3</sub>COOH (471,90 / 411,85).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,25 (gel de sílice; diclorometano/etanol/amoniaco conc. = 4:1:0,1).

(f) (1S)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)propilamina

25 Se mezclan 2,10 g (4,45 mmol) de (1S)-N-(benciloxycarbonil)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)propilamina en 30 ml de diclorometano con 1,9 ml (13,4 mmol) de yodotrimetilsilano y se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Después, se añaden 20 ml de metanol, se agita otros 30 minutos a temperatura ambiente y se concentra completamente la mezcla de reacción a.v. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: diclorometano / (etanol / amoniaco conc. 95:5) = 70/30 -> 60:40).

Rendimiento: 690 mg (56%).

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>7</sub> (277,71).

30 Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 278/280$  (isótopo clorado).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,15 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 3:2 + 1% de amoniaco conc.).

(g) N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)propil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida

35 Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzoico, (1S)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)propilamina, TBTU y DIPEA en THF con purificación posterior mediante cromatografía en gel de sílice.

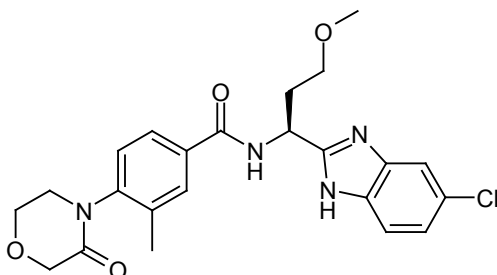
Rendimiento: 33%.

C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>3</sub> (494,93).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 495/497$  (isótopo clorado).

Ejemplo 77

*N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-metoxipropil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida



(a) Amida del ácido *N*'-(2-amino-4-clorofenil)-(2*S*)-2-(Boc-amino)-3-metoxipropiónico y amida del ácido *N*'-(2-amino-5-clorofenil)-(2*S*)-2-(Boc-amino)-3-metoxipropiónico

- 5 Se mezclan 4,90 g (21,0 mmol) de ácido (2*S*)-2-(Boc-amino)-3-metoxipropiónico disueltos en 20 ml de THF con 13,57 g (42,0 mmol) de TBTU y 5,76 ml (52,5 mmol) de trietilamina y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, se añaden 3,00 g (21,0 mmol) de 4-cloro-1,2-fenilendiamina en 20 ml de THF y se agita la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente. A continuación, se concentra a.v. la mezcla de reacción, se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con una solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a.v. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 99:1).
- 10

Rendimiento: 5,60 g (75%) de la mezcla de ambos regioisómeros.

$C_{16}H_{24}ClN_3O_3$  (357,83).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 358/360$  (isótopo clorado).

- 15 Valor de  $R_f$ : 0,26 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 99:1).

(b) (1*S*)-*N*-Boc-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-metoxipropilamina

Preparada análogamente al ejemplo 47b a partir del producto obtenido en el ejemplo 77a y ácido acético.

Rendimiento: 96%.

$C_{16}H_{22}ClN_3O_3$  (339,82).

- 20 Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 340/342$  (isótopo clorado).

Valor de  $R_f$ : 0,80 (gel de sílice; diclorometano/metanol: 19:1).

(c) (1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-metoxipropilamina

Preparada análogamente al ejemplo 1g a partir de (1*S*)-*N*-Boc-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-metoxipropilamina y TFA en diclorometano.

- 25 Rendimiento: 31%.

$C_{11}H_{14}ClN_3O$  (239,70).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 240/242$  (isótopo clorado).

Valor de  $R_f$ : 0,10 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

(d) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-metoxipropil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida

- 30 Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzoico, (1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-metoxi-propilamina, TBTU y DIPEA en THF con purificación posterior mediante cromatografía en gel de sílice.

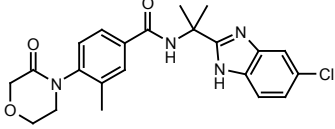
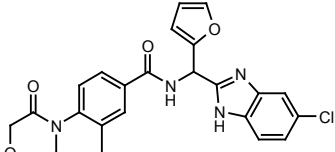
Rendimiento: 59%.

$C_{23}H_{25}ClN_4O_4$  (456,92).

- 35 Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 457/459$  (isótopo clorado).

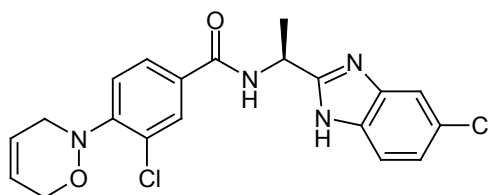
Valor de  $R_f$ : 0,51 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

Análogamente se preparó el siguiente compuesto:

| Nº  | Fórmula estructural  | Rendi-<br>miento | Pico(s) de masas                                      | Valor de R <sub>f</sub> o R <sub>t</sub>                   |
|-----|--|------------------|---|--|
|     | <b>Nombre</b>  |                  |   |  |
| 148 |                 | Σ:<br>57%        | (M+H) <sup>+</sup> =<br>427/429<br>clorado) (isótopo) | 0.5<br>(gel de sílice;<br>diclorometano /<br>etanol = 9:1) |
|     | N-[1-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1-metiletil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida         |                  |   |  |
| 88  |                 | Σ:<br>3,6%       | (M+H) <sup>+</sup> =<br>465/467<br>clorado) (isótopo) | 2,38 min   |
|     | N-[1-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1-(furan-2-il)metil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida |                  |   |  |

Ejemplo 82

3-Cloro-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)etil]-4-(3,6-dihidro[1,2]oxazin-2-il)benzamida



5

(a) Éster metílico del ácido 3-cloro-4-nitrosobenzoico

Se incorporan 8,00 g (29,6 mmol) de peroxodisulfato de potasio con agitación a 6,0 ml de ácido sulfúrico, se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, se agita la mezcla en 50 g de hielo y se neutraliza con 14 g de carbonato de cesio. Se mezcla la solución obtenida con una suspensión de 2,78 g (15,0 mmol) de éster metílico del ácido 4-amino-3-clorobenzoico en 300 ml de agua y se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Se separa por filtración con succión la mezcla de reacción, se lava la torta de filtrado con agua, se seca con aire y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 9:1).

Rendimiento: 1,00 g (33 %).

15 C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ClNO<sub>3</sub> (199,59).Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 199/201 (isótopo clorado).Valor de R<sub>f</sub>: 0,55 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1).(b) Éster metílico del ácido 3-cloro-4-(3,6-dihidro[1,2]oxazin-2-il)benzoico

Se disponen 1,00 g (5,01 mmol) de éster metílico del ácido 3-cloro-4-nitrosobenzoico en 10 ml de cloroformo y se añade gota a gota a 0°C con agitación una solución recién preparada de 1,10 g (20,3 mmol) de butadieno en 6 ml de cloroformo. Se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos a 0-10°C y durante 16 horas a temperatura ambiente, se concentra a.v. y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 19:1).

Rendimiento: 1,00 g (79%).

25 C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>3</sub> (253,68).Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 254/256 (isótopo clorado).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,50 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1).

(c) Ácido 3-cloro-4-(3,6-dihidro[1,2]oxazin-2-il)benzoico

Preparado análogamente al ejemplo 2d a partir de éster metílico del ácido 3-cloro-4-(3,6-dihidro[1,2]oxazin-2-il)benzoico e hidróxido de sodio en una mezcla de disolventes de agua y etanol.

5 Rendimiento: 90%.

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>3</sub> (239,66).

Espectro de masas: (M-H)<sup>-</sup> = 238/240.

Valor de R<sub>f</sub>: 0,20 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1).

(d) 3-Cloro-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-4-(3,6-dihidro[1,2]oxazin-2-il)benzamida

10 Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 3-cloro-4-(3,6-dihidro[1,2]oxazin-2-il)benzoico, (1S)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)etilamina, TBTU y NMM en DMF.

Rendimiento: 88%.

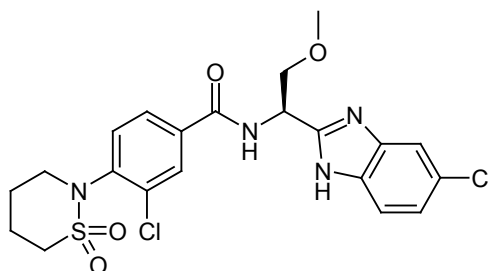
C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (417,29).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 417/419/421 (isótopo clorado).

15 Valor de R<sub>f</sub>: 0,35 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1).

Ejemplo 83

3-Cloro-N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-il)benzamida



(a) 2-Cloro-N-(4-clorobutilsulfonil)-4-metilnilina

20 Se mezclan 1,30 ml (10,7 mmol) de 2-cloro-4-metilnilina dispuestos en 30 ml de piridina con 2,67 g (10,5 mmol) de cloruro del ácido 4-clorobutilsulfónico al 75% durante 16 horas a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla de reacción en agua y se extrae con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con ácido clorhídrico 6 M, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a.v. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 9:1 -> 7:3).

25 Rendimiento: 1,27 g (40%).

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S (296,21).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 296/298/300 (isótopo clorado).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,42 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1).

(b) 3-Cloro-4-(1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-il)tolueno

30 Se agitan 1,27 g (4,29 mmol) de 2-cloro-N-(4-clorobutilsulfonil)-4-metilnilina junto con 722 mg (6,43 mmol) de *terc*-butilato de potasio en 50 ml de DMF durante 16 horas a 60°C. Después, se vierte la mezcla de reacción en agua y se extrae con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentra a.v. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 3:2).

Rendimiento: 850 mg (76%).

35 C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>2</sub>S (259,75).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 260/262 (isótopo clorado).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,27 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1).

(c) Ácido 3-cloro-4-(1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-il)benzoico

- 5 Se suspenden 250 mg (0,96 mmol) de 3-cloro-4-(1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-il)tolueno en 10 ml de agua con 456 mg (2,89 mmol) de permanganato de potasio y 39 mg (0,98 mmol) de hidróxido de sodio. Se calienta a reflujo la mezcla de reacción durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añade tiosulfato de sodio hasta decoloración y después se extrae con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentra a.v. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 19:1).

Rendimiento: 50 mg (18%).

$C_{11}H_{12}ClNO_4S$  (289,74).

Espectro de masasm:  $(M+H)^+ = 290/292$ .

- 10 Valor de  $R_f$ : 2,50 min.

(d) 3-Cloro-N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-il)benzamida

Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 3-cloro-4-(1,2-dioxo[1,2]tiazinan-2-il)benzoico, (1R)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietilamina, TBTU y NMM en DMF con posterior purificación mediante HPLC preparativa.

- 15 Rendimiento: 34%.

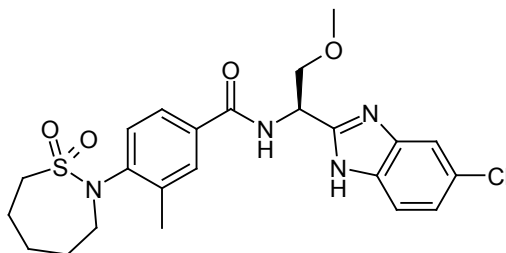
$C_{21}H_{22}Cl_2N_4O_4S$  (497,40).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 497/499/501$  (isótopo clorado).

Valor de  $R_f$ : 2,53 min.

Ejemplo 84

- 20 N-[(1R)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(1,1-dioxo[1,2]tiazepan-2-il)-3-metilbenzamida



(a) Éster metílico del ácido 4-(5-cloropentilsulfonilamino)-3-metilbenzoico

Preparado análogamente al ejemplo 83a a partir de éster metílico del ácido 4-amino-3-metilbenzoico y cloruro del ácido 5-cloropentilsulfónico en piridina.

- 25 Rendimiento: 43%.

$C_{14}H_{20}ClNO_4S$  (333,83).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 334/336$  (isótopo clorado).

Valor de  $R_f$ : 0,72 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 7:3).

(b) Éster metílico del ácido 4-(1,1-dioxo[1,2]tiazepan-2-il)-3-metilbenzoico

- 30 Preparado análogamente al ejemplo 83b a partir de éster metílico del ácido 4-(5-cloropentilsulfonilamino)-3-metilbenzoico y *tert*-butilato de potasio en DMF.

Rendimiento: 19%.

$C_{14}H_{19}NO_4S$  (297,37).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 298$ .

- 35 Valor de  $R_f$ : 0,30 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1).

(c) Ácido 4-(1,1-dioxo[1,2]tiazepan-2-il)-3-metilbenzoico

Preparado análogamente al ejemplo 39d a partir de éster metílico del ácido 4-(1,1-dioxo[1,2]tiazepan-2-il)-3-metilbenzoico e hidróxido de litio en una mezcla de disolventes de agua y etanol.

Rendimiento: 60%.

$C_{13}H_{17}NO_4S$  (283,34).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 284$ .

Valor de  $R_t$ : 2,60 min.

(d) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(1,1-dioxo[1,2]tiazepan-2-il)-3-metilbenzamida

- 5 Preparado análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 4-(1,2-dioxo[1,2]tiazepan-2-il)-3-metilbenzoico, (1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietilamina, TBTU y NMM en DMF con purificación posterior mediante cromatografía en gel de sílice.

Rendimiento: 75%.

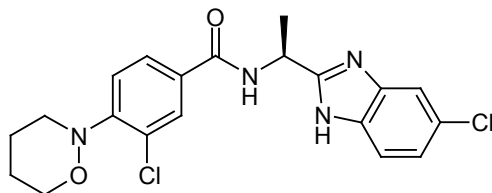
$C_{23}H_{27}ClN_4O_4S$  (491,00).

- 10 Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 491/493$  (isótopo clorado).

Valor de  $R_t$ : 2,60 min.

#### Ejemplo 89

3-Cloro-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-([1,2]oxazinan-2-il)benzamida



- 15 Se hidrogenan 209 mg (0,50 mmol) de 3-cloro-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(3,6-dihidro[1,2]oxazin-2-il)benzamida junto con 100 mg de paladio sobre carbón al 10% en 5 ml de acetato de etilo durante 7 minutos a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno de 500 kPa. A continuación, se separa por filtración con succión, se concentra el filtrado a.v. y se evapora con éter.

Rendimiento: 200 mg (95%).

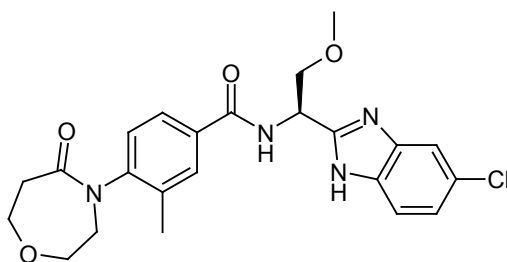
- 20  $C_{20}H_{20}Cl_2N_4O_2$  (419,30).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 419/421/423$  (isótopo clorado).

Valor de  $R_t$ : 0,40 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1).

#### Ejemplo 90

*N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(5-oxo[1,4]oxazepan-4-il)benzamida



- 25 (a) Éster etílico del ácido 3-(2-benciloxietoxi)propiónico
- Se mezclan 8,53 ml (60,0 mmol) de benciloxietanol en 40 ml de THF con 13 mg (0,57 mmol) de sodio, después de disolver se añaden en atmósfera de argón 5,95 ml (54,7 mmol) de éster etílico del ácido acrílico y se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Después de neutralizar con 0,6 ml de ácido clorhídrico 1 M, se concentra la mezcla de reacción a.v., se recoge el residuo en una solución sat. de cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con una solución sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a.v. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1).
- 30

Rendimiento: 3,73 g (25%).

- 35  $C_{14}H_{20}O_4$  (252,31).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 253$ .

Valor de  $R_f$ : 0,48 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1).

(b) Éster etílico del ácido 3-(2-hidroxietoxi)propiónico

- 5 Se hidrogenan 3,73 g (14,8 mmol) de éster etílico del ácido 3-(2-benciloxietoxi)propiónico junto con 665 mg de paladio sobre carbón al 10% en 70 ml de etanol durante 44 minutos a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno a 300 kPa. A continuación, se separa por filtración con succión y se concentra el filtrado a.v.

Rendimiento: 2,26 g (94%).

$C_7H_{14}O_4$  (162,18).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 163$ .

- 10 (c) Éster etílico del ácido 3-(2-cloroetoxi)propiónico

Se suspenden 2,26 g (13,9 mmol) de éster etílico del ácido 3-(2-hidroxietoxi)propiónico en 5 ml (68,5 mmol) de cloruro de tionilo y se añaden 20  $\mu$ l (0,27 mmol) de DMF. Se calienta a reflujo la mezcla de reacción durante 4 horas y a continuación se concentra a.v. Se hace reaccionar de nuevo el producto sin purificación adicional.

Rendimiento: cuant.

- 15  $C_7H_{13}O_3$  (180,63).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 181/183$  (isótopo clorado).

(d) Ácido 3-(2-cloroetoxi)propiónico

- 20 Se suspenden 2,00 g (11,1 mmol) de éster etílico del ácido 3-(2-cloroetoxi)propiónico en 8 ml de etanol y se añaden 4,96 ml (16,6 mmol) de solución de hidróxido de litio al 8%. Se agita la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiente, a continuación se concentra a.v., se acidifica con ácido clorhídrico 2 M, se mezcla con dietiléter y se seca sobre sulfato de sodio. A continuación, se separa por filtración y se concentra a.v.

Rendimiento: 1,51 g (89%).

$C_5H_9ClO_3$  (152,58).

Espectro de masas:  $(M-H)^- = 151/153$  (isótopo clorado).

- 25 (e) Cloruro del ácido 3-(2-cloroetoxi)propiónico

Preparado análogamente al ejemplo 90c a partir de ácido 3-(2-cloroetoxi)propiónico y cloruro de tionilo con DMF.

Rendimiento: 91%.

$C_5H_8Cl_2O_2$  (171,02).

(f) Éster metílico del ácido 4-[3-(2-cloroetoxi)propionilamino]-3-metilbenzoico

- 30 Se mezclan 1,70 g (10,3 mmol) de éster metílico del ácido 4-amino-3-metilbenzoico en 10 ml de THF con 2,84 ml (20,6 mmol) de trietilamina y se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente. Después, se añade gota a gota una solución de 1,78 g (10,4 mmol) de cloruro del ácido 3-(2-cloroetoxi)propiónico en 25 ml de THF y se agita durante otras 2,5 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añade agua y se extrae con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentra totalmente a.v. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 7:3 -> 6:4).
- 35

Rendimiento: 1,25 g (41%).

$C_{14}H_{18}ClNO_4$  (299,75).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 300/302$  (isótopo clorado).

Valor de  $R_f$ : 0,15 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 7:3).

- 40 (g) Éster metílico del ácido 3-metil-4-(5-oxo[1,4]oxazepan-4-il)benzoico

- Se agitan 900 mg (3,00 mmol) de éster metílico del ácido 4-[3-(2-cloroetoxi)propionilamino]-3-metilbenzoico en 40 ml de DMF junto con 520 mg (4,63 mmol) de *tert*-butilato de potasio y 12 mg (80  $\mu$ mol) de yoduro de sodio durante 3 horas a 60°C. Después de concentrar a.v., se mezcla el residuo con agua, se extrae con acetato de etilo, se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentra a.v. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 11:9).
- 45

Rendimiento: 310 mg (39%).

$C_{14}H_{17}NO_4$  (263,29).



Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 264$ .

(h) Ácido 3-metil-4-(5-oxo[1,4]oxazepan-4-il)benzoico

Preparado análogamente al ejemplo 39d a partir de éster metílico del ácido 3-metil-4-(5-oxo[1,4]oxazepan-4-il)benzoico e hidróxido de litio en una mezcla de disolventes de agua y etanol.

5 Rendimiento: 69%.

$C_{13}H_{15}NO_4$  (249,26).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 250$ .

Valor de  $R_f$ : 2,06 min.

(i) N-[(1R)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(5-oxo[1,4]oxazepan-4-il)benzamida

10 Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 3-metil-4-(5-oxo[1,4]oxazepan-4-il)benzoico, (1R)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietilamina, TBTU y NMM en DMF con posterior purificación mediante HPLC preparativa.

Rendimiento: 83%.

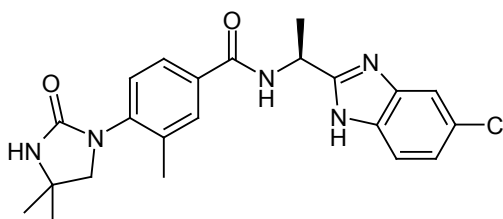
$C_{23}H_{25}ClN_4O_4$  (456,92).

15 Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 457/459$  (isótopo clorado).

Valor de  $R_f$ : 2,23 min.

Ejemplo 91

N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-4-(4,4-dimetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-3-metilbenzamida



20

(a) Éster metílico del ácido 4-(3-[1,1-dimetil-2-hidroxietil]ureido)-3-metilbenzoico

25 Se disponen 5,70 g (29,8 mmol) de éster metílico del ácido 4-isocianato-3-metilbenzoico disueltos en 100 ml de THF y se añade gota a gota una solución de 2,86 ml (30,0 mmol) de 2-amino-2-metilpropan-1-ol en 25 ml de THF. La mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y después se concentra a.v. Se hace reaccionar de nuevo el residuo sin purificación adicional.

Rendimiento: 8,40 g (cuant.).

$C_{14}H_{20}N_2O_4$  (280,32).

Espectro de masas:  $(M-H)^- = 279$ .

Valor de  $R_f$ : 0,20 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 19:1).

30 (b) Éster metílico del ácido 4-(4,4-dimetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-3-metilbenzoico

35 Se mezclan 7,00 g (25,0 mmol) de éster metílico del ácido 4-(3-[1,1-dimetil-2-hidroxietil]ureido)-3-metilbenzoico disueltos en 400 ml de THF a 0°C con 6,73 g (60,0 mmol) de *tert*-butilato de potasio. Después de agitar durante 15 minutos a 0°C, se añade gota a gota una solución de 5,72 g (30,0 mmol) de ácido *p*-toluenosulfónico en 50 ml de THF. Después de otros 10 minutos de agitación a 0°C, se añaden 300 ml de agua, se neutraliza con ácido clorhídrico 1 M y se separa el THF a.v. Se extrae el residuo con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentra a.v. A continuación se realiza la purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: diclorometano/etanol = 100:0 -> 97:3).

Rendimiento: 2,50 g (38%).

$C_{14}H_{18}N_2O_3$  (262,30).

40 Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 263$ .

Valor de  $R_f$ : 0,30 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 19:1).

(c) Ácido 4-(4,4-dimetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-3-metilbenzoico

5 Se suspenden 2,70 g (10,3 mmol) de éster metílico del ácido 4-(4,4-dimetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-3-metilbenzoico en 75 ml de metanol y se mezclan con una solución de 1,68 g (30,0 mmol) de hidróxido de potasio en 10 ml de agua. Se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentra a.v. Se diluye el residuo acuoso con agua, se acidifica con ácido clorhídrico 1 M y se separa por filtración con succión el precipitado obtenido, se lava con agua y se seca.

Rendimiento: 2,30 g (90%).

$C_{13}H_{16}N_2O_3$  (248,28).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 249$ .

10 Valor de  $R_f$ : 0,50 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 9:1).

(d) N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-([1,3]oxazepan-2-on-3-il)benzamida

Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 4-(4,4-dimetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-3-metilbenzoico, (1S)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)etilamina, TBTU y DIPEA en THF y purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice.

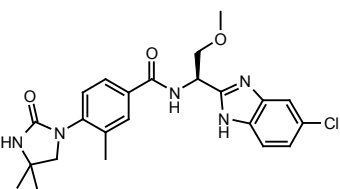
15 Rendimiento: 59%.

$C_{22}H_{24}ClN_5O_2$  (425,91).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 426/428$  (isótopo clorado).

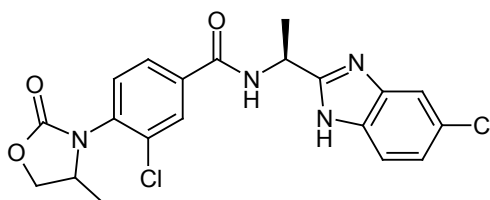
Valor de  $R_f$ : 0,40 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 9:1).

Análogamente se preparó el siguiente compuesto:

| Nº        | Fórmula estructural  | Rendimiento       | Pico(s) de masas                            | Valor de $R_f$                                       |
|-----------|--|-------------------|---|--|
|           | <b>Nombre</b>  |                   |   |  |
| <b>92</b> |                             | $\Sigma$ :<br>29% | $(M+H)^+ =$<br>456/458<br>(isótopo clorado) | 0,45<br>(gel de sílice, $CH_2Cl_2$ / $C_2H_5OH$ 9:1) |
|           | N-[(1R)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(4,4-dimetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-3-metilbenzamida |                   |   |  |

Ejemplo 93

3-Cloro-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzamida

25 (a) 3-Cloro-4-(2-hidroxi-1-metiletilamino)benzonitrilo

Se calientan 4,00 g (25,7 mmol) de 3-cloro-4-fluorobenzonitrilo en 20 ml de DMSO con 8,00 g (106,5 mmol) de 2-amino-1-propanol con agitación durante 2 horas a 60°C. Después, se vierte la mezcla de reacción en agua y se extrae con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y una solución sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a.v.

30 Rendimiento: 5,20 g (96%).

$C_{10}H_{11}ClN_2O$  (210,66).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 211/213$  (isótopo clorado).

Valor de  $R_f$ : 0,27 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 19:1).

(b) Ácido 3-cloro-4-(2-hidroxi-1-metiletilamino)benzoico

- 5 Se calientan a reflujo 5,20 g (24,7 mmol) de 3-cloro-4-(2-hidroxi-1-metiletilamino)benzocitrilo en 50 ml de ácido clorhídrico conc. durante 6 horas. A continuación, se concentra a.v., se alcaliniza con una solución conc. de amoníaco y se agita con acetato de etilo. Después de acidificar la fase acuosa con ácido acético, se extrae con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y una solución sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a.v.

- 10 Rendimiento: 5,00 g (88%).

$C_{10}H_{12}ClNO_3$  (229,66).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 230/232$  (isótopo clorado).

Valor de  $R_f$ : 0,44 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 9:1).

(c) Éster etílico del ácido 3-cloro-4-(2-hidroxi-1-metiletilamino)benzoico

- 15 Se agitan 5,00 g (21,8 mmol) de ácido 3-cloro-4-(2-hidroxi-1-metiletilamino)benzoico en 100 ml de ácido clorhídrico etanólico sat. durante 16 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentra a.v. Se mezcla el residuo con agua y una solución conc. de amoníaco y se extrae con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y una solución sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a.v. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol= 50:1).

- 20 Rendimiento: 3,40 g (61%).

$C_{12}H_{16}ClNO_3$  (257,71).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 258/260$  (isótopo clorado).

Valor de  $R_f$ : 0,34 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 19:1).

(d) Éster etílico del ácido 3-cloro-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico

- 25 Se disponen 0,50 g (1,94 mmol) de éster etílico de ácido 3-cloro-4-(2-hidroxi-1-metiletilamino)benzoico junto con 0,22 g (2,20 mmol) de trietilamina en 30 ml de THF, y se añaden con agitación a temperatura ambiente 1,10 ml (2,08 mmol) de solución de fosgeno al 20% en tolueno. Se agita la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente, después se añade 1 ml de agua y se agita durante otros 10 minutos. A continuación, se concentra la mezcla a.v., se mezcla con agua y se extrae con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y una solución sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a.v.

- 30 Rendimiento: 0,54 g (98%).

$C_{13}H_{14}ClNO_4$  (283,71).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 284/286$  (isótopo clorado).

Valor de  $R_f$ : 0,71 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 19:1).

- 35 (e) Ácido 3-cloro-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico

Se agitan 0,90 g (3,17 mmol) de éster etílico del ácido 3-cloro-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico en 50 ml de metanol con 10 ml de solución acuosa de hidróxido de litio 1 M a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se concentra la mezcla a.v. hasta 20 ml, se acidifica con ácido clorhídrico conc. y se extrae con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con una solución sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a.v. Se cristaliza el residuo con poco dietiléter y se separa por filtración con succión.

- 40 Rendimiento: 0,45 g (56%).

$C_{11}H_{10}ClNO_4$  (255,65).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 256/258$  (isótopo clorado)

Valor de  $R_f$ : 0,26 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 9:1).

- 45 (f) 3-Cloro-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)etil]-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzamida

Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 3-cloro-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico, (1S)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)etilamina, TBTU y DIPEA en THF y purificación del residuo mediante cromatografía en óxido de aluminio.

Rendimiento: 45%.

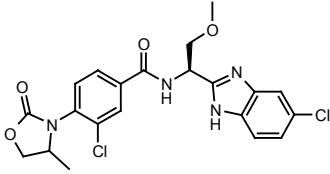
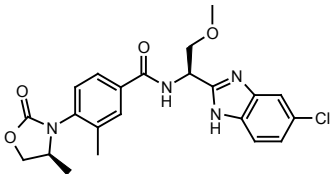
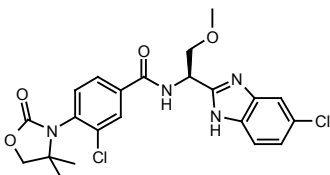
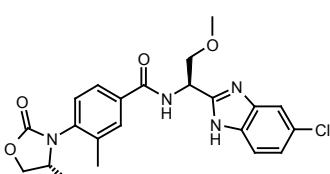
C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (433,29).

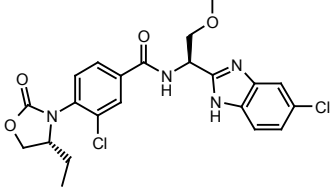
Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 433/435/437 (isótopo clorado).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,65 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 9:1).

Análogamente se prepararon los siguientes compuestos:

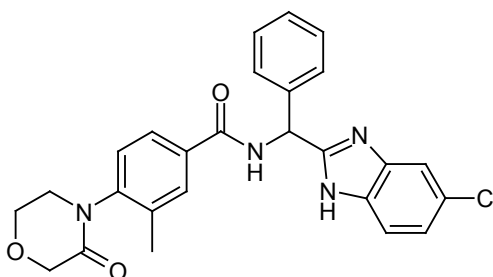
5

| Nº   | Fórmula estructural   | Rendi-<br>miento | Pico(s) de masas   | Valor de R <sub>f</sub> o R <sub>t</sub>   |
|--|---|------------------|--|--|
| <b>Nombre</b>  |   |                  |  |  |
| <b>94</b>  |    | Σ:<br>18%        | (M+H) <sup>+</sup> =<br>463/465/467 (isótopo<br>clorado) | 0,60<br>(gel de sílice, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>/CH <sub>3</sub> OH 19:1) |
| 3-Cloro-N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzamida       |   |                  |  |  |
| <b>102</b>   |   | Σ:<br>18%        | (M+H) <sup>+</sup> =<br>443/445 (isótopo<br>clorado)     | 0,20<br>(gel de sílice, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>/CH <sub>3</sub> OH 19:1) |
| N-[(1R)-1-(5-Chloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-((4S)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzamida |   |                  |  |  |
| <b>103</b>   |  | Σ:<br>9,4%       | (M+H) <sup>+</sup> =<br>477/479/481 (isótopo<br>clorado) | 0,30<br>(gel de sílice, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>/CH <sub>3</sub> OH 19:1) |
| 3-Cloro-N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(4,4-dimetil-2-oxooxazolidin-3-il)benzamida   |   |                  |  |  |
| <b>104</b>   |  | Σ:<br>13%        | (M+H) <sup>+</sup> =<br>443/445 (isótopo<br>clorado)     | 0,80<br>(gel de sílice, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub><br>/CH <sub>3</sub> OH 19:1) |
| N-[(1R)-1-(5-Chloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-((4R)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzamida |   |                  |  |  |

| Nº  | Fórmula estructural  | Rendimiento | Pico(s) de masas                                      | Valor de R <sub>f</sub> o R <sub>t</sub>  |
|-----|--|-------------|---|---|
|     | <b>Nombre</b>  |             |   |   |
| 105 |                             | Σ:<br>18%   | (M+H) <sup>+</sup> =<br>477/479/481 (isótopo clorado) | 0,65<br>(gel de sílice, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /CH <sub>3</sub> OH 19:1) |
|     | 3-Cloro-N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-((4R)-4-etil-2-oxooxazolidin-3-il)benzamida |             |   |   |

Ejemplo 95

N-[1-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1-fenilmetil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida



- 5 (a) N'-(2-Amino-4-clorofenil)-N-Boc-fenilglicinamida y N'-(2-amino-5-clorofenil)-N-Boc-fenilglicinamida  
Preparada análogamente al ejemplo 47 a partir de N-Boc-fenilglicina, 4-cloro-1,2-fenilendiamina y DCC en THF.  
Rendimiento: cuant. Mezcla de ambos regioisómeros.  
C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (375,85).  
Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 376/378 (isótopo clorado).
- 10 Valor de R<sub>f</sub>: 0,41 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 19:1).
- (b) N-Acetil-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1-fenilmetilamina  
Se disuelven 3,65 g (9,71 mmol) de la mezcla obtenida en 95a en 8 ml de ácido acético y se calienta a reflujo durante 6 horas con agitación. Se concentra la mezcla de reacción a.v. y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: diclorometano/etanol = 100:0 -> 94:6).  
Rendimiento: 1,34 g (46%).  
C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O (299,76).  
Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 300/302 (isótopo clorado).  
Valor de R<sub>f</sub>: 0,19 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 19:1).
- 20 (c) 1-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1-fenilmetilamina  
Se mezclan 1,34 g (4,47 mmol) de N-acetil-1-(5-cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1-fenilmetilamina en 9 ml de etanol con 18 ml de ácido clorhídrico conc. y se calienta durante 2 días a 50°C. Se concentra la mezcla de reacción a.v. y se recoge 2 veces en etanol y se concentra de nuevo.  
Rendimiento: 1,26 g (96%).
- 25 C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub> \* HCl (294,18 / 257,72).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 258/260$  (isótopo clorado).

(d) *N*-[1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-1-fenilmetil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida

Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzoico, 1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-1-fenilmetilamina, TBTU y DIPEA en THF.

5 Rendimiento: 89%.

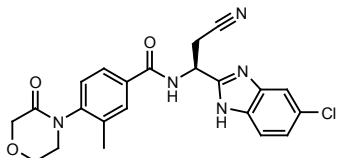
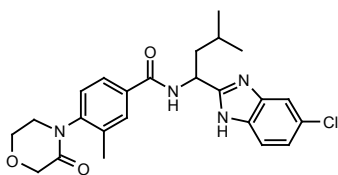
$C_{26}H_{23}ClN_4O_3$  (474,94).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 475/477$  (isótopo clorado).

Valor de  $R_f$ : 0,68 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

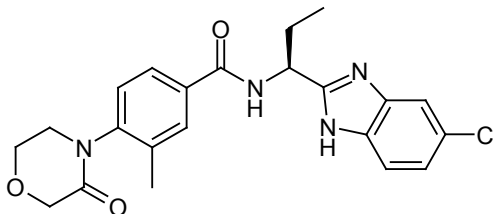
Análogamente se preparó el siguiente compuesto:

10

| Nº  | Fórmula estructural   | Rendimiento        | Pico(s) de masas                             | Valor de $R_f$ o $R_t$                                |
|---|---|--------------------|--|---|
| Nombre  |   |                    |  |   |
| 108   |   | $\Sigma$ :<br>12%  | $(M+H)^+ =$<br>437/439<br>clorado) (isótopo) | 0,51<br>(gel de sílice; $CH_2Cl_2$<br>/ etanol = 9:1) |
| <i>N</i> -[1-(1 <i>S</i> )-(5-Cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-2-cianoetil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida |   |                    |  |   |
| 140   |  | $\Sigma$ :<br>2,9% | $(M+H)^+ =$<br>455/457<br>clorado) (isótopo) | 0,60<br>(gel de sílice,<br>$CH_2Cl_2/C_2H_5OH$ 9:1)   |
| <i>N</i> -[1-(5-Cloro-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)-3-metilbutil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida              |   |                    |  |   |

#### Ejemplo 96

15 *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)propil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida



(a) Amida del ácido *N'*-(2-amino-4-clorofenil)-(2*S*)-2-(Boc-amino)butírico y amida del ácido *N'*-(2-amino-5-clorofenil)-(2*S*)-2-(Boc-amino)butírico

20 Preparada análogamente al ejemplo 47a a partir de ácido (2*S*)-2-(Boc-amino)butírico, 4-cloro-1,2-fenilendiamina y DCC en THF.

Rendimiento: 89% de mezcla de ambos regioisómeros.

$C_{15}H_{22}ClN_3O_3$  (327,81).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 328/330$  (isótopo clorado).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,63 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 19:1).

(b) (1S)-N-Boc-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)propilamina

Preparada análogamente al ejemplo 47b a partir de la mezcla obtenida en 95a y ácido acético y purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice.

5 Rendimiento: 94%.

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (309,79).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 310/312 (isótopo clorado).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,63 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 19:1).

(c) (1S)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-1-fenilmetilamina

10 Preparada análogamente al ejemplo 75c a partir de (1S)-N-Boc-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)propilamina y ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: cuant.

C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub> \* 2 CF<sub>3</sub>COOH (437,72 / 209,68).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 210/212 (isótopo clorado).

15 (d) N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)propil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida

Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzoico, (1S)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)propilamina, TBTU y DIPEA en THF.

Rendimiento: 17%.

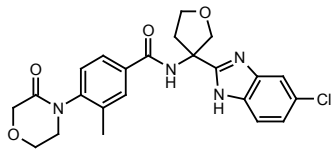
C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (426,90).

20 Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 427/429 (isótopo clorado).

Valor R<sub>f</sub>: 0,45 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

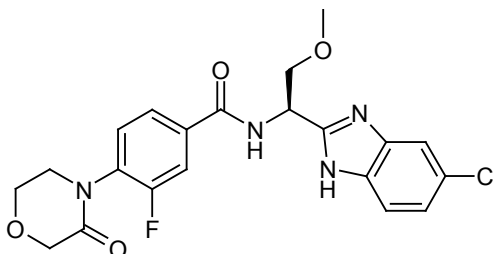
Análogamente se prepararon los siguientes ejemplos:

| Nº   | Fórmula estructural | Rendimiento | Pico(s) de masas                                     | Valor de R <sub>f</sub> o R <sub>t</sub>   |
|--|---------------------|-------------|--|--|
| Nombre   |                     |             |  |  |
| 107  |                     | Σ:<br>4,0%  | (M+H) <sup>+</sup> =<br>465/467<br>(isótopo clorado) | 0,15<br>(gel de sílice,<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /CH <sub>3</sub> OH 9:1)                  |
| N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-1-(1H-pirazol-3-il)metil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida |                     |             |  |  |
| 141  |                     | Σ:<br>62%   | (M-H) <sup>-</sup> =<br>519/521<br>(isótopo clorado) | 0,54<br>(gel de sílice,<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH<br>9:1) |
| N-[(1R)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-benciloxietil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida          |                     |             |  |  |

| N°  | Fórmula estructural  | Rendimiento | Pico(s) de masas                                     | Valor de R <sub>f</sub> o R <sub>t</sub>   |
|-----|--|-------------|--|--|
|     | Nombre   |             |  |  |
| 149 |                 | Σ:<br>54%   | (M-H) <sup>-</sup> =<br>453/455<br>(isótopo clorado) | 0,55<br>(gel de sílice,<br>CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH<br>9:1) |
|     | N-[3-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)tetrahidrofuran-3-il]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida |             |  |  |

Ejemplo 106

*N*-[*(1R)*-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-fluoro-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida

5 (a) Éster etílico del ácido 4-[(2-cloroetoxi)acetilamino]-3-fluorobenzoico

Preparado análogamente al ejemplo 46a a partir de cloruro de (2-cloroetoxi)acetilo y éster etílico del ácido 4-amino-3-fluorobenzoico con TEA en THF.

Rendimiento: 44%.

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClFNO<sub>4</sub> (303,71).

10 Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 304/306 (isótopo clorado).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,29 (gel de sílice; diclorometano).

(b) Ácido 4-(2-carboximetoxietilamino)-3-fluorobenzoico

15 Se mezclan 580 mg (1,91 mmol) de éster etílico del ácido 4-[(2-cloroetoxi)acetilamino]-3-fluorobenzoico en 6 ml de dioxano con 3,82 ml (7,64 mmol) de lejía de potasa 2 M y 2 ml de agua. A continuación, se calienta durante 2 h a 70°C, después se diluye con agua y se acidifica con ácido clorhídrico 6 M. Después de añadir diclorometano, se separa por filtración con succión el precipitado obtenido y se seca en cámara de secado a 50°C.

Rendimiento: 390 mg (79%).

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>FNO<sub>5</sub> (257,22).

20 Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 258.

Valor de R<sub>f</sub>: 0,66 (RP-8 en fase inversa; metanol/solución de NaCl al 5% = 6:4).

(c) Cloruro del ácido 3-fluoro-4-(morfolin-3-on-4-il)benzoico

Preparado análogamente al ejemplo 41c a partir de ácido 4-(2-carboximetoxietilamino)-3-fluorobenzoico y cloruro de tionilo en diclorometano con DMF.

25 Rendimiento: cuant.

C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ClFNO<sub>3</sub> (257,65).

(d) *N*-[*(1R)*-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-fluoro-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida

Preparada análogamente al ejemplo 41d a partir de cloruro del ácido 3-fluoro-4-(morfolin-3-on-4-il)benzoico y (*1R*)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietilamina con TEA en THF.



Rendimiento: 47%.

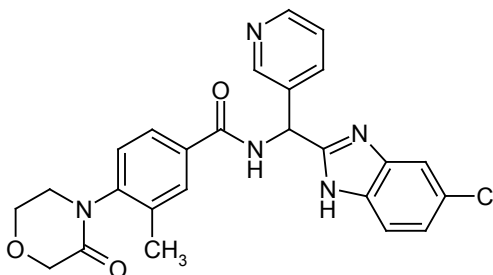
$C_{21}H_{20}ClFN_4O_4$  (446,86).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 447/449$  (isótopo clorado).

Valor de  $R_f$ : 0,40 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

5 Ejemplo 109

*N*-[1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-1-(piridin-3-il)metil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida



(a) Amida del ácido *N'*-(2-amino-4-clorofenil)-2-(Boc-amino)-2-(piridin-3-il)acético y amida del ácido *N'*-(2-amino-5-clorofenil)-2-(Boc-amino)-2-(piridin-3-il)acético

- 10 Se dispone 1,00 g (3,96 mmol) de ácido *N*-Boc-amino-2-(piridin-3-il)acético junto con 0,59 g (4,16 mmol) de 4-cloro-1,2-fenilendiamina a 0°C en 20 ml de THF y se añaden 2,92 ml (4,96 mmol) de solución de PPA al 50% en acetato de etilo, así como 1,24 ml (8,92 mmol) de TEA. Después de agitar durante 30 min a 0°C, se agita durante 5 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentra completamente a.v. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: diclorometano / etanol = 10:0 -> 9:1).

- 15 Rendimiento: 1,32 g (88%) de una mezcla de ambos regioisómeros.

$C_{18}H_{21}ClN_4O_3$  (376,84).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 377/379$  (isótopo clorado).

Valor de  $R_f$ : 0,40 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

(b) *N*-Boc-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-1-(piridin-3-il)metilamina

- 20 Preparada análogamente al ejemplo 47b a partir del producto obtenido en el ejemplo 111a y ácido acético.

Rendimiento: 81%.

$C_{18}H_{19}ClN_4O_2$  (358,82).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 359/361$  (isótopo clorado).

Valor de  $R_f$ : 0,51 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

- 25 (c) 1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-1-(piridin-3-il)metilamina

Preparada análogamente al ejemplo 1g a partir de *N*-Boc-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-1-(piridin-3-il)metilamina y ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 66%.

$C_{13}H_{11}ClN_4$  (258,71).

- 30 Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 259/261$  (isótopo clorado).

Valor de  $R_f$ : 0,62 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

(d) *N*-[1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-1-(piridin-3-il)metil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida

Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzoico y 1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-1-(piridin-3-il)metilamina con TBTU y DIPEA en THF.

- 35 Rendimiento: 84%.

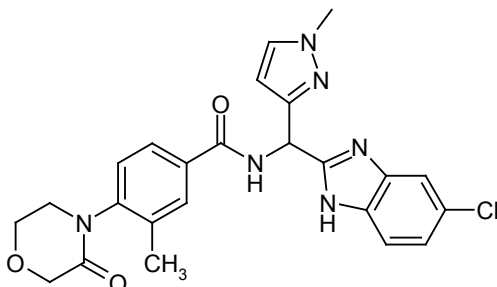
$C_{25}H_{22}ClN_5O_3$  (475,93).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 476/478$  (isótopo clorado).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,31 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

Ejemplo 110

N-[1-(5-Cloro-1H-benzimidazol-2-il)-1-(1-metilpirazol-3-il)metil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida



5 (a) Éster metílico del ácido etoxicarbonilmetoxiimino-(1-metilpirazol-3-il)acético

Se disponen 5,00 g (20,7 mmol) de ácido etoxicarbonilmetoxiimino(pirazol-3-il)acético junto con 5,73 g (41,5 mmol) de carbonato de potasio a temperatura ambiente en 20 ml de DMF, se agita hasta la terminación del desprendimiento de gases, a continuación se añaden 2,58 ml (41,5 mmol) de yoduro de metilo y se agita durante 2 h a 50°C. Después de concentrar la mezcla de reacción a.v., se mezcla el residuo con agua y acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra completamente a.v. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: éter de petróleo / acetato de etilo = 80:20 -> 65:35).

Rendimiento: 2,61 g (26%) de una mezcla de regioisómeros.

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (269,25).

15 Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 270.

Valor de R<sub>f</sub>: 0,25 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1).

(b) Éster metílico del ácido 2-amino-2-(1-metilpirazol-3-il)acético

Se hidrogenan 2,61 g (9,69 mmol) de éster metílico del ácido etoxicarbonilmetoxiimino-(1-metilpirazol-3-il)acético en 60 ml de etanol con 1,1 g de paladio sobre carbón al 5% durante 16 h a 50°C a 3400 kPa de presión en atmósfera de hidrógeno. A continuación, se separa por filtración con succión y se concentra el filtrado completamente a.v.

Rendimiento: 1,90 g (cuant.), ligeramente impurificado.

C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (169,18).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 170.

Valor de R<sub>f</sub>: 0,30 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

25 (c) Éster metílico del ácido N-Boc-2-amino-2-(1-metilpirazol-3-il)acético

Preparado análogamente al ejemplo 1d a partir de éster metílico del ácido 2-amino-2-(1-metilpirazol-3-il)acético y éster di-*tert*-butílico del ácido pirocarbónico con TEA en diclorometano.

Rendimiento: 81%.

C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (269,30).

30 Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 270.

(d) Ácido N-Boc-2-amino-2-(1-metilpirazol-3-il)acético

Se mezclan 1,16 g (4,31 mmol) de éster metílico del ácido N-Boc-2-amino-2-(1-metilpirazol-3-il)acético en 16 ml de THF con 10 ml de agua y se añaden 10 ml de una solución de hidróxido de litio 1 M. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentra a.v., se mezcla el residuo con agua, se filtra y se lleva el filtrado a pH 5 con una solución de hidrogenosulfato de potasio. Después de concentrar completamente a.v., se trata el residuo con diclorometano y un poco de etanol, se separa por filtración con succión y se concentra completamente el filtrado a.v.

Rendimiento: 0,92 g (84%).

C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (255,27).

40 Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 256.

Valor de R<sub>f</sub>: 0,15 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 8:2).

(e) Amida del ácido N'-(2-amino-4-clorofenil)-2-(Boc-amino)-2-(1-metilpirazol-3-il)acético y amida del ácido N'-(2-amino-5-clorofenil)-2-(Boc-amino)-2-(1-metilpirazol-3-il)acético

5 Preparada análogamente al ejemplo 111a a partir de ácido N-Boc-2-amino-2-(1-metilpirazol-3-il)acético y 4-cloro-1,2-fenilendiamina con PPA en acetato de etilo y NMM en diclorometano.

Rendimiento: 55% de mezcla de ambos regioisómeros.

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (379,84).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,61 (gel de sílice; diclorometano/etanol= 9:1).

10 (f) N-Boc-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-1-(1-metilpirazol-3-il)metilamina

Preparada análogamente al ejemplo 47b a partir del producto obtenido en el ejemplo 112e y ácido acético.

Rendimiento: 81%.

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (361,83).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 362/364 (isótopo clorado).

15 Valor de R<sub>f</sub>: 0,60 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

(g) 1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-1-(1-metilpirazol-3-il)metilamina

Preparada análogamente al ejemplo 1g a partir de N-Boc-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-1-(1-metilpirazol-3-il)metilamina y ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: 77%.

20 C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>5</sub> (261,71).

Espectro de masas: (M-NH<sub>3</sub>+H)<sup>+</sup> = 245/247 (isótopo clorado).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,30 (gel de sílice; diclorometano/etanol/solución conc. de amoníaco = 9:1:0,1).

(h) N-[1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-1-(1-metilpirazol-3-il)metil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida

25 Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzoico y 1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-1-(1-metilpirazol-3-il)metilamina con TBTU y DIPEA en THF.

Rendimiento: 38%.

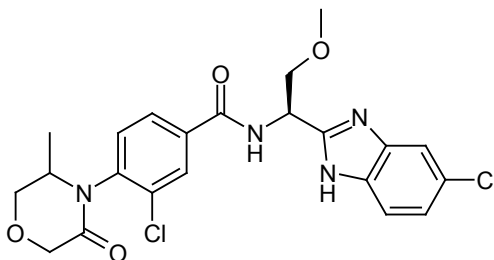
C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (478,93).

Espectro de masas: (M+H)<sup>+</sup> = 479/481 (isótopo clorado).

Valor de R<sub>f</sub>: 0,50 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

30 Ejemplo 111

3-Cloro-N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(5-metilmorfolin-3-on-4-il)benzamida



(a) Éster etílico del ácido 4-[2-(terc-butoxicarbonilmetoxi)-1-metiletilamino]-3-clorobenzoico

35 Se mezclan 1,12 g (4,35 mmol) de éster etílico del ácido 3-cloro-4-(2-hidroxi-1-metiletilamino)benzoico en 10 ml de DMF con 0,21 g (4,78 mmol) de una dispersión de hidruro de sodio al 55%, y se agita durante 5 min a temperatura ambiente. A continuación, se añaden 0,67 ml de éster *terc*-butílico del ácido bromoacético y se agita durante otras 16 horas a temperatura ambiente. Después, se vierte la mezcla de reacción en agua y se extrae con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y una solución sat. de cloruro de sodio y se seca completamente

a.v. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 95:5 -> 80:20).

Rendimiento: 230 mg (14%).

$C_{18}H_{26}ClNO_5$  (371,86).

5 Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 372/374$  (isótopo clorado).

Valor de  $R_f$ : 0,65 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 7:3).

(b) Éster etílico del ácido 3-cloro-4-[2-(hidroxicarbonilmetoxi)-1-metiletilamino]benzoico

Preparado análogamente al ejemplo 1g a partir de éster etílico del ácido 4-[2-(*tert*-butoxicarbonilmetoxi)-1-metiletilamino]-3-clorobenzoico y ácido trifluoroacético en diclorometano.

10 Rendimiento: 87%.

$C_{14}H_{18}ClNO_5$  (315,75).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 316/318$ .

Valor de  $R_f$ : 0,40 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

(c) Éster etílico del ácido 3-cloro-4-(5-metilmorfolin-3-on-4-il)benzoico

15 Preparado análogamente al ejemplo 41c a partir de éster etílico del ácido 3-cloro-4-[2-(hidroxicarbonilmetoxi)-1-metiletilamino]benzoico y cloruro de tionilo con DMF en diclorometano.

Rendimiento: 69% (impurificado).

$C_{14}H_{16}ClNO_4$  (297,73).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 298/300$  (isótopo clorado).

20 Valor de  $R_f$ : 0,40 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 19:1).

(d) Ácido 3-cloro-4-(5-metilmorfolin-3-on-4-il)benzoico

Preparado análogamente al ejemplo 31b a partir de éster etílico del ácido 3-cloro-4-(5-metilmorfolin-3-on-4-il)benzoico con hidróxido de litio en THF y agua.

Rendimiento: 91%.

25  $C_{12}H_{12}ClNO_4$  (269,68).

Valor de  $R_f$ : 0,30 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

(e) 3-Cloro-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(5-metilmorfolin-3-on-4-il)benzamida

Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 3-cloro-4-(5-metilmorfolin-3-on-4-il)benzoico y (1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietilamina con TBTU y TEA en DMF.

30 Rendimiento: 28%.

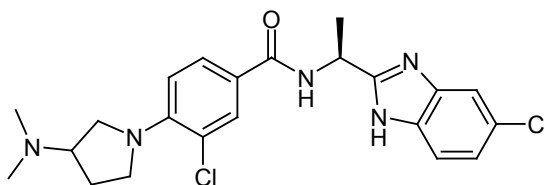
$C_{22}H_{22}Cl_2N_4O_4$  (477,34).

Espectro de masas:  $(M-H)^- = 475/477/479$  (isótopo clorado).

Valor de  $R_f$ : 0,50 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

Ejemplo 112

35 3-Cloro-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)benzamida



(a) 3-Cloro-4-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)benzonitrilo

Se mezclan 0,75 g (4,82 mmol) de 3-cloro-4-fluorobenzonitrilo junto con 0,65 ml (0,58 g, 5,06 mmol) de 3-

dimetilaminopirrolidina en 12 ml de DMF a temperatura ambiente con agitación y en atmósfera de argón con 231 mg (5,30 mmol) de dispersión de hidruro de sodio al 55%. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3,5 h, se vierte la mezcla de reacción en agua y después de mezclar vigorosamente se extrae con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con una solución sat. de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra completamente a.v.

5

Rendimiento: 1,11 g (92%).

$C_{13}H_{16}ClN_3$  (249,74).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 250/252$  (isótopo clorado).

Valor de  $R_f$ : 0,42 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1).

10 (b) Ácido 3-cloro-4-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)benzoico

Preparado análogamente al ejemplo 13b a partir de 3-cloro-4-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)benzonitrilo con lejía de sosa 10 M y etanol.

Rendimiento: 27%.

$C_{13}H_{17}ClN_2O_2$  (268,74).

15 Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 269/271$  (isótopo clorado).

(c) 3-Cloro-N-[(1S)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-4-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)benzamida

Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir del ácido 3-cloro-4-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)benzoico y (1S)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)etilamina con TBTU y TEA en DMF.

Rendimiento: 74%, ligeramente impurificado.

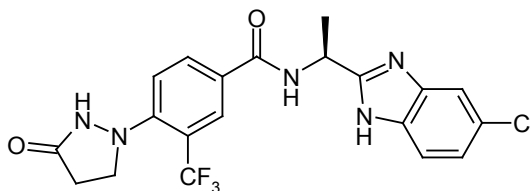
20  $C_{22}H_{25}Cl_2N_5O$  (446,37).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 446/448/450$  (isótopo clorado).

Valor de  $R_f$ : 0,65 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 8:2 + 0,5% de solución conc. de amoníaco).

Ejemplo 113

N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-4-(pirazolidin-3-on-1-il)-3-trifluoro-metilbenzamida



25

(a) 4-(Pirazolidin-3-on-1-il)-3-trifluorometilbenzonitrilo

Se agitan 1,00 g (5,29 mmol) de 4-fluoro-3-trifluorometilbenzonitrilo junto con 1,35 g (12,0 mmol) de *tert*-butilato de potasio en 4 ml de DMSO a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 35 min, y después se añade 1,00 g (8,16 mmol) de clorhidrato de pirazolidin-3-ona en 3 ml de DMSO. Después de agitar a temperatura ambiente durante 68 h, se vierte la mezcla de reacción en un solución semisat. de cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentra completamente a.v.

30

Rendimiento: 0,58 g (43%).

$C_{11}H_8F_3N_3O$  (255,20).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 256$ .

35 Valor de  $R_f$ : 0,15 (gel de sílice; diclorometano + 0,5% de solución conc. de amoníaco).

(b) Ácido 4-(pirazolidin-3-on-1-il)-3-trifluorometilbenzoico

Preparado análogamente al ejemplo 13b a partir de 3-cloro-4-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)benzonitrilo con lejía de sosa 10 M y etanol.

Rendimiento: 56%.

40  $C_{11}H_9F_3N_2O_3$  (274,20).

Valor de  $R_f$ : 0,60 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 8:2 + 0,5% de ácido acético).

(c) N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-4-(pirazolidin-3-on-1-il)-3-trifluorometilbenzamida

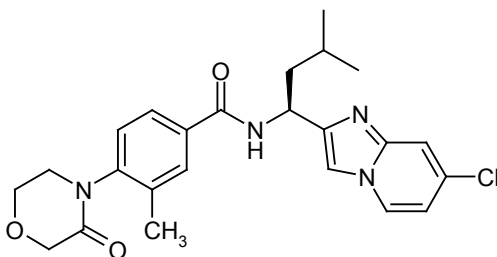
Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 4-(pirazolidin-3-on-1-il)-3-trifluorometilbenzoico y (1S)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)etilamina con TBTU y TEA en DMF.

Rendimiento: 12%, impurificado.

5  $C_{20}H_{17}ClF_3N_5O_2 \cdot 2 CF_3COOH$  (679,88/451,83).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 452/454$  (isótopo clorado).

Valor de  $R_f$ : 0,58 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 8:2 + 0,5% de solución conc. de amoniaco).

Ejemplo 127N-[(1S)-1-(7-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-metilbutil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida

10

(a) (1S)-N-Boc-1-(7-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-metilbutilamina

15 Se mezclan 1,68 g (6,37 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido [1-(2-cloroacetil)-3-metilbutil]carbámico en 15 ml de metanol a temperatura ambiente con agitación con 819 mg (6,37 mmol) de 2-amino-4-cloropiridina, y se calienta a reflujo la mezcla durante 3 días. Después de concentrar a.v., se mezcla el residuo con una solución de hidrogenocarbonato de sodio al 5% y se agita durante 20 h a temperatura ambiente. Después, se extrae con diclorometano, se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentra completamente a.v. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de eluyente: diclorometano/etanol = 100:0 - > 94:6).

Rendimiento: 180 mg (8%).

20  $C_{17}H_{24}ClN_3O_2$  (337,85).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 338/340$  (isótopo clorado).

Valor de  $R_f$ : 0,61 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

(b) (1S)-1-(7-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-metilbutilamina

25 Preparada análogamente al ejemplo 1g a partir de (1S)-N-Boc-1-(7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-metilbutilamina con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Rendimiento: cuant.

$C_{12}H_{16}ClN_3 \cdot 2 CF_3CO_2H$  (465,78 / 237,73).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 238/240$  (isótopo clorado).

(c) N-[(1S)-1-(5-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-metilbutil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzamida

30 Preparada análogamente al ejemplo 1f a partir de ácido 3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)benzoico y (1S)-1-(5-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-metilbutilamina con TBTU y DIPEA en THF.

Rendimiento: cuant.

$C_{24}H_{27}ClN_4O_3$  (454,95).

Espectro de masas:  $(M+H)^+ = 455/457$  (isótopo clorado).

35 Valor de  $R_f$ : 0,54 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1).

Los siguientes ejemplos describen la preparación de formas farmacéuticas de uso que contienen como principio activo un compuesto cualquiera de fórmula general I:

Ejemplo I

Ampolla seca con 75 mg de principio activo por 10 ml

Composición:

Principio activo 75,0 mg

Manitol 50,0 mg

5 Agua para inyecciones hasta 10,0 ml

Preparación:

Se disuelven el principio activo y el manitol en agua. Después de rellenar, se liofiliza. Se realiza la disolución para una solución lista para uso con agua para inyecciones.

Ejemplo II

10 Ampolla seca con 35 mg de principio activo por 2 ml

Ejemplo IV

Comprimido con 350 mg de principio activo

Composición:

(1) Principio activo 350,0 mg

15 (2) Azúcar de la leche 136,0 mg

(3) Almidón de maíz 80,0 mg

(4) Poli(vinilpirrolidona) 30,0 mg

(5) Estearato de magnesio 4,0 mg

600,0 mg

20 Preparación:

Se mezclan (1), (2) y (3) y se granulan con una solución acuosa de (4). Se mezcla (5) con el granulado secado. Con esta mezcla se comprimen comprimidos biplanos con facetas por ambos lados y una muesca divisora por un lado.

Diámetro de los comprimidos: 12 mm.

Ejemplo V

25 Cápsulas con 50 mg de principio activo

Composición:

(1) Principio activo 50,0 mg

(2) Almidón de maíz secado 58,0 mg

(3) Azúcar de la leche pulverizado 50,0 mg

30 (4) Estearato de magnesio 2,0 mg

160,0 mg

Preparación:

Se tritura (1) con (3). Se añade a esta trituración la mezcla de (2) y (4) con mezclado intensivo.

35 Se rellenan cápsulas huecas de gelatina dura de tamaño 3 con esta mezcla pulverizada en una máquina de relleno de cápsulas.

Ejemplo VI

Cápsulas con 350 mg de principio activo

Composición:

(1) Principio activo 350,0 mg

40 (2) Almidón de maíz secado 46,0 mg

## ES 2 371 920 T3

|                                    |               |
|------------------------------------|---------------|
| (3) Azúcar de la leche pulverizado | 30,0 mg       |
| (4) Estearato de magnesio          | <u>4,0 mg</u> |
|                                    | 430,0 mg      |

Preparación:

- 5 Se tritura (1) con (3). Se añade esta trituración a la mezcla de (2) y (4) con mezclado intensivo.

Se rellenan cápsulas huecas de gelatina dura de tamaño 0 con esta mezcla pulverizada en una máquina de relleno de cápsulas.

### Ejemplo VII

- 10 Supositorios con 100 mg de principio activo

1 supositorio contiene:

|                               |          |
|-------------------------------|----------|
| Principio activo              | 100,0 mg |
| Poliethylenglicol (P.M. 1500) | 600,0 mg |
| Poliethylenglicol (P.M. 6000) | 460,0 mg |

- 15 Monoestearato de polietilensorbitán 840,0 mg  
2000,0 mg

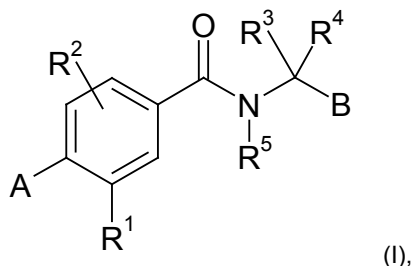
Preparación:

- 20 Se funde el poliethylenglicol junto con el monoestearato de polietilensorbitán. Se dispersa homogéneamente a 40°C la sustancia activa molida en la mezcla fundida. Se enfría a 38°C y se vierte en moldes de supositorio suavemente preenfriados.



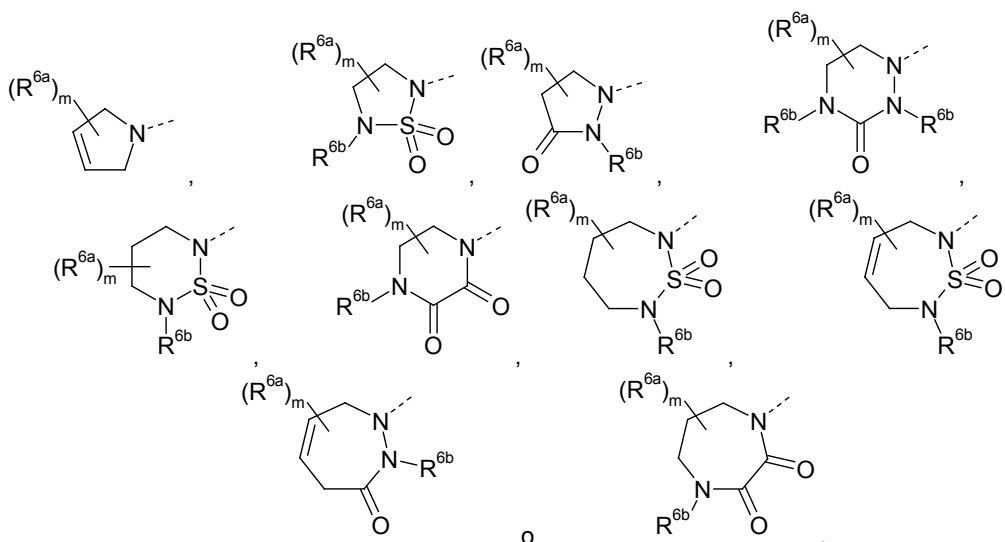
REIVINDICACIONES

1. Amidas de ácidos carboxílicos sustituidos de fórmula general



5 en la que

A significa un grupo de fórmula general



10 en las que

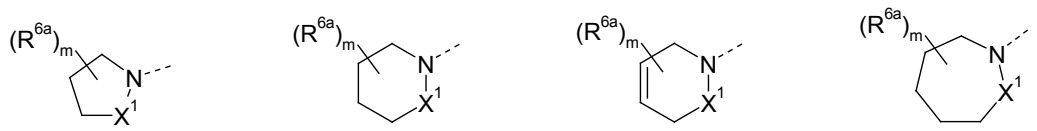
m representa el número 1 ó 2,

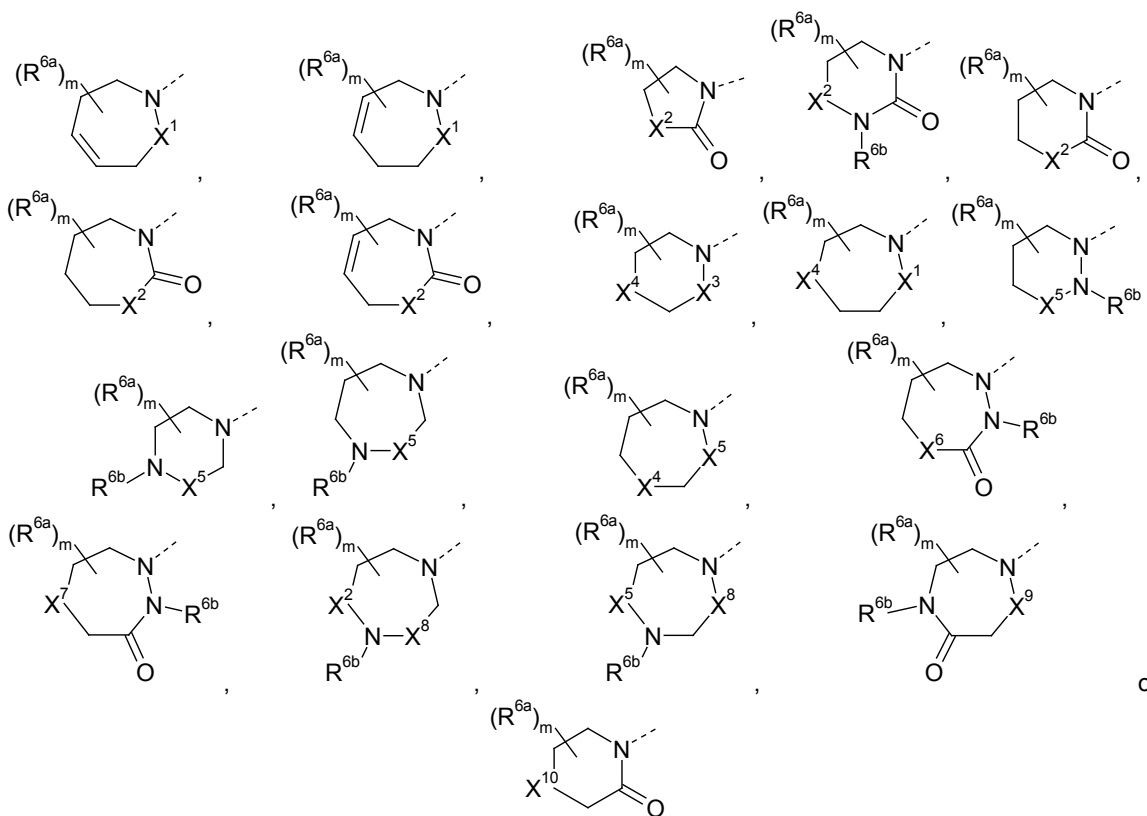
15  $R^{6a}$  representa independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , hidroxilo, amino, alquilo  $C_{1-3}$ -amino, di(alquilo  $C_{1-3}$ )amino, aminocarbonilo, alquilo  $C_{1-3}$ -aminocarbonilo, di(alquilo  $C_{1-3}$ )aminocarbonilo o alquilo  $C_{1-3}$ -carbonilamino y

$R^{6b}$  puede ser independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquilo  $C_{1-4}$ -oxicarbonilo o alquilo  $C_{1-3}$ -sulfonilo, con la condición de que

20 los heteroátomos eventualmente introducidos como sustituyentes en los grupos A sustituidos de 5 a 7 miembros anteriormente citados no están separados exactamente por un átomo de carbono de otro heteroátomo, o

un grupo de fórmula general





5

en las que

$m$  representa el número 1 ó 2,

$X^1$  representa un átomo de oxígeno o un grupo metileno,  $-NR^{6b}$ , carbonilo o sulfonilo,

$X^2$  representa un átomo de oxígeno o un grupo  $-NR^{6b}$ ,

10  $X^3$  representa un grupo metileno, carbonilo o sulfonilo,

$X^4$  representa un átomo de oxígeno o azufre,  $-NR^{6b}$  o un grupo carbonilo,

$X^5$  representa un grupo carbonilo o sulfonilo,

$X^6$  representa un átomo de oxígeno,  $-NR^{6b}$  o un grupo metileno,

$X^7$  representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo  $-NR^{6b}$ ,

15  $X^8$  representa un grupo metilo o carbonilo,

$X^9$  representa  $-NR^{6b}$  o un grupo carbonilo,

$X^{10}$  representa un grupo sulfinilo o sulfonilo y

20  $R^{6a}$  representa independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , hidroxilo, amino, alquil  $C_{1-3}$ -amino, di(alquil  $C_{1-3}$ )amino, aminocarbonilo, alquil  $C_{1-3}$ -aminocarbonilo, di(alquil  $C_{1-3}$ )aminocarbonilo o alquil  $C_{1-3}$ -carbonilamino y

$R^{6b}$  puede ser independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-4}$ -carbonilo, alcoxi  $C_{1-4}$ -carbonilo o alquil  $C_{1-3}$ -sulfonilo, con la condición de que

25 los heteroátomos eventualmente introducidos como sustituyentes en los grupos A sustituidos de 5 a 7 miembros anteriormente citados no están separados exactamente por un átomo de carbono de otro heteroátomo,

$R^1$  representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo  $C_{1-3}$  en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, un grupo alquenoilo  $C_{2-3}$ , alquinilo  $C_{2-3}$ , nitro, amino, alcoxi  $C_{1-3}$ , mono-, di- o trifluorometoxi,

$R^2$  representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, o un grupo alquilo  $C_{1-3}$ ,

30  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquenoilo  $C_{2-3}$  o alquinilo  $C_{2-3}$  o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  de cadena lineal

o ramificada en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, y que eventualmente está sustituido por un grupo nitrilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-5</sub> en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, un grupo aliloxi, propargiloxi, benciloxi, alquil C<sub>1-5</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-5</sub>-oxicarbonilo, carboxialquil C<sub>1-3</sub>-oxi, alquil C<sub>1-5</sub>-oxicarbonilalquil C<sub>1-3</sub>-oxi, alquil C<sub>1-8</sub>-oxicarbonilamino, mercapto, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfanilo, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilamino-alquil C<sub>1-3</sub>-sulfanilo, alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilamino-alquil C<sub>1-3</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilamino-alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilo, carboxi, alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilo, aliloxicarbonilo, propargiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, aminocarbonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilo, cicloalquilen C<sub>3-6</sub>-iminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-aminosulfonilo, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilo, cicloalquilen C<sub>3-6</sub>-iminosulfonilo, amino, alquil C<sub>1-3</sub>-amino, di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino, alquil C<sub>1-5</sub>-carbonilamino, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilamino, N-(alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonil)alquil C<sub>1-3</sub>-amino, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-carbonilamino, aminocarbonilamino, alquil C<sub>1-3</sub>-aminocarbonilamino, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilamino, un grupo cicloalquileniminocarbonilamino de 4 a 7 miembros, benciloxicarbonilamino, fenilcarbonilamino o guanidino,

un grupo carboxi, aminocarbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-aminocarbonilo, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, cicloalquilen C<sub>4-6</sub>-iminocarbonilo,

un grupo fenilo o heteroarilo, fenilcarbonilalquilo C<sub>1-3</sub>, fenilalquilo C<sub>1-3</sub> o heteroarilalquilo C<sub>1-3</sub>, que en el resto fenilo o heteroarilo está eventualmente sustituido una o varias veces con átomos de flúor, cloro o bromo, grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, amino, alquil C<sub>1-3</sub>-amino, di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino, hidroxilo, alquil C<sub>1-4</sub>-oxi, mono-, di- o trifluorometoxi, benciloxi, carboxialquil C<sub>1-3</sub>-oxi, alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilalquil C<sub>1-3</sub>-oxi, aminocarbonilalquil C<sub>1-3</sub>-oxi, alquil C<sub>1-3</sub>-aminocarbonilalquil C<sub>1-3</sub>-oxi, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilalquil C<sub>1-3</sub>-oxi, cicloalquileniminocarbonilalcoxi C<sub>1-3</sub> de 4 a 7 miembros, carboxi, alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilo o alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilamino,

un grupo cicloalquilo, cicloalquilenimino, cicloalquilalquilo C<sub>1-3</sub> o cicloalquileniminoalquilo C<sub>1-3</sub> de 3 a 7 miembros, en el que en la parte cíclica un grupo metileno puede estar sustituido por un grupo -NH eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilo o por un átomo de oxígeno, y en el que adicionalmente uno de los grupos metileno contiguos a un grupo -NH, -N(alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilo) o -N(alquil C<sub>1-3</sub>) puede estar sustituido respectivamente con un grupo carbonilo o sulfonilo, con la condición de que se excluye un grupo cicloalquilenimino como se define anteriormente en el que dos átomos de nitrógeno están separados entre sí exactamente por un grupo -CH<sub>2</sub>,

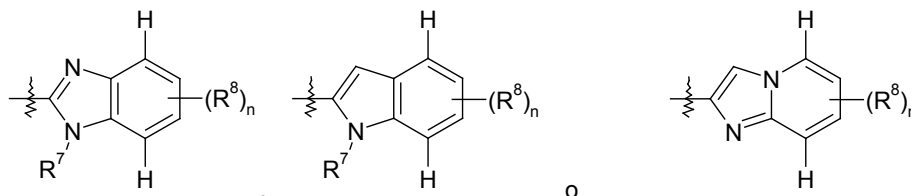
R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos representan un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, en el que

uno de los grupos metileno del grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub> puede estar sustituido por un grupo imino, alquil C<sub>1-3</sub>-imino, acilimino o sulfonilimino,

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>,

B representa un grupo de fórmula



en las que

n representa el número 1 ó 2,

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, alquil C<sub>1-5</sub>-oxicarbonilo, carboxialquilo C<sub>1-3</sub>, alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilalquilo C<sub>1-3</sub>, amino o alquil C<sub>1-3</sub>-amino y

R<sup>8</sup> representa independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, un grupo alqueno C<sub>2-3</sub> o alquino C<sub>2-3</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-3</sub>, trifluorometoxi, amino, nitro o nitrilo,

en la que, a menos que se indique otra cosa, por la expresión "grupo heteroarilo" citada anteriormente en las definiciones ha de entenderse un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, en el que

el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno y

el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, fenilo o fenilalquilo C<sub>1-3</sub>, un átomo de oxígeno o azufre o

un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, fenilo, aminoalquilo C<sub>2-3</sub>, alquil C<sub>1-3</sub>-aminoalquilo C<sub>2-3</sub>, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminoalquilo C<sub>2-3</sub>, cicloalquileniminoalquilo C<sub>1-3</sub> de 4 a 7 miembros o feniloalquilo C<sub>1-3</sub>, o un átomo de oxígeno o azufre y adicionalmente un átomo de nitrógeno o

un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o fenilalquilo C<sub>1-3</sub> y dos o tres átomos de nitrógeno,

y además, en los grupos heteroarilo monocíclicos anteriormente citados, puede estar condensado mediante dos átomos de carbono contiguos un anillo fenilo eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, alquil C<sub>1-3</sub>-oxi, amino, alquil C<sub>1-3</sub>-amino, di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino o cicloalquilen C<sub>3-6</sub>-imino,

5 y la unión se realiza mediante un átomo de nitrógeno o mediante un átomo de carbono de la parte heterocíclica o de un anillo fenilo condensado,

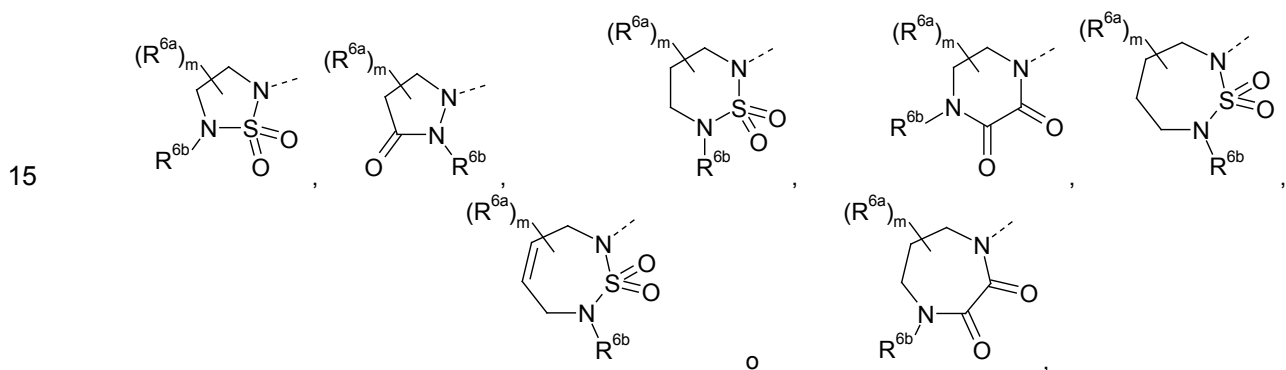
en la que los grupos alquilo y alcoxi contenidos en las definiciones anteriormente citadas que presentan más de dos átomos de carbono, a menos que se indique otra cosa, pueden ser de cadena lineal o ramificada, y los grupos alquilo en los restos dialquilados anteriormente citados, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o distintos,

10 y en la que los átomos de hidrógeno de grupos metilo o etilo contenidos en las definiciones anteriormente citadas pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

2. Amidas de ácidos carboxílicos sustituidos de fórmula general I según la reivindicación 1, en la que

A representa un grupo de fórmula general



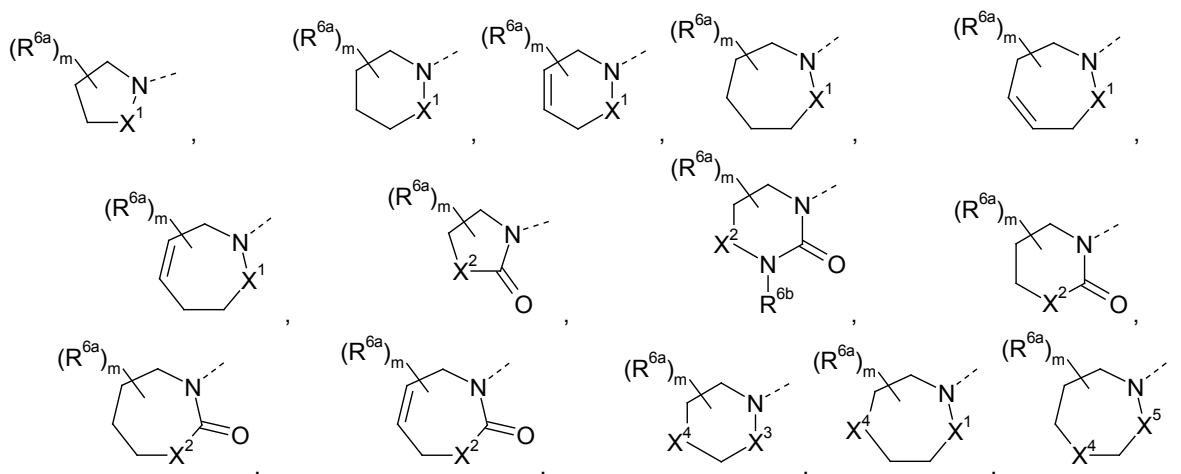
en las que m representa el número 1 ó 2,

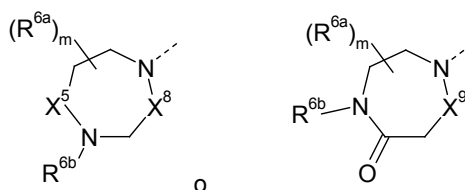
20 R<sup>6a</sup> representa independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o flúor, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, amino, alquil C<sub>1-3</sub>-amino, di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino, aminocarbonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilo o alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilamino y

R<sup>6b</sup> puede ser independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo o alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilo, con la condición de que

25 los heteroátomos eventualmente introducidos como sustituyentes en los grupos A sustituidos de 5 a 7 miembros citados anteriormente no están separados exactamente mediante un átomo de carbono de otro heteroátomo, o

un grupo de fórmula general





en las que

m representa el número 1 ó 2,

X<sup>1</sup> representa un grupo metileno, -NR<sup>6b</sup>, carbonilo o sulfonilo,

5 X<sup>2</sup> representa un átomo de oxígeno o un grupo -NR<sup>6b</sup>,

X<sup>3</sup> representa un grupo metileno, carbonilo o sulfonilo,

X<sup>4</sup> representa un átomo de oxígeno o azufre, un grupo -NR<sup>6b</sup> o carbonilo,

X<sup>5</sup> representa un grupo carbonilo o sulfonilo,

X<sup>8</sup> representa un grupo carbonilo,

10 X<sup>9</sup> representa un grupo carbonilo,

R<sup>6a</sup> representa independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o flúor, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, amino, alquil C<sub>1-3</sub>-amino, di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino, aminocarbonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilo o alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilamino y

15 R<sup>6b</sup> puede ser independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo o alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilo, con la condición de que

los heteroátomos eventualmente introducidos como sustituyentes en los grupos A cíclicos sustituidos de 5 a 7 miembros citados anteriormente no están separados mediante exactamente un átomo de carbono de otro heteroátomo,

20 R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos con átomos de flúor, un grupo alqueno C<sub>2-3</sub>, alqueno C<sub>2-3</sub>, nitro, amino, alcoxi C<sub>1-3</sub>, mono-, di- o trifluorometoxi,

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>,

25 R<sup>3</sup> representa un grupo alqueno C<sub>2-3</sub> o alqueno C<sub>2-3</sub> o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, y que está eventualmente sustituido con un grupo nitrilo, hidroxilo, un grupo alquil C<sub>1-5</sub>-oxi en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, un grupo alilo, propargilo, bencilo, alquil C<sub>1-5</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1-5</sub>-oxicarbonilo, carboxialquil C<sub>1-3</sub>-oxi, alquil C<sub>1-5</sub>-oxicarbonilalquil C<sub>1-3</sub>-oxi, alquil C<sub>1-8</sub>-oxicarbonilamino, mercapto, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfanilo, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilaminoalquil C<sub>1-3</sub>-sulfanilo, alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilaminoalquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilaminoalquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilo, carboxi, alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilo, aliloxicarbonilo, propargiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, aminocarbonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilo, cicloalquilen C<sub>3-6</sub>-iminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-aminosulfonilo, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminosulfonilo, cicloalquilen C<sub>3-6</sub>-aminosulfonilo, amino, alquil C<sub>1-3</sub>-amino, di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino, alquil C<sub>1-5</sub>-carbonilamino, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilamino, N-(alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonil)alquil C<sub>1-3</sub>-amino, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-carbonilamino, aminocarbonilamino, alquil C<sub>1-3</sub>-aminocarbonilamino, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilamino, un grupo cicloalquileniminocarbonilamino de 4 a 7 miembros, benciloxicarbonilamino, fenilcarbonilamino o guanidino,

un grupo carboxi, aminocarbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-aminocarbonilo, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1-3</sub>)-aminocarbonilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, cicloalquilen C<sub>4-6</sub>-iminocarbonilo,

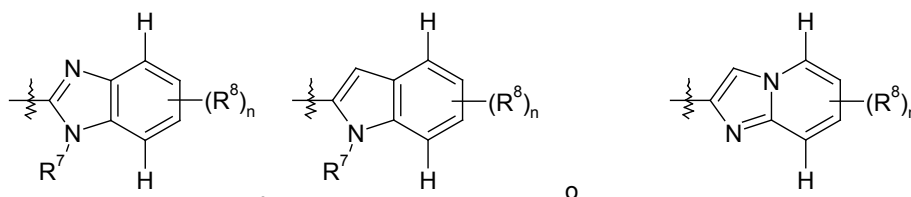
40 un grupo fenilo o heteroarilo, fenilcarbonilalquilo C<sub>1-3</sub>, fenilalquilo C<sub>1-3</sub> o heteroarilalquilo C<sub>1-3</sub>, que en la parte fenilo o heteroarilo está eventualmente sustituido una o varias veces con átomos de flúor, cloro o bromo o grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, amino, alquil C<sub>1-3</sub>-amino, di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino, hidroxilo, alquil C<sub>1-4</sub>-oxi, mono-, di- o trifluorometoxi, benciloxi, carboxialquil C<sub>1-3</sub>-oxi-, alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilalquil C<sub>1-3</sub>-oxi, aminocarbonilalquil C<sub>1-3</sub>-oxi, alquil C<sub>1-3</sub>-aminocarbonilalquil C<sub>1-3</sub>-oxi, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilalquil C<sub>1-3</sub>-oxi, cicloalquileniminocarbonilalcoxi C<sub>1-3</sub> de 4 a 7 miembros, carboxi, alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilo o alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilamino,

45 un grupo cicloalquilo, cicloalquilenimino, cicloalquilalquilo C<sub>1-3</sub> o cicloalquileniminoalquilo C<sub>1-3</sub> de 3 a 7 miembros, en el que en la parte cíclica puede estar eventualmente sustituido un grupo metileno por un grupo -NH sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilo o por un átomo de oxígeno, y en el que adicionalmente un grupo metileno contiguo a un grupo -NH, -N(alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilo) o -N(alquilo C<sub>1-3</sub>) puede estar respectivamente sustituido con un grupo carbonilo o sulfonilo, con la condición de que se excluye un grupo cicloalquilenimino definido como anteriormente en el que dos átomos de nitrógeno están separados entre sí exactamente por un grupo -CH<sub>2</sub>,

50 R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>,

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>,

B representa un grupo de fórmula



en las que

5 n representa el número 1 ó 2,

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, alquil C<sub>1-5</sub>-oxicarbonilo, carboxialquilo C<sub>1-3</sub>, alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilalquilo C<sub>1-3</sub>, amino o alquil C<sub>1-3</sub>-amino y

10 R<sup>8</sup> representa independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, un grupo alquenilo C<sub>2-3</sub> o alquinilo C<sub>2-3</sub>, un grupo hidroxilo, alcoxi C<sub>1-3</sub>, trifluorometoxi, amino, nitro o nitrilo,

en la que, a menos que se indique otra cosa, por la expresión citada en las definiciones anteriores "grupo heteroarilo", ha de entenderse un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, en el que

el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno y

15 el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, fenilo o fenilalquilo C<sub>1-3</sub>, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre o

un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, fenilo, aminoalquilo C<sub>2-3</sub>, alquil C<sub>1-3</sub>-aminoalquilo C<sub>2-3</sub>, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminoalquilo C<sub>2-3</sub>, un grupo cicloalquileniminoalquilo C<sub>1-3</sub> de 4 a 7 miembros o fenilalquilo C<sub>1-3</sub> o un átomo de oxígeno o átomo de azufre, y adicionalmente un átomo de nitrógeno, o

20 un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o fenilalquilo C<sub>1-3</sub> y dos o tres átomos de nitrógeno,

y además, en los grupos heteroarilo monocíclicos citados anteriormente, puede estar condensado mediante dos átomos de carbono contiguos un anillo fenilo eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, alquil C<sub>1-3</sub>-oxi, amino, alquil C<sub>1-3</sub>-amino, di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino o cicloalquilen C<sub>3-6</sub>-imino,

25 y la unión se realiza mediante un átomo de nitrógeno o mediante un átomo de carbono de la parte heterocíclica o de un anillo fenilo condensado,

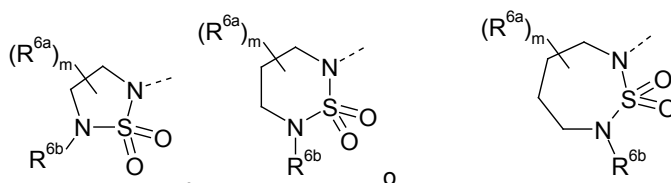
en la que los grupos alquilo y alcoxi contenidos en las definiciones anteriormente citadas que presentan más de dos átomos de carbono, a menos que se indique otra cosa, pueden ser de cadena lineal o ramificada, y los grupos alquilo en los restos dialquilados anteriormente citados, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o distintos,

30 y en la que los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo contenidos en las definiciones citadas anteriormente pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

3. Amidas de ácidos carboxílicos sustituidos de fórmula general I según la reivindicación 1, en la que

A significa un grupo de fórmula general



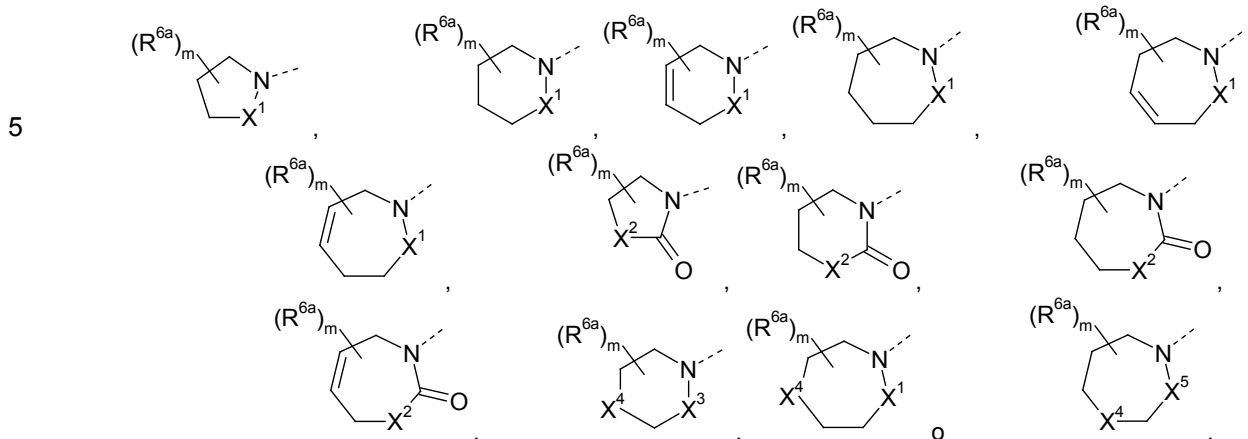
35 en las que m significa el número 1 ó 2,

R<sup>6a</sup> representa independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o flúor, un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxilo, amino, alquil C<sub>1-3</sub>-amino, di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino, aminocarbonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilo o alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilamino, y

40 R<sup>6b</sup> puede ser independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo o alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilo, con la condición de que

los heteroátomos eventualmente introducidos como sustituyentes en los grupos A sustituidos de 5 a 7 miembros anteriormente citados no están unidos exactamente mediante un átomo de carbono con otro heteroátomo, o

un grupo de fórmula general



en las que

m significa el número 1 ó 2,

10  $X^1$  significa un grupo metileno,  $-NR^{6b}$ , carbonilo o sulfonilo,

$X^2$  significa un grupo oxígeno o  $-NR^{6b}$ ,

$X^3$  significa un grupo metileno, carbonilo o sulfonilo,

$X^4$  significa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo  $-NR^{6b}$ ,

$X^5$  significa un grupo carbonilo o sulfonilo,

15  $R^{6a}$  representa independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o flúor, un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , hidroxilo, amino, alquil  $C_{1-3}$ -amino, di(alquil  $C_{1-3}$ )amino, aminocarbonilo, alquil  $C_{1-3}$ -aminocarbonilo, di(alquil  $C_{1-3}$ )aminocarbonilo o alquil  $C_{1-3}$ -carbonilamino, y

$R^{6b}$  puede ser independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-4}$ -carbonilo, alcoxi  $C_{1-4}$ -carbonilo o alquil  $C_{1-3}$ -sulfonilo, con la condición de que

20 los heteroátomos eventualmente introducidos como sustituyentes en los grupos cíclicos sustituidos de 5 a 7 miembros anteriormente citados no están separados exactamente mediante un átomo de carbono de otro heteroátomo,

$R^1$  puede ser un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo  $C_{1-3}$  en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, un grupo nitro, alcoxi  $C_{1-3}$ , un grupo mono-, di- o trifluorometoxi,

25  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno,

$R^3$  representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$  de cadena lineal o ramificada en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, y que eventualmente está sustituido con un grupo nitrilo, hidroxilo, benciloxi, alquil  $C_{1-5}$ -oxi en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, un grupo aliloxi, alquil  $C_{1-5}$ -carboniloxi, alquil  $C_{1-5}$ -oxicarboniloxi, carboxialquil  $C_{1-3}$ -oxi, alquil  $C_{1-5}$ -oxicarbonilalquil  $C_{1-3}$ -oxi, alquil  $C_{1-8}$ -oxicarbonilamino, alquil  $C_{1-3}$ -sulfanilo, alquil  $C_{1-3}$ -sulfonilo, carboxi, alquil  $C_{1-3}$ -oxicarbonilo, alquil  $C_{1-3}$ -aminocarbonilo, di(alquil  $C_{1-3}$ )aminocarbonilo, cicloalquilen  $C_{3-6}$ -iminocarbonilo, aminocarbonilamino, alquil  $C_{1-3}$ -aminocarbonilamino o di(alquil  $C_{1-3}$ )aminocarbonilamino,

un grupo aminocarbonilo, alquil  $C_{1-4}$ -aminocarbonilo, cicloalquil  $C_{3-6}$ -aminocarbonilo o di(alquil  $C_{1-3}$ )aminocarbonilo,

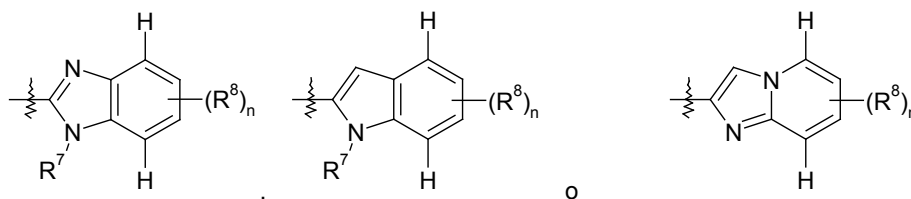
35 un grupo fenilo o heteroarilo, fenilalquilo  $C_{1-3}$  o heteroarilalquilo  $C_{1-3}$  que está eventualmente sustituido en la parte fenilo o heteroarilo una o varias veces con átomos de flúor, cloro o bromo, grupos alquilo  $C_{1-3}$ , amino, alquil  $C_{1-3}$ -amino, di(alquil  $C_{1-3}$ )amino, hidroxilo, alquil  $C_{1-4}$ -oxi, mono-, di- o trifluorometoxi, carboxi o alquil  $C_{1-3}$ -oxicarbonilo,

un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros en el que puede estar sustituido en la parte cíclica un grupo metileno por un grupo  $-NH$  eventualmente sustituido con un grupo alquilo  $C_{1-3}$  o alquil  $C_{1-3}$ -carbonilo o un átomo de oxígeno,

$R^4$  representa un átomo de hidrógeno,

40  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno,

B representa un grupo de fórmula



en las que

n representa el número 1,

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno, y

- 5 R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo, un grupo metilo, alquilo C<sub>2-3</sub> o metoxi, en los que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor,

en la que, a menos que se indique otra cosa, por la expresión citada anteriormente en las definiciones “grupo heteroarilo”, ha de entenderse un grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros en el que

el grupo heterocíclico de 6 miembros contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y

- 10 el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o

un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, o un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y adicionalmente un átomo de nitrógeno, o

un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> y dos o tres átomos de nitrógeno,

- 15 y la unión se realiza mediante un átomo de nitrógeno o mediante un átomo de carbono,

en la que los grupos alquilo y alcoxi contenidos en las definiciones anteriormente citadas que presentan más de dos átomos de carbono, a menos que se indicara otra cosa, pueden ser de cadena lineal o ramificada y los grupos alquilo en los restos dialquilados citados anteriormente, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o distintos,

- 20 y en la que los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo contenidos en las definiciones anteriormente citadas pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

4. Amidas de ácidos carboxílicos sustituidos de fórmula general I según la reivindicación 3, en la que

A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y B se definen como se describe en reivindicación 3 y

- 25 R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, que está eventualmente sustituido con un grupo nitrilo, hidroxilo, benciloxi, un grupo alquil C<sub>1-5</sub>-oxi en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, un grupo aliloxi, alquil C<sub>1-5</sub>-carboniloxi, alquil C<sub>1-5</sub>-oxicarboniloxi, carboxialquil C<sub>1-3</sub>-oxi, alquil C<sub>1-5</sub>-oxicarbonilalquil C<sub>1-3</sub>-oxi, alquil C<sub>1-8</sub>-oxicarbonilamino, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfanilo, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilo, carboxi, alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilo, alquil C<sub>1-3</sub>-aminocarbonilo, di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilo, cicloalquilen C<sub>3-6</sub>-iminocarbonilo, aminocarbonilamino, alquil C<sub>1-3</sub>-aminocarbonilamino o di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilamino,

un grupo aminocarbonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-aminocarbonilo, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-aminocarbonilo o di(alquil C<sub>1-3</sub>)aminocarbonilo,

- 35 en la que los grupos alquilo y alcoxi contenidos en las definiciones anteriormente citadas que presentan más de dos átomos de carbono, a menos que se indicara otra cosa, pueden ser de cadena lineal o ramificada, y en la que los grupos alquilo en los restos dialquilados citados anteriormente, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o distintos,

y en la que los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo citados en las definiciones anteriores pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

- 40 5. Amidas de ácidos carboxílicos sustituidos de fórmula general I según la reivindicación 3, en la que

A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> se definen como se describe en la reivindicación 3, y

- 45 R<sup>3</sup> representa un grupo fenilo o heteroarilo, fenilalquilo C<sub>1-3</sub> o heteroarilalquilo C<sub>1-3</sub> que en la parte fenilo o heteroarilo está eventualmente sustituido una o varias veces con átomos de flúor, cloro o bromo, grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, amino, alquil C<sub>1-3</sub>-amino, di(alquil C<sub>1-3</sub>)amino, hidroxilo, alquil C<sub>1-4</sub>-oxi-, mono-, di- o trifluorometoxi, carboxi o alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilo,

un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, en el que un grupo metileno en la parte cíclica puede estar sustituido por un



grupo -NH eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilo, o por un átomo de oxígeno,

en la que, a menos que se indicara otra cosa, por la expresión citada en las definiciones anteriores “grupo heteroarilo”, ha de entenderse un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros en el que

el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y

5 el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o

un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y adicionalmente un átomo de nitrógeno, o

un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> y dos o tres átomos de nitrógeno,

10 y la unión se realiza mediante un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono,

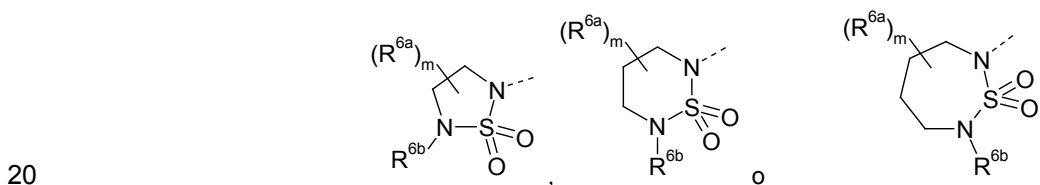
en la que los grupos alquilo y alcoxi contenidos en las definiciones anteriormente citadas que presentan más de dos átomos de carbono, a menos que se indicara otra cosa, pueden ser de cadena lineal o ramificada, y los grupos alquilo en los restos dialquilados citados anteriormente, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o distintos,

15 y en la que los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo citados en las definiciones anteriores pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

6. Amidas de ácidos carboxílicos sustituidos de fórmula general I según la reivindicación 1, en la que

A representa un grupo de fórmula general



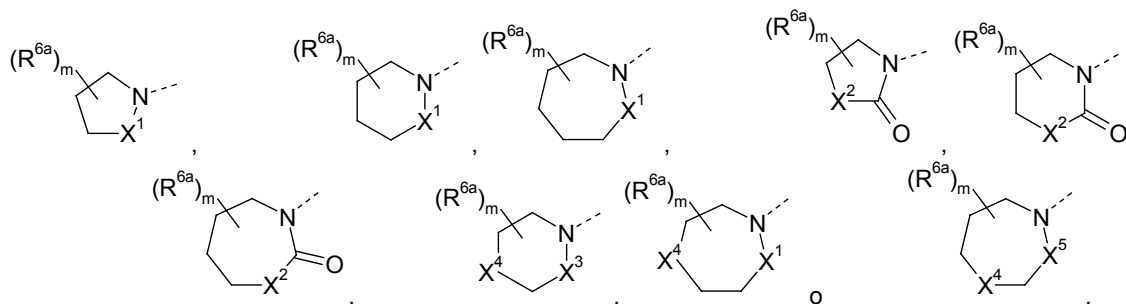
en las que m representa el número 1 ó 2,

R<sup>6a</sup> representa independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o flúor o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, y

R<sup>6b</sup> puede ser un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, con la condición de que

25 los heteroátomos eventualmente introducidos como sustituyentes en los grupos A sustituidos de 5 a 7 miembros anteriormente citados no están separados exactamente mediante un átomo de carbono de otro heteroátomo, o

un grupo de fórmula general



en las que

m representa el número 1 ó 2,

X<sup>1</sup> representa un grupo metileno, -NR<sup>6b</sup>, carbonilo o sulfonilo,

X<sup>2</sup> representa un átomo de oxígeno o un grupo -NR<sup>6b</sup>,

X<sup>3</sup> representa un grupo metileno, carbonilo o sulfonilo,

35 X<sup>4</sup> representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre o un grupo -NR<sup>6b</sup>,

X<sup>5</sup> representa un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo,

R<sup>6a</sup> representa independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o flúor o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, y

R<sup>6b</sup> puede ser independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, con la condición de que

- 5 los heteroátomos introducidos como sustituyentes en los grupos A cíclicos de 5 a 7 miembros citados anteriormente no se separan exactamente mediante un átomo de carbono de otro heteroátomo,

R<sup>1</sup> representa un átomo de cloro o bromo, un grupo metilo o metoxi en los que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, o un grupo nitro,

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno,

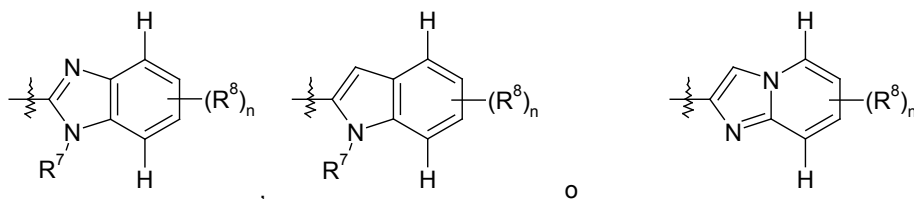
- 10 R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> de cadena lineal o ramificada en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, y que está eventualmente sustituido con un grupo hidroxí, un grupo alquil C<sub>1-4</sub>-oxi en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos con átomos de flúor, un grupo alquil C<sub>1-3</sub>-sulfanilo, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilo, carboxi o alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilo,

- 15 un grupo fenilo o heteroarilo, fenilalquilo C<sub>1-3</sub> o heteroarilalquilo C<sub>1-3</sub>, que en la parte fenilo o heteroarilo está eventualmente sustituido una o varias veces con átomos de flúor, cloro o bromo, grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-oxi, mono-, di- o trifluorometoxi, carboxi o alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilo,

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno, y

B representa un grupo de fórmula



en las que

n representa el número 1,

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno, y

R<sup>8</sup> representa un átomo de cloro o bromo o el grupo etinilo,

- 25 en la que, a menos que se indique otra cosa, por la expresión citada en las definiciones anteriores “grupo heteroarilo”, ha de entenderse un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, en el que

el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y

el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, o un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o

- 30 un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y adicionalmente un átomo de nitrógeno, o

un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> y dos o tres átomos de nitrógeno,

y la unión se realiza mediante un átomo de nitrógeno o mediante un átomo de carbono,

- 35 en la que los grupos alquilo y alcoxi contenidos en las definiciones anteriormente citadas que presentan más de dos átomos de carbono, a menos que se indicara otra cosa, pueden ser de cadena lineal o ramificada, y en la que los grupos alquilo en los restos dialquilados citados anteriormente, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o distintos,

y en la que los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo citados en las definiciones anteriores pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor,

- 40 sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

7. Amidas de ácidos carboxílicos sustituidos de fórmula general I según la reivindicación 6, en la que

A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y B se definen como se describe en la reivindicación 6 y

R<sup>3</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> de cadena lineal o ramificada en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, y que eventualmente está sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alquil C<sub>1-4</sub>-oxi en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, un grupo alquil C<sub>1-3</sub>-sulfanilo, alquil C<sub>1-3</sub>-sulfonilo, carboxi o alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilo,

5 en la que los grupos alquilo y alcoxi contenidos en las definiciones anteriormente citadas que presentan más de dos átomos de carbono, a menos que se indicara otra cosa, pueden ser de cadena lineal o ramificada, y en la que los grupos alquilo en los restos dialquilados citados anteriormente, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o distintos,

10 y en la que los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo citados en las definiciones anteriores pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

8. Amidas de ácidos carboxílicos sustituidos de fórmula general I según la reivindicación 6, en la que

A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y B se definen como se describe en la reivindicación 6 y

15 R<sup>3</sup> es un grupo fenilo o heteroarilo, fenilalquilo C<sub>1-3</sub> o heteroarilo que en la parte fenilo o heteroarilo está eventualmente sustituido una o varias veces con átomos de flúor, cloro o bromo, grupos alquilo C<sub>1-3</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-oxi, mono-, di- o trifluorometoxi-, carboxi-, o alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilo,

un grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros en el que en la parte cíclica un grupo metileno puede estar sustituido por un grupo, NH sustituido eventualmente con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o alquil C<sub>1-3</sub>-carbonilo, o por un átomo de oxígeno,

20 en la que, a menos que se indicara otra cosa, por la expresión citada en las definiciones anteriores "grupo heteroarilo", ha de entenderse un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, en el que

el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y

el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre o

25 un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o un átomo de oxígeno o azufre y adicionalmente un átomo de nitrógeno o

un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> y dos o tres átomos de nitrógeno,

y la unión se realiza mediante un átomo de nitrógeno o mediante un átomo de carbono,

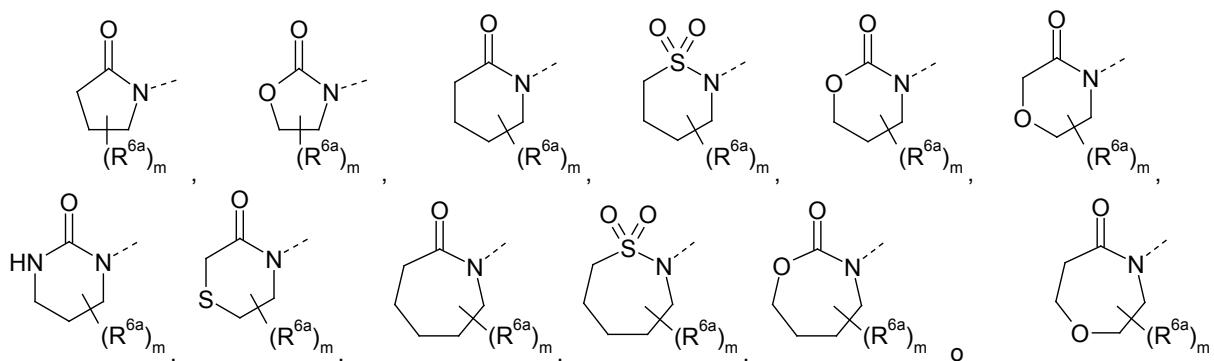
30 en la que los grupos alquilo contenidos en las definiciones anteriormente citadas que presentan más de dos átomos de carbono, a menos que se indicara otra cosa, pueden ser de cadena lineal o ramificada, y en la que los grupos alquilo en los restos dialquilados citados anteriormente, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o distintos,

y en la que los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo citados en las definiciones anteriores pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

35 9. Amidas de ácidos carboxílicos sustituidos de fórmula general 1 según la reivindicación 1, en la que

A representa un grupo de fórmula



en las que

40 m significa el número 1 ó 2,

R<sup>6a</sup> representa independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, con la condición de que

los átomos de flúor introducidos como sustituyentes en los grupos cíclicos A sustituidos de 5 a 7 miembros citados anteriormente no están separados directamente mediante un átomo de carbono de otro heteroátomo,

5  $R^1$  significa un átomo de cloro o bromo, un grupo metilo o metoxi en los que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos, o un grupo nitro,

$R^2$  significa un átomo de hidrógeno,

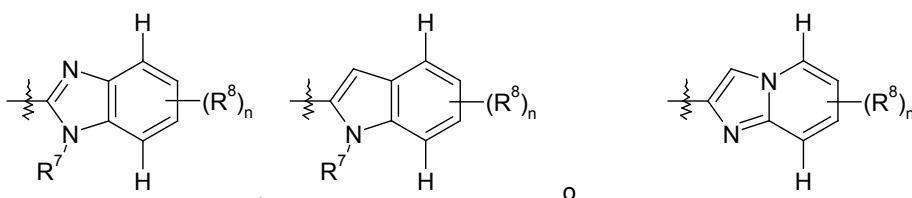
10  $R^3$  significa un grupo alquilo  $C_{1-4}$  de cadena lineal o ramificada en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, y que está eventualmente sustituido con un grupo hidroxilo, alquil  $C_{1-4}$ -oxi en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, un grupo alquil  $C_{1-3}$ -sulfanilo, alquil  $C_{1-3}$ -sulfonilo, carboxi o alcoxi  $C_{1-3}$ -carbonilo,

un grupo furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridinilalquilo  $C_{1-2}$  o imidazolilalquilo  $C_{1-2}$ , que pueden estar eventualmente sustituidos en la parte heteroarilo con uno o dos grupos alquilo  $C_{1-3}$ , alquil  $C_{1-3}$ -oxi, carboxi o alquil  $C_{1-3}$ -oxicarbonilo, y

$R^4$  representa un átomo de hidrógeno,

15  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno y

B representa un grupo de fórmula



en las que

n representa el número 1,

20  $R^7$  representa un átomo de hidrógeno y

$R^8$  representa un átomo de cloro o bromo o un grupo etinilo,

en la que, a menos que se indicara otra cosa, por la expresión citada en las definiciones anteriores "grupo heteroarilo", ha de entenderse un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, en el que

el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y

25 el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , un átomo de oxígeno o un átomo de azufre o

un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo  $C_{1-3}$  o un átomo de oxígeno o azufre y adicionalmente un átomo de nitrógeno, o

un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo  $C_{1-3}$  y dos o tres átomos de nitrógeno,

30 y la unión se realiza mediante un átomo de nitrógeno o mediante un átomo de carbono,

en la que los grupos alquilo contenidos en las definiciones anteriormente citadas que presentan más de dos átomos de carbono, a menos que se indicara otra cosa, pueden ser de cadena lineal o ramificada, y en la que los grupos alquilo en los restos dialquilados citados anteriormente, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o distintos,

35 y en la que los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo citados en las definiciones anteriores pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

10. Amidas de ácidos carboxílicos sustituidos de fórmula general I según la reivindicación 9, en la que

A,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y B se definen como se describe en la reivindicación 9 y

40  $R^3$  es un grupo alquilo  $C_{1-4}$  de cadena lineal o ramificada en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, y que está eventualmente sustituido con un grupo hidroxilo, alquil  $C_{1-4}$ -oxi en el que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, un grupo alquil  $C_{1-3}$ -sulfanilo, alquil  $C_{1-3}$ -sulfonilo, carboxi o alquil  $C_{1-3}$ -oxicarbonilo,

45 en la que los grupos alquilo y alcoxi contenidos en las definiciones anteriormente citadas que presentan más de dos átomos de carbono, a menos que se indicara otra cosa, pueden ser de cadena lineal o ramificada, y en la que los

grupos alquilo en los restos dialquilados citados anteriormente, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o distintos,

y en la que los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo citados en las definiciones anteriores pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor,

5

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

11. Amidas de ácidos carboxílicos sustituidos de fórmula general I según la reivindicación 9, en la que

A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y B se definen como se describe en la reivindicación 9 y

10 un grupo furanilo, tiofenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridinilalquilo C<sub>1-2</sub> o imidazolilalquilo C<sub>1-2</sub>, que eventualmente en la parte heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o dos grupos alquilo C<sub>1-3</sub> en los que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, grupos alquilo C<sub>1-3</sub>-oxi en los que los átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor, grupos carboxi o alquil C<sub>1-3</sub>-oxicarbonilo, y

15 en la que, a menos que se indique otra cosa, por la expresión citada en las definiciones anteriores "grupo heteroarilo", ha de entenderse un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, en el que

el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y

el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o

20 un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> o un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y adicionalmente un átomo de nitrógeno, o

un grupo imino eventualmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-3</sub> y dos o tres átomos de nitrógeno,

y la unión se realiza mediante un átomo de nitrógeno o mediante un átomo de carbono,

25 en la que los grupos alquilo contenidos en las definiciones anteriormente citadas que presentan más de dos átomos de carbono, a menos que se indicara otra cosa, pueden ser de cadena lineal o ramificada, y en la que los grupos alquilo en los restos dialquilados citados anteriormente, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o distintos,

y en la que los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo citados en las definiciones anteriores pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

30 12. Amidas de ácidos carboxílicos sustituidos de fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 7 u 8, en las que el grupo X<sup>1</sup> representa un grupo metileno.

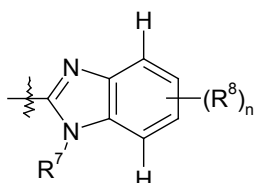
13. Amidas de ácidos carboxílicos sustituidos de fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 8, en las que el grupo X<sup>1</sup> representa un grupo carbonilo.

35 14. Amidas de ácidos carboxílicos sustituidos de fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 8, 12 ó 13, en las que el grupo X<sup>3</sup> representa un grupo metileno.

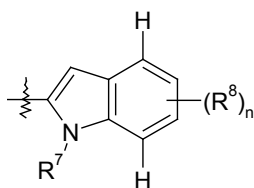
15. Amidas de ácidos carboxílicos sustituidos de fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 8, 12 ó 13, en las que el grupo X<sup>3</sup> representa un grupo carbonilo.

16. Amidas de ácidos carboxílicos sustituidos de fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 8, ó 12 a 15, en las que el grupo X<sup>4</sup> representa un átomo de oxígeno.

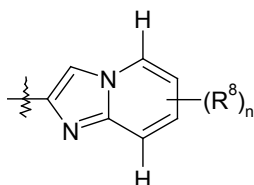
40 17. Amidas de ácidos carboxílicos sustituidos de fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 16, en las que el resto B significa el grupo



18. Amidas de ácidos carboxílicos de fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 16, en las que el resto B significa el grupo



19. Amidas de ácidos carboxílicos sustituidos de fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 16, en las que el resto B significa el grupo

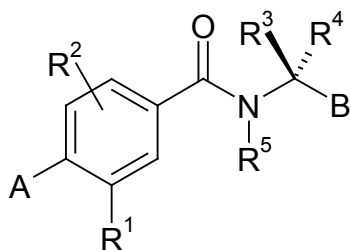


5 20. Amidas de ácidos carboxílicos de fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 19, en las que el resto B representa un átomo de cloro.

21. Amidas de ácidos carboxílicos de fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 19, en las que el resto R<sup>8</sup> representa un átomo de bromo.

10 22. Amidas de ácidos carboxílicos sustituidos de fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 19, en las que el resto R<sup>8</sup> representa un grupo etinilo

23. Amidas de ácidos carboxílicos sustituidos de fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 22, en la que la fórmula general la corresponde a



(Ia).

24. Los siguientes compuestos de fórmula general I según la reivindicación 1:

- 15 (1) 4-(Azepan-2-on-1-il)-N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-benzamida,  
 (2) 4-(Azepan-2-on-1-il)-N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-hidroxietil]-3-metil-benzamida,  
 (3) N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-metilsulfanilpropil]-3-metil-4-(pirrolidin-2-on-1-il)-benzamida,  
 (4) N-[(1R)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(morfolin-3-on-4-il)-3-trifluorometil-benzamida,  
 (5) N-[(1R)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,  
 20 (6) N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-metilsulfanil-propil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,  
 (7) N-[(1R)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-hidroxietil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,  
 (8) 4-(Azepan-2-on-1-il)-3-cloro-N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxi-etil]-benzamida,  
 (9) 4-(Azepan-2-on-1-il)-N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxi-etil]-3-trifluorometil-benzamida,  
 25 (10) N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-([1,3]oxazepan-2-on-3-il)-benzamida,  
 (11) N-[(1S)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-3-metilsulfanil-propil]-4-(morfolin-3-on-4-il)-3-nitro-benzamida,  
 (12) N-[(1R)-1-(5-Cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxi-etil]-3-metil-4-([1,3]oxazepan-2-on-3-il)-benzamida,  
 (13) 3-Cloro-N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-([1,4]oxazepan-5-on-4-il)-benzamida,  
 (14) 3-Cloro-N-[(1R)-1-(5-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(piperidin-2-on-1-il)-benzamida,

- (15) *N*-[(1*R*)-1-(5-Bromo-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-hidroxietil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,  
 (16) *N*-[(1*R*,2*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxipropil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,  
 (17) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-3-metil-4-(tiomorfolin-3-on-4-il)-benzamida,  
 (18) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxi-etil]-3-metil-4-(piperidin-2-on-1-il)-benzamida,  
 5 (19) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxi-etil]-3-metil-4-([1,3]oxazinan-2-on-3-il)-benzamida,  
 (20) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(piperidin-2-on-1-il)-3-trifluorometil-benzamida,  
 (21) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-il)-3-metil-benzamida,  
 (22) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)butil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,  
 (23) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-([1,3]oxazepan-2-on-3-il)-3-trifluorometil-benzamida,  
 10 (24) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(1,1-dioxo[1,2,6]tiadiazinan-2-il)-3-metil-benzamida,  
 (25) *N*-[(1*R*)-1-(5-Bromo-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,  
 (26) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)propil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,  
 (27) *N*-[(1*S*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-3-metoxipropil]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,  
 (28) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metilsulfaniletal]-3-metil-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,  
 15 (29) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-3-metil-4-(tiomorfolin-3-on-4-il)-benzamida,  
 (30) 3-Cloro-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(morfolin-3-on-4-il)-benzamida,  
 (31) 3-Cloro-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(1,1-dioxo[1,2]tiazinan-2-il)-benzamida,  
 (32) *N*-[(1*R*)-1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(1,1-dioxo[1,2]tiazepan-2-il)-3-metil-benzamida,  
 (33) 3-Bromo-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)etil]-4-(piperidin-2-on-1-il)-benzamida,  
 20 (34) 3-Bromo-*N*-[(1*R*)-1-(5-cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-2-metoxietil]-4-(piperidin-2-on-1-il)-benzamida,

(35) *N*-[1-(5-Cloro-1*H*-bencimidazol-2-il)-1-(furan-2-il)metil]-3-metil-4-(piperidin-2-on-1-il)-benzamida,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereómeros, sus mezclas y sus sales son especialmente preferidos.

25. Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 24.

25 26. Medicamento que contiene un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 24 o una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 25, además de eventualmente uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes.

30 27. Uso de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 24 o de una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 25 para la preparación de un medicamento con un efecto inhibitor sobre el factor Xa y/o un efecto inhibitor sobre serinproteasas relacionadas.

28. Procedimiento para la preparación de un medicamento según la reivindicación 26, caracterizado porque se procesa de modo no químico un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 24 o una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 25 en uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes.