

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 026**

51 Int. Cl.:
C07D 235/18 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01915133 .1**
96 Fecha de presentación: **12.01.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1246808**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.10.2002**

54 Título: **1,2-DIARILBENCIMIDAZOLES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES ASOCIADAS CON UNA ACTIVACIÓN DE LOS MICROGLIOCITOS.**

30 Prioridad:
14.01.2000 DE 10002898

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.01.2012

73 Titular/es:
**Bayer Pharma Aktiengesellschaft
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:
**KUHNKE, Joachim;
HALFBRODT, Wolfgang y
MOENNING, Ursula**

74 Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 372 026 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

1,2-diarilbencimidazoles para el tratamiento de enfermedades asociadas con una activación de los microglíocitos

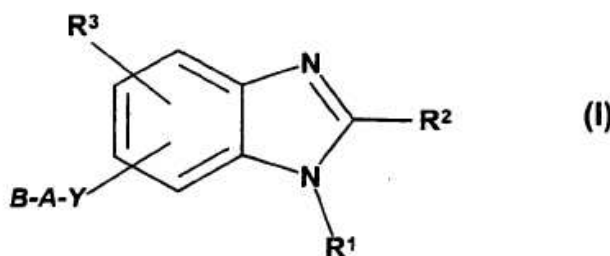
La invención se refiere a nuevos derivados de bencimidazol y al uso de los derivados de bencimidazol para la preparación de medicamentos para el tratamiento y la prevención de enfermedades que están asociadas con la activación de los microglíocitos.

Casi todas las enfermedades degenerativas del sistema nervioso central están relacionadas con una inflamación crónica. Un paso central del evento inflamatorio es la activación de las células fagocitarias mononucleares, los microglíocitos. Esto se produce, por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer por las placas seniles, en la enfermedad de Creutzfeld-Jacob por una proteína priónica y en el accidente cerebrovascular isquémico por las células muertas. Los microglíocitos pueden permanecer en el estado activado durante un período de tiempo prolongado, durante el cual producen y segregan diversos factores inflamatorios, por ejemplo, intermediarios reactivos de oxígeno/nitrógeno, proteasas, citoquinas, factores del complemento y neurotoxinas. Estos producen a su vez disfunción y degeneración neuronal.

El documento EP 0 528 164 describe el uso de derivados de xantina para la preparación de un medicamento para el tratamiento de daños cerebrales secundarios y trastornos funcionales después de un trauma craneoencefálico. El documento WO 95/07263 se refiere a los derivados de 1,2-di(hetero)arilbencimidazol así como a su preparación y uso como prostaciclina (PGI₂)-miméticos.

Para una posible terapia de la neuroinflamación se han descrito hasta ahora inhibidores de la inflamación no esteroideos (inhibidores COX II) (McGeer, P. L., Roger, Neurology 42, 447-449 (1992), Rogers, J., Kirby, L. C., Hempleman, S. R., Berry, D. L. McGeer, P.L., Kaszniak, A. W., Zalinski, J., Cofield, M., Mansukhani, L., Wilson, P., Kogan, F. Neurology 43, 1609-1611 (1993), Andersen, K., Launer, L.J., Ott, A., Hoes, A. W., Breteler, M.M.B., Hofman, A. Neurology 45, 1441-1445 (1995), Breitner, J.C.S., Gau, B.A. Welsh, K.A. Plassman, B.L., McDonald, W.M., Helms, M.J., Anthony, J.C. Neurology 44, 227-232 (1994). The Canadian Study of Health and Aging, Neurology 44, 2073-2079 (1994)), Cytokin-Modulatoren (McGeer, P.L., McGeer, E.G. Brain Res. Rev 21:195-218 (1995), McGeer, E.G., McGeer, P.L., CNS Drugs 7, 214-228 (1997), Barone, F.C. and Feuerstein, G.Z, J. Cerebral Blood Flow and Metabolism 19, 819-834 (1999) e inhibidores de las cascadas del complemento (Chen., S., Frederickson, R.C.A., and Brunden, K.R., Neurobiol. Aging (1996), McGeer, E.G., McGeer, P.L, Drugs 55:739-746 (1998)). Estas sustancias inhiben la síntesis o la acción de factores inflamatorios individuales. Sería deseable, sin embargo, contar con sustancias que inhiban el evento inflamatorio en un paso más temprano y, de este modo, eviten la formación o la acción de muchos factores inflamatorios.

El problema se solucionó al proporcionar derivados de bencimidazol de la fórmula general I, sus formas tautoméricas o isoméricas o sales,



en la que significan

R¹ un grupo arilo C₆₋₁₂ mono- o bicclico o un grupo heteroarilo mono- o bicclico de 5 a 10 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por N, S u O, en donde el grupo arilo o heteroarilo mencionado puede estar sustituido de modo independiente entre sí con hasta tres de los siguientes sustituyentes: F, Cl, Br, I, C(NH)NH₂, C(NH)NHR⁴, C(NH)NR⁴R⁴, C(NR⁴)NH₂, C(NR⁴)NHR⁴, C(NR⁴)NR⁴R⁴, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴, XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R⁴, XC(NO(COR⁴))R⁴, XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONR⁴R⁴, XCONHR⁴, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴, NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴R⁴, XNHSO₂R⁴, XN(SO₂R⁴) SO₂R⁴, XNR⁴SO₂R⁴, XNHCOR⁴, XNHCOOR⁴, XNHCONHR⁴, tetrahidro-2,5-dioxopirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-2,5-dioxopirrol-1-ilo, 2,7-dihidro-2,7-dioxoisindol-1-ilo, R⁴, en donde dos sustituyentes en R¹, cuando están en posición orto entre sí, pueden estar unidos de modo tal entre sí que forman juntos metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo,

R² un grupo arilo C₆₋₁₀ mono- o bicclico o un grupo heteroarilo mono- o bicclico de 5 a 10 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por N, S u O, en donde el grupo arilo o heteroarilo mencionado puede estar sustituido de modo independiente entre sí con hasta tres de los siguientes sustituyentes: F, Cl, Br, I, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴, XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R⁴, XC(NO(COR⁴))R⁴, XCOOH,

XCOOR⁴, XCONH₂, XCONHR⁴, XCONR⁴R^{4'}, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R^{4'}, NO₂, XNHR⁴, XNR⁴R^{4'}, XNHSO₂R⁴, XN(SO₂R⁴)SO₂R⁴, XNRSO₂R⁴, tetrahidro-2,5-dioxopirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-2,5-dioxopirrol-1-ilo, 2,7-dihidro-2,7-dioxoisindol-1-ilo, R⁴, en donde dos sustituyentes en R², cuando están en posición orto entre sí, estar unidos entre sí de modo tal que forman juntos metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo,

R³ uno o dos sustituyentes que pueden ser, de modo independiente entre sí: hidrógeno, F, Cl, Br, I, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOR⁴, XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R^{4'}, XC(NO(COR⁴))R^{4'}, XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONHR⁴, XCONR⁴R^{4'}, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R^{4'}, NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴R^{4'}, XNHSO₂R⁴, XNR⁴SO₂R⁴, XN(SO₂R⁴)(SO₂R⁴), XNHCO⁴, XNHCOOR⁴, XNHCONHR⁴, tetrahidro-2,5-dioxopirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-2,5-dioxopirrol-1-ilo, 2,7-dihidro-2,7-dioxoisindol-1-ilo, o R⁴, en donde dos sustituyentes R³, cuando están en posición orto entre sí, estar unidos entre sí de modo tal que forman juntos metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo,

R⁴ y R^{4'}, de modo independiente entre sí, perfluoroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (alquil C₁₋₃-cicloalquilo C₃₋₇), alquil C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, alquil C₁₋₃-heteroarilo de 5-10 miembros con 1-4 átomos de N, S u O, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-10 miembros con 1-4 átomos de N, S u O, en donde los grupos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes del grupo compuesto por F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, NO₂, OCH₃, OC₂H₅, CF₃, C₂F₅ o también pueden llevar un grupo metandiilbisoxi condensado, y además en un anillo cicloalquilo de 5 miembros un miembro del anillo puede ser un N o un O y en un anillo cicloalquilo de 6 ó 7 miembros, uno o dos miembros del anillo pueden ser N y/u O, en donde los nitrógenos del anillo eventualmente pueden estar sustituidos con alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₁₋₃,

R⁵ y R^{5'}, de modo independiente entre sí, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por O, S, SO, SO₂, NH, N alquilo C₁₋₃ o N alcanóilo C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₀₋₃, en donde en un anillo cicloalquilo de 5 miembros un miembro del anillo puede ser un N o un O y en un anillo cicloalquilo de 6 ó 7 miembros, uno o dos miembros del anillo pueden ser N y/u O, en donde los nitrógenos del anillo pueden estar eventualmente sustituidos con alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₁₋₃, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-10 miembros con 1-4 heteroátomos de N, S y O, en donde las cadenas de alquilo, alqueno y alquino mencionadas pueden estar sustituidas con uno de los cicloalquilos, arilos o heteroarilos antes mencionados, en donde todos los restos alquilo y cicloalquilo antes mencionados con hasta dos sustituyentes de CF₃, C₂F₅, OH, O alquilo C₁₋₃, NH₂, NH alquilo C₁₋₃, NH alcanóilo C₁₋₃, N (alquilo C₁₋₃)₂, N(alquil C₁₋₃)(alcanóilo C₁₋₃), COOH, CONH₂, COO alquilo C₁₋₃ y todos los grupos arilo y heteroarilo antes mencionados pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes del grupo compuesto por F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, NO₂, OCH₃, OC₂H₅, CF₃, C₂F₅ o también pueden llevar un grupo metandiilbisoxi condensado, o R⁵ y R^{5'} junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 5-7 miembros, que puede contener otro átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre y puede estar sustituido con alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₀₋₂, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, aminocarbonilo o fenilo,

A alcandiilo C₁₋₁₀, alquendiilo C₂₋₁₀, alquindiilo C₂₋₁₀, (alcandiil C₀₋₅-cicloalcandiil C₃₋₇-alcandiilo C₀₋₅), en donde en un anillo cicloalquilo de 5 miembros un miembro del anillo puede ser un N o un O y en un anillo cicloalquilo de 6 ó 7 miembros, uno o dos miembros del anillo pueden ser N y/u O, en donde los nitrógenos del anillo pueden estar eventualmente sustituidos con alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₁₋₃ en donde en las cadenas alifáticas antes mencionadas, un átomo de carbono o dos átomos de carbono pueden estar reemplazados por O, NH, N alquilo C₁₋₃, N alcanóilo C₁₋₃ y en donde los grupos alquilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con hasta dos sustituyentes de =O, OH, O alquilo C₁₋₃, NH₂, NH alquilo C₁₋₃, NH alcanóilo C₁₋₃, N (alquilo C₁₋₃)₂, N(alquil C₁₋₃)(alcanóilo C₁₋₃),

B COOH, COOR⁵, CONH₂, CONHNH₂, CONHR⁵, CONR⁵R^{5'}, CONHOH, CONHOR⁵, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵, SO₂NR⁵R^{5'}, PO₃H, PO(OH)(OR⁵), PO(OR⁵)(OR^{5'}), PO(OH)(NHR⁵), PO(NHR⁵)(NHR^{5'}), tetrazolilo, en cada caso unido a un átomo de carbono del grupo A, o todo el grupo Y-A-B es N(SO₂R⁴)(SO₂R⁴) o NHSO₂R⁴,

X un enlace, CH₂, (CH₂)₂, CH(CH₃), (CH₂)₃, CH(CH₂CH₃), CH(CH₃)CH₂, CH₂CH(CH₃),

Y O, NH, NR⁴, NCOR⁴, NSO₂R⁴,

con la condición de que,

A) si Y significa NH, NR⁴, NCOR⁴ o NSO₂R⁴,

a) y el sustituyente R² contiene un heterociclo saturado con contenido de nitrógeno, este heterociclo no esté sustituido en el nitrógeno de la imina con H, metilo, etilo, propilo o isopropilo, o

b) en grupos eventualmente existentes XNHR⁴ o XNR⁴R^{4'} del sustituyente R², R⁴ y/o R^{4'} no signifiquen alquilo C₁₋₄, y que

B) no signifiquen simultáneamente B COOH, SO₃H, PO₃H₂ o tetrazolilo y R¹ y R² de modo independiente entre sí, heteroarilo C₅₋₆ o fenilo, cuando no estén sustituidos, de modo independiente entre sí, estén monosustituidos con alquilo C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₄, O alquilo C₁₋₆, O perfluoroalquilo C₁₋₄, COOH, COO alquilo C₁₋₆, CO alquilo C₁₋₆, CONH₂, CONHR⁴, NO₂, NH₂, NHCOR⁴, NHSO₂R⁴ o con 1 ó 2 átomos de halógeno del grupo F, Cl, Br, I, y

estando excluidos los siguientes compuestos:

éster metílico del ácido [(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]acético,

éster metílico del ácido 5-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]pentanoico,

éster etílico del ácido 4-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]butanoico,

5 éster metílico del ácido 5-[[1-(4-nitrofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]pentanoico,

éster metílico del ácido 6-[[1-(4-nitrofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico.

éster metílico del ácido 5-[[1-(4-aminofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]pentanoico,

éster metílico del ácido 5-[[1-4-[(4-clorofenil)sulfonil]amino]fenil]-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]pentanoico,

éster metílico del ácido 5-[[1-4-[(acetil)amino]fenil]-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]pentanoico,

10 éster metílico del ácido 5-[[1-(3-nitrofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]pentanoico,

éster metílico del ácido 6-[[1-(3-nitrofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico,

éster metílico del ácido 5-[[1-(3-aminofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]pentanoico,

éster metílico del ácido 5-[[1-3-[(4-clorofenil)sulfonil]amino]fenil]-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]pentanoico,

éster metílico del ácido 5-[[1-3-[(acetil)amino]fenil]-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]pentanoico.

15 Las sales fisiológicamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y orgánicos, como por ejemplo, ácido oxálico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido fosfórico, HCl, HBr, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico. Para la formación de sales de grupos ácidos también son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas, conocidas para la formación de sales fisiológicamente aceptables, como por ejemplo, hidróxidos alcalinos, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio,

20 hidróxidos alcalinotérreos, como hidróxido de calcio, amoníaco, aminas como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, Tris-(hidroximetil)-metilamina. Bajo un "grupo arilo" se entiende especialmente un grupo fenilo eventualmente substituido o bifenilo, naftilo, indano o fluorenilo. Un grupo heteroarilo está formado por 5-10 átomos del esqueleto y puede contener 1-4 heteroátomos. Los heteroátomos son oxígeno (O), nitrógeno (N) y azufre (S). Ejemplos de un grupo heteroarilo monocíclico son pirrolilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, furazanilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo. Ejemplos de un grupo heteroarilo bicíclico son tienoimidazolilo, indolilo, isoindolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinaxolinilo, cinolinilo, naftiridinilo y pteridinilo. Cuando los grupos arilo o los grupos heteroarilo forman parte de R¹, se realiza una unión con el N del bencimidazol a través de un átomo de carbono.

30 Los grupos alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Ejemplos son metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec. butilo, ter. butilo, n-pentilo, sec. pentilo, ter. pentilo, neopentilo, n-hexilo, sec. hexilo, heptilo, octilo, nonilo, hexilo.

Los alquilos perfluorados son preferentemente CF₃ y C₂F₅ y los alcanos preferentemente formilo, acetilo, propionilo.

35 Los grupos alqueno pueden ser de cadena lineal o ramificada. Por ejemplo, se pueden mencionar los siguientes restos: vinilo, 2-propenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 1-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-metil-2-propenilo.

Los grupos alquino pueden ser de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de estos son: etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo.

Por grupos cicloalquilo se entiende ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

40 Como heterociclo saturado o como cicloalquilo con 1 o más heteroátomos se pueden mencionar, por ejemplo: piperidina, pirrolidina, tetrahidrofurano, morfolina, piperazina, hexahidroazepina así como 2,6-dimetilmorfolina, N-fenilpiperazina, metoximetilpirrolidina, pudiendo realizarse la unión con un carbono adyacente al anillo a través de nitrógenos del anillo eventualmente presentes.

45 Como alcanos, alquenos y alquinos para A se pueden mencionar, por ejemplo: alqueno de cadena lineal o ramificada con 1-8 átomos de C como: metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, etc., 1-metiletileno, 1-etiletileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, 1-metilbutileno, 2-metilbutileno, 1-etilbutileno, 2-etilbutileno, 1-metilpentileno, 2-metilpentileno, 3-metilpentileno, etc. Alqueno y alquino de cadena lineal o ramificada con 2-8 átomos de C son grupos alqueno y grupos alquino con enlaces dobles y triples en todas las posiciones posibles así como con todas las substituciones metilo o etilo posibles. En estos restos pueden estar reemplazados uno o dos

átomos de C por O, NH, Nalquilo C₁₋₃ o Nalcanoílo C₁₋₃, en donde el grupo reemplazado está separado de Y por al menos 2 átomos de C.

5 Cuando dos restos están en posición orto, pueden formar con el aromático adyacente un anillo común. Los compuestos en los cuales los átomos de N, O o S, están unidos a enlaces múltiples olefinicos o acetilénicos, o en los cuales varios átomos de N, O, S o de halógenos están unidos al mismo átomo de carbono alifático, o en los cuales los átomos de N, O o S están unidos directamente entre sí, están excluidos, en tanto estas uniones no estén definidas en forma explícita, por ejemplo, en los grupos funcionales mencionados en la reivindicación o en compuestos heteroaromáticos.

10 Se prefieren los bencimidazoles en los que R¹ significa un grupo arilo C₆₋₁₂ mono- o bicíclico o un grupo heteroarilo mono- o bicíclico de 5-10 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por N, S u O, en donde el grupo arilo o heteroarilo mencionado puede estar sustituido de modo independiente entre sí con hasta tres de los siguientes sustituyentes: F, Cl, Br, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴, XCOR⁴, XCN, XCOOH, XCCOR⁴, XCONH₂, XCONR⁴R⁴, XCONHR⁴, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴, NO₂, XNHR⁴, XNR⁴R⁴, R⁴, en donde dos sustituyentes en R¹, cuando están en posición orto entre sí, estar unidos entre sí de modo tal que forman juntos metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diílo, butan-1,4-diílo.

15 También se prefieren bencimidazoles en los que R² significa un grupo arilo C₆₋₁₀ mono- o bicíclico o un grupo heteroarilo mono- o bicíclico de 5-10 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por N, S u O, en donde el grupo arilo o heteroarilo mencionado puede estar sustituido de modo independiente entre sí con hasta tres de los siguientes sustituyentes: F, Cl, Br, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴, XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R⁴, XC(NO(COR⁴))R⁴, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONHR⁴, XCONR⁴R⁴, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴, NO₂, XNHR⁴, XNR⁴R⁴, XNHSO₂R⁴, XN(SO₂R⁴)SO₂R⁴, XNR⁴SO₂R⁴, R⁴, en donde dos sustituyentes en R², cuando están en posición orto entre sí, estar unidos entre sí de modo tal que forman juntos metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diílo, butan-1,4-diílo.

20 También se prefieren bencimidazoles de la fórmula general I, en los que R³ significa uno o dos sustituyentes que pueden ser, de modo independiente entre sí: hidrógeno, F, Cl, Br, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴, XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R⁴, XC(NO(COR⁴))R⁴, XCN, XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴, NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴R⁴, XNHSO₂R⁴, XN(SO₂R⁴)SO₂R⁴, o R⁴, en donde dos sustituyentes R³, cuando están en posición orto entre sí, estar unidos entre sí de modo tal que forman juntos metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diílo, butan-1,4-diílo.

25 También se prefieren bencimidazoles de la fórmula general I, en los que R⁴ y R⁴ significan, de modo independiente entre sí, CF₃, C₂F₅, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, (alquil C₁₋₃-cicloalquilo C₃₋₆), fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros con 1-2 átomos de N, S u O, en donde los grupos fenilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes del grupo compuesto por F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, OCH₃, OC₂H₅, CF₃, C₂F₅ y además en un anillo cicloalquilo de 5 miembros un miembro del anillo puede ser un N o un O y en un anillo cicloalquilo de 6 miembros, uno o dos miembros del anillo pueden ser N y/u O, en donde los nitrógenos del anillo pueden estar eventualmente sustituidos con alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₁₋₃.

30 Asimismo se prefieren bencimidazoles de la fórmula general I, en los que R⁵ y R⁵ significan, de modo independiente entre sí, alquilo C₁₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por O, NH, N alquilo C₁₋₃, N alcanóilo C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₀₋₃, en donde en un anillo cicloalquilo de 5 miembros un miembro del anillo puede ser un N o un O y en un anillo cicloalquilo de 6 ó 7 miembros, uno o dos miembros del anillo pueden ser N y/u O, en donde los nitrógenos del anillo eventualmente pueden estar sustituidos con C₁₋₃ alquilo o alcanóilo C₁₋₃, en donde la parte de alquilo C₁₋₆ mencionado puede estar sustituida con uno de los cicloalquilos antes mencionados o también con un compuesto heteroaromático de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados de N, S u O, en donde todas las partes de alquilo y cicloalquilo antes mencionados con hasta dos sustituyentes de CF₃, OH, O alquilo C₁₋₃, y los grupos heteroarilo antes mencionados con uno o dos sustituyentes de F, Cl, CF₃, CH₃, C₂H₅, OCH₃, OC₂H₅ o R⁵ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 5-7 miembros, que puede contener otro átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre y puede estar sustituido con alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₀₋₂, C₁₋₄-alcoxi-carbonilo, aminocarbonilo o fenilo.

35 También se prefieren bencimidazoles de la fórmula general I, en los que A significa alcandiílo C₁₋₁₀, alquendiílo C₂₋₁₀, alquindiílo C₂₋₁₀, (alcandiil C₀₋₅-cicloalcandiil C₃₋₇-alcandiílo C₀₋₅), en donde en un anillo cicloalquilo de 5 miembros un miembro del anillo puede ser un N o un O y en un anillo cicloalquilo de 6 ó 7 miembros, uno o dos miembros del anillo pueden ser N y/u O, en donde los nitrógenos del anillo pueden estar eventualmente sustituidos con alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₁₋₃, en donde en las cadenas alifáticas antes mencionadas, un átomo de carbono o dos átomos de carbono pueden estar reemplazados por O, NH, N alquilo C₁₋₃, N alcanóilo C₁₋₃.

40 Asimismo se prefieren bencimidazoles de la fórmula general I, en los que B significa COOH, COOR⁵, CONH₂, CONHR⁵, CONR⁵R⁵, CONHOH, CONHOR⁵ o tetrazolilo, en cada caso unido a un átomo de carbono del grupo A.

45 En especial, B se prefiere con el significado de COO R⁵, CONH₂, CONH R⁵, CONR⁵ R⁵.

También se prefieren bencimidazoles de la fórmula general I, en los que X significa un enlace o metileno.

También se prefieren bencimidazoles de la fórmula general I, en los que Y significa O. En especial, R¹ y R² son, de modo independiente entre sí, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, con 1-2 heteroátomos como átomos de N, O o S que pueden estar sustituidos con F, Cl, Br, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, metilendioxi, alquiltio C₁₋₄, NO₂, CF₃, NH₂, NH (alquilo C_{1,3}), N (alquilo C_{1,3})₂. Se prefiere en especial para R³ el significado de H, F, Cl, OH, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, NO₂, NH₂, NH-alcanoílo C₁₋₄, NH-SO₂-bencilo o NH-SO₂-fenilo, en donde el radical fenilo puede estar sustituido con F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃ o acetilamino.

Se prefieren en especial los siguientes bencimidazoles:

- éster isopropílico de ácido [(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxilacético
- éster metílico del ácido 3-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]propanoico
- 10 éster metílico del ácido 2-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]propanoico
- éster isopropílico del ácido 4-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxilbutanoico
- éster isopropílico del ácido 5-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxilpentanoico
- éster metílico del ácido 6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanoico
- éster isopropílico del ácido 6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanoico
- 15 6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida
- N-metoxi-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida
- N-(fenilmetoxi)-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida
- N-hidroxi-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida
- éster metílico del ácido 7-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]heptanoico
- 20 éster isopropílico del ácido 6-[[1-(3-nitrofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[2-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster isopropílico del ácido 6-[[2-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[1-(3-cianofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster isopropílico del ácido 6-[[1-(3-cianofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- 25 ácido 6-[[1-(3-cianofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[1-(4-cianofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster isopropílico del ácido 6-[[1-(4-cianofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[1-(3-clorofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster isopropílico del ácido 6-[[1-(3-clorofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- 30 éster metílico del ácido 6-[[1-(4-clorofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster isopropílico del ácido 6-[[1-(4-clorofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[1-(3-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster isopropílico del ácido 6-[[1-(3-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- 35 éster isopropílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[1-(3,5-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster isopropílico del ácido 6-[[1-(3,5-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[1-(3-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

- éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[1-[3,4-(metilendioxi)fenil]-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[1-[3,4-(metilendioxi)fenil]-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- 5 éster metílico del ácido 6-[[2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster isopropílico del ácido 6-[[2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[1-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[1-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- 10 éster isopropílico del ácido 6-[[1-fenil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[2-(3-clorofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster isopropílico del ácido 6-[[2-(3-clorofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[2-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster isopropílico del ácido 6-[[2-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- 15 éster metílico del ácido 6-[[2-(4-metilfenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster isopropílico del ácido 6-[[2-(4-metilfenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[1-fenil-2-(4-piddinil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[1,2-difenil-5-nitro-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster isopropílico del ácido 6-[[1,2-difenil-5-nitro-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- 20 éster isopropílico del ácido 6-[[5-[[4-bromofenil]sulfonil]amino]-1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[5-[[4-clorofenil]sulfonil]amino]-1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster isopropílico del ácido 6-[[5-[[4-clorofenil]sulfonil]amino]-1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster isopropílico del ácido 6-[[1,2-difenil-5-[[3-metilfenil]sulfonil]amino]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster isopropílico del ácido 6-[[1,2-difenil-5-[[4-metilfenil]sulfonil]amino]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- 25 éster isopropílico del ácido 6-[[1,2-difenil-5-[[4-metoxifenil]sulfonil]amino]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster isopropílico del ácido 6-[[1,2-difenil-5-[[4-trifluorometil]fenil]sulfonil]amino]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster isopropílico del ácido 6-[[5-[[4-(acetilamino)fenil]sulfonil]amino]-1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster isopropílico del ácido 6-[[5-[[bis(3-clorofenil)sulfonil]amino]-1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster isopropílico del ácido 6-[[1,2-difenil-5-[[propilsulfonil]amino]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- 30 éster isopropílico del ácido 6-[[5-[[benzilsulfonil]amino]-1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 2-[2-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]etoxi]acético
- éster metílico del ácido 3-[2-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]etoxi]propanoico
- éster metílico del ácido 6-[[1-(3-nitrofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[4-acetil-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- 35 éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-5-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[2-fenil-1-[4-(tiometil)fenil]-1H-bencimidazol-5-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[2-fenil-1-[4-(tiometil)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

- éster metílico del ácido 6-[[2-fenil-1-(3-tienil)-1H-bencimidazol-5-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[2-fenil-1-(3-tienil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 4-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]butanoico
- N-(fenilmetoxi)-6-[[2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
- 5 N,N-dimetil-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida
- N-isospropil-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida
- 6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)-oxi]-1-pirrolidin-1-ilhexan-1-ona
- éster metílico del ácido 5-[[5-[[[(4-clorofenil)sulfonil]amino]-1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]pentanoico
- éster metílico del ácido 6-[[5-[[[(4-clorofenil)sulfonil]amino]-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]-hexanoico
- 10 éster metílico del ácido 6-[[5-[[[(4-clorofenil)sulfonil]amino]-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]-hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[4-(acetiloxi)-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[4-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[4-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[7-metil-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- 15 éster metílico del ácido 6-[[2-fenil-1-(3-piridil)-1H-bencimidazol-5-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[2-fenil-1-(3-piridil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[2-fenil-1-(4-piridil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[2-(4-fluoro-fenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[2-(4-metoxifenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- 20 éster metílico del ácido 6-[[2-(4-bromofenil)-1-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[2-[4-(trifluorometil)fenil]-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[1-fenil-2-(benzotien-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[1-fenil-2-(benzotien-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster isopropílico del ácido 6-[[5-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- 25 ácido 6-[[5-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster isopropílico del ácido 6-[[5-metoxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[5-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[5-metoxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[5-[[[(4-clorofenil)sulfonil]amino]-1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]-hexanoico
- 30 éster metílico del ácido 6-[[5-[[[(4-clorofenil)sulfonil]amino]-2-(4-fluorofenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[5-[[[(4-clorofenil)sulfonil]amino]-1-(4-metoxifenil)-2-(4-metoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 4-[[5-[[[(4-clorofenil)sulfonil]amino]-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]-butanoico
- 35 éster metílico del ácido 5-[[5-[[[(4-clorofenil)sulfonil]amino]-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]pentanoico
- éster metílico del ácido 5-[[5-[[[(4-clorofenil)sulfonil]amino]-1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]pentanoico
- éster metílico del ácido 6-[[5-[[[(4-trifluorometil)fenil)sulfonil]amino]-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

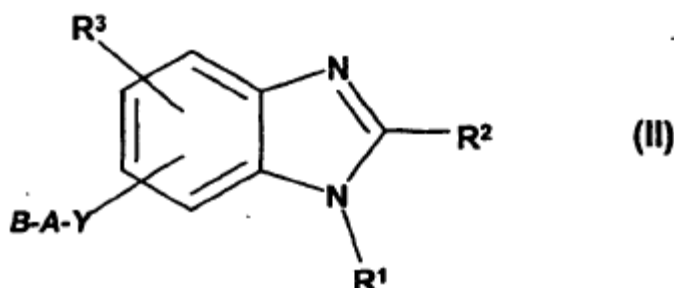
- éster metílico del ácido 6-[[5-[(4-clorofenil)sulfonil]metilamino]-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[1-(indan-5-il)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- ácido 6-[[1-(indan-5-il)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- 5 éster metílico del ácido 6-[[1-(3-fluorofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[2-(4-nitrofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[1-fenil-2-(3-piridinil)-1H-bencimidazol-6-il]oxil]hexanoico
- N-(ciclopropilmetoxi)-6-[[1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
- N-isobutoxi-6-[[1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
- 10 N-(ciclopropilmetoxi)-6-[[2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
- N-isobutoxi-6-[[2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
- N-(2-metoxietil)-6-[[1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
- N-(3-metoxipropil)-6-[[1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
- N-isobutil-6-[[1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
- 15 6-[[1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]-1-morfolin-1-ilhexan-1-ona
- N,N-di-(2-metoxietil)-6-[[1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
- N-isopentil-6-[[1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
- N-(piridin-2-il)-6-[[1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
- N-(piridin-3-il)-6-[[1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
- 20 N-isopropil-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
- N,N-dimetil-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
- N,N-dietil-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
- N-isobutil-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
- N-ciclopropil-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
- 25 N-ciclobutil-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
- N-ter-butil-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
- (R)-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]1-(2-metoximetil)pirrolidin-1-ilhexan-1-ona
- N-(3-imidazol-1-il-propil)-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
- N-(2-piridin-2-iletal)-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
- 30 N-(3-metoxipropil)-6-[[1-(indan-5-il)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]heptanamida
- éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-(3-piridil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-(4-piridil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-(2-tienil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-(3-tienil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- 35 éster metílico del ácido 6-[[2-(3-indolil)-1-(4-metilfenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-(2-furil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-(3-furil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-(5-metil-2-tienil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-(3-metil-2-tienil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico.

Los derivados de bencimidazol según la invención inhiben la activación de los microglíocitos y, por ello, se pueden usar para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades que están asociadas con los microglíocitos. Por microglíocitos se entiende aquí los macrófagos del cerebro. Esta acción es sorprendente porque hasta ahora, los derivados de bencimidazol sólo se habían descrito para el tratamiento de trombosis y arterioesclerosis (documentos EP0531883, WO 9507263. EP0104727, WO 97/12613), cistitis (documento WO 97/33873) y enfermedades asociadas con un péptido β -amiloide (documento US 5.552.426) y una mayor activación de canales de Ca (documento EP520200), pero no se conoce un efecto sobre los microglíocitos.

La invención también se refiere al uso de un bencimidazol de la fórmula general II



en lo que significa

R^1 un grupo arilo C_{6-12} mono- o bicíclico o un grupo heteroarilo mono- o bicíclico de 5-10 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por N, S u O, en donde el grupo arilo o heteroarilo mencionado puede estar sustituido de modo independiente entre sí con hasta tres de los siguientes sustituyentes: F, Cl, Br, I, C(NH)NH₂, C(NH)NHR⁴, C(NH)NR⁴R⁴, C(NR⁴)NH₂, C(NR⁴)NHR⁴, C(NR⁴)NR⁴R⁴, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴, XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R⁴, XC(NO(COR⁴))R⁴, XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONR⁴R⁴, XCONHR⁴, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴, X50R⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴, NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XN⁴R⁴, XNHSO₂R⁴, XN(SO₂R⁴)(SO₂R⁴), XNR⁴SO₂R⁴, XNHCOR⁴, XNHCOOR⁴, XNHCONHR⁴, tetrahidro-2,5-dioxopirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-2,5-dioxopirrol-1-ilo, 2,7-dihidro-2,7-dioxoisindol-1-ilo, R⁴, en donde dos sustituyentes en R¹, cuando están en posición orto entre sí, estar unidos entre sí de modo tal que forman juntos metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo.

R^2 un grupo arilo C_{6-10} mono- o bicíclico o un grupo heteroarilo mono- o bicíclico de 5-10 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por N, S u O, en donde el grupo arilo o heteroarilo mencionado puede estar sustituido de modo independiente entre sí con hasta tres de los siguientes sustituyentes: F, Cl, Br, I, C(NH)NH₂, C(NH)NHR⁴, C(NH)NR⁴R⁴, C(NR⁴)NH₂, C(NR⁴)NHR⁴, C(NR⁴)NR⁴R⁴, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴, XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R⁴, XC(NO(COR⁴))R⁴, XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XOCNR⁴R⁴, XCONHR⁴, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴, NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴R⁴, XNHSO₂N₄, XN(SO₂R⁴SO₂R⁴), XNR⁴SO₂R⁴, XNHCOR⁴, XNHCOOR⁴, XNHCONHR⁴, tetrahidro-2,5-dioxopirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-2,5-dioxopirrol-1-ilo, 2,7-dihidro-2,7-dioxoisindol-1-ilo, R⁴, en donde dos sustituyentes en R², cuando están en posición orto entre sí, estar unidos entre sí de modo tal que forman juntos metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo,

R^3 representa uno o dos sustituyentes, que significan, de modo independiente: hidrógeno, F, Cl, Br, I, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴, XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R⁴, XC(NO(COR⁴))R⁴, XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONHR⁴, XCONR⁴R⁴, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴, NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴R⁴, XNHSO₂R⁴, XNR⁴SO₂R⁴, XN(SO₂R⁴)(SO₂R⁴), XNHCOR⁴, XNHCCOOR⁴, XNHCONHR⁴, tetrahidro-2,5-dioxopirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-2,5-dioxopirrol-1-ilo, 2,7-dihidro-2,7-dioxoisindol-1-ilo, R⁴, en donde dos sustituyentes R³, cuando están en posición orto entre sí, estar unidos entre sí de modo tal que forman juntos metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo,

R^4 y R^4 son, de modo independiente entre sí, perfluoroalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , (alquil C_{1-3} -cicloalquilo C_{3-7}), alquil C_{1-3} -arilo C_{6-10} , alquil C_{1-3} -heteroarilo de 5-10 miembros con 1-4 átomos de N, S u O arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros con 1-4 átomos de N, S u O, en donde los grupos arilo C_{6-10} y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes del grupo compuesto por F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, NO₂, OCH₃, OC₂H₅, CF₃, C₂F₅ o también pueden llevar un grupo metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi condensado, en donde en un anillo cicloalquilo de 5 miembros un miembro del anillo puede ser un N o un O y en un anillo cicloalquilo de 6 ó 7 miembros, uno o dos miembros del anillo pueden ser N y/u O, en donde los nitrógenos del anillo eventualmente pueden estar sustituidos con alquilo C_{1-3} o alcanóilo C_{1-3} ,

R⁵ y R⁵, de modo independiente entre sí, hidrógeno C1-8 alquilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por O, S, SO, SO₂, NH, N alquilo C₁₋₃ o N alcanóilo C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₀₋₃, en donde en un anillo cicloalquilo de 5 miembros un miembro del anillo puede ser un N o un O y en un anillo cicloalquilo de 6 ó 7 miembros, uno o dos miembros del anillo pueden ser N y/u O, en donde los nitrógenos del anillo pueden estar eventualmente sustituidos con alquilo C₁₋₃ o alcohol C₁₋₃, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-10 miembros con 1-4 heteroátomos de N, S y O, en donde las cadenas de alquilo, alqueno y alquino mencionadas pueden estar sustituidas con uno de los cicloalquilos, arilos o heteroarilos antes mencionados, en donde todos los restos de alquilo y cicloalquilo antes mencionados con hasta dos sustituyentes de CF₃, C₂F₅, OH, O alquilo C₁₋₃, NH₂, NAH alquilo C₁₋₃, NH alcanóilo C₁₋₃, N(alquilo C₁₋₃)₂, N(alquil C₁₋₃)(alcanóilo C₁₋₃), COOH, CONH₂, COO alquilo C₁₋₃ y todos los grupos arilo y heteroarilo antes mencionados pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes del grupo compuesto por F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, NO₂, OCH₃, OC₂H₅, CF₃, C₂F₅ o también pueden llevar un grupo metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi condensado, o R⁵ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 5-7 miembros, que puede contener otro átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre y puede estar sustituido con alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₀₋₂, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, aminocarbonilo o fenilo.

A alcandiilo C₁₋₁₀, alquendiilo C₂₋₁₀, alquindiilo C₂₋₁₀, (alcandiil C₀₋₅-cicloalcanodiil C₃₋₇-alcandiilo C₀₋₅), (alcandiilarilen C₀₋₅-alcandiilo C₀₋₅), (alcandiil C₀₋₅-heteroarilen-alcandiilo C₀₋₅), en donde los grupos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes de F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, NO₂, OCH₃, OC₂H₅, CF₃, C₂F₅, en donde en un anillo cicloalquilo de 5 miembros un miembro del anillo puede ser un N o un O y en un anillo cicloalquilo de 6 ó 7 miembros, uno o dos miembros del anillo pueden ser N y/u O, en donde los nitrógenos del anillo pueden estar eventualmente sustituidos con alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₁₋₃, en donde en las cadenas alifáticas mencionadas, un átomo de carbono o dos átomos de carbono pueden estar reemplazados por O, NH, NR⁴, NCOR⁴, NSO₂R⁴, y en donde los grupos alquilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con hasta dos sustituyentes de F, OH, OR⁴, OCOR⁴, =O, NH₂, NR⁴R⁴, NHCOR⁴, NHCOOR⁴, NHCONHR⁴, NHSO₂R⁴ SH, SR⁴,

B hidrógeno, OH, OCOR⁵, OCONHR⁵, OCOOR⁵, COR⁵, C(NOH)R⁵, C(NOR⁵)R⁵, C(NO(COR⁵))R⁵, COOH, COOR⁵, CONH₂, CONHNH₂, CONHR⁵, CONR⁵R⁵, CONHOH, CONHOR⁵, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵, SO₂NR⁵R⁵, PO₃H, PO(OH)(OR⁵), PO(OR⁵)(OR⁵), PO(OH)(NHR⁵), PO(NHR⁵)(NHR⁵), tetrazolilo, en cada caso unido a un átomo de carbono del grupo **A**, o todo el grupo **Y-A-B** es N(SO₂R⁴)(SO₂R⁴) o NHSO₂R⁴,

X un enlace, CH₂, (CH₂)₂, CH(CH₃), (CH₂)₃, CH(CH₂CH₃), CH(CH₃)CH₂, CH₂CH(CH₃).

Y un enlace, O, S, SO, SO₂, NH, NR⁴, NCOR⁴, NSO₂R⁴,

para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades que están asociadas con una activación de los microglucitos.

La fórmula general comprende, además de los nuevos compuestos de la fórmula general I, también compuestos conocidos (documentos EP 0 531 883, DE 4330959). Los compuestos según la invención de la fórmula general II inhiben la activación de los microglucitos. Esta acción también es nueva para los compuestos conocidos.

Se prefiere el uso de compuestos de la fórmula general II en la que **R¹** significa un grupo arilo mono- o bicíclico o un grupo heteroarilo mono- o bicíclico de 5-10 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por N, S u O, en donde el grupo arilo o heteroarilo mencionado puede estar sustituido de modo independiente entre sí con hasta tres de los siguientes sustituyentes: F, Cl, Br, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCOR⁴, XCONHR⁴, XOCOOR⁴, XCOR⁴, XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONR⁴R⁴, XCONHR⁴, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴; NO₂, XNHR⁴, XNR⁴R⁴, R⁴, en donde dos sustituyentes en **R¹**, cuando están en posición orto entre sí, estar unidos entre sí de modo tal que forman juntos metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo.

Asimismo se prefiere el uso de compuestos de la fórmula general II en la que **R²** significa un grupo arilo mono- o bicíclico o un grupo heteroarilo mono- o bicíclico de 5-10 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por N, S u O, en donde el grupo arilo o heteroarilo mencionado puede estar sustituido de modo independiente entre sí con hasta tres de los siguientes sustituyentes: F, Cl, Br, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XQCONHR⁴, XOCOOR⁴XCOR⁴, XC(NOH)A⁴, XC(NOR⁴)R⁴, XC(NO(COR⁴))R⁴, XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONR⁴R⁴, XCONHR⁴, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂R⁴R⁴, NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNCN₄R⁴, XNHSO₂R⁴, XN(SO₂R⁴)(SO₂R⁴), XNR⁴SO₂R⁴, XNHCOR⁴, XNHCOOR⁴, XNHCONHR⁴, R⁴, en donde dos sustituyentes en **R²**, cuando están en posición orto entre sí, están unidos entre sí de modo tal que forman juntos metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo.

También se prefiere el uso de compuestos de la fórmula general II en la que **R³** representa uno o dos sustituyentes, que son, de modo independiente: hidrógeno, F, Cl, Br, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCOR⁴, XCONHR⁴, XOCOOR⁴, XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R⁴, XC(NO(COR⁴))R⁴, XCN, XSR⁴, XSOR⁴, XSa₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴, NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴R⁴, XNHSO₂R⁴, XNR⁴SO₂R⁴, XN(SO₂R⁴)(SO₂R⁴), XNHCOR⁴, XNHCOOR⁴, XNHCONHR⁴ o R⁴, en donde dos sustituyentes **R³**, cuando están en posición orto entre sí, estar unidos entre sí de modo tal que forman juntos metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, buten-1,4-diilo,

Asimismo se prefiere el uso de compuestos de la fórmula general II en la que **R⁴** y **R⁴** significan, de modo independiente entre sí, CF₃, C₂F₅, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, (alquil C₁₋₃-cicloalquilo

C₃₋₆), alquilarilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-heteroarilo, arilo monocíclico o heteroarilo de 5-6 miembros con 1-2 átomos de N, S u O, en donde los grupos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes del grupo compuesto por F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, NO₂, OCH₃, OC₂H₅, CF₃, C₂F₅ o también pueden llevar un grupo metandiilbisoxi o etan-1,2-diilbisoxi condensado, y además en un anillo cicloalquilo de 5 miembros un miembro del anillo puede ser un N o un O y en un anillo cicloalquilo de 6 miembros, uno o dos miembros del anillo pueden ser N y/u O, en donde los nitrógenos del anillo eventualmente pueden estar sustituidos con alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₁₋₃,

Asimismo se prefiere el uso de compuestos de la fórmula general II, en donde R⁵ y R^{5'} significan, de modo independiente entre sí, alquilo C₁₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por O, NH, N alquilo C₁₋₃, N alcanóilo C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₀₋₃, en donde en un anillo cicloalquilo de 5 miembros un miembro del anillo puede ser un N o un O y en un anillo cicloalquilo de 6 ó 7 miembros, uno o dos miembros del anillo pueden ser un N y/o un O, en donde los nitrógenos del anillo pueden estar eventualmente sustituidos con alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₁₋₃, en donde la parte de alquilo C₁₋₆ mencionado puede estar sustituido con uno de los cicloalquilos antes mencionados o también con un compuesto heteroaromático de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por N, S u O, en donde todas las partes de alquilo y cicloalquilo antes mencionadas pueden estar sustituidas con hasta dos sustituyentes de CF₃, OH, O alquilo C₁₋₃, y los grupos heteroarilo antes mencionados pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes de F, Cl, CF₃, CH₃, C₂H₅, OCH₃, OC₂H₅, o R⁵ y R^{5'} junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 5-7 miembros, que puede contener otro átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre y puede estar sustituido con alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₀₋₂, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, aminocarbonilo o fenilo.

Asimismo se prefiere el uso de compuestos de la fórmula general II en la que A puede estar sustituido alcandiilo C₁₋₁₀, alquendiilo C₂₋₁₀, alquindiilo C₂₋₁₀, (alcandiil C₀₋₅-cicloalcandiil C₃₋₇-alcandiilo C₀₋₅) o (alcandiil C₀₋₅-heteroarilen-alcandiilo C₀₋₅), en donde un grupo heteroarilo eventualmente existente puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes de F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, NO₂, OCH₃, OC₂H₅, CF₃, C₂F₅, y además en un anillo cicloalquilo de 5 miembros un miembro del anillo puede ser un N o un O y en un anillo cicloalquilo de 6 ó 7 miembros, uno o dos miembros del anillo pueden ser N y/u O, en donde los nitrógenos del anillo pueden estar eventualmente sustituidos con alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₁₋₃, en donde en una cadena alifática, un átomo de carbono o dos átomos de carbono pueden estar reemplazados por O, NH, N alquilo C₁₋₃, N alcanóilo C₁₋₃, NSO₂ alquilo C₁₋₃, y en donde las partes de alquilo o cicloalquilo pueden estar sustituidas con hasta dos átomos de F o uno de los sustituyentes de OH, O alquilo C₁₋₃, O alcanóilo C₁₋₃, =O, NH₂, NH alquilo C₁₋₃, N (alquilo C₁₋₃)₂, NH alcanóilo C₁₋₃, N (alquil C₁₋₃) (alcanóilo C₁₋₃), NHCOO alquilo C₁₋₃, NHCONH alquilo C₁₋₃, NHSO₂ alquilo C₁₋₃, SH, S alquilo C₁₋₃,

Asimismo se prefiere el uso de compuestos de la fórmula general II en la que B significa hidrógeno, OH, OCOR⁵, OCONHR⁵, OCOOR⁵, COOH, COOR⁵, CONH₂, CONHR⁵, CONR⁵R^{5'}, CONHOH, CONHOR⁵ o tetrazolilo, en cada caso unido a un átomo de carbono del grupo A.

También se prefiere el uso de compuestos de la fórmula general II en la que X significa un enlace o CH₂.

También se prefiere el uso de compuestos de la fórmula general II en la que Y significa un enlace, O, S, NH, NR⁴, NCOR⁴ o NSO₂R⁴.

En el Ejemplo 307 se describe cómo se puede medir la inhibición de la activación de los microglíocitos. La activación de los microglíocitos puede realizarse mediante diversos estímulos, como por ejemplo, el péptido βA (β-amiloide, Araujo, D.M. and Cotman, C.M. Brain Res. 569, 141-145 (1992)), la proteína priónica, citoquinas o por fragmentos celulares (Combs, C.K. et al. (1999) J. Neurosci., 19, 928-939, Wood, P.L. (1998) Neuroinflammation: Mechanisms and Management, Human Press). Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 49, isopropiléster del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi] hexánico muestra una inhibición de CI50 = 0,75 PM.

La estimulación con el péptido βA corresponde a la situación patofisiológica en la enfermedad de Alzheimer. En este ensayo, durante la estimulación con el péptido βA, las sustancias de acuerdo con la invención mostraron una inhibición de la activación de los microglíocitos. La inhibición de la activación de los microglíocitos por medio de las sustancias de acuerdo con la invención lleva a una fuerte reducción de la producción y secreción de citoquinas, por ejemplo, de IL1β y TNFα (medidas por análisis de expresión de ELISA y ARNm), y a una secreción reducida de intermediarios reactivos de oxígeno/nitrógeno. Se inhiben por lo tanto varios factores inflamatorios.

La efectividad in vivo de las sustancias de acuerdo con la invención se mostró en un modelo MCAO en ratas. Este modelo simula el estado de un accidente cerebrovascular. Las sustancias de acuerdo con la invención reducen la activación de los microglíocitos, la que aparece en los cerebros de los animales en caso de lesiones agudas del cerebro.

La invención se refiere también al uso de los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general I y de la fórmula general II para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades que están asociadas con la activación de los microglíocitos. Ejemplos de tales enfermedades son demencia por SIDA, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, síndrome de Down, enfermedad difusa de los corpúsculos de Lewy, corea de Huntington, leucoencefalopatía, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, epilepsia del lóbulo temporal y tumores.

La invención se refiere además a agentes farmacéuticos que contienen uno o más compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general I y uno o más vehículos. Los agentes farmacéuticos o compuestos de la invención se preparan con los vehículos sólidos o líquidos usuales o diluyentes y las sustancias auxiliares farmacéuticas y técnicas usuales de acuerdo con el tipo de aplicación deseado con una dosificación adecuada de una manera conocida. Los preparados preferidos se encuentran en una forma de presentación adecuada para la administración oral, enteral o parenteral. Tales formas de administración son, por ejemplo, comprimidos, comprimidos recubiertos con película, grageas, píldoras, cápsulas, polvo o formas de depósito y supositorios. Los comprimidos correspondientes pueden obtenerse, por ejemplo, por mezclado del principio activo con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo, diluyentes inertes como dextrosa, azúcar, sorbitol, manitol, polivinilpirrolidona, desintegrantes como almidón de maíz o ácido alginico, ligantes como almidón o gelatina, lubricantes como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa o acetato de polivinilo. Los comprimidos también pueden estar compuestos por varias capas.

Correspondientemente, pueden prepararse grageas recubriendo núcleos preparados de manera análoga a los comprimidos, con agentes usados usualmente para el recubrimiento de grageas, por ejemplo, polivinilpirrolidona o goma laca, goma arábica, talco, óxido de titanio o azúcar. El recubrimiento de la gragea también puede estar compuesto por varias capas, pudiendo utilizarse para ello las sustancias auxiliares mencionadas más arriba para los comprimidos. Las cápsulas que contienen sustancias activas pueden ser preparadas, por ejemplo, mezclando la sustancia activa con un vehículo inerte, tal como lactosa o sorbitol y llenando la mezcla en cápsulas de gelatina. Las sustancias de acuerdo con la invención pueden ser administradas también en soluciones adecuadas, como por ejemplo, solución salina fisiológica, como solución para infusión o solución para inyección. Para la administración parenteral son adecuadas especialmente las soluciones oleosas, como por ejemplo, soluciones en aceite de sésamo, aceite de ricino y aceite de semilla de algodón. Para aumentar la solubilidad se pueden agregar solubilizantes, como por ejemplo, benzoato de bencilo o alcohol bencílico. También es posible procesar las sustancias de acuerdo con la invención en un sistema transdérmico y aplicarlas así en forma transdérmica. La dosificación de las sustancias de acuerdo con la invención de la fórmula general I y de la fórmula general II es determinada por el médico y depende, entre otros, de la sustancia administrada, la vía de administración, la enfermedad a tratar y la gravedad de la enfermedad. La dosis diaria es no mayor de 1000 mg, preferentemente no mayor de 100 mg, pudiendo administrarse la dosis como dosis única a administrar o dividida en 2 o más dosis diarias.

Los compuestos de la fórmula I pueden encontrarse también como tautómeros, estereoisómeros o isómeros geométricos. La invención comprende también todos los isómeros posibles, tales como los isómeros E y Z, los enantiómeros S y R, diastereómeros, racematos y mezclas de los mismos, inclusive de los compuestos tautómeros. Las mezclas de isómeros pueden ser separados según métodos usuales, como por ejemplo, cristalización, cromatografía o formación de sales, en los enantiómeros o los isómeros E/Z. La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención se realiza en forma análoga a los procedimientos conocidos, los que se describen, por ejemplo, en el documento EP 531 883. Si no se describe la preparación de los compuestos de partida, entonces los compuestos de partida son conocidos y se pueden adquirir comercialmente, o su preparación se realiza en forma análoga a los procedimientos aquí descritos. A continuación se describe la preparación de algunos precursores, productos intermedios y productos en forma ilustrativa.

En la preparación de las sustancias según la invención, se hace uso, por ejemplo, de los siguientes procedimientos:

Protocolo general de trabajo 1:

Reducción de grupos nitro, hidrogenación de enlaces dobles olefinicos y separación hidrogenolítica de éteres bencílicos

El compuesto por reducir se disuelve en acetato de etilo, tetrahydrofurano, metanol o etanol o mezclas de los disolventes y se hidrogena en 2-5% (referido al compuesto nitro) de paladio sobre carbón (10%) a presión normal. Después de terminar la absorción de hidrógeno, se filtra por succión, el residuo se lava con acetato de etilo o metanol o etanol y el filtrado se concentra al vacío. El producto crudo se hace reaccionar por lo general sin ulterior purificación.

Protocolo general de trabajo 2:

Reducción de grupos nitro

9,2 g de sulfato de hierro (II) se disponen en 30 ml de agua y 9 ml de solución amoniaca. A ello se vierte gota a gota una solución de 3,6 mmol del compuesto nitro en 100 ml de etanol y la suspensión se agita durante 1 h a 70 °C intensamente. Luego se deja reposar, se filtra del sólido, se concentra bien el filtrado, se mezcla con agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El compuesto de amino se sigue elaborando como producto crudo.

Protocolo general de trabajo 3:

Ciclación a bencimidazoles con ortoésteres

10 mmol de un derivado de 1,2-diaminobenceno se disuelven en 25 ml de etanol. A ello se vierten gota a gota 47 ml de una solución etérea 0,8 M de HCl, se agita durante 30 min y se concentra luego al vacío hasta sequedad. El residuo se extrae en 230 ml de metanol y se mezcla con 6 ml de ortobenzoato de trimetilo o la correspondiente cantidad de otro ortoéster. Se calienta durante 2-8 h a reflujo, se vierte después de enfriar en solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrae tres veces con acetato de etilo, se secan los extractos combinados sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cristalización o cromatografía en columna en gel de sílice.

Protocolo general de trabajo 4:

Ciclación a bencimidazoles con clorhidratos de iminoéster

10 1,2 mmol de un derivado de 1,2-diaminobenceno se disuelven en 5 ml de tetrahidrofurano, se mezclan con 1,5 mmol de un clorhidrato de bencimidato y la mezcla se agita durante 15 h. La preparación se mezcla con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se diluye con agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan tres veces con ácido clorhídrico acuoso 1 N y una vez con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran sobre una frita con gel de sílice y la solución se concentra hasta sequedad. El producto cristaliza en éter diisopropílico.

Protocolo general de trabajo 5:

Ciclación a bencimidazoles por medio de anilidas de ácido carboxílico

20 4,7 mmol de un derivado de 1,2-diaminobenceno se disuelven en 20 ml de diclorometano, se mezclan con 14 mmol de trietilamina y lentamente con 6 mmol de cloruro de ácido carboxílico y la mezcla se agita durante 15 h. La preparación se mezcla con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se diluye con agua y se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran al vacío. La anilida de ácido carboxílico cruda residual se extrae en una mezcla 9:1 de metanol y ácido clorhídrico concentrado y se calienta durante 1 h a reflujo. La mezcla de reacción se aplica lentamente después de enfriar en solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se diluye con agua y se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran al vacío. El residuo se purifica, en caso de ser necesario, por cristalización o cromatografía en columna en gel de sílice.

Protocolo general de trabajo 6:

Disociación del éter con ácido bromhídrico

30 5 g de arilmetiléter se mezclan con 160 ml de HBr acuoso al 48% y se calienta durante 1-5 h a reflujo. Después de enfriar, se filtra. El residuo se extrae en acetato de etilo, y se extrae tres veces con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio, se concentra al vacío. El residuo se purifica, de ser necesario, por cristalización o cromatografía en columna en gel de sílice.

Protocolo general de trabajo 7:

35 **Disociación del éster con tribromuro de boro**

40 1,86 mmol de arilmetiléter se disuelven en 18 ml de diclorometano y se mezclan a -35 °C lentamente con 7,4 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Se deja durante 12-15 h a -30 °C, se mezcla luego con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrae tres veces con diclorometano, se secan los extractos combinados sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. El residuo se purifica, de ser necesario, por cromatografía en columna.

Protocolo general de trabajo 8:

Alquilación de derivados de hidroxibencimidazol y derivados de fenol con halogenuros de alquilo

45 Una solución de 1,85 mmol del derivado de hidroxibencimidazol en 12 ml de N,N-dimetilformamida se mezcla con 1,85 mmol de carbonato de cesio, y 2,24 mmol de bromuro de alquilo o yoduro de alquilo. Al usar bromuros de alquilo, se añaden opcionalmente 1,85 mmol de yoduro de sodio. Se agita durante 12-96 h, luego se vierte en agua, se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava cuatro veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. Alternativamente a esta elaboración acuosa, la mezcla de reacción se puede mezclar con diclorometano, separar de las sales que precipitan por filtración y concentrar el filtrado al vacío. Independientemente del método de elaboración, el residuo se purifica por cristalización o cromatografía en columna en gel de sílice.

Protocolo general de trabajo 9:

Saponificación de ésteres de alquilo de ácidos carboxílicos

5 0,77 mmol del éster de alquilo de ácido carboxílico se disuelven en 5 ml de metanol y 5 ml de tetrahidrofurano y se mezcla con 5 ml de una solución acuosa 0,5 N de hidróxido de litio o de sodio. Después de agitar durante 2-12 h, se concentra bien al vacío, se neutraliza por adición de ácido clorhídrico acuoso y se extrae con acetato de etilo. Se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. El residuo se purifica, de ser necesario, por cromatografía en columna en gel de sílice.

Protocolo general de trabajo 10:**Esterificación de ácidos carboxílicos**

10 0,2 mmol de ácido carboxílico se disuelven en 1 ml de alcohol primario o secundario, se mezclan con dos gotas de ácido sulfúrico concentrado y se agita durante 12 h a 60 °C. La preparación se mezcla luego con solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio, se diluye con agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Después de lavar los extractos combinados con solución saturada de cloruro de sodio y secar sobre sulfato de sodio, se concentra al vacío y el residuo se cristaliza en éter diisopropílico.

Protocolo general de trabajo 11:**15 Reducción de ésteres de alquilo de ácido carboxílico con hidruro de litio y aluminio**

0,15 mmol de éster de ácido carboxílico se disuelven en tetrahidrofurano y se mezclan con 0,09 mmol de hidruro de litio y aluminio. Se deja bajo agitación durante 1-48 h, se mezcla con agua y se extrae tres veces con diclorometano. Después de secar las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se concentra al vacío. El residuo se purifica, de ser necesario, por cristalización o por cromatografía en columna en gel de sílice.

20 Protocolo general de trabajo 12:**Reacción de Wittig de carbaldehídos de bencimidazol con bromuros de (ω -carboxi-alquil)trifenilfosfonio y esterificación con metanol**

25 2 mmol del bromuro de (ω -carboxialquil)trifenilfosfonio se mezclan en 2,5 ml de dimetilsulfóxido y 2,5 ml de tetrahidrofurano a 0 °C con 4 mmol de ter-butolato de potasio y se agita durante 30 min a $T > 10$ °C. Luego se añade una solución de 0,67 mmol del aldehído en 2 ml de tetrahidrofurano y se agita durante 3 h a 20 °C. La preparación se mezcla luego con solución saturada de cloruro de amonio, se diluye con agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Después de secar las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio se concentra al vacío. El residuo se disuelve en 15 ml de metanol, se mezcla con dos gotas de ácido sulfúrico concentrado y se deja reposar durante 48-72 h. Después de concentrar al vacío, el residuo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice.

30 Protocolo general de trabajo 13:**Reacción de aminobencimidazoles con halogenuros de ácidos alquil- y arilsulfónicos**

35 47 μ mol de derivado de aminobencimidazol se disuelven en 0,5 ml de diclorometano, se mezclan con 51 μ mol de trietilamina y 51 μ mol de halogenuro de ácido alquil- o arilsulfónico y la mezcla de reacción se agita durante 2-15 h. Para la elaboración, se añaden solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrae tres veces con diclorometano, se lavan las fases orgánicas combinadas con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cristalización o por cromatografía en columna en gel de sílice.

Protocolo general de trabajo 14:**O- o N-arilación mediada por cobre de bencimidazoles**

40 5 mmol de un derivado de bencimidazol no sustituido con N o de un derivado de hidroxibencimidazol sustituido con N-arilo se disuelven en 20 ml de diclorometano. Se añaden 10 mmol de un ácido arilborónico, 5 mmol de acetato de cobre (II) libre de agua, 10 mmol de piridina o trietilamina y aproximadamente 2,5 g de tamiz molecular (4), se agita durante 48-72 h sin humedad, luego se añade gel de sílice, se concentra al vacío hasta sequedad y se purifica el polvo residual por cromatografía en gel de sílice. Los productos regioisoméricos de N-arilación se separan, de ser necesario, por medio de HPLC.

45 Protocolo general de trabajo 15:**N-Sustitución de bencimidazoles catalizada con base**

5 mmol de un derivado de bencimidazol no sustituido con N se disuelven en 20 ml de dimetilacetamida. Se añaden 25 mmol de hidruro de sodio y 20 mmol de un halogenuro pobre en electrones de arilo o heteroarilo y se calienta durante 48-72 h sin humedad a reflujo, luego se añade gel de sílice, se concentra al vacío hasta sequedad y se

purifica el polvo residual por cromatografía en gel de sílice. Los productos regioisómeros de N-arilación se separan, de ser necesario, por medio de HPLC.

Protocolo general de trabajo 16:

Ciclación a bencimidazoles con aldehídos

- 5 1 mmol de un derivado de 1,2-diaminobenceno se disuelve en 3 ml de nitrobenzono. A ello se añade 1 mmol de un aldehído de arilo o heteroarilo. Se calienta durante 2-6 h hasta 150 °C y se deja enfriar. El residuo se purifica sin ulterior elaboración directamente por cromatografía en columna en gel de sílice.

Protocolo general de trabajo 17:

Conversión de ácidos carboxílicos en amidas de ácido carboxílico

- 10 0,25 mmol de un ácido carboxílico se disuelven en 3 ml de N,N-dimetilformamida, se mezclan con 0,38 mmol de una amina primaria o secundaria, 0,5 mmol de trietilamina y 0,25 mmol de difenilfosforilazida y la mezcla se agita durante 2 d. Para la elaboración, se añade agua, se extrae tres veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas combinadas con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice.

15 Protocolo general de trabajo 18:

Conversión de ésteres de ácido carboxílico en amidas de ácido carboxílico

- 20 0,36 mmol de una amina se disuelven en 3 ml de tolueno y se mezclan bajo enfriamiento en baño de hielo gota a gota con 0,18 ml de una solución 2 M de trimetaluminio en tolueno. Se mezcla con una solución de 0,33 mmol del éster metílico del ácido carboxílico en 3 ml de tolueno y se agita durante 2-8 h a 95 °C. Para elaborar, se añade agua después de enfriar, se extrae tres veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice.

Ejemplo 1

Éster isopropílico del ácido [(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]acético

- 25 se obtuvo por reacción de 1,2-difenil-6-hidroxi-1H-bencimidazol (Benincori, T.; Sannicolo, F.; J. Heterocycl. Chem.; 25; 1988; 1029-1033) con éster isopropílico del ácido bromoacético de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 137-138 °C

Ejemplo 2

[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]etan-1-ol

- 30 se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido [(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]acético (documento DE 4330959) de acuerdo con el protocolo general de trabajo 11. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 3,72 ppm t (J = 7,5 Hz, 2H); 4,02 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,72 d (J = 2 Hz, 1H); 7,10 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,38-7,68 m (10H); 7,76 d (J = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 3

3-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]propan-1-ol

- 35 0,5 g de 1,2-difenil-6-hidroxi-1H-bencimidazol se hicieron reaccionar de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8 con 3-(bromopropoxi)-ter-butildimetilsilano. Después de la cromatografía en gel de sílice, se extrajo en 2,5 ml de metanol, se añadieron 0,4 ml de ácido clorhídrico concentrado y se dejó agitar durante 2 h a 20 °C. Se vertió sobre solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrajo tres veces con acetato de etilo, los extractos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. Punto de fusión 191-193 °C

Ejemplo 4

Ácido 3-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]propanoico

- 45 100 mg de 3-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]propan-1-ol se dispusieron en 2,5 ml de acetona y se mezclaron a -15 °C con 0,15 ml de una solución de reactivo de Jones (preparado a partir de 0,27 g de óxido de cromo (VI), 1 ml de agua y 0,23 ml de ácido sulfúrico concentrado). Después de agitar durante 3,5 horas a -15 °C, se neutralizó por adición de isopropanol. Se diluyó con agua, se extrajo tres veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 2,60 ppm t (J = 7,5 Hz, 2H); 4,15 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,64 d (J = 2 Hz, 1H); 6,95 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,30-7,61 m (10H); 7,69 d (J = 8 Hz, 1 H).

Ejemplo 5**Éster metílico del ácido 3-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]propanoico**

5 45 mg de ácido 3-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]propanoico se disolvieron en 0,5 ml de N,N-dimetilformamida y se mezclaron con 41 mg de carbonato de cesio y 10 µl de yoduro de metilo. Se dejó 2 días bajo agitación, se diluyó con diclorometano, se filtró, se concentró el filtrado al vacío y se cromatógrafió el residuo en gel de sílice. Punto de fusión 120-121 °C

Ejemplo 6**Éster metílico del ácido 2-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]propanoico**

10 Se obtuvo por reacción de 1,2-difenil-6-hidroxi-1H-benzimidazol con éster metílico del ácido 2-bromopropanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 132-135 °C

Ejemplo 7**Éster isopropílico del ácido 4-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]butanoico**

se obtuvo por reacción de 1,2-difenil-6-hidroxi-1H-benzimidazol con éster isopropílico del ácido 4-bromobutanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 89-91 °C

Ejemplo 8**4-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]butan-1-ol**

se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 4-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]butanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 11. Punto de fusión 159-160 °C

Ejemplo 9**20 [4-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]but-1-il]éster de ácido acético**

50 mg de 4-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]butan-1-ol se disolvieron en 1 ml de diclorometano, se mezclaron con 0,34 ml de piridina y 20 µl de cloruro de acetilo y se agitó durante 15 h. Se mezcló con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se diluyó con agua, se extrajo dos veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en capa fina. Punto de fusión 68-69 °C

Ejemplo 10**[4-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]but-1-il]-éster de ácido pivalico**

30 se obtuvo análogamente a la disposición indicada en el Ejemplo 9 a partir de 50 mg de 4-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]butan-1-ol, 0,34 ml de piridina y 22 µl de cloruro de ácido trimetilacético. Punto de fusión 104-106 °C

Ejemplo 11**4-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]butil-N-metilcarbamato**

35 100 mg de 4-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]butan-1-ol se disolvieron en 4 ml de diclorometano, se mezclaron con 0,1 ml de trietilamina y 20 mg de metilisocianato y se agitó durante 15 h. Se añadieron más 0,1 ml de trietilamina y 20 mg de metilisocianato, se dejó bajo agitación durante 20 horas y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice. Punto de fusión 124-126 °C

Ejemplo 12**Éster isopropílico del ácido 5-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]pentanoico 994**

40 Se obtuvo por reacción de 1,2-difenil-6-hidroxi-1H-benzimidazol con éster isopropílico del ácido 5-bromopentanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 91-92 °C.

Ejemplo 13**Éster metílico del ácido 6-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanoico**

Se obtuvo por reacción de 1,2-difenil-6-hidroxi-1H-benzimidazol con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. RMN-¹H (CDCl₃): δ □ = 1,44-1,56 m (2H); 1,64-1,85 m (4H); 2,33 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,66 s (3H); 3,93 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,70 d (J = 2 Hz, 1H); 6,96 dd (J = 8, 2 Hz, 1 H); 7,22-7,38 m (5H); 7,43-7,58 m (5H); 7,76 d (J = 8 Hz, 1 H).

5 Ejemplo 14

Éster isopropílico del ácido 6-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de 1,2-difenil-6-hidroxi-1H-benzimidazol con éster isopropílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,22 ppm d (J = 7,5 Hz, 6H); 1,43-1,56 m (2H); 1,62-1,87 m (4H); 2,30 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,93 t (J = 7,5 Hz, 2H); 5,01 sp (J = 7,5 Hz, 1H); 6,69 d (J = 2 Hz, 1 H); 6,96 dd (J = 8, 2 Hz, 1 H); 7,25-7,38 m (5H); 7,43-7,55 m (5H); 7,75 d (J = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 15

Ácido 6-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 1,35-1,49 ppm m (2H); 1,50-1,63 m (2H); 1,65-1,77 m (2H); 2,23 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,92 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,62 d (J = 2 Hz, 1H); 6,95 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7,30-7,62 m (10H); 7,68 d (J = 10 Hz, 1H).

Ejemplo 16

6-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexan-1-ol

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 11. RMN-¹H (CDCl₃): δ □ = 1,35-1,85 ppm m (8H); 3,67 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,98 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,70 d (J = 2 Hz, 1H); 6,98 dd (J = 8, 2 Hz, 1 H); 7,24-7,38 m (5H); 7,45-7,58 m (5H); 7,75 d (J = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 17

6-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanamida

25 a) 6-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanonitrilo

se obtuvo por reacción de 1,2-difenil-6-hidroxi-1H-benzimidazol con 6-bromohexanonitrilo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 108-112 °C

6-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanamida

30 A una solución de 50 mg de 6-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanonitrilo en 1 ml de metanol se añadieron 18 mg de carbonato de potasio y 40 µl de solución al 30% de peróxido de hidrógeno y se dejó bajo agitación durante 24 h. Se agitó luego agregando solución acuosa helada de tiosulfato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después de secar sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y el residuo se cromatógrafió en gel de sílice. RMN-¹H (CDCl₃): δ □ = 1,48-1,60 ppm m (2H); 1,65-1,87 m (4H); 2,25 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,94 t (J = 7,5 Hz, 2H); 5,30-5,53 amplio (2H); 6,68 d (J = 2 Hz, 1H); 6,95 dd (J = 8, 2 Hz, 1 H); 7,23-7,38 m (5H); 7,42-7,58 m (5H); 7,75 d (J = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 18

N-metoxi-6-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanamida

40 Se disolvieron 100 mg de ácido 6-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanoico en 2 ml de tetrahidrofurano, se mezclaron con 39 mg de carbonildiimidazol, se agitó durante 30 min a 20 °C y luego se calentó durante 30 min a reflujo. A 20 °C se añadieron luego 21 mg de clorhidrato de O-metilhidroxilamina y se dejó bajo agitación durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2 N y solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio. Después de secar sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y el residuo se cromatógrafió en gel de sílice. Punto de fusión 144-145 °C

Ejemplo 19

45 N-(fenilmetoxi)-6-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanamida

se obtuvo por reacción de ácido 6-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanoico con clorhidrato de O-bencilhidroxilamina de acuerdo con el protocolo general de trabajo obtenida en el Ejemplo 18. Punto de fusión 144 °C

Ejemplo 20

N-hidroxi-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida

23 mg de N-(fenilmetoxi)-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida se disolvieron en 4 ml de etanol, se mezclaron con 15 mg de paladio sobre carbón (al 10%) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 h. Después de separar del catalizador, se concentró al vacío y el residuo se cristalizó en éter dietílico. Punto de fusión 83-85 °C

Ejemplo 21

Éster metílico del ácido 7-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]heptanoico

se obtuvo por reacción de 1,2-difenil-6-hidroxi-1H-bencimidazol con éster metílico del ácido 7-bromoheptanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 77-80 °C

Ejemplo 22

Ácido 7-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]heptanoico

se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 7-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]heptanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 142-145 °C

Ejemplo 23

Éster isopropílico del ácido 7-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]heptanoico

se obtuvo por reacción de ácido 7-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]heptanoico con isopropanol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 10. Punto de fusión 98-100 °C

Ejemplo 24**Éster isopropílico del ácido 6-[[1-(3-nitrofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

se obtuvo por reacción de 6-hidroxi-1-(3-nitrofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol (documento DE 4330959) con éster isopropílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 111-113 °C

Ejemplo 25**Éster metílico de ácido 6-[[2-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

a) (5-metoxi-2-nitrofenil)[(3-trifluorometil)fenil]amina

2 g de 3-fluoro-4-nitroanisol y 16 ml de 3-(trifluorometil)anilina se agitaron durante 72 h a 140 °C. La preparación se diluyó luego con acetato de etilo, se lavó diez veces con ácido clorhídrico acuoso 4 N y una vez con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y el residuo se cromatógrafió en gel de sílice. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 3,78 ppm s (3H); 6,42 dd (J = 8, 2 Hz, 1 H); 6,60 d (J = 2 Hz, 1 H); 7,45-7,60 m (4H); 8,22 d (J = 8 Hz, 1H); 9,78 s (ancho) (1H).

b) 6-metoxi-2-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol

Se obtuvo por hidrogenación de (5-metoxi-2-nitrofenil)[(3-trifluorometil)fenil]amina de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1 y posterior ciclación de ortobenzoato de trietilo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 3. Punto de fusión 135-137 °C

c) 6-hidroxi-2-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol

Se obtuvo por reacción de 6-metoxi-2-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 6. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 6,56 ppm d (J = 2 Hz, 1 H); 6,82 dd (J = 8, 2 Hz, 1 H); 7,32-7,50 m (5H); 7,60 d (J = 8 Hz, 1H); 7,70-7,95 m (4H); 9,48 s (ancho) (1H).

Éster metílico de ácido 6-[[2-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de 6-hidroxi-2-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 106-108 °C

Ejemplo 26

Éster isopropílico de ácido 6-[[2-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de 6-hidroxi-2-fenil-1-[(3-trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol con éster isopropílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 113-115 °C

Ejemplo 27

5 **Ácido 6-[[2-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico** se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[2-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 156-158 °C

Ejemplo 28

6-[[2-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexan-1-ol

10 Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[2-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 11. Punto de fusión 143-145 °C

Ejemplo 29

Éster metílico del ácido 6-[[1-(3-cianofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

a) 3-(5-metoxi-2-nitrofenil)aminobenzonitrilo

15 2 g de 3-fluoro-4-nitroanisol y 15 ml de 3-aminobenzonitrilo se añadieron durante 65 h a 140 °C. La preparación se diluyó luego con acetato de etilo, se lavó tres veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice. Punto de fusión 157-158 °C

b) 6-metoxi-1-(3-cianofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol

20 Se obtuvo por hidrogenación de 3-(5-metoxi-2-nitrofenil)aminobenzonitrilo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1 y posterior ciclación de ortobenzoato de trietilo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 3. En la ciclación, se usó apartándose de el protocolo general de trabajo tetrahidrofurano como disolvente. Punto de fusión 185-191 °C (desc.)

c) 6-hidroxi-1-(3-cianofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol

25 Se obtuvo por reacción de 6-metoxi-1-(3-cianofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 7. Punto de fusión 216-218 °C

Éster metílico del ácido 6-[[1-(3-cianofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico [0100]

Se obtuvo por reacción de 6-hidroxi-1-(3-cianofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 115-118 °C

Ejemplo 30

30 **Éster isopropílico del ácido 6-[[1-(3-cianofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico [0101]**

Se obtuvo por reacción de 6-hidroxi-1-(3-cianofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol con éster isopropílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 101-102 °C

Ejemplo 31

Ácido 6-[[1-(3-cianofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

35 Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[1-(3-cianofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 99-101 °C

Ejemplo 32

Éster metílico del ácido 6-[[1-(4-cianofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

a) 4-(5-metoxi-2-nitrofenil)aminobenzonitrilo

40 Se agitaron 2 g de 3-fluoro-4-nitroanisol y 15 ml de 4-aminobenzonitrilo durante 22 h a 140 °C. La preparación se diluyó luego con acetato de etilo, se lavó tres veces con ácido clorhídrico acuoso 2 N, tres veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 3,70 ppm s (3H); 6,38 dd (J = 8, 2 Hz, 1 H); 6,68 d (J = 2 Hz, 1 H); 7,27 d (J = 8 Hz, 2H); 7,54 d (J = 8 Hz, 2H); 8,08 d (J = 8 Hz, 1H); 9,60 s (ancho) (1H).

45 **b) 6-metoxi-1-(4-cianofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol**

Se obtuvo por hidrogenación de 4-(5-metoxi-2-nitrofenil)aminobenzonitrilo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1 y posterior ciclación de ortobenzoato de trietilo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 3. En la ciclación, se usó apartándose de el protocolo general de trabajo tetrahidrofurano como disolvente. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 3,82 ppm s (3H); 6,72 d (J = 2 Hz, 1 H); 7,00 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,30-7,49 m (7H); 7,78 d (J = 8 Hz, 1 H); 7,81 d (J = 8 Hz, 2H).

c) 6-hidroxi-1-(4-cianofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol

Se obtuvo por reacción de 6-metoxi-1-(4-cianofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 7. Punto de fusión 266-268 °C

Éster metílico del ácido 6-[[1-(4-cianofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de 6-hidroxi-1-(4-cianofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 145-148 °C

Ejemplo 33

Éster isopropílico del ácido 6-[[1-(4-cianofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de 6-hidroxi-1-(4-cianofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol con éster isopropílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 102-103 °C

Ejemplo 34

Éster metílico del ácido 6-[[1-(3-clorofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

a) 1-(3-clorofenil)-6-metoxi-2-fenil-1H-bencimidazol

Se obtuvo por reducción de (3-clorofenil)-(5-metoxi-2-nitrofenil)amina (Belton, Mc Inemey; Proc. R. Ir. Acad. Sect. B; 69; 1970; 21,27) de acuerdo con el protocolo general de trabajo 2 y posterior ciclación de ortobenzoato de trietilo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 3. Punto de fusión 140-143 °C

b) 1-(3-clorofenil)-6-hidroxi-2-fenil-1H-bencimidazol

Se obtuvo por reacción de 6-metoxi-1-(3-clorofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 6. Punto de fusión 210-214 °C

Éster metílico del ácido 6-[[1-(3-clorofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de 1-(3-clorofenil)-6-hidroxi-2-fenil-1H-bencimidazol con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 101-105 °C

Ejemplo 35

Éster isopropílico del ácido 6-[[1-(3-clorofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de 1-(3-clorofenil)-6-hidroxi-2-fenil-1H-bencimidazol con éster isopropílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 107-112 °C

Ejemplo 36

Ácido 6-[[1-(3-clorofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[1-(3-clorofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 1,36-1,78 ppm m (6H); 2,24 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,96 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,68 d (J = 2 Hz, 1 H); 6,97 dd (J = 8, 2 Hz, 1 H); 7,32-7,65 m (9H); 7,69 d (J = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 37

6-[[1-(3-clorofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexan-1-ol

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[1-(3-clorofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 11. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,38-1,88 ppm m (8H); 3,67 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,96 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,70 d (J = 2 Hz, 1 H); 6,97 dd (J = 8, 2 Hz, 1 H); 7,18 ddd (J = 8, 2, 2 Hz, 1 H); 7,25-7,55 m (8H); 7,76 d (J = 8 Hz, 1 H).

Ejemplo 38

Éster metílico del ácido 6-[[1-(4-clorofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

a) 1-(4-clorofenil)-6-metoxi-2-fenil-1H-bencimidazol

Se obtuvo por reducción de (4-clorofenil)-(5-metoxi-2-nitrofenil)amina (Kottenhahn et al.; J. Org. Chem.; 28; 1963; 3114, 3118) de acuerdo con el protocolo general de trabajo 2 y posterior ciclación de ortobenzoato de trietilo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 3. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 3,82 ppm s (3H); 6,67 d (J = 2 Hz, 1H); 6,97 dd (J = 8, 2 Hz, 1 H); 7,22-7,40 m (5H); 7,46-7,55 m (4H); 7,77 d (J = 8 Hz, 1H).

b) 1-(4-clorofenil)-6-hidroxi-2-fenil-1H-bencimidazol

Se obtuvo por reacción de 6-metoxi-1-(4-clorofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 6. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 6,60 ppm d (J = 2 Hz, 1 H); 6,87 dd (J = 8, 2 Hz, 1 H); 7,40-7,56 m (7H); 7,64 d (J = 8 Hz, 1H); 7,70 d (J = 8 Hz, 2H); 9,50 s (ancho) (1H).

10 Éster metílico del ácido 6-[[1-(4-clorofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de 1-(4-clorofenil)-6-hidroxi-2-fenil-1H-bencimidazol con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 100-104 °C

Ejemplo 39**Éster isopropílico del ácido 6-[[1-(4-clorofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

15 se obtuvo por reacción de 1-(4-clorofenil)-6-hidroxi-2-fenil-1H-bencimidazol con éster isopropílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 83-88 °C

Ejemplo 40**Ácido 6-[[1-(4-clorofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

20 Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[1-(4-clorofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 1,35-1,78 ppm m (6H); 2,25 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,94 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,68 d (J = 2 Hz, 1H); 6,95 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,33-7,54 m (7H); 7,63 d (J = 8 Hz, 2 H); 7,69 d (J = 8 Hz, 1 H).

Ejemplo 41**6-[[1-(4-clorofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexan-1-ol**

25 Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[1-(4-clorofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 11. Punto de fusión 115-120 °C

Ejemplo 42**Éster metílico del ácido 6-[[1-(2-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico****a) 5-cloro-2-nitrofenil-o-tolilamina**

30 A una solución de 10 g de 1-cloro-3,4-dinitrobenzoceno en 50 ml de etanol se añadieron 81 ml de o-toluidina y se calentó durante 72 h a reflujo. Se concentró al vacío y se extrajo el residuo en acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 2 N. La fase orgánica se extrajo otras tres veces con ácido clorhídrico acuoso 2 N, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 2,28 ppm s (3H); 6,70 dd (J = 10, 2 Hz, 1 H); 6,80 d (J = 2 Hz, 1H); 7,22-7,40 m (4H); 8,18 d (J = 10 Hz, 1H); 9,40 s (ancho) (1H).

b) 5-metoxi-2-nitrofenil-o-tolilamina

40 A una solución de 1 g de sodio en 20 ml de metanol se añadió 1 g de 5-cloro-2-nitrofenil-o-tolilamina y se calentó durante 72 h a reflujo. Luego se enfrió hasta 0 °C y el producto cristalino se filtró por succión. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 2,30 ppm s (3H); 3,72 s (3H); 6,19 d (J = 2 Hz, 1H); 6,32 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7,20-7,40 m (4H); 8,20 d (J = 10 Hz, 1H); 9,62 s (ancho) (1H).

c) 6-metoxi-1-(2-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol

45 Se obtuvo por reacción de 5-metoxi-2-nitrofenil-o-tolilamina de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1 y posterior ciclación de ortobenzoato de trietilo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 3. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,93 ppm s (3H); 3,78 s (3H); 6,42 d (J = 2 Hz, 1 H); 6,97 dd (J = 8, 2 Hz, 1 H); 7,22-7,48 m (7H); 7,57 dd (J = 8, 1 Hz, 2H); 7,78 d (J = 8 Hz, 1 H).

Éster metílico del ácido 6-[[1-(2-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se hizo reaccionar 6-metoxi-1-(2-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 6. El producto crudo se hizo reaccionar con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,43-1,58 ppm m (2H); 1,62-1,84 m (4H); 1,93 s (3H); 2,34 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,68 s (3H); 3,90 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,42 d (J = 2 Hz, 1 H); 6,96 dd (J = 8, 2 Hz, 1 H); 7,22-7,48 m (7H); 7,56 dd (J = 8, 1,5 Hz, 2H); 7,76 d (J = 8 Hz, 1 H).

Ejemplo 43

Ácido 6-[[1-(2-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[1-(2-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 198-200 °C

Ejemplo 44

Éster metílico del ácido 6-[[1-(3-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

a) 5-cloro-2-nitrofenil-m-tolilamina

A una solución de 50 g de 1-cloro-3,4-dinitrobenzoceno en 250 ml de etanol se añadieron 81 ml de m-toluidina y se dejó reposar la solución durante 72 h. La mezcla de reacción se filtró y el cristalizado se lavó con etanol frío y ácido clorhídrico acuoso 2 N. Se purificó por cromatografía en gel de sílice. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 2,40 ppm s (3H); 6,72 dd (J = 10, 2 Hz, 1 H); 7,04-7,13 m (3H); 7,14 d (J = 2 Hz, 1 H); 7,32 t (J = 10 Hz, 1 H); 8,18 d (J = 10 Hz, 1 H); 9,52 s (ancho) (1 H).

b) 5-metoxi-2-nitrofenil-m-tolilamina

A una solución de 9 g de sodio en 670 ml de metanol se añadieron 39 g de 5-cloro-2-nitrofenil-m-tolilamina y se calentó durante 72 h a reflujo. Luego se enfrió hasta 0 °C y el producto cristalino se filtra por succión. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 2,40 ppm s (3H); 3,73 s (3H); 6,33 dd (J = 10, 2 Hz, 1 H); 6,58 d (J = 2 Hz, 1 H); 7,03-7,15 m (3H); 7,31 t (J = 10 Hz, 1 H); 8,19 d (J = 10 Hz, 1 H); 9,72 s (ancho) (1 H).

c) 6-metoxi-1-(3-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol

Se obtuvo por reacción de 5-metoxi-2-nitrofenil-m-tolilamina de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1 y posterior ciclación de ortobenzoato de trietilo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 3. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 2,42 ppm s (3H); 3,81 s (3H); 6,69 d (J = 2 Hz, 1 H); 7,03 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,10-7,18 m (2H); 7,30-7,48 m (5H); 7,62 dd (J = 8, 1 Hz, 2H); 7,89 d (J = 8 Hz, 1 H).

d) 6-hidroxi-1-(3-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol

Se obtuvo por reacción de 6-metoxi-1-(3-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 6. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 2,34 ppm s (3H); 6,52 d (J = 2 Hz, 1H); 6,80 dd (J = 8, 2 Hz, 1 H); 7,15 d (J = 8 Hz, 1 H); 7,28 s (ancho) (1 H); 7,32-7,55 m (7H); 7,59 d (J = 8 Hz, 1H); 9,37 s (ancho) (1 H).

Éster metílico del ácido 6-[[1-(3-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de 6-hidroxi-1-(3-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,44-1,58 ppm m (2H); 1,64-1,85 m (4H); 2,35 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,40 s (3H); 3,68 s (3H); 3,95 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,70 d (J = 2 Hz, 1 H); 6,96 dd (J = 8, 2 Hz, 1 H); 7,10 d (J = 8 Hz, 1H); 7,16 s (ancho) (2H); 7,25-7,43 m (4H); 7,55 dd (J = 8, 1 Hz, 2H); 7,77 d (J = 8Hz, 1H).

Ejemplo 45

Éster isopropílico del ácido 6-[[1-(3-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de 6-hidroxi-1-(3-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol con éster isopropílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,22 ppm d (J = 8 Hz, 6H); 1,44-1,56 m (2H, CH₂); 1,64-1,84 m (4H, CH₂); 2,30 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,41 s (3H); 3,95 t (J = 7,5 Hz, 2H); 5,00 sp (J = 8 Hz, 1H); 6,68 d (J = 2 Hz, 1H); 6,96 dd (J = 8,2 Hz, 1H); 7,10 d (J = 8 Hz, 1 H); 7,14 s (ancho) (1 H); 7,25-7,41 m (4H); 7,54 dd (J = 8, 1 Hz, 2H); 7,75 d (J = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 46

Ácido 6-[[1-(3-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[1-(3-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 1,38-1,80 ppm m (6H); 2,23 t (J = 7,5 Hz,

2H); 3,84-3,93 m (2H); 6,60 d (J = 2 Hz, 1H); 6,87 d (ancho) (J = 8 Hz, 1 H); 7,15 d (J = 8 Hz, 2H); 7,20-7,32 m (4H); 7,42-7,50 m (2H); 7,59 d (J = 8 Hz, 1H); 7,77 d (J = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 47

6-[[1-(3-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexan-1-ol

- 5 Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[1-(3-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 11. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,40-1,85 m (8H); 2,40 s (3H); 3,68 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,96 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,69 d (J = 1,5 Hz, 1 H); 6,96 dd (J = 8,1,5 Hz, 1H); 7,10 d (J = 8 Hz, 1 H); 7,13 s (ancho) (1 H); 7,25-7,42 m (5H); 7,54 dd (J = 8, 1 Hz, 2H); 7,76 d (J = 8 Hz, 1 H).

Ejemplo 48

10 Éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

a) 5-cloro-2-nitrofenil-p-tolilamina

Se preparó análogamente a 5-cloro-2-nitrofenil-m-tolilamina a partir de 1-cloro-3,4-dinitrobenzoceno y p-toluidina. Se purificó por cristalización. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 2,40 ppm s (3H); 6,70 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7,08 d (J = 2 Hz, 1H); 7,16 d (J = 10 Hz, 2H); 7,28 d (J = 10 Hz, 2H); 8,18 d (J = 10 Hz, 1H); 9,50 s (ancho) (1H).

15 b) 5-metoxi-2-nitrofenil-p-tolilamina

Se preparó análogamente a 5-metoxi-2-nitrofenil-m-tolilamina a partir de 5-cloro-2-nitrofenil-p-tolilamina y metanolato de sodio. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 2,39 ppm s (3H); 3,72 s (3H); 6,31 dd (J = 10, 2 Hz, 1 H); 6,50 d (J = 2 Hz, 1 H); 7,19 d (J = 10 Hz, 2H); 7,25 d (J = 10 Hz, 2H); 8,19 d (J = 10 Hz, 1 H); 9,70 s (ancho) (1 H).

c) 6-metoxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol

- 20 Se obtuvo por reacción de 5-metoxi-2-nitrofenil-p-tolilamina de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1 y posterior ciclación de ortobenzoato de trietilo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 3. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 2,49 ppm s (3H); 3,80 s (3H); 6,69 d (J = 2 Hz, 1H); 6,97 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,20 d (ancho) (J = 8 Hz, 2H); 7,25-7,36 m (5H); 7,53 dd (J = 8, 1 Hz, 2H); 7,76 d (J = 8 Hz, 1H).

d) 6-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol

- 25 Se obtuvo por reacción de 6-metoxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 6. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 2,40 ppm s (3H); 6,50 d (J = 2 Hz, 1 H); 6,80 dd (J = 8, 2 Hz, 1 H); 7,28 d (J = 8 Hz, 2H); 7,32-7,43 m (5H); 7,46-7,52 m (2H); 7,56 d (J = 8 Hz, 1H); 9,28 s (ancho) (1 H).

Éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

- 30 Se obtuvo por reacción de 6-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,44-1,58 ppm m (2H); 1,62-1,86 m (4H); 2,34 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,48 s (3H); 3,68 s (3H); 3,94 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,69 d (J = 2 Hz, 1 H); 6,96 dd (J = 8, 2 Hz, 1 H); 7,19 d (J = 8 Hz, 2H); 7,28-7,38 m (5H); 7,55 dd (J = 8, 1 Hz, 2H); 7,75 d (J = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 49

Éster isopropílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

- 35 Se obtuvo por reacción de 6-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol con éster isopropílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,22 ppm d (J = 7,5 Hz, 6H); 1,44-1,56 m (2H); 1,62-1,85 m (4H); 2,30 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,47 s (3H); 3,93 t (J = 7,5 Hz, 2H); 5,01 sp (J = 7,5 Hz, 1 H); 6,68 d (J = 2 Hz, 1 H); 6,96 dd (J = 8, 2 Hz, 1 H); 7,20 d (J = 8 Hz, 2H); 7,26-7,36 m (5H); 7,55 dd (J = 8, 1 Hz, 2H); 7,75 d (J = 8 Hz, 1 H).

40 Ejemplo 50

Ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de 6-[[1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico éster metílico del ácido de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 186-190 °C

Ejemplo 51

- 45 6-[[1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexan-1-ol

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 11. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,38-1,80 m (8H); 2,47 s (3H); 3,65 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,93 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,68 d (J = 2 Hz, 1H); 6,97 dd (J = 8, 2 Hz, 1 H); 7,18 d (J = 8 Hz, 2H); 7,24-7,37 m (5H); 7,54 dd (J = 8, 1 Hz, 2H); 7,75 d (J = 8 Hz, 1H).

5 Ejemplo 52

Éster metílico del ácido 6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

a) 3-(3,4-dimetilfenil)amino-4-nitrofenol

Se mezclaron 3 g de 3-fluoro-4-nitrofenol y 6,9 g de 3,4-dimetilanilina y se agitó durante 2 h a 150 °C. Después de enfriar se disolvió en diclorometano y se extrajo seis veces con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La fase orgánica se descartó, y las fases acuosas combinaron se extrajeron tres veces con cloroformo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron al vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice. RMN-¹H (CDCl₃/D₆-DMSO): δ = 2,18 ppm s (6H); 6,13 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6,36 d (J = 2 Hz, 1 H); 6,90-7,00 m (2H); 7,09 d (J = 8 Hz, 1 H); 7,93 d (J = 8 Hz, 1H); 9,50 s (ancho) (1 H); 10,19 s (ancho) (1H).

b) éster metílico del ácido 6-[3-(3,4-dimetilfenil)amino-4-nitrofenil]oxihexanoico

Se obtuvo por reacción de 3-(3,4-dimetilfenil)amino-4-nitrofenol con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,38-1,52 ppm m (2H); 1,59-1,80 m (4H); 2,30 s (6H); 2,33 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,68 s (3H); 3,87 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,28 dd (J = 8, 2 Hz, 1 H); 6,48 d (J = 2 Hz, 1 H); 7,04 d (J = 8 Hz, 1 H); 7,06 s (ancho) (1H); 7,18 d (J = 8 Hz, 1 H); 8,17 d (J = 8 Hz, 1 H); 9,71 s (ancho) (1 H).

Éster metílico del ácido 6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de éster metílico de ácido 6-[3-(3,4-dimetilfenil)amino-4-nitrofenil]oxihexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1 y posterior ciclación de ortobenzoato de trietilo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 3. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,44-1,56 ppm m (2H); 1,62-1,84 m (4H); 2,30 s (3H); 2,33 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,34 s (3H); 3,68 s (3H); 3,93 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,67 d (J = 2 Hz, 1H); 6,94 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,03 dd (J = 8, 1,5 Hz, 1 H); 7,09 s (ancho) (1H); 7,22-7,35 m (4H); 7,57 dd (J = 8, 1,5 Hz, 2H); 7,76 d (J = 8 Hz, 1 H).

25 Ejemplo 53

Ácido 6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 158-161 °C.

Ejemplo 54

30 Éster metílico del ácido 6-[[1-(3,5-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

a) 3-(3,5-dimetilfenil)amino-4-nitrofenol

Se mezclaron 5,4 g de 3-fluoro-4-nitrofenol y 4,3 ml de 3,5-dimetilanilina y se agitó durante 6 h a 120 °C. Después de enfriar, se extrajo en acetato de etilo y agua y tres veces con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Las fases acuosas se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron al vacío y el residuo se cristalizó. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 2,30 ppm s (6H); 6,28 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6,49 d (J = 2 Hz, 1H); 6,52 d (J = 2 Hz, 1 H); 6,90 s (ancho) (1H); 6,98 s (ancho) (2H); 8,04 d (J = 8 Hz, 1H); 9,51 s (ancho) (1H).

b) éster metílico del ácido 6-[3-(3,5-dimetilfenil)amino-4-nitrofenil] oxihexanoico

Se obtuvo por reacción de 3-(3,5-dimetilfenil)amino-4-nitrofenol con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,40-1,52 ppm m (2H); 1,60-1,80 m (4H); 2,30 t (J = 7,5 Hz, 2H) 2,32 s (6H); 3,68 s (3H); 3,88 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,30 dd (J = 8, 2 Hz, 1 H); 6,52 d (J = 2 Hz, 1 H); 6,88 s (ancho) (1H); 6,91 s (ancho) (2H); 8,17 d (J = 8 Hz, 1H); 9,69 s (ancho) (1 H).

Éster metílico del ácido 6-[3-(3,5-dimetilfenil)amino-4-nitrofenil]oxihexanoico

Se obtuvo por reacción de éster metílico de ácido 6-[3-(3,5-dimetilfenil)amino-4-nitrofenil]oxihexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1 y posterior ciclación de ortobenzoato de trietilo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 3. Punto de fusión 124-126 °C

Ejemplo 55

Ácido 6-[[1-(3,5-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de éster metílico de ácido 6-[3-(3,5-dimetilfenil)amino-4-nitrofenil]oxihexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 162-164 °C

Ejemplo 56**5 Éster isopropílico de ácido 6-[[1-(3,5-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

se obtuvo por reacción de 6-[3-(3,5-dimetilfenil)amino-4-nitrofenil]oxihexanoico con isopropanol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 10. Punto de fusión 98-101 °C

Ejemplo 57**Éster metílico del ácido 6-[[1-(3-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico****10 a) 3-(3-metoxifenil)amino-4-nitrofenol**

Se mezclaron 4 g de 3-fluoro-4-nitrofenol y 9,4 g de m-anisidina y se agitaron durante 2,5 h a 150 °C. Después de enfriar, se disolvió en diclorometano y se extrajo tres veces con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 3,83 ppm s (3H); 6,30 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6,57 d (J = 2 Hz, 1H); 6,70-6,84 m (2H); 6,89 d (ancho) (J = 10 Hz, 1 H); 7,32 t (J = 10 Hz, 1H); 8,19 d (J = 10 Hz, 1H); 9,68 s (ancho) (1H); 9,69 s (ancho).

b) Éster metílico del ácido 6-[3-(3-metoxifenil)amino-4-nitrofenil]oxihexanoico

Se obtuvo por reacción de 3-(3-metoxifenil)amino-4-nitrofenol con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,42-1,58 ppm m (2H); 1,60-1,93 m (4H); 2,34 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,68 s (3H); 3,80 s (3H); 4,03 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,32 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6,59 d (J = 2 Hz, 1 H); 6,68-6,84 m (2H); 6,90 d (ancho) (J = 8 Hz, 1 H); 7,32 t (J = 8 Hz, 1 H); 8,19 d (J = 10 Hz, 1 H); 9,70 s (ancho) (1H).

Éster metílico del ácido 6-[[1-(3-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

se obtuvo por reacción de éster metílico de ácido 6-[3-(3-metoxifenil)amino-4-nitrofenil]oxihexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1 y posterior ciclación de ortobenzoato de trietilo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 3. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,44-1,58 ppm m (2H); 1,62-1,86 m (4H); 2,34 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,68 s (3H); 3,78 s (3H); 3,95 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,71 d (J = 1,5 Hz, 1 H); 6,83 dd (J = 1,5, 1,5 Hz, 1H); 6,90 dd (J = 8, 1,5 Hz, 1 H); 6,94 dd (J = 8, 1,5 Hz, 1H); 7,01 dd (J = 8, 1,5 Hz, 1 H); 7,27-7,36 m (3H); 7,40 t (J = 8 Hz, 1 H); 7,56 dd (J = 8, 2 Hz, 2H); 7,74 d (J = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 58**Ácido 6-[[1-(3-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[1-(3-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 149-152 °C

Ejemplo 59**Éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico****a) 3-(4-metoxifenil)amino-4-nitrofenol**

Se mezclaron 0,16 g de 3-fluoro-4-nitrofenol y 0,37 g de p-anisidina y se agitaron durante 1,5 h a 150 °C. Después de enfriar, se disolvió en diclorometano, se extrajo dos veces con ácido clorhídrico acuoso 1 N y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró al vacío. RMN-¹H (CDCl₃/D₆-DMSO): δ = 3,57 ppm s (3H); 6,06 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6,18 d (J = 2 Hz, 1H); 6,77 d (J = 10 Hz, 2H); 7,03 d (J = 10 Hz, 2H); 7,89 d (J = 10 Hz, 1H); 9,40 s (ancho) (1H); 9,80 s (ancho).

40 b) Éster metílico del ácido 6-[3-(4-metoxifenil)amino-4-nitrofenil]oxihexanoico

Se obtuvo por reacción de 3-(4-metoxifenil)amino-4-nitrofenol con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,38-1,50 ppm m (2H); 1,60-1,80 m (4H); 2,33 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,67 s (3H); 3,85 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,88 s (3H); 6,29 dd (J = 10, 1,5 Hz, 1H); 6,30 d (J = 1,5 Hz, 1H); 6,98 d (J = 10 Hz, 2H); 7,20 d (J = 10 Hz, 2H); 8,18 d (J = 10 Hz, 1H); 9,63 s (ancho) (1 H).

45 Éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de éster metílico de ácido 6-[3-(4-metoxifenil)amino-4-nitrofenil]oxihexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1 y posterior ciclación de ortobenzoato de trietilo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 3. Punto de fusión 98-102 °C

Ejemplo 60

5 **Ácido 6-[[1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 160-165 °C

Ejemplo 61

Éster metílico de ácido 6-[[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

10 **a) 3-(3,4-dimetoxifenil)amino-4-nitrofenol**

Se mezclaron 3 g de 3-fluoro-4-nitrofenol y 8,8 g de 3,4-dimetoxianilina y se agitaron durante 2 h a 150 °C. Después de enfriar, se disolvió en diclorometano y se extrajo dos veces con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloroformo y los extractos combinados de cloroformo se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 3,75 ppm s (3H); 3,78 s (3H); 6,25 dd (J = 10, 2 Hz, 1 H); 6,35 d (J = 2 Hz, 1H); 6,88 dd (J = 8, 1,5 Hz, 1H); 6,98 d (J = 1,5 Hz, 1H); 7,05 d (J = 8 Hz, 1H); 8,04 d (J = 10 Hz, 1H); 9,52 s (ancho) (1H); 10,72 s (ancho).

b) éster metílico del ácido 6-[3-(3,4-dimetoxifenil)amino-4-nitrofenil]oxihexanoico

Se obtuvo por reacción de 3-(3,4-dimetoxifenil)amino-4-nitrofenol con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,40-1,52 ppm m (2H); 1,60-1,80 m (4H); 2,32 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,68 s (3H); 3,85 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,88 s (3H); 3,93 s (3H); 6,29 dd (J = 10, 1,5 Hz, 1 H); 6,33 d (J = 1,5 Hz, 1H); 6,80 d (J = 1,5 Hz, 1 H); 6,87 dd (J = 10, 1,5 Hz, 1 H); 6,92 d (J = 10 Hz, 1H); 8,18 d (J = 10 Hz, 1H); 9,68 s (ancho) (1 H).

éster metílico de ácido 6-[[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de 6-[3-(3,4-dimetoxifenil)amino-4-nitrofenil]oxihexanoico éster metílico del ácido de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1 y posterior ciclación de ortobenzoato de trietilo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 3. Punto de fusión 116-118 °C

Ejemplo 62

Ácido 6-[[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 158-161 °C

Ejemplo 63

éster metílico de ácido 6-[[1-(3,4-metilendioxi)fenil]-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

a) 3-(3,4-metilendioxi)fenil)amino-4-nitrofenol

Se mezclaron 0,86 g de 3-fluoro-4-nitrofenol y 2,25 g de 3,4-metilendioxi-anilina y se agitaron durante 5 h a 120 °C. La mezcla cruda se cromatografió en gel de sílice. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 6,02 ppm s (2H); 6,25 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6,33 d (J = 2 Hz, 1H); 6,72 dd (J = 8, 1,5 Hz, 1H); 6,87 d (J = 1,5 Hz, 1H); 7,05 d (J = 10 Hz, 1H); 8,18 d (J = 10 Hz, 1 H); 9,52 s (ancho) (1H).

Éster metílico del ácido b) 6-[3-(3,4-metilendioxi)fenil) amino-4-nitrofenil]oxihexanoico

Se obtuvo por reacción de 3-(3,4-metilendioxi)fenil)amino-4-nitrofenol con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 108-111 °C

Éster metílico de ácido 6-[[1-(3,4-metilendioxi)fenil]-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[3-(3,4-metilendioxi)fenil)amino-4-nitrofenil]oxihexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1 y posterior ciclación de ortobenzoato de trietilo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 3. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,43-1,55 ppm m (2H); 1,65-1,82 m (4H); 2,35 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,68 s (3H); 3,95 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,10 s (2H); 6,65 d (J = 1,5 Hz, 1 H); 6,72-6,83 m (2H); 6,90 d (J = 10 Hz, 1H); 6,93 dd (J = 10, 1,5 Hz, 1H); 7,29-7,38 m (3H); 7,52-7,62 m (2H); 7,72 d (J = 10 Hz, 1H).

Ejemplo 64

Ácido 6-[[1-[3,4-(metilendioxi)fenil]-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[1-(3,4-metilendioxi)fenil]-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 130 °C

Ejemplo 65**5 Éster metílico de ácido 6-[[2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico****a) 3-(3,4,5-trimetoxifenil)amino-4-nitrofenol**

Se mezclaron 3,7 g de 3-fluoro-4-nitrofenol y 4,76 g de 3,4,5-trimetoxianilina y se agitaron durante 10 h a 100 °C. Después de enfriar, se extrajo en acetato de etilo y agua y tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se extrajeron tres veces con ácido clorhídrico acuoso 1 N y una vez con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bien al vacío. El producto se digirió con éter diisopropílico. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 3,70 ppm s (3H); 3,80 s (6H); 6,28 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6,53 d (J = 2 Hz, 1H); 6,70 s (2H); 8,05 d (J = 10 Hz, 1H); 9,50 s (ancho) (1H); 10,71 s (ancho).

b) Éster metílico del ácido 6-[4-nitro-3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]fenil]oxihexanoico

Se obtuvo por reacción de 4-nitro-3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]fenol con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,40-1,53 ppm m (2H); 1,60-1,82 m (4H); 2,32 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,67 s (3H); 3,85 s (6H); 3,88 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,90 s (3H); 6,30 dd (J = 10, 1,5 Hz, 1 H); 6,50 d (J = 1,5 Hz, 1 H); 6,52 s (2H); 8,18 d (J = 10 Hz, 1H); 9,68 s (ancho) (1 H).

Éster metílico de ácido 6-[[2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[4-nitro-3-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]fenil]oxi-hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1 y posterior ciclación de ortobenzoato de trietilo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 3. Punto de fusión 128-130 °C

Ejemplo 66**Ácido 6-[[2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 198-201 °C

Ejemplo 67**Éster isopropílico del ácido 6-[[2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

Se obtuvo por reacción de ácido 6-[[2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico con isopropanol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 10. Punto de fusión 98-101 °C

30 Ejemplo 68**Éster metílico de ácido 6-[[1-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico****a) N,N-dimetil-N'-(5-cloro-2-nitrofenil)bencen-1,4-diamina**

Se preparó análogamente a 5-cloro-2-nitrofenil-m-tolilamina a partir de 1-cloro-3,4-dinitrobenceno y N,N-dimetil-p-fenilendiamina. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 3,01 ppm s (6H); 6,63 dd (J = 10, 2 Hz, 1 H); 6,80 d (ancho) (J = 10 Hz, 2H); 6,97 d (J = 2 Hz, 1H); 7,14 d (J = 10 Hz, 2H); 8,14 d (J = 10 Hz, 1H); 9,42 s (ancho) (1 H).

b) N,N-dimetil-N'-(5-metoxi-2-nitrofenil)bencen-1,4-diamina

Se añaden 24,9 g de N,N-dimetil-N'-(5-cloro-2-nitrofenil)bencen-1,4-diamina a una solución de 8 g de sodio en 200 ml de metanol y la mezcla se calentó en un autoclave durante 9 h hasta 120 °C. Después de enfriar, se separó del producto cristalino por filtración. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 3,00 ppm s (6H); 3,70 s (3H); 6,25 dd (J = 10, 2 Hz, 1 H); 6,34 d (J = 2 Hz, 1H); 6,78 d (J = 10 Hz, 2H); 7,14 d (J = 10 Hz, 2H); 8,16 d (J = 10 Hz, 1H); 9,67 s (ancho) (1 H).

c) 6-metoxi-1-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-fenil-1H-bencimidazol

Se obtuvo por reacción de N,N-dimetil-N'-(5-metoxi-2-nitrofenil)bencen-1,4-diamina de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1, posterior reacción de la diamina cruda con ortobenzoato de trimetilo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 3 y posterior calentamiento del producto crudo con ácido clorhídrico acuoso 6 N durante 1 h a reflujo. Después de alcanzar la mezcla de reacción con lejía de sosa acuosa, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 3,04 ppm s (6H); 3,80 s (3H); 6,68 d (J

= 2 Hz, 1 H); 6,78 d (J = 10 Hz, 2H); 6,95 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7,17 d (J = 10 Hz, 2H); 7,25-7,33 m (3H); 7,56-7,64 m (2H); 7,74 d (J = 10 Hz, 1 H).

d) 6-hidroxi-1-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-fenil-1H-bencimidazol

5 Se obtuvo por reacción de 6-metoxi-1-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-fenil-1H-bencimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 6. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 2,98 ppm s (6H); 6,48 d (J = 2 Hz, 1H); 6,78 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6,83 d (J = 10 Hz, 2H); 7,17 d (J = 10 Hz, 2H); 7,30-7,38 m (3H); 7,50-7,57 m (3H); 9,32 s (ancho) (1 H).

Éster metílico de ácido 6-[[1-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

10 se obtuvo por reacción de 6-hidroxi-1-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-fenil-1H-bencimidazol con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,43-1,57 ppm m (2H); 1,64-1,85 m (4H); 2,33 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,05 s (6H); 3,67 s (3H); 3,93 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,65 d (J = 2 Hz, 1 H); 6,76 d (J = 10 Hz, 2H); 6,93 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7,14 d (J = 10 Hz, 2H); 7,23-7,27 m (3H); 7,62 dd (J = 10, 1,5 Hz, 2H); 7,74 d (J = 10 Hz, 1 H).

Ejemplo 69

Ácido 6-[[1-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

15 Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[1-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 210-213 °C

Ejemplo 70

Éster metílico del ácido 6-[[1-(4-Bifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

a) 5-cloro-2-nitrofenil-4-bifenilamina

20 Se preparó análogamente a 5-cloro-2-nitrofenil-m-tolilamina a partir de 1-cloro-3,4-dinitrobenceno y 4-bifenilamina. Se purificó por cromatografía en gel de sílice. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 6,76 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7,26 d (J = 2 Hz, 1H); 7,35 d (J = 8 Hz, 1 H); 7,32-7,52 m (4H); 7,60-7,72 m (4H); 8,19 d (J = 10 Hz, 1 H); 9,60 s (ancho) (1 H).

b) 5-metoxi-2-nitrofenil-4-bifenilamina

25 Se preparó análogamente a 5-metoxi-2-nitrofenil-m-tolilamina a partir de 5-cloro-2-nitrofenil-4-bifenilamina y metanolato de sodio. Punto de fusión 150-154 °C

b) 1-(4-Bifenil)-6-metoxi-2-fenil-1H-bencimidazol

Se obtuvo por reacción de 5-metoxi-2-nitrofenil-4-bifenilamina de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1 y posterior ciclación de ortobenzoato de trietilo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 3. Punto de fusión 140-144 °C

30 **c) 1-(4-Bifenil)-6-hidroxi-2-fenil-1H-bencimidazol**

Se obtuvo por reacción de 1-(4-Bifenil)-6-metoxi-2-fenil-1H-bencimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 6. Punto de fusión 312 °C

Éster metílico del ácido 6-[[1-(4-Bifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

35 Se obtuvo por reacción de 1-(4-Bifenil)-6-hidroxi-2-fenil-1H-bencimidazol con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 106-108 °C

Ejemplo 71

6-[[1-(4-Bifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

40 Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[1-(4-Bifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 1,35-1,78 ppm m (6H); 2,20 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,96 m (2H); 6,72 d (J = 2 Hz, 1 H); 6,97 dd (J = 10, 2 Hz, 1 H); 7,32-7,58 m (10H); 7,69 d (J = 10 Hz, 1 H); 7,80 d (J = 8 Hz, 2H); 7,89 d (J = 10 Hz, 2H).

Ejemplo 72

Éster metílico del ácido 6-[[1-(2-naftil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

a) 3-(2-naftilamino)-4-nitrofenol

3 g 3-fluoro-4-nitrofenol y 8,2 g 2-naftilamina wurden vermisch y für 8 h a 180 °C gerührt. La mezcla cruda wurde en cloroform aufgenommen y con ácido clorhídrico acuoso 2 N gewaschen. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 6,02 ppm s (2H); 6,25 dd (J = 10, 2 Hz, 1 H); 6,33 d (J = 2 Hz, 1 H); 6,72 dd (J = 8, 1,5 Hz, 1 H); 6,87 d (J = 1,5 Hz, 1H); 7,05 d (J = 10 Hz, 1H); 8,18 d (J = 10 Hz, 1 H); 9,52 s (ancho) (1 H).

b) Éster metílico del ácido 6-[3-(2-naftil)amino-4-nitrofenil]oxihexanoico

Se obtuvo por reacción de 3-(2-naftilamino)-4-nitrofenol con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,35-1,49 ppm m (2H); 1,60-1,80 m (4H); 2,30 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,64 s (3H); 3,84 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,35 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6,62 d (J = 2 Hz, 1H); 7,43 dd (J = 10, 2 Hz, 1 H); 7,48-7,57 m (2H); 7,75 d (J = 2 Hz, 1 H); 7,78-7,90 m (2H); 7,91 d (J = 10 Hz, 1 H); 8,21 d (J = 10 Hz, 1H); 9,92 s (ancho) (1H).

Éster metílico del ácido 6-[[1-(2-naftil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de éster metílico de ácido 6-[3-(2-naftilamino)-4-nitrofenil]oxihexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1 y posterior ciclación de ortobenzoato de trietilo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 3. Punto de fusión 111-114 °C

Ejemplo 73

Ácido 6-[[1-(2-naftil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[1-(2-naftil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 170-175 °C

Ejemplo 74

Éster metílico del ácido 6-[[1-(2-fluorenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

a) 3-(2-fluorenilamino)-4-nitrofenol

Se mezclaron 2,17 g de 3-fluoro-4-nitrofenol y 5 g de 2-aminofluoreno y se agitaron durante 9 h a 140 °C. La mezcla cruda se extrajo en acetato de etilo y agua y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con ácido clorhídrico acuoso 2 N y una vez con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 3,96 ppm s (2H); 6,30 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6,52 d (J = 2 Hz, 1H); 7,28-7,45 m (3H); 7,57 s (ancho) (1H); 7,60 d (J = 8 Hz, 1H); 7,92 d (J = 8 Hz, 1H); 7,98 d (J = 8 Hz, 1H); 8,10 d (J = 10 Hz, 1 H); 9,70 s (1 H); 10,80 s (ancho) (1 H).

b) Éster metílico del ácido 6-[3-(2-fluorenilamino)-4-nitrofenil]oxihexanoico

Se obtuvo por reacción de 3-(2-fluorenilamino)-4-nitrofenol con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,38-1,50 ppm m (2H); 1,58-1,80 m (4H); 2,30 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,65 s (3H); 3,84 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,95 s (2H); 6,31 dd (J = 10, 2 Hz, 1 H); 6,53 d (J = 2 Hz, 1 H); 7,33 t (J = 8 Hz, 2H); 7,42 t (J = 8 Hz, 1 H); 7,47 s (1 H); 7,58 d (J = 8 Hz, 1 H); 7,80 d (J = 8 Hz, 1 H); 7,83 d (J = 8 Hz, 1 H); 8,21 d (J = 10 Hz, 1H); 9,87 s (ancho) (1 H).

Éster metílico del ácido 6-[[1-(2-fluorenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de éster metílico de ácido 6-[3-(2-fluorenil)amino]-4-nitrofenil]oxihexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1 y posterior ciclación de ortobenzoato de trietilo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 3. Punto de fusión 125-128 °C

Ejemplo 75

Éster metílico de ácido 6-[[1-fenil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

a) Clorhidrato de etil-(3-trifluorometil)bencimidato

Se disolvieron 9,7 ml de 3-(trifluorometil)benzonitrilo en 12 ml de etanol y la solución se saturó bajo enfriamiento en baño de hielo con gas HCl. Después de 72 h se filtró por succión del producto precipitado. El producto se lavó con éter dietílico. Punto de fusión 131-133 °C (desc.)

b) 5-metoxi-2-nitrofenildifenilamina

Una solución de 2 g de 3-fluoro-4-nitroanisol en 16 ml de anilina se agitó durante 24 h a 140 °C. Después de enfriar, se extrajo en acetato de etilo y se extrajo con ácido clorhídrico acuoso 2 N. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 3,72 ppm s (3H);

6,36 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6,57 d (J = 2 Hz, 1H); 7,22-7,33 m (3H); 7,44 dd (J = 8, 8 Hz, 2H); 8,18 d (J = 10 Hz, 1H); 9,78 s (ancho) (1 H).

c) 4-metoxi-N2-fenil-o-fenilendiamina

5 Se obtuvo por reacción de 5-metoxi-2-nitrofenildifenilamina de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 3,42 ppm s (ancho) (2H); 3,72 s (3H); 5,33 s (ancho) (1H); 6,56 dd (J = 10, 2 Hz, 1 H); 6,76 d (J = 10 Hz, 1H); 6,79 d (J = 2 Hz, 1 H); 6,82-6,90 m (3H); 7,25 dd (J = 8, 8 Hz, 2H).

d) 6-metoxi-1-fenil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol

Se obtuvo por reacción de 4-metoxi-N2-fenil-o-fenilendiamina con clorhidrato de etil-(3-trifluorometil)bencimidato de acuerdo con el protocolo general de trabajo 4. Punto de fusión 138-140 °C

10 **e) 6-hidroxi-1-fenil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol**

Se obtuvo por reacción de 6-metoxi-1-fenil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 7. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 6,60 ppm d (J = 2 Hz, 1H); 6,99 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7,50-7,89 m (10H).

Éster metílico de ácido 6-[[1-fenil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

15 Se obtuvo por reacción de 6-hidroxi-1-fenil-2-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-bencimidazol con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 68-70 °C

Ejemplo 76

Éster isopropílico de ácido 6-[[1-fenil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

20 Se obtuvo por reacción de 6-hidroxi-1-fenil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol con éster isopropílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 96-98 °C

Ejemplo 77

Ácido 6-[[1-fenil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

25 Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[1-fenil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 1,38-1,80 ppm m (6H); 2,27 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,98 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,70 d (J = 2 Hz, 1H); 7,02 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7,48-7,88 m (9H); 7,77 d (J = 10 Hz, 1H); 11,94 s (ancho) (1H).

Ejemplo 78

6-[[1-fenil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexan-1-ol

30 Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[1-fenil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 11. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,38-1,68 ppm m (6H); 1,75-1,87 m (2H); 3,60-3,72 m (2H); 3,94 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,69 d (J = 2 Hz, 1 H); 6,99 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7,25-7,35 m (2H); 7,40 dd (J = 8,8 Hz; 1 H); 7,50-7,61 m (4H); 7,68 d (ancho) (J = 8 Hz, 1 H); 7,78 d (J = 10 Hz, 1H); 7,83 s (ancho) (1H).

Ejemplo 79

35 **Éster metílico del ácido 6-[[2-(3-clorofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

a) 2-(3-clorofenil)-6-metoxi-1-fenil-1H-bencimidazol

Se obtuvo por reacción de 4-metoxi-N2-fenil-o-fenilendiamina con clorhidrato de etil-3-clorobencimidato (preparado según: DeWolfe y Augustine; J. Org. Chem.; 30; 699) de acuerdo con el protocolo general de trabajo 4. Punto de fusión 149-151 °C

40 **b) 2-(3-clorofenil)-6-hidroxi-1-fenil-1H-bencimidazol**

Se obtuvo por reacción de 2-(3-clorofenil)-6-metoxi-1-fenil-1H-bencimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 7. Punto de fusión 199-202 °C

Éster metílico del ácido 6-[[2-(3-clorofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

45 Se obtuvo por reacción de 2-(3-clorofenil)-6-hidroxi-1-fenil-1H-bencimidazol con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 69-72 °C

Ejemplo 80**Éster isopropílico del ácido 6-[[2-(3-clorofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

Se obtuvo por reacción de 2-(3-clorofenil)-6-hidroxi-1-fenil-1H-bencimidazol con éster isopropílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 98-100 °C

5 **Ejemplo 81****Ácido 6-[[2-(3-clorofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[2-(3-clorofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 137-140 °C

Ejemplo 8210 **6-[[2-(3-clorofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexan-1-ol**

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[2-(3-clorofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 11. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,40-1,70 ppm m (6H); 1,75-1,86 m (2H); 3,67 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,93 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,69 d (J = 2 Hz, 1H); 6,99 dd (J = 10, 2 Hz, 1 H); 7,20 dd (J = 8,8 Hz, 1 H); 7,26-7,38 m (4H); 7,47-7,58 m (3H); 7,60 dd (J = 2, 2 Hz, 1 H); 7,76 d (J = 10 Hz, 1 H).

15 **Ejemplo 83****Éster metílico del ácido 6-[[2-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico****a) Clorhidrato de etil-4-clorobencimidato**

10 g se suspendieron en 4-clorobenzonitrilo en 12 ml de etanol y se disolvieron por adición de éter dietílico. Bajo enfriamiento en baño de hielo se saturó con gas HCl. Después de 72 h se filtró por succión del producto precipitado. El producto se lavó con éter dietílico. Punto de fusión 173-174 °C (desc.)

a) 2-(4-clorofenil)-6-metoxi-1-fenil-1H-bencimidazol

Se obtuvo por reacción de 4-metoxi-N2-fenil-o-fenilendiamina con clorhidrato de etil-4-clorobencimidato de acuerdo con el protocolo general de trabajo 4. Punto de fusión 162-164 °C

b) 2-(4-clorofenil)-6-hidroxi-1-fenil-1H-bencimidazol

25 Se obtuvo por reacción de 2-(4-clorofenil)-6-metoxi-1-fenil-1H-bencimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 7. Punto de fusión 246-250 °C

Éster metílico del ácido 6-[[2-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de 2-(4-clorofenil)-6-hidroxi-1-fenil-1H-bencimidazol con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 86-87 °C

30 **Ejemplo 84****Éster isopropílico del ácido 6-[[2-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

Se obtuvo por reacción de 2-(4-clorofenil)-6-hidroxi-1-fenil-1H-bencimidazol con éster isopropílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 124-126 °C

Ejemplo 8535 **Ácido 6-[[2-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[2-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 1,35-1,48 ppm m (2H); 1,50-1,62 m (2H); 1,64-1,77 m (2H); 2,23 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,91 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,64 d (J = 2 Hz, 1H); 6,96 dd (J = 10, 2 Hz, 1 H); 7,38-7,50 m (6H); 7,52-7,65 m (3H); 7,70 d (J = 10 Hz, 1 H).

40 **Ejemplo 86****6-[[2-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexan-1-ol**

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[2-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 11. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,38-1,68 ppm m (6H); 1,74-1,85 m (2H); 3,67 t

(ancho) (J = 7,5 Hz, 2H); 3,94 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,68 d (J = 2 Hz, 1H); 6,98 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7,22-7,35 m (5H); 7,47 d (J = 8 Hz, 2H); 7,49-7,59 m (2H); 7,73 d (J = 10 Hz, 1H).

Ejemplo 87

Éster metílico del ácido 6-[[2-(3-metilfenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

5 a) 6-metoxi-2-(3-metilfenil)-1-fenil-1H-bencimidazol

Se obtuvo por reacción de 4-metoxi-N2-fenil-o-fenilendiamina con clorhidrato de etil-3-metilbencimidato (preparado según: DeWolfe y Augustine; J. Org. Chem.; 30; 699) de acuerdo con el protocolo general de trabajo 4. Punto de fusión 156-158 °C

b) 6-hidroxi-2-(3-metilfenil)-1-fenil-1H-bencimidazol

10 Se obtuvo por reacción de 6-metoxi-2-(3-metilfenil)-1-fenil-1H-bencimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 7. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 2,23 ppm s (3H); 6,52 d (J = 2 Hz, 1 H); 6,80 dd (J = 10, 2 Hz, 1 H); 7,18 s (ancho) (3H); 7,35-7,52 m (3H); 7,50-7,63 m (4H); 9,28 s (ancho) (1 H).

Éster metílico del ácido 6-[[2-(3-metilfenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

15 Se obtuvo por reacción de 6-hidroxi-2-(3-metilfenil)-1-fenil-1H-bencimidazol con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 82-84 °C

Ejemplo 88

Éster isopropílico del ácido 6-[[2-(3-metilfenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

20 Se obtuvo por reacción de 6-hidroxi-2-(3-metilfenil)-1-fenil-1H-bencimidazol con éster isopropílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,22 ppm d (J = 7,5 Hz, 6H); 1,38-1,56 m (2H); 1,62-1,85 m (4H); 2,30 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,30 s (3H); 3,93 t (J = 7,5 Hz, 2H); 5,00 sp (J = 7,5 Hz, 1 H); 6,68 d (J = 2 Hz, 1 H); 6,95 dd (J = 10, 2 Hz, 1 H); 7,13 s (ancho) (3H); 7,31 dd (J = 8, 2 Hz, 2H); 7,42-7,57 m (4H); 7,76 d (J = 10 Hz, 1H).

Ejemplo 89

Ácido 6-[[2-(3-metilfenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

25 Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[2-(3-metilfenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 1,35-1,49 ppm m (2H); 1,50-1,63 m (2H); 1,64-1,78 m (2H); 2,22 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,24 s (3H); 3,92 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,62 d (J = 2 Hz, 1 H); 6,95 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7,18 s (ancho) (3H); 7,37-7,42 m (3H); 7,51-7,65 m (3H); 7,67 d (J = 10 Hz, 1H); 11,90 s (ancho) (1H).

Ejemplo 90

30 6-[[2-(3-metilfenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexan-1-ol

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[2-(3-metilfenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 92-94 °C

Ejemplo 91

Éster metílico del ácido 6-[[2-(4-metilfenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

35 a) 6-metoxi-2-(4-metilfenil)-1-fenil-1H-bencimidazol

Se obtuvo por reacción de 4-metoxi-N2-fenil-o-fenilendiamina con clorhidrato de etil-4-metilbencimidato (preparado según: DeWolfe y Augustine; J. Org. Chem.; 30; 699) de acuerdo con el protocolo general de trabajo 4. Punto de fusión 150-152 °C

b) 6-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1-fenil-1H-bencimidazol

40 Se obtuvo por reacción de 6-metoxi-2-(4-metilfenil)-1-fenil-1H-bencimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 7. Punto de fusión 257-264 °C

Éster metílico del ácido 6-[[2-(4-metilfenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de 6-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1-fenil-1H-bencimidazol con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 99-102 °C

45 Ejemplo 92

Éster isopropílico del ácido 6-[[2-(4-metilfenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de 6-hidroxi-2-(4-metilfenil)-1-fenil-1H-bencimidazol con éster isopropílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 107-109 °C

Ejemplo 93**5 Ácido 6-[[2-(4-metilfenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[2-(4-metilfenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 1,33-1,49 ppm m (2H); 1,50-1,62 m (2H); 1,64-1,77 m (2H); 2,22 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,30 s (3H); 3,90 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,62 d (J = 2 Hz, 1 H); 6,94 dd (J = 10, 2 Hz, 1 H); 7,15 d (J = 8 Hz, 2H); 7,36 d (J = 8 Hz, 2H); 7,40 dd (J = 8, 1,5 Hz, 2H); 7,52-7,62 m (3H); 7,68 d (J = 10 Hz, 1 H).

Ejemplo 94**6-[[2-(4-metilfenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexan-1-ol**

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[2-(4-metilfenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 11. Punto de fusión 150-152 °C

15 Ejemplo 95**Éster metílico del ácido 6-[[1-fenil-2-(4-piridinil)-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico****a) 6-metoxi-1-fenil-2-(4-piridinil)-1H-bencimidazol**

Se disolvieron 0,4 g de 4-metoxi-N2-fenil-o-fenilendiamina en 8 ml de N,N-dimetilformamida y la solución se mezcló con 0,7 g de etil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolin-1-carboxilato y 0,34 g de ácido isonicotínico. Se agitó durante 16 h a 100 °C, se mezcló después de enfriar con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. Después de purificación cromatográfica en gel de sílice, se extrajo la amida en 5 ml de ácido clorhídrico acuoso 6 N y se calentó durante 3 h a reflujo. Después de enfriar, se agitó en solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se extrajo tres veces con acetato de etilo, los extractos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 3,80 ppm s (3H); 6,66 ppm d (J = 2 Hz, 1H); 7,02 dd (J = 10, 2 Hz, 1 H); 7,32-7,38 m (2H); 7,42 dd (J = 8, 1,5 Hz, 2H); 7,54-7,62 m (3H); 7,79 d (J = 10 Hz, 1 H); 8,53 d (ancho) (J = 6 Hz, 2H).

b) 6-hidroxi-1-fenil-2-(4-piridinil)-1H-bencimidazol

Se obtuvo por reacción de 6-metoxi-1-fenil-2-(4-piridinil)-1H-bencimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 7. RMN-¹H (CD₃OD): δ = 6,52 ppm d (J = 2 Hz, 1H); 6,82 dd (J = 10, 2 Hz, 1 H); 7,28-7,33 m (2H); 7,39 dd (J = 8, 1,5 Hz, 2H); 7,49-7,57 m (4H); 8,40 d (ancho) (J = 6 Hz, 2H).

Éster metílico del ácido 6-[[1-fenil-2-(4-piridinil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de 6-hidroxi-1-fenil-2-(4-piridinil)-1H-bencimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 100-103 °C

35 Ejemplo 96**Ácido 6-[[1-fenil-2-(4-piridinil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[1-fenil-2-(4-piridinil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 160-162 °C

Ejemplo 97**40 Éster metílico del ácido 6-[[1,2-difenil-5-nitro-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico****a) 1,2-difenil-6-hidroxi-5-nitro-1H-bencimidazol****b) 1,2-difenil-6-hidroxi-7-nitro-1H-bencimidazol****c) 1,2-difenil-6-hidroxi-5,7-dinitro-1H-bencimidazol**

5 g de 1,2-difenil-6-hidroxi-1H-bencimidazol se disolvieron en 45 ml de ácido acético glacial y se mezcló a 10-15 °C gota a gota con una solución de 1,67 g de nitrito de potasio en 15 ml de agua. Se dejó con agitación durante 2 h en baño de hielo y luego durante 2 h a 20 °C, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por

cromatografía en gel de sílice. a) RMN-¹H (CDCl₃): δ = 6,83 ppm s (1H); 7,25-7,44 m (5H); 7,52-7,60 m (5H); 8,66 s (1H); 10,78 s (1H). b) RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 7,05 ppm d (J = 10Hz, 1H); 7,30-7,53 m (10H); 7,82 d (J = 10Hz, 1 H); 10,83 s (1 H). c) RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 7,32-7,58 ppm m (10H); 8,67 s (1H).

Éster metílico del ácido 6-[(1,2-difenil-5-nitro-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanoico

- 5 Se obtuvo por reacción de 1,2-difenil-6-hidroxi-5-nitro-1H-bencimidazol con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 123 °C

Ejemplo 98

Éster isopropílico del ácido 6-[(1,2-difenil-5-nitro-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanoico

- 10 Se obtuvo por reacción de 1,2-difenil-6-hidroxi-5-nitro-1H-bencimidazol con éster isopropílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 115-117 °C

Ejemplo 99

Éster metílico del ácido 6-[(1,2-difenil-7-nitro-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de 1,2-difenil-6-hidroxi-7-nitro-1H-bencimidazol con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 110-112 °C

- 15 **Ejemplo 100**

Éster isopropílico del ácido 6-[(1,2-difenil-7-nitro-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de 1,2-difenil-6-hidroxi-5-nitro-1H-bencimidazol con éster isopropílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 88 °C

Ejemplo 101

- 20 **Éster metílico del ácido 6-[(7-amino-1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanoico**

Se hidrogenaron 340 mg de éster metílico del ácido 6-[(1,2-difenil-7-nitro-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanoico en etanol con níquel Raney en un autoclave a 50 °C y a presión normal. Después de finalizar la absorción de hidrógeno, se filtró del catalizador y se concentró al vacío. Punto de fusión 113-115 °C

Ejemplo 102

- 25 **Éster isopropílico del ácido 6-[(7-amino-1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanoico**

Se obtuvo análogamente a la disposición indicada en el Ejemplo 101 por reacción de éster isopropílico del ácido 6-[(1,2-difenil-7-nitro-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanoico. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,22 ppm d (J = 7,5 Hz, 6H); 1,43-1,88 m (6H); 2,30 t (J = 7,5 Hz, 2H); 4,04 t (J = 7,5 Hz, 2H); 5,00 sp (J = 7,5 Hz, 1 H); 6,97 d (J = 7,5 Hz, 1H); 7,20-7,33 m (4H); 7,42-7,53m (7H).

- 30 **Ejemplo 103**

Éster metílico del ácido 6-[(5,7-dinitro-1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de 5,7-dinitro-1,2-difenil-6-hidroxi-1H-bencimidazol con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 88-91 °C

Ejemplo 104

- 35 **Éster isopropílico del ácido 6-[(5,7-dinitro-1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanoico**

Se obtuvo por reacción de 5,7-dinitro-1,2-difenil-6-hidroxi-1H-bencimidazol con éster isopropílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 92-93 °C

Ejemplo 105

Éster metílico del ácido 6-[[5-(acetilamino)-1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

- 40 **a) 5-fluoro-2,4-dinitrofenol**

Se disolvieron 0,41 g de 1,3-difluoro-4,6-dinitrobenzoceno en 8 ml de lejía de sosa acuosa 0,5 N y se calentó durante 2 h a reflujo. Después de enfriar, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con éter dietílico. La fase acuosa se acidificó por adición de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 7,10 ppm d (J = 12 Hz, 1H); 9,03 d (J = 8 Hz, 1H); 11,10 s (1H).

b) 2,4-dinitro-5-hidroxidifenilamina

5 A la suspensión de 50 mg de 5-fluoro-2,4-dinitrofenol en 0,5 ml de etanol se añadieron 100 µl de anilina, se agitó durante 30 min y se dejó reposar luego durante 15 h. Se filtró por succión, se lavó el sólido con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se secó al vacío. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 6,58 ppm s (1H); 7,31 d (J = 10 Hz, 2H); 7,39 dd (J = 10, 10 Hz, 1H); 7,51 dd (J = 10,10 Hz, 2H); 9,20 s (1H); 9,90 s (ancho) (1H); 10,97 s (ancho) (1H).

c) Éster (2,4-dinitro-5-fenilamino)fenílico del ácido acético

10 A 275 mg de 2,4-dinitro-5-hidroxidifenilamina en 1 ml de piridina se añadieron 0,11 ml de anhídrido acético y se dejó agitar durante 30 min en baño de hielo y luego otra hora a 20 °C. Después de diluir con acetato de etilo, se lavó tres veces con ácido clorhídrico acuoso 1 N helado, una vez con solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio y una vez con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 2,34 ppm s (3H); 6,80 s (1H); 7,32 d (J = 10 Hz, 2H); 7,40 dd (J = 10, 10 Hz, 1H); 7,52 dd (J = 10,10 Hz, 2H); 9,21 s (1H); 9,95 s (ancho) (1H).

d) (1,2-difenil-6-hidroxi-1H-benzimidazol-5-il)amida del ácido acético

15 Se obtuvo por reacción de éster (2,4-dinitro-5-fenilamino)fenílico del ácido acético de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1 y posterior reacción con ortobenzoato de trimetilo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 3. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 2,26 ppm s (3H); 6,88 s (1H); 7,22-7,36 m (5H); 7,42-7,53 m (5H); 7,61 s (1H); 8,43 s (ancho) (1H).

Éster metílico del ácido 6-[[5-(acetilamino)-1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico

20 Se obtuvo por reacción de (1,2-difenil-6-hidroxi-1H-benzimidazol-5-il)amida del ácido acético con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 128-130 °C

Ejemplo 106**Éster isopropílico del ácido 6-[[5-(5-amino-1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanoico**

25 Se obtuvo por reacción de éster isopropílico del ácido 6-[[1,2-difenil-5-nitro-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,23 ppm d (J = 7,5 Hz, 6H); 1,47-1,90 m (6H); 2,32 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,95 t (J = 7,5 Hz, 2H); 5,02 sp (J = 7,5 Hz, 1H); 6,60 s (1H); 7,20 s (1 H); 7,22-7,33 m (5H); 7,43-7,58m (5H).

Ejemplo 107**Éster isopropílico del ácido 6-[[5-[[4-bromofenil]sulfonil]amino]-1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

30 El éster isopropílico del ácido 6-[[5-(5-amino-1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanoico se hizo reaccionar de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido 4-bromobencensulfónico. Punto de fusión 173-175 °C

Ejemplo 108**Éster metílico del ácido 6-[[5-(5-amino-1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanoico**

35 Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[1,2-difenil-5-nitro-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,48-1,88 ppm (6H); 2,36 t (J = 7,5 Hz, 2H, CH₂=CO); 3,67 s (3H); 3,94 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,60 s (1H); 7,21 s (1H); 7,22-7,35 m (5H); 7,43-7,59m (5H).

Ejemplo 109**Éster metílico del ácido 6-[[5-[[4-clorofenil]sulfonil]amino]-1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

40 Se hizo reaccionar éster metílico del ácido 6-[[5-(5-amino-1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido 4-clorobencensulfónico. Punto de fusión 157-159 °C

Ejemplo 110**Éster isopropílico del ácido 6-[[5-[[4-clorofenil]sulfonil]amino]-1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

45 El éster isopropílico del ácido 6-[[5-(5-amino-1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanoico se hizo reaccionar de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido 4-clorobencensulfónico. Punto de fusión 158-159 °C

Ejemplo 111**Ácido 6-[[5-[[[(4-clorofenil)sulfonyl]amino]-1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[5-[[[(4-clorofenil)sulfonyl]amino]-1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 201-203 °C

5 **Ejemplo 112****Éster isopropílico del ácido 6-[[1,2-difenil-5-[[[(3-metilfenil)sulfonyl]amino]-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

10 El éster isopropílico del ácido 6-[(5-amino-1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanoico se hizo reaccionar de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido 3-metilbencensulfónico. Punto de fusión 149-151 °C

Ejemplo 113**Éster isopropílico del ácido 6-[[1,2-difenil-5-[[[(4-metilfenil)sulfonyl]amino]-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

15 El éster isopropílico del ácido 6-[(5-amino-1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanoico se hizo reaccionar de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido 4-metilbencensulfónico. Punto de fusión 139-141 °C

Ejemplo 114**Éster isopropílico del ácido 6-[[1,2-difenil-5-[[[(4-metoxifenil)sulfonyl]amino]-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

20 Se hizo reaccionar éster isopropílico del ácido 6-[(5-amino-1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido 4-metoxibencensulfónico. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,25 ppm d (J = 7,5 Hz, 6H); 1,35-1,45 m (2H); 1,59-1,73 m (4H); 2,30 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,72 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,80 s (3H); 5,02 sp (J = 7,5 Hz, 1 H); 6,50 s (1H); 6,85 d (J = 10 Hz, 2H); 6,99 s (1H); 7,25-7,35 m (5H); 7,45-7,52 m (5H); 7,74 d (J = 10 Hz, 2H); 7,99 s (1H).

25 **Ejemplo 115****Éster isopropílico del ácido 6-[[1,2-difenil-5-[[[(4-trifluorometil)fenil]sulfonyl]amino]-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

30 Se hizo reaccionar éster isopropílico del ácido 6-[(5-amino-1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido 4-(trifluorometil)bencensulfónico. Punto de fusión 170-171 °C

Ejemplo 116**Éster isopropílico del ácido 6-[[5-[[[4-(acetilamino)fenil]sulfonyl]amino]-1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

35 Se hizo reaccionar éster isopropílico del ácido 6-[(5-amino-1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido 4-(acetilamino)bencensulfónico. Punto de fusión 100-102 °C

Ejemplo 117**Éster isopropílico del ácido 6-[[5-[[[bis(3-clorofenil)sulfonyl]amino]-1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

40 Se hizo reaccionar éster isopropílico del ácido 6-[(5-amino-1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido 3-clorobencensulfónico. Punto de fusión 163-167 °C

Ejemplo 118**Éster isopropílico de ácido 6-[[1,2-difenil-5-[(propilsulfonyl]amino]-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

45 Se hizo reaccionar éster isopropílico del ácido 6-[(5-amino-1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido propansulfónico. Punto de fusión 126-128 °C

Ejemplo 119

Éster isopropílico de ácido 6-[[5-[(benzilsulfonyl)amino]-1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se hizo reaccionar éster isopropílico del ácido 6-[[5-amino-1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido bencenometanosulfónico. Punto de fusión 137-138 °C

Ejemplo 120**5 Éster metílico del ácido 4-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]metilbenzoico**

Se obtuvo por reacción de 1,2-difenil-6-hidroxi-1H-benzimidazol con éster metílico del ácido 4-(bromometil)-benzoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 180-184 °C

Ejemplo 121**Ácido 4-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]metilbenzoico**

- 10 Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 4-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]metilbenzoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 5,12 ppm s (2H); 6,76 d (J = 2 Hz, 1H); 7,04 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7,30-7,63 m (12H); 7,70 d (J = 10 Hz, 1H); 7,89 d (J = 8 Hz, 2H).

Ejemplo 122**Éster metílico del ácido 4-[[1-(3-metilfenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]metilbenzoico**

- 15 Se obtuvo por reacción de 6-hidroxi-1-(3-metilfenil)-2-fenil-1H-benzimidazol con éster metílico del ácido 4-(bromometil)benzoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 138-142 °C

Ejemplo 123**Éster metílico del ácido 4-[[1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]metilbenzoico**

- 20 Se obtuvo por reacción de 6-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-benzimidazol con éster metílico del ácido 4-(bromometil)benzoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 145-148 °C

Ejemplo 124**Éster ter-butílico del ácido 2-[2-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]etoxi]acético**

- 25 Se suspendieron 0,2 g de [(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]etan-1-ol en 1,7 ml de tolueno y 0,7 ml de tetrahidrofurano. A ello se añadieron 0,1 ml de éster ter-butílico del ácido bromoacético y 13 mg de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio y 1,45 ml de lejía de sosa al 32% y se dejó agitar durante 48 h. Se añadieron más 0,1 ml de éster ter-butílico del ácido bromoacético y 13 mg de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio y se dejó la mezcla durante 48 h en baño de ultrasonido. Luego se diluyó con agua y se extrajo tres veces con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,43 ppm s (9H); 3,91 t (J = 6 Hz, 2H); 4,10 s (2H); 4,17 t (J = 6 Hz, 2H); 6,75 d (J = 2 Hz, 1H); 7,00 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7,24-7,36 m (5H); 7,45-7,56 m (5H); 7,76 d (J = 10 Hz, 1H).
- 30

Ejemplo 125**Ácido 2-[2-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]etoxi]acético**

- 35 Se disolvieron 50 mg de éster ter-butílico del ácido 2-[2-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]etoxi]acético en 0,5 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante 48 h. Luego se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice. Punto de fusión 134-136 °C

Ejemplo 126**Éster metílico del ácido 2-[2-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]etoxi]acético**

- 40 Se disolvieron 35 mg de ácido 2-[2-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]etoxi]acético en 0,4 ml de N,N-dimetilformamida y se mezclaron con 29 mg de carbonato de cesio, y 50 µl de yoduro de metilo. Se agitó durante 20 h, se concentró luego al vacío y se cromatografió en gel de sílice. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 3,73 ppm s (3H); 3,93 t (J = 6 Hz, 2H); 4,18 t (J = 6 Hz, 2H); 4,25 s (2H); 6,73 d (J = 2 Hz, 1H); 7,00 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7,25-7,42 m (5H); 7,46-7,58 m (5H); 7,77 d (J = 10Hz, 1H).

45 Ejemplo 127**Éster ter-butílico del ácido 3-[2-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]etoxi]propanoico**

Se suspendieron 0,2 g de [(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]etan-1-ol en 1,7 ml de tolueno y 0,7 ml de tetrahidrofurano. A ello se añadieron 60 µl de éster ter-butílico de ácido acrílico, 13 mg de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio y 1,45 ml de lejía de sosa al 32% y se dejó agitar durante 48 h. Se añadieron más 60 µl de éster ter-butílico de ácido acrílico y 13 mg de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio y se dejó la mezcla durante 48 h en baño de ultrasonido. Luego se diluyó con agua y se extrajo tres veces con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,45 ppm s (9H); 2,52 t (J = 8 Hz, 2H); 3,73-3,84 m (4H); 4,10 t (J = 6 Hz, 2H); 6,72 d (J = 2 Hz, 1 H); 6,99 dd (J = 10, 2 Hz, 1 H); 7,22-7,38 m (5H); 7,45-7,57 m (5H); 7,75 d (J = 10 Hz, 1 H).

10 Ejemplo 128

Ácido 3-[2-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]etoxi]propanoico

Se disolvieron 50 mg de éster ter-butílico del ácido 3-[2-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]etoxi]propanoico en 0,5 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante 15 h. Luego se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 2,26 ppm t (J = 8 Hz, 2H); 3,60-3,70 m (4H); 3,98-4,06 m (2H); 6,65 d (J = 2 Hz, 1 H); 6,94 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7,30-7,62 m (10H); 7,68 d (J = 10 Hz, 1H).

Ejemplo 129

Éster metílico del ácido 3-[2-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]etoxi]propanoico

Se disolvieron 35 mg de ácido 3-[2-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]etoxi]propanoico en 0,4 ml de N,N-dimetilformamida, se mezclaron con 28 mg de carbonato de cesio, y 50 µl de yoduro de metilo y se agitó durante 30 h. Luego se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice. Punto de fusión 91-93 °C

25 Ejemplo 130

Éster ter-butílico del ácido 3-[3-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]propoxi]propanoico

Se suspendieron 0,2 g de 3-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]propan-1-ol en 1,7 ml de tolueno y 0,7 ml de tetrahidrofurano. A ello se añadieron 60 µl de éster ter-butílico de ácido acrílico, 13 mg de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio y 1,47 ml lejía de sosa al 32% y se dejó agitar durante 48 h. Se añadieron más 60 µl de éster ter-butílico de ácido acrílico y 13 mg de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio y la mezcla se dejó durante 48 h en baño de ultrasonido. Luego se diluyó con agua y se extrajo tres veces con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice. Punto de fusión 95-98 °C

Ejemplo 131

35 Éster metílico del ácido (E/Z)-5-(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)pent-4-enoico

a) 1,2-difenil-6-metil-1H-bencimidazol

Se hidrogenaron 5,1 g de 5-metil-2-nitrodifenilamina en 55 ml de etanol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1. El producto crudo se hizo reaccionar de acuerdo con el protocolo general de trabajo 3 con ortobenzoato de trimetilo. Punto de fusión 134-136 °C

40 b) 1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-carbaldehído

Se suspendió 1 g de 1,2-difenil-6-metil-1H-bencimidazol en 31 ml de ácido sulfúrico al 40% y se mezclaron con 13,5 g de nitrato de ceramónio. Se dejó bajo agitación durante 2,5 h a 80 °C, se enfrió hasta 20 °C y se agitó con cuidado en solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo, los extractos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre solución de sulfato de sodio y se concentraron al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografió en gel de sílice. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 7,30-7,42 ppm m (5H); 7,50-7,66 m (5H); 7,81 d (J = 2 Hz, 1H); 7,89 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 8,00 d (J = 8 Hz, 1 H); 10,05 s (1 H).

Éster metílico del ácido (E/Z)-5-(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)pent-4-enoico

Se obtuvo por reacción de 1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-carbaldehído de acuerdo con el protocolo general de trabajo 12 con bromuro de 3-carboxipropiltrifenilfosfonio. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 2,40-2,71 ppm m (4H); 3,68 (3,66) cada s (3H); 5,56-5,64 (6,12-6,22) cada m (1H); 6,50 d (J = 18 Hz, 1 H); 6,58 d (ancho) (J = 12 Hz, 1 H); 7,12 (7,15) cada s (ancho) (1H); 7,25-7,40 m (6H); 7,45-7,62 m (5H); 7,80 (7,83) cada d (J = 8 Hz, 1 H).

Ejemplo 132**Ácido E-5-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)pent-4-enoico**

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido (E/Z)-5-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)pent-4-enoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. RMN-¹H (CD₃OD): δ = 2,26-2,43 ppm m (4H); 6,10-6,21 m (1H); 6,45 d (J = 18 Hz, 1 H); 7,08 s (1H); 7,22-7,52 m (11 H); 7,59 d (J = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 133**Éster metílico del ácido 5-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)pentanoico**

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido (E/Z)-5-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)pent-4-enoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,63-1,72 ppm m (4H); 2,30-2,39 m (2H); 2,68-2,77 m (2H); 3,65 s (3H); 7,04 s (ancho) (1H); 7,17 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,25-7,38 m (5H); 7,45-7,60 m (5H); 7,79 d (J = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 134**Ácido 5-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)pentanoico**

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 5-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)pentanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 192-193 °C

Ejemplo 135**Éster metílico del ácido (E/Z)-6-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)hex-5-enoico**

Se obtuvo por reacción de 1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-carbaldehído de acuerdo con el protocolo general de trabajo 12 con bromuro de 4-carboxibutiltrifenilfosfonio. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,72-1,88 ppm m (2H); 2,20-2,42 m (4H); 3,65 (3,67) cada s (3H, CH₃); 5,57-5,68 (6,10-6,20) cada m (1H); 6,48 d (J = 18 Hz, 1 H); 6,56 d (ancho) (J = 12 Hz, 1H); 7,12 (7,16) cada s (ancho) (1H); 7,25-7,38 m (6H); 7,45-7,60 m (5H); 7,80 (7,84) cada d (J = 8 Hz, 1 H).

Ejemplo 136**Ácido (E/Z)-6-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)hex-5-enoico**

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido (E/Z)-6-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)hex-5-enoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,74-1,89 ppm m (2H); 2,22-2,43 m (4H); 5,58-5,68 (6,10-6,22) cada m (1H); 6,47 d (J = 18 Hz, 1 H); 6,55 d (ancho) (J = 12 Hz, 1 H); 7,11 (7,14) cada s (ancho) (1H); 7,25-7,40 m (6H); 7,48-7,59 m (5H); 7,80 (7,85) cada d (J = 8 Hz, 1 H).

Ejemplo 137**Éster metílico del ácido 6-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)hexanoico**

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido (E/Z)-6-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)hex-5-enoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,32-1,43 ppm m (2H); 1,62-1,74 m (4H); 2,31 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,72 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,56 s (3H); 7,02 s (ancho) (1 H); 7,18 dd (J = 8, 2 Hz, 1 H); 7,27-7,38 m (5H); 7,45-7,60 m (5H); 7,80 d (J = 8 Hz, 1 H).

Ejemplo 138**Ácido 6-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)hexanoico**

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,30-1,45 ppm m (2H); 1,54-1,74 m (4H); 2,32 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,70 t (J = 7,5 Hz, 2H); 7,02 s (ancho) (1H); 7,20 dd (J = 8, 2 Hz, 1 H); 7,25-7,38 m (5H); 7,42-7,60 m (5H); 7,81 d (J = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 139**Éster metílico del ácido (E/Z)-7-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)hept-6-enoico**

Se obtuvo por reacción de 1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-carbaldehído de acuerdo con el protocolo general de trabajo 12 con bromuro de 5-carboxipentiltrifenilfosfonio. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,43-1,55 ppm m (2H); 1,58-1,72 m (2H); 2,18-2,38 m (4H); 3,65 (3,66) cada s (3H, CH₃); 5,58-5,68 (6,12-6,22) cada m (1H); 6,45 d (J = 18 Hz, 1H); 6,54 d (ancho) (J = 12 Hz, 1H); 7,12 (7,14) cada s (ancho) (1H); 7,26-7,40 m (6H); 7,48-7,60 m (5H); 7,80 (7,83) cada d (J = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 140**Ácido (E/Z)-7-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)hept-6-enoico**

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido (E/Z)-7-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)hept-6-enoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 1,40-1,60 ppm m (4H); 2,14-2,28 m (4H); 6,18-6,30 m (1H); 6,50 d (J = 18 Hz, 1H); 7,07 (7,12) cada s (ancho) (1H); 7,32-7,64 m (11 H); 7,70 (7,78) cada d (J = 8 Hz, 1H); 12,00 s (ancho) (1 H).

Ejemplo 141**Éster metílico del ácido 7-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)heptanoico**

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido (E/Z)-7-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)hept-6-enoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,30-1,42 ppm m (4H); 1,55-1,70 m (4H); 2,30 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,68 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,56 s (3H); 7,02 s (ancho) (1H); 7,18 dd (J = 8, 2 Hz, 1 H); 7,28-7,35 m (5H); 7,45-7,58 m (5H); 7,79 d (J = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 142**Ácido 7-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)heptanoico**

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 7-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)heptanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 99-103 °C

Ejemplo 143**N-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-5-il)bensulfonamida****Ejemplo 144**

N-(fenilsulfonyl)-N-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-5-il)bensulfonamida

a) 5-amino-1,2-difenil-1H-benzimidazol

Se hizo reaccionar 2,4-diaminodifenilamina de acuerdo con el protocolo general de trabajo 3 con ortobenzoato de trimetilo. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 6,70 ppm dd (J = 7,5, 2 Hz, 1 H); 7,06 d (J = 7,5 Hz, 1H); 7,18 d (J = 2 Hz, 1H); 7,28-7,60 m (10H).

Se hizo reaccionar 5-amino-1,2-difenil-1H-benzimidazol wurde de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido bensulfónico. 143: Punto de fusión 196-205 °C 144: RMN-¹H (CDCl₃): δ = 6,94 ppm dd (J = 7,5, 2 Hz, 1H); 7,20 d (J = 2 Hz, 1H); 7,26-8,04 m (21 H).

Ejemplo 145**3-cloro-N-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-5-il)bensulfonamida****Ejemplo 146****N-[(3-clorofenil)sulfonyl]-N-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-5-il)-(3-clorobencen)sulfonamida**

Se hizo reaccionar 5-amino-1,2-difenil-1H-benzimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido 3-clorobensulfónico. **145**: Punto de fusión 160-162 °C **146**: RMN-¹H (CDCl₃): δ = 6,93 ppm dd (J = 7,5, 2 Hz, 1H); 7,25 d (J = 2 Hz, 1 H); 7,28-7,57 m (13H); 7,66 d (ancho) (2H); 7,90 d (ancho) (2H); 8,00 d (ancho) (2H).

Ejemplo 147**4-cloro-N-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-5-il)bensulfonamida**

Se hizo reaccionar 5-amino-1,2-difenil-1H-benzimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido 4-clorobensulfónico. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 6,86 ppm s (ancho) (1H); 7,11 d (J = 7,5, 2 Hz, 1H); 7,17 d (J = 2 Hz, 1H); 7,25-7,55 m (12H); 7,70 d (J = 10 Hz, 2H).

Ejemplo 148**4-bromo-N-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-5-il)bensulfonamida****Ejemplo 149****N-(4-bromofenilsulfonyl)-N-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-5-il)-4-bromo-bensulfonamida**

Se hizo reaccionar 5-amino-1,2-difenil-1H-benzimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido 4-bromobencensulfónico. **148:** Punto de fusión 135-139 °C **149:** RMN-¹H (CDCl₃): δ = 6,90 ppm dd (J = 7,5, 2 Hz, 1 H); 7,23 d (J = 2 Hz, 1 H); 7,28-7,43 m (11H); 7,72 d (J = 10 Hz, 2H); 7,86 d (J = 10 Hz, 2H).

Ejemplo 150

5 **4-(trifluorometil)-N-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-5-il)benzensulfonamida**

Ejemplo 151

N-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-5-il)-N-[(3-trifluorometil)fenilsulfon-il]-(3-trifluorometil)benzensulfonamida

Se hizo reaccionar 5-amino-1,2-difenil-1H-benzimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido (3-trifluorometil)benzensulfónico. **150:** Punto de fusión 116-121 °C **151:** Punto de fusión 238-241 °C

10 **Ejemplo 152**

3-metil-N-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-5-il)benzensulfonamida

Ejemplo 153

N-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-5-il)-N-(3-metilfenilsulfonil)-3-metilbenzensulfonamida

15 Se hizo reaccionar 5-amino-1,2-difenil-1H-benzimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido 3-metilbenzensulfónico. **152:** Punto de fusión 192-195 °C **153:** Punto de fusión 173-176 °C

Ejemplo 154

4-metil-N-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-5-il)benzensulfonamida

Ejemplo 155

N-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-5-il)-N-(4-metilfenilsulfonil)-4-metilbenzensulfonamida

20 Se hizo reaccionar 5-amino-1,2-difenil-1H-benzimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido 4-metilbenzensulfónico. **154:** RMN-¹H (CDCl₃): δ = 2,38 ppm s (3H); 6,77 s (ancho) (1H); 7,14-7,55 m (14H); 7,66 d (J = 10 Hz, 2H). **155:** Punto de fusión 234-236 °C

Ejemplo 156

4-metoxi-N-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-5-il)benzensulfonamida

25 **Ejemplo 157**

N-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-5-il)-N-(4-metoxifenilsulfonil)-4-metoxibenzensulfonamida

30 Se hizo reaccionar 5-amino-1,2-difenil-1H-benzimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido 4-metoxibenzensulfónico. **156:** RMN-¹H (CDCl₃): δ = 3,82 ppm s (3H); 6,78 s (ancho) (1H, H-4); 6,88 d (J = 7,5 Hz, 1 H); 7,14 d (J = 1,5 Hz, 1H); 7,28-7,55 m (12H); 7,72 d (J = 8 Hz, 2H). **157:** RMN-¹H (CDCl₃): δ = 3,90 ppm s (6H); 6,93 dd (J = 7,5, 2 Hz, 1 H); 7,00 d (J = 10 Hz, 4H); 7,06 d (J = 2 Hz, 1 H); 7,30-7,58 m (11 H); 7,93 d (J = 10 Hz, 4H).

Ejemplo 158

N-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-5-il)propansulfonamida

Ejemplo 159

35 **N-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-5-il)-N-(propilsulfonil)-propansulfonamida**

40 Se hizo reaccionar 5-amino-1,2-difenil-1H-benzimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido propanbenzensulfónico. **158:** RMN-¹H (CDCl₃/D₆-DMSO): δ = 0,80 ppm t (J = 7,5 Hz, 3H); 1,65 m (2H); 2,82 m (2H); 6,95 d (J = 7,5 Hz, 1H); 7,08 dd (J = 7,5, 2 Hz, 1 H); 7,10-7,40 m (10H); 7,61 d (J = 2 Hz, 1 H); 9,05 s (ancho) (1H, NH). **159:** RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,08 ppm t (J = 7,5 Hz, 3H); 1,12 t (J = 7,5 Hz, 3H); 2,00 m (4H); 3,60 m (4H); 7,25-7,63 m (13H).

Ejemplo 160

N-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-5-il)benzenmetansulfonamida

Se hizo reaccionar 5-amino-1,2-difenil-1H-bencimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido bencenmetansulfónico. Punto de fusión 185-188 °C

Ejemplo 161

Éster metílico del ácido 6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-5-il)amino]hexanoico

5 Ejemplo 162

Éster metílico del ácido 6-[N-(1,2-difenil-1H-bencimidazol-5-il)-N-[(5-metoxicarbonil)pentil]amino]hexanoico

A una solución de 285 mg 5-amino-1,2-difenil-1H-bencimidazol en 5 ml de metanol se añadieron 207 mg de éster metílico del ácido 6-bromohexanoico, 138 mg de carbonato de potasio y 150 mg de yoduro de sodio y se dejó agitar durante 3 d a 20 °C. Se mezcló con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice. **161:** Punto de fusión 109-113 °C **162:** RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,30-1,43 m (4H); 1,53-1,73 m (8H); 2,32 t (J = 7,5 Hz, 4H); 3,30 t (J = 7,5 Hz, 4H); 3,68 s (6H); 6,75 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7,10 d (J = 10 Hz, 1H); 7,14 d (J = 2 Hz, 1H); 7,23-7,35 m (5H); 7,42-7,58 m (5H).

Ejemplo 163

15 Ácido 6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-5-il)amino]hexanoico

se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-5-il)amino]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 1,35-1,50 ppm m (2H); 1,50-1,68 m (4H); 2,23 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,05 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,67 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6,80 d (J = 2 Hz, 1H); 6,92 d (J = 10 Hz, 1H); 7,30-7,40 m (4H); 7,45-7,62 m (6H).

20 Ejemplo 164

Éster metílico de ácido 6-[[2-fenil-1-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

a) (5-hidroxi-2-nitrofenil)[(4-(fenilmetoxi)fenil)amina

Se agitó 1 g de 3-fluoro-4-nitrofenol y 3,8 g de 4-benciloxianilina durante 6,5 h a 150 °C. La preparación se diluyó luego con diclorometano. Después de dos extracciones con ácido clorhídrico acuoso 1 N y lavado con agua se extrajo dos veces con lejía de sosa acuosa 2 N. La fase acuosa básica se mezcló con acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 1 N. Después de la separación de fases, la fase orgánica se extrajo varias veces con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Después de lavar la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 5,14 ppm s (2H); 6,23 m (2H); 7,10 d (J = 8 Hz, 2H); 7,26 d (J = 8 Hz, 2H); 7,32-7,52 m (5H); 8,03 d (J = 8 Hz, 1H); 9,52 s (1H); 10,71 s (1H).

b) Éster metílico del ácido 6-[[4-nitro-3-[[4-(fenilmetoxi)fenil]amino]fenil]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de (5-hidroxi-2-nitrofenil)[(4-(fenilmetoxi)fenil)amina con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,37-1,50 m (2H); 1,59-1,80 m (4H); 2,33 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,67 s (3H); 3,83 t (J = 7,5 Hz, 2H); 5,12 s (2H); 6,24-6,33 m (2H); 7,04 d (J = 8 Hz, 2H); 7,21 d (J = 8 Hz, 2H); 7,32-7,50 m (5H); 8,17 d (J = 8 Hz, 1H); 9,66 s (1H).

Éster metílico de ácido 6-[[2-fenil-1-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reducción de éster metílico del ácido 6-[[4-nitro-3-[[4-(fenilmetoxi)fenil]amino]fenil]-oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 2 y posterior ciclación de ortobenzoato de trimetilo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 3. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,43-1,58 m (2H); 1,65-1,86 m (4H); 2,35 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,67 s (3H); 3,94 t (J = 7,5 Hz, 2H); 5,14 s (2H); 6,64 d (J = 2 Hz, 1H); 6,95 dd (J = 8,2 Hz, 1H); 7,11 d (J = 8 Hz, 2H); 7,18-7,61 m (12H); 7,74 d (J = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 165

Ácido 6-[[2-fenil-1-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

El éster metílico del ácido 6-[[2-fenil-1-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico se hizo reaccionar de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 1,36-1,62 m (4H); 1,65-1,78 m (2H); 2,22 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,92 t (J = 7,5 Hz, 2H); 5,18 s (2H); 6,59 d (J = 2 Hz, 1H); 6,92 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,20 d (J = 8 Hz, 2H); 7,30-7,54 m (12H); 7,66 d (J = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 166

Ácido 6-[[1-(4-hidroxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

El ácido 6-[[2-fenil-1-[4-(fenilmetoxi)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico se hizo reaccionar de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 1,37-1,79 m (6H); 2,22 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,92 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,60 d (J = 2 Hz, 1H), 6,91 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6,94 d (J = 8 Hz, 2H); 7,20 d (J = 8 Hz, 2H); 7,36 m (3H); 7,52 m (2H); 7,63 d (J = 8 Hz, 1H).

5 Ejemplo 167

Éster metílico de ácido 6-[[2-fenil-1-(3-(fenilmetoxi)fenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

a) (5-hidroxi-2-nitrofenil)[(3-(fenilmetoxi)fenil)amina

Se agitaron 1 g de 3-fluoro-4-nitrofenol y 3,81 g de 3-benziloxianilina durante 22 h a 150 °C. Luego se extrajo en un poco de diclorometano y se cromatografió directamente en gel de sílice. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 5,10 ppm s (2H); 5,82 s (br) (1H); 6,27 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6,48 d (J = 2 Hz, 1H); 6,86 m (3H); 7,28-7,48 m (5H); 8,15 d (J = 8 Hz, 1H); 9,52 s (br) (1H); 10,71 s (1H).

b) Éster metílico de ácido 6-[[4-nitro-3-[[3-(fenilmetoxi)fenil]amino]fenil]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de (5-hidroxi-2-nitrofenil)[(3-(fenilmetoxi)fenil)amina con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,40-1,53 m (2H); 1,61-1,82 m (4H); 2,34 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,67 s (3H); 3,88 t (J = 7,5 Hz, 2H); 5,10 s (2H); 6,33 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6,58 d (J = 2 Hz, 1H); 6,83-6,96 m (3H); 7,28-7,49 m (5H); 8,17 d (J = 8 Hz, 1H); 9,74 s (br).

Éster metílico de ácido 6-[[2-fenil-1-[3-(fenilmetoxi)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reducción de éster metílico del ácido 6-[[4-nitro-3-[[3-(fenilmetoxi)fenil]amino]fenil]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 2 y posterior ciclación de ortobenzoato de trimetilo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 3. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,45-1,60 m (2H); 1,66-1,88 m (4H); 2,35 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,68 s (3H); 3,93 t (J = 7,5 Hz, 2H); 5,02 s (2H); 6,69 d (J = 2 Hz, 1H); 6,90 m (2H); 6,97 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,11 ddd (J = 8, 2, 2 Hz, 1H); 7,28-7,46 m (9H); 7,78 d (J = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 168

Ácido 6-[[2-fenil-1-[3-(fenilmetoxi)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se hizo reaccionar éster metílico del ácido 6-[[2-fenil-1-[3-(fenilmetoxi)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,49-1,62 m (2H); 1,67-1,88 m (4H); 2,39 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,93 t (J = 7,5 Hz, 2H); 5,03 s (2H); 6,68 d (J = 2 Hz, 1H); 6,91 m (3H); 6,98 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,12 ddd (J = 8, 2, 2 Hz, 1H); 7,29-7,47 m (8H); 7,57 d (J = 8 Hz, 2H); 7,81 d (J = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 169

Ácido 6-[[1-(3-hidroxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

El ácido 6-[[2-fenil-1-[3-(fenilmetoxi)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico se hizo reaccionar de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 1,39-1,80 m (6H); 2,23 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,94 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,57 d (J = 2 Hz, 1H); 6,74 dd (J = 2, 2 Hz, 1H); 6,84 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6,94 m (2H); 7,38 m (4H); 7,53 m (2H); 7,66 d (J = 8 Hz, 1H).

35 Ejemplo 170

Éster metílico del ácido 6-[[1-(3-hidroxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se hizo reaccionar éster metílico del ácido 6-[[2-fenil-1-[3-(fenilmetoxi)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 1,38-1,80 m (6H); 2,32 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,59 s (3H); 3,94 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,66 d (J = 2 Hz, 1H); 6,74 dd (J = 2, 2 Hz, 1H); 6,83 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6,93 dd (J = 8, 2 Hz, 2H); 7,38 m (4H); 7,54 m (2H); 7,67 d (J = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 171

Éster etílico del ácido 6-[[1-(3-nitrofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de 6-Hidroxi-1-(3-nitrofenil)-2-fenilbencimidazol (documento DE 4330959) con éster etílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 104-106 °C

45 Ejemplo 172

Éster metílico del ácido 6-[[4-bromo-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

a) 4-bromo-6-metoxi-2-fenil-1H-bencimidazol

Se dispusieron 36,6 g de 4-amino-3-bromo-5-nitroanisol (J. Chem. Soc. 1966, 1769) en 750 ml de etanol y se mezclaron con 19,8 g de hierro en polvo y 126 ml de ácido acético. Después de agitar durante 2,5 h a 55 °C, se mezcló con 350 ml de diclorometano y se alcalinizó con lejía de sosa 2 N. Después de filtrar sobre Celite, se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio y se concentró. La fenilendiamina cruda así obtenida se hizo reaccionar de acuerdo con el protocolo general de trabajo 3 con ortobenzoato de trimetilo. Punto de fusión 203-205 °C

b) 4-bromo-6-metoxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol

Se agitaron 2,5 g de 4-bromo-6-metoxi-2-fenil-1H-bencimidazol y 2,24 g de ácido 4-(metilbencen)borónico con 1,5 g de acetato de cobre anhidro (II) y aproximadamente 3 g de tamices moleculares en 35 ml de piridina durante 7 h a 100 °C. Después de añadir diclorometano y Celite, se concentró y se cromatografió en gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo. Punto de fusión 209-210 °C

c) 4-bromo-6-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol

Se hirvieron 1,2 g de 4-bromo-6-metoxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol, 6 ml de ácido acético y 6 ml de ácido bromhídrico acuoso (al 62%) durante 5,5 h. Luego se precipitó con agua y el precipitado se filtró por succión. Luego se distribuyó entre acetato de etilo y lejía de sosa 2 N. Después de lavar la fase orgánica con agua se concentró. Punto de fusión 136-137 °C

Éster metílico del ácido 6-[[4-bromo-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de 4-bromo-6-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 136 °C

Ejemplo 173

Éster metílico del ácido 6-[[4-acetil-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se agitaron 0,5 g de 4-bromo-6-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol, 0,37 ml (α -etoxivinil)tributylestaño y 140 mg de diclorobis(trifenilfosfina)paladio en 10 ml de tolueno 18 h a 100 °C. Después de enfriar, se agitó durante 0,25 h con ácido clorhídrico acuoso 2 N. Después de la separación de fases, la fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice con una mezcla de hexano/acetato de etilo. Punto de fusión 114-115 °C

Ejemplo 174

Éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-5-il]oxi]hexanoico

a) 5-metoxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol

Se hicieron reaccionar 16,8 g de 5-metoxi-2-fenil-1H-bencimidazol (Bull. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna, 11 1953, 42) y 20,4 g de ácido 4-(metilbencen)borónico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 14. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 2,45 s (3H); 3,91 s (3H); 6,90 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,12 d (J = 8 Hz, 1H); 7,18 d (J = 8 Hz, 2H); 7,25-7,38 m (6H); 7,57 m (2H). Además, se obtuvo 6-metoxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol.

b) 5-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol

Se obtuvo de 5-metoxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 6. Punto de fusión 270 °C

Éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-5-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo a partir de 5-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol por reacción con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,48-1,92 m (6H); 2,38 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,46 s (3H); 3,69 s (3H); 4,06 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,89 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,11 d (J = 8 Hz, 1H); 7,18 d (J = 8 Hz, 2H); 7,24-7,37 m (6H); 7,57 m (2H).

Ejemplo 175

Ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-5-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo a partir de éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-5-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 1,41-1,67 m (4H); 1,70-1,83 m (2H); 2,26 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,43 s (3H); 4,05 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,90 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,04 d (J = 8 Hz, 1H); 7,23-7,40 m (8H); 7,52 m (2H); 11,92 s (br.) (1H).

Ejemplo 176

Éster metílico de ácido 6-[[2-fenil-1-[4-(tiometil)fenil]-1H-bencimidazol-5-il]oxi]hexanoico**a) Éster metílico del ácido 6-[[2-fenil]-1H-bencimidazol-5-il]oxihexanoico**

5 4,84 g de 2-fenil-5-hidroxi-1H-bencimidazol (Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Chim. 8 1990. 1888) se obtuvieron por reacción con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,43-1,58 m (2H); 1,64-1,87 m (4H); 2,37 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,69 s (3H); 3,94 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,87 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,02 s (br.); 7,40-7,57 m (4H); 8,05 m (2H).

Éster metílico de ácido 6-[[2-fenil-1-[4-(tiometil)fenil]-1H-bencimidazol-5-il]oxi]hexanoico

10 Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[2-fenil]-1H-bencimidazol-5-il]oxihexanoico con ácido 4-(tiometilbencen)borónico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 14. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,48-1,61 m (2H); 1,66-1,92 m (4H); 2,36 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,54 s (3H); 3,68 s (3H); 4,05 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,90 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,11 d (J = 8 Hz, 1H); 7,22 d (J = 8 Hz, 2H); 7,27-7,49 m (6H); 7,57 m (2H).

Ejemplo 177**Éster metílico del ácido 6-[[2-fenil-1-[4-(tiometil)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

15 Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[2-fenil]-1H-bencimidazol-5-il]oxihexanoico con ácido 4-(tiometilbencen)borónico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 14. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,45-1,57 m (2H); 1,62-1,86 m (4H); 2,44 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,56 s (3H); 3,66 s (3H); 3,93 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,66 d (J = 2 Hz, 1H); 6,96 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,18-7,39 m (7H); 7,54 m (2H); 7,73 d (J = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 178**Éster metílico del ácido 6-[[2-fenil-1-(3-tienil)-1H-bencimidazol-5-il]oxi]hexanoico**

20 Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[2-fenil]-1H-bencimidazol-5-il]oxihexanoico con ácido tiofen-3-borónico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 14. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,48-1,62 m (2H); 1,66-1,92 m (4H); 2,47 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,68 s (3H); 4,04 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,93 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6,98 dd (J = 5, 1 Hz, 1H); 7,18 d (J = 8 Hz, 1H); 7,28 dd (J = 3, 1 Hz, 1H); 7,30-7,40 m (4H); 7,46 dd (J = 5, 3 Hz, 1H); 7,60 m (2H).

Ejemplo 179**25 Éster metílico del ácido 6-[[2-fenil-1-(3-tienil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

30 Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[2-fenil]-1H-bencimidazol-5-il]oxihexanoico con ácido tiofen-3-borónico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 14. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,45-1,58 m (2H); 1,64-1,87 m (4H); 2,35 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,67 s (3H); 3,97 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,74 d (J = 2 Hz, 1H); 6,95 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,01 dd (J = 5, 1 Hz, 1H); 7,29 dd (J = 3, 1 Hz, 1H); 7,30-7,38 m (4H); 7,47 dd (J = 5, 3 Hz, 1H); 7,58 m (2H); 7,73 d (J = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 180**Éster metílico del ácido 4-[3-[[1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]fenoxi]butanoico****a) 6-(3-metoxifenoxi)-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol**

35 Se obtuvo de 6-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol y ácido 3-metoxibencenborónico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 14. Punto de fusión 120-122 °C

b) 3-[[1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]fenol

Se obtuvo por reacción de 6-(3-metoxifenoxi)-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 6 con adición de 10% en moles de bromuro de hexadeciltributilfosfonio. Punto de fusión 252-253 °C

40 Éster metílico del ácido 4-[3-[[1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]fenoxi]butanoico

Se obtuvo por reacción de 3-[[1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]fenol con éster metílico del ácido 4-bromobutírico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 2,00-2,13 m (2H); 2,43 s (3H); 2,50 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,67 s (3H); 3,93 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,44-6,62 m (3H); 6,95 d (J = 2 Hz, 1H); 7,06 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,12-7,22 m (3H); 7,25-7,39 m (5H); 7,59 m (2H); 7,87 d (J = 8 Hz, 1H). **Ejemplo 181**

45 Éster metílico del ácido 4-[4-[[1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]fenoxi]butanoico**a) 6-(4-metoxifenoxi)-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol**

Se obtuvo a partir de 6-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-benzimidazol y ácido 4-metoxibencenborónico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 14. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 2,44 s (3H); 3,79 s (3H); 6,82-6,98 m (5H); 7,01 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,17 d (J = 8 Hz, 2H); 7,25-7,41 m (5H); 7,57 m (2H); 7,82 d (J = 8 Hz, 1H).

b) 4-[[1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]fenol

- 5 Se obtuvo por reacción de 6-(3-metoxifenoxi)-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-benzimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 6 con adición de 10% en moles de bromuro de hexadeciltributilfosfonio. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 2,38 s (3H); 6,61 d (J = 2 Hz, 1H); 6,74 d (J = 8 Hz, 2H); 6,86 d (J = 8 Hz, 2H); 6,91-7,01 m (2H); 7,22-7,41 m (6H); 7,49 m (2H); 7,75 d (J = 8 Hz, 1H); 9,32 s (1H).

Éster metílico del ácido 4-[4-[[1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]fenoxi]butanoico

- 10 Se obtuvo por reacción de 4-[[1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]fenol con éster metílico del ácido 4-bromobutírico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 2,03-2,16 m (2H); 2,42 s (3H); 2,53 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,69 s (3H); 3,97 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,78-6,94 (5H); 6,99 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,16 d (J = 8, Hz, 2H); 7,24-7,38 m (5H); 7,57 m (2H); 7,79 d (J = 8 Hz, 1H).

Ejemplo 182

- 15 **Éster metílico del ácido [4-[[1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]fenoxi]acético**

Se obtuvo por reacción de 4-[[1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]fenol con éster metílico del ácido bromoacético de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 2,43 s (3H); 3,82 s (3H); 4,61 s (2H); 6,78-6,96 m (5H); 7,00 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7,14 d (J = 8, Hz, 2H); 7,23-7,38 m (5H); 7,56 m (2H); 7,80 d (J = 8 Hz, 1H).

- 20 **Ejemplo 183**

Éster metílico del ácido 4-[[1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]butanoico

Se obtuvo por reacción de 1,2-difenil-6-hidroxi-1H-benzimidazol con éster metílico del ácido 4-bromobutanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 107-110 °C

Ejemplo 184

- 25 **Éster metílico del ácido 6-[[2-fenil-1-(3-piridil)-1H-benzimidazol-5-il]oxi]hexanoico**

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[2-fenil]-1H-benzimidazol-5-il]oxi]hexanoico con ácido piridin-3-borónico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 14. EM (EI): 415 (pico de ion molecular)

Ejemplo 185

Éster metílico del ácido

- 30 **6-[[2-fenil-1-(3-piridil)-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[2-fenil]-1H-benzimidazol-5-il]oxi]hexanoico con ácido piridin-3-borónico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 14. EM (EI): 415 (pico de ion molecular)

Ejemplo 186

Ácido 6-[[2-fenil-1-(2-piridil)-1H-benzimidazol-5-il]oxi]hexanoico

- 35 Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[2-fenil]-1H-benzimidazol-5-il]oxi]hexanoico con 2-fluoropiridina de acuerdo con el protocolo general de trabajo 15. EM (EI): 401 (pico de ion molecular)

Ejemplo 187

Ácido 6-[[2-fenil-1-(2-piridil)-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico

- 40 Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[2-fenil]-1H-benzimidazol-5-il]oxi]hexanoico con 2-fluoropiridina de acuerdo con el protocolo general de trabajo 15. EM (EI): 401 (pico de ion molecular)

Ejemplo 188

Éster metílico del ácido 6-[[2-fenil-1-(4-piridil)-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[2-fenil]-1H-benzimidazol-5-il]oxi]hexanoico con ácido piridin-4-borónico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 14. EM (EI): 415 (pico de ion molecular)

Ejemplo 189**Éster metílico del ácido 6-[[2-(4-fluorofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[4-amino-3-(fenilamino)fenil]oxi]hexanoico con cloruro de 4-fluorobenzoílo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 5. EM (EI): 432 (pico de ion molecular)

5 **Ejemplo 190****Éster metílico del ácido 6-[[2-(4-metoxifenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[4-amino-3-(fenilamino)fenil]oxi]hexanoico con cloruro de 4-metoxibenzoílo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 5. EM (EI): 444 (pico de ion molecular)

Ejemplo 19110 **Éster metílico del ácido 6-[[2-(3-fluorofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[4-amino-3-(fenilamino)fenil]oxi]hexanoico con cloruro de 3-fluorobenzoílo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 5. EM (EI): 432 (pico de ion molecular)

Ejemplo 192**Éster metílico del ácido 6-[[2-(4-bromofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

15 Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[4-amino-3-(fenilamino)fenil]oxi]hexanoico con cloruro de 4-bromobenzoílo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 5. EM (EI): 492/494 (pico de iones moleculares)

Ejemplo 193**Éster metílico del ácido 6-[[2-(4-(trifluorometil)fenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

20 Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[4-amino-3-(fenilamino)fenil]oxi]hexanoico con cloruro de 4-(trifluorometil)benzoílo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 5. EM (EI): 482 (pico de ion molecular)

Ejemplo 194**Ácido 6-[[2-(4-fluorofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[2-(4-fluorofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. EM (EI): 418 (pico de ion molecular)

25 **Ejemplo 195****Éster metílico del ácido 6-[[1-fenil-2-(benzotien-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[4-amino-3-(fenilamino)fenil]oxi]hexanoico con cloruro de ácido benzotiofen-2-carboxílico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 5. Punto de fusión 129-130 °C

Ejemplo 19630 **Ácido 6-[[1-fenil-2-(benzotien-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 340 °C (desc.)

Ejemplo 197**Éster isopropílico del ácido 6-[[5-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico****Ejemplo 198**35 **Éster isopropílico del ácido 6-[[6-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-5-il]oxi]hexanoico**

Se hidrogenó 4,5-dimetoxi-1,2-dinitrobenzoceno de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1 al compuesto de diamino, que se cicló como producto crudo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 3 con ortobenzoato de trimetilo en 5,6-dimetoxi-2-fenil-1H-bencimidazol (punto de fusión 131-133 °C). Este derivado de bencimidazol se hizo reaccionar de acuerdo con el protocolo general de trabajo 14 con ácido 4-metilfenilborónico en 5,6-dimetoxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol (Punto de fusión 145-148 °C). Después de la disociación del éter con ácido bromhídrico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 6 dando el 5,6-dihidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol (RMN-¹H del bromhidrato (D₆-DMSO): δ = 2,42 ppm s (3H); 6,68 s (1H); 7,22 s (1H); 7,40-7-62 m (10H)) se alcalinizó de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8 con éster isopropílico del ácido 6-

40

bromohexanoico. Se obtuvo éster isopropílico del ácido 6-[[5-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico con punto de fusión 137-139 °C y éster isopropílico de ácido 6-[[6-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-5-il]oxi]hexanoico con punto de fusión 177-178 °C.

Ejemplo 199

5 Ácido 6-[[5-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 245-248 °C

Ejemplo 200

Ácido 6-[[6-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-5-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 182-184 °C

10 Ejemplo 201

Éster isopropílico de ácido 6-[[5-metoxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se metiló Éster isopropílico de ácido 6-[[5-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8 con yoduro de metilo. Punto de fusión 89-91 °C

Ejemplo 202

15 Ácido 6-[[5-metoxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 184-186 °C

Ejemplo 203

Éster metílico del ácido 6-[[5-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Ejemplo 204

20 Éster metílico del ácido 6-[[6-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-5-il]oxi]-hexanoico

Se obtuvieron análogamente a los ésteres isopropílicos por alquilación de 5,6-dihidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8 con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico. Se obtuvo éster metílico del ácido 6-[[5-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,45-1,58 ppm m (2H); 1,65-1,90 m (4H); 2,37 t (J = 7,5 Hz, 2H); 2,48 s (3H); 3,68 s (3H); 3,98 t (J = 7,5 Hz, 2H); 5,68 s (ancho) (1H, OH); 6,62 s (1H); 7,18 d (J = 8 Hz, 2H); 7,22-7,38 m (5H); 7,40 s (1H); 7,53 dd (J = 8, 1Hz, 2H) y éster metílico del ácido 6-[[6-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-5-il]oxi]hexanoico. Punto de fusión 141-143 °C

Ejemplo 205

Éster metílico del ácido 6-[[5-metoxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

30 Se disolvieron 40 mg de ácido 6-[[5-metoxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico en 2 ml de metanol, se mezclaron con 1 gota de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se agitó durante 2 h. Se mezcló con solución acuosa de hidrogenocarbonato de potasio, se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secaron los extractos sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo cristalizó en éter diisopropílico. Punto de fusión 81-82 °C

35 Ejemplo 206

Éster metílico del ácido 6-[[6-metoxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-5-il]oxi]-hexanoico

El éster metílico del ácido 6-[[6-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-5-il]oxi]hexanoico se metiló de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8 con yoduro de metilo. Punto de fusión 108-110 °C

Ejemplo 207

40 El ácido 6-[[6-metoxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-5-il]oxi]hexanoico se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 182-184 °C

Ejemplo 208

Éster metílico del ácido 6-[(5-amino-1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

a) 3-[(3,4-dimetilfenil)amino]-4,6-dinitrofenol

A una suspensión de 4 g de 4,6-dinitro-3-fluorfenol (J. Org. Chem. 1991, 5958) en 100 ml de etanol se añadieron 6,6 g de 3,4-dimetilanilina y se agitó durante 7 d a 40 °C. Después de enfriar, se filtró por succión y el residuo se recristalizó en etanol. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 2,20 ppm s (6H); 6,43 s (1H); 6,90-7,0 m (2H); 7,14 d (J = 8 Hz, 1H); 9,08 s (1H); 9,70 s (ancho) (1H); 10,2-10,6 (1H)

b) Éster metílico del ácido 6-[[3-[(3,4-dimetilfenil)amino]-4,6-dinitrofenil]oxi]hexanoico

Se O-alkilaron 5 g de 3-[(3,4-dimetilfenil)amino]-4,6-dinitrofenol análogamente a el protocolo general de trabajo 8 con éster metílico del ácido 6-bromohexanoico a 70 °C. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,45-1,88 ppm m (6H); 2,30 s (6H); 2,33 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,68 s (3H); 3,88 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,45 s (1H); 7,00-7,08 m (2H); 7,25 d (J = 8 Hz, 1H); 9,03 s (1H); 9,89 s (ancho) (1H)

c) Éster metílico del ácido 6-[(5-amino-1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanoico

2,45 g de éster metílico del ácido 6-[[3-[(3,4-dimetilfenil)amino]-4,6-dinitrofenil]oxi]hexanoico se hidrogenaron de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1 en metanol. 500 mg del producto crudo se hicieron reaccionar de acuerdo con el protocolo general de trabajo 4 con clorhidrato de bencimidato. Apartándose de el protocolo general de trabajo 4, se lavó el producto crudo después de absorber en disolvente no con ácido clorhídrico acuoso. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,48-1,58 ppm m (2H); 1,62-1,78 m (2H); 1,78-1,90 m (2H); 2,30 s (3H); 2,38 s (3H); 2,38 t (J = 7,5 Hz, 2H); 3,67 s (3H); 3,93 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,56 s (1H); 6,98-7,08 m (2H); 7,18 s (1H); 7,20-7,32 m (4H); 7,52 dd (J = 8 Hz y 2 Hz, 2H)

Ejemplo 209**Éster metílico del ácido 6-[[5-[(4-clorofenil)sulfonil]amino]-1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico****Éster metílico del ácido 6-[(5-amino-1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanoico**

Se hizo reaccionar de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido 4-clorobencensulfónico. Punto de fusión 186-191 °C

Ejemplo 210**Éster metílico del ácido 6-[(5-amino-2-(4-fluorfenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanoico**

Se preparó análogamente a éster metílico del ácido 6-[(5-amino-1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanoico. EM (EI): 477 (pico de ion molecular)

Ejemplo 211**Éster metílico del ácido 6-[(5-amino-1-(4-metoxifenil)-2-(4-metoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanoico**

Se preparó análogamente a éster metílico del ácido 6-[(5-amino-1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanoico. EM (EI): 489 (pico de ion molecular)

Ejemplo 212**Éster metílico del ácido 6-[[5-[(4-clorofenil)sulfonil]amino]-2-(4-fluorfenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

Se hizo reaccionar éster metílico del ácido 6-[(5-amino-2-(4-fluorfenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido 4-clorobencensulfónico. Punto de fusión 180-182 °C

Ejemplo 213**Éster metílico del ácido 6-[[5-[(4-clorofenil)sulfonil]amino]-1-(4-metoxifenil)-2-(4-metoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

Se hizo reaccionar éster metílico del ácido 6-[(5-amino-1-(4-metoxifenil)-2-(4-metoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido 4-clorobencensulfónico. Punto de fusión 169-171 °C

Ejemplo 214**Éster metílico del ácido 4-[(5-amino-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]butanoico**

Se preparó análogamente a éster metílico del ácido 6-[(5-amino-1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]-hexanoico. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 2,17 ppm tt (J=8 u. 8 Hz, 2H); 2,52 t (J=8 Hz, 2H); 3,68 s (3H); 3,90 s (3H); 3,98 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,54 s (1H); 7,0 d (J=12 Hz, 2H); 7,18-7,35 m (6H); 7,50-7,58 m (2H)

Ejemplo 215

5 Éster metílico del ácido 4-[[5-[(4-clorofenil)sulfonil]amino]-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]butanoico

El éster metílico del ácido 4-[(5-amino-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]butanoico se hizo reaccionar de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido 4-clorobencensulfónico. EM (EI): 605 (pico de ion molecular)

10 Ejemplo 216

Éster metílico del ácido 5-[(5-amino-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]pentanoico

Se preparó análogamente a éster metílico del ácido 6-[(5-amino-1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]-hexanoico. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,78-1,89 ppm m (4H); 2,32 t (J=8 Hz, 2H); 3,68 s (3H); 3,88 s (3H); 3,92 t (J = 7,5 Hz, 2H); 6,53 s (1H); 7,0 d (J=12 Hz, 2H); 7,18-7,36 m (6H); 7,48-7,58 m (2H)

15 Ejemplo 217

Éster metílico del ácido 5-[[5-[(4-clorofenil)sulfonil]amino]-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]pentanoico

El éster metílico de ácido 5-[(5-amino-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]pentanoico se hizo reaccionar de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido 4-clorobencensulfónico. EM (EI): 619 (pico de ion molecular)

Ejemplo 218

Éster metílico de ácido 6-[(5-amino-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanoico

Se preparó análogamente a éster metílico del ácido 6-[(5-amino-1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]-hexanoico. Punto de fusión 129-131 °C

25 Ejemplo 219

Éster metílico del ácido 6-[[5-[(4-clorofenil)sulfonil]amino]-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Éster metílico del ácido 6-[(5-amino-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanoico

Se hizo reaccionar de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido 4-clorobencensulfónico. Punto de fusión 168-170 °C

Ejemplo 220

Ácido 6-[[5-[(4-clorofenil)sulfonil]amino]-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 181-182 °C

Ejemplo 221

35 Éster metílico del ácido 6-[(5-amino-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanoico

Se preparó análogamente a éster metílico del ácido 6-[(5-amino-1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]-hexanoico. Punto de fusión 105-107 °C

Ejemplo 222

40 Éster metílico del ácido 6-[[5-[(4-clorofenil)sulfonil]amino]-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Éster metílico del ácido 6-[(5-amino-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanoico

Se hizo reaccionar de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido 4-clorobencensulfónico. Punto de fusión 189-191 °C

Ejemplo 223

Ácido 6-[[5-[[4-clorofenil]sulfonil]amino]-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 102-105 °C

Ejemplo 224**Éster metílico del ácido 5-[[5-amino-1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]pentanoico**

- 5 Se preparó análogamente a éster metílico del ácido 6-[[5-amino-1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,82-1,95 ppm m (4H); 2,39 t (J=8 Hz, 2H); 3,69 s (3H); 3,92-4,00 m (2H); 6,60 s (1H); 7,26-7,34 m (6H); 7,43-7,58 m (5H)

Ejemplo 225**Éster metílico del ácido 5-[[5-[[4-clorofenil]sulfonil]amino]-1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]pentanoico**

- 10 Se hizo reaccionar Éster metílico del ácido 5-[[5-amino-1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]pentanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido 4-clorobencensulfónico. Punto de fusión 157-161 °C

Ejemplo 226**Ácido 5-[[5-[[4-clorofenil]sulfonil]amino]-1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]pentanoico**

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 236-242 °C

- 15 **Ejemplo 227**

Éster metílico del ácido 6-[[5-[[4-fluorofenil]sulfonil]amino]-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**Éster metílico del ácido 6-[[5-amino-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

- 20 Se hizo reaccionar de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido 4-fluorobencensulfónico. EM (EI): 617 (pico de ion molecular)

Ejemplo 228**Éster metílico del ácido 6-[[5-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

- 25 El éster metílico del ácido 6-[[5-amino-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico se hizo reaccionar de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido 4-(trifluorometil)bencensulfónico. EM (EI): 668 (pico de ion molecular)

Ejemplo 229**Ácido 6-[[5-[[4-trifluorfenil]sulfonil]amino]-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 190-192 °C

- 30 **Ejemplo 230**

Éster metílico del ácido 6-[[5-[[4-clorofenil]sulfonil]metilamino]-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

- 35 Se disolvieron 100 mg de éster metílico del ácido 6-[[5-[[4-clorofenil]sulfonil]amino]-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico en 3 ml de tetrahidrofurano. A ello se añadieron a 0 °C 10 mg de hidruro de sodio, se dejó agitar durante 30 min, se añadió gota a gota luego 50 µl de yoduro de metilo y se dejó agitar durante otros 60 min a 0 °C. Se mezcló con solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice. Punto de fusión 178-180 °C

Ejemplo 231

- 40 **Éster metílico del ácido [[4-clorofenil]sulfonil][1,2-difenil-1H-bencimidazol-5-il]amino]acético**

Se suspendieron 100 mg de 4-cloro-N-(1,2-difenil-1H-bencimidazol-5-il)bencensulfonamida en 0,5 ml de N,N-dimetilformamida, se mezclaron con 8 mg de hidruro de sodio y se agitó durante 30 min a 20 °C. Se añadieron 50 mg de éster metílico del ácido bromoacético, se dejó agitar durante 15 h, se mezcló con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secaron los extractos sobre sulfato de sodio, se concentraron al vacío y se cromatografió el

residuo en gel de sílice. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 3,70 ppm s (3H); 4,52 s (2H); 7,20 d (J = 8 Hz, 1H); 7,26-7,58 m (14H); 7,70 d (J = 10Hz, 2H)

Ejemplo 232

Ácido [[(4-clorofenil)sulfonil][1,2-difenil-1H-bencimidazol-5-il]amino]acético

5 Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 248 °C

Ejemplo 233

Éster metílico del ácido 4-[[[(4-clorofenil)sulfonil][1,2-difenil-1H-bencimidazol-5-il]amino]butanoico

10 Se suspendieron 100 mg de 4-cloro-N-(1,2-difenil-1H-bencimidazol-5-il)benzotsulfonamida en 0,5 ml de N,N-dimetilformamida, se mezclaron con 6 mg de hidruro de sodio y se agitó durante 30 min a 20 °C. Se añadieron 56 mg de éster metílico del ácido 4-bromobutírico, se dejó agitar durante 15 h, se mezcló con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron al vacío y el residuo se digirió con éter diisopropílico. Punto de fusión 54-58 °C

Ejemplo 234

Ácido 4-[[[(4-clorofenil)sulfonil][1,2-difenil-1H-bencimidazol-5-il]amino]butanoico

15 Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 249-254 °C

Ejemplo 235

Éster metílico del ácido 5-[[[(4-clorofenil)sulfonil][1,2-difenil-1H-bencimidazol-5-il]amino]pentanoico

20 Se suspendieron 100 mg de 4-cloro-N-(1,2-difenil-1H-bencimidazol-5-il)benzotsulfonamida en 0,5 ml de N,N-dimetilformamida, se mezclaron con 8 mg de hidruro de sodio y se agitó durante 30 min a 20 °C. Se añadieron 60 mg de éster metílico del ácido 5-bromopentanoico, se dejó agitar durante 15 h, se mezcló con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron al vacío y se cromatografió el residuo en gel de sílice. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,46-1,54 ppm m (2H); 1,62-1,78 m (2H); 2,30 t (J=8 Hz, 2H); 3,62 s (3H); 3,62 t (J=8 Hz, 2H); 7,12-7,53 m (17H)

Ejemplo 236

25 **Ácido 5-[[[(4-clorofenil)sulfonil][1,2-difenil-1H-bencimidazol-5-il]amino]pentanoico**

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 123-127 °C

Ejemplo 237

Éster metílico del ácido 6-[[[(4-clorofenil)sulfonil][1,2-difenil-1H-bencimidazol-5-il]amino]hexanoico

30 Se hizo reaccionar el éster metílico del ácido 6-[[1,2-difenil-1H-bencimidazol-5-il]amino]hexanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido 4-clorobencensulfónico. EM (EI): 588 (pico de ion molecular)

Ejemplo 238

Éster metílico del ácido 7-[[[(4-clorofenil)sulfonil][1,2-difenil-1H-bencimidazol-5-il]amino]heptanoico

35 Se suspendieron 100 mg de 4-cloro-N-(1,2-difenil-1H-bencimidazol-5-il)benzotsulfonamida en 0,5 ml de N,N-dimetilformamida, se mezclaron con 8 mg de hidruro de sodio y se agitaron durante 30 min a 20 °C. Se añadieron 70 mg de éster metílico del ácido 7-bromoheptanoico, se dejó bajo agitación durante 15 h, se mezcló con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron al vacío y se cromatografió el residuo en gel de sílice. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,26-1,64 ppm m (8H); 2,27 t (J=8 Hz, 2H); 3,60 t (J=8 Hz, 2H); 3,68 s (3H); 7,12 dd (J=10, 2 Hz, 1H); 7,22 d (J=10 Hz, 1H); 7,30-7,61 m (15H)

Ejemplo 239

40 **Ácido 7-[[[(4-clorofenil)sulfonil][1,2-difenil-1H-bencimidazol-5-il]amino]heptanoico**

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 172-178 °C

Ejemplo 240

N-(1,2-difenil-1H-bencimidazol-5-il)-4-fluorobencensulfonamida

El 5-amino-1,2-difenil-1H-benzimidazol se hizo reaccionar de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de 4-fluorobencensulfónico. Punto de fusión 209-214 °C

Ejemplo 241

Éster metílico de ácido 6-[[4-(4-fluorofenil)sulfonil][1,2-difenil-1H-benzimidazol-5-il]amino]hexanoico

5 Se suspendieron 150 mg de N-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-5-il)-4-fluorobencensulfonamida en 0,5 ml de N,N-dimetilformamida, se mezclaron con 12 mg de hidruro de sodio y se agitó durante 30 min a 20 °C. Se añadieron 98 mg de éster metílico del ácido 6-bromohexanoico, se dejó bajo agitación durante 15 h, se mezcló con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron al vacío y se cromatografió el residuo en gel de sílice. Punto de fusión 128-134 °C

10 Ejemplo 242

Ácido 6-[[4-(4-fluorofenil)sulfonil][1,2-difenil-1H-benzimidazol-5-il]amino]hexanoico

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 200-210 °C

Ejemplo 243

Éster metílico del ácido 6-[[4-(trifluorometil)fenil)sulfonil][1,2-difenil-1H-benzimidazol-5-il]-amino]hexanoico

15 Se suspendieron 150 mg de 4-(trifluorometil)-N-(1,2-difenil-1H-benzimidazol-5-il)bencensulfonamida en 0,5 ml de N,N-dimetilformamida, se mezclaron con 11 mg de hidruro de sodio y se agitaron durante 30 min a 20 °C. Se añadieron 88 mg de éster metílico del ácido 6-bromohexanoico, se dejó bajo agitación durante 15 h, se mezcló con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron al vacío y el residuo se digirió con éter diisopropílico. Punto de fusión 159-161 °C

20 Ejemplo 244

Ácido 6-[[4-(trifluorometil)fenil)sulfonil][1,2-difenil-1H-benzimidazol-5-il]-amino]hexanoico

se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 224-230 °C

Ejemplo 245

4-cloro-N-[1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-5-il]bencensulfonamida

25 a) (2,4-dinitrofenil)(4-metoxifenil)amina

Se agitaron 1,43 g de 4-(2,4-dinitroanilino)fenol, 500 mg de carbonato de potasio y 0,32 ml yoduro de metilo en 5 ml de N,N-dimetilformamida durante 2 d a 20 °C. Se vertió la mezcla en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron al vacío y se cromatografió el residuo en gel de sílice. Punto de fusión 117-127 °C

30 b) 5-amino-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-benzimidazol

Se hidrogenó la (2,4-dinitrofenil)(4-metoxifenil)amina wurde de acuerdo con el protocolo general de trabajo 1. El producto crudo se cicló de acuerdo con el protocolo general de trabajo 3 con ortobenzoato de trimetilo dando el derivado de benzimidazol. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 3,88 ppm s (3H); 6,70 dd (J=12, 2 Hz, 1H); 6,95-7,06 m (4H); 7,18-7,38 m (7H); 7,53-7,65 m (2H)

35 c) 4-cloro-N-[1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-5-il]bencensulfonamida

Se hizo reaccionar el 5-amino-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-benzimidazol de acuerdo con el protocolo general de trabajo 13 con cloruro de ácido 4-clorobencensulfónico. Punto de fusión 238-24 °C

Ejemplo 246

40 Éster metílico del ácido 6-[[4-(4-clorofenil)sulfonil][1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-5-il]amino]hexanoico

45 Se suspendieron 75 mg de 4-cloro-N-[1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-5-il]bencensulfonamida en 0,5 ml de N,N-dimetilformamida, se mezclaron con 6 mg de hidruro de sodio y se agitaron durante 30 min a 20 °C. Se añadieron 44 mg de éster metílico del ácido 6-bromohexanoico, se dejó bajo agitación durante 15 h, se mezcló con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron al vacío y se cromatografió el residuo en gel de sílice. EM (EI): 617 (pico de ion molecular)

Ejemplo 247

Ácido 6-[[[4-clorofenil)sulfonil][1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-5-il]amino]hexanoico

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 205-208 °C

Ejemplo 248**2,2-dimetil-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida**5 **a) 2,2-dimetil-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanonitrilo**

Se obtuvo por reacción de 1,2-difenil-6-hidroxi-1H-bencimidazol con 6-bromo-1,1-dimetilhexanonitrilo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 115-118 °C

b) 2,2-dimetil-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida

10 Se calentaron 500 mg de 2,2-dimetil-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanonitrilo durante 2 h en 5 ml de ácido sulfúrico al 80% a reflujo. Después de enfriar, se vertió con cuidado en agua helada, el valor del pH se ajustó con lejía de sosa a pH 8, se extrajo tres veces con acetato de etilo, los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice. Punto de fusión 115-118 °C

Ejemplo 249**8-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]octanoico éster metílico del ácido**

15 Se obtuvo por reacción de 1,2-difenil-6-hidroxi-1H-bencimidazol con éster metílico del ácido 8-bromooctanoico de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. Punto de fusión 92-95 °C

Ejemplo 250**Ácido 8-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]octanoico**

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 136-140 °C

20 **Ejemplo 251****Éster metílico del ácido 6-[[1-(indan-5-il)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

Se preparó análogamente a éster metílico del ácido 6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico. Punto de fusión 81-85 °C

Ejemplo 25225 **Ácido 6-[[1-(indan-5-il)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 176-180 °C

Ejemplo 253**Éster metílico del ácido 7-[[1-(Indan-5-il)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]heptanoico**

30 Se preparó análogamente a éster metílico del ácido 6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico. Punto de fusión 92-98 °C

Ejemplo 254**Ácido 7-[[1-(indan-5-il)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]heptanoico**

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 175-178 °C

Ejemplo 25535 **Éster metílico del ácido 6-[[1-(3-fluorofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

Se preparó análogamente a éster metílico del ácido 6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico. Punto de fusión 104-106 °C

Ejemplo 256**Ácido 6-[[1-(3-fluorofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

40 Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 149-151 °C

Ejemplo 257**Éster metílico del ácido 6-[[2-(4-nitrofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico****a) 6-metoxi-2-(4-nitrofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol**

5 200 mg de 4-metoxi-N2-fenil-o-fenilendiamina se disolvieron en 5 ml de N,N-dimetilforamida, se mezclaron con 346 mg de EEDQ y 234 mg de ácido 4-nitrobenzoico y la mezcla se agitó durante 5 h a 100 °C. Después de enfriar, se mezcló con agua. El precipitado se filtró por succión y se purificó por cromatografía en columna, se extrajo en ácido clorhídrico 6 N, y se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar, se vertió gota a gota en solución saturada de hidrogenocarbonato de potasio. El precipitado se filtró por succión y se secó. Punto de fusión 189-191 °C

b) 6-hidroxi-2-(4-nitrofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol

10 Se obtuvo por reacción de acuerdo con el protocolo general de trabajo 6. RMN-¹H (D₆-DMSO): δ = 6,56 ppm d (J=2 Hz, 1H); 6,87 dd (J=10, 2 Hz, 1H); 7,46 dd (J=10, 2 Hz, 2H); 7,53-7,70 m (4H); 7,75 d (J=10 Hz, 2H); 8,20 d (J=10 Hz, 2H); 9,55 s (ancho) (1H)

c) Éster metílico del ácido 6-[[2-(4-nitrofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

15 Se obtuvo por reacción de acuerdo con el protocolo general de trabajo 8. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,45-1,55 ppm m (2H); 1,62-1,84 m (4H); 2,33 t (J=8 Hz, 2H); 3,68 s (3H); 3,95 t (J=8 Hz, 2H); 6,67 d (J=2 Hz, 1H); 7,00 dd (J=10, 2 Hz, 1H); 7,28-7,38 m (2H); 7,52-7,60 m (3H); 7,71 d (J=10 Hz, 2H); 7,77 d (J=10 Hz, 1H); 8,13 d (J=10 Hz, 2H)

Ejemplo 258**Ácido 6-[[2-(4-nitrofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 9. Punto de fusión 181-186 °C

Ejemplo 259**Éster metílico del ácido 6-[[1-fenil-2-(3-piridinil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

Se preparó análogamente a éster metílico del ácido 6-[[1-fenil-2-(4-piridinil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico. Punto de fusión 159-160 °C

Ejemplo 260**N-(ciclopropilmetoxi)-6-[[1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida**

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 18. EM (EI): 469 (pico de ion molecular)

Ejemplo 261**N-isobutoxi-6-[[1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida**

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 18. EM (EI): 471 (pico de ion molecular)

Ejemplo 262**N-(fenilmetoxi)-6-[2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida**

35 A una solución de 17 mg carbonildiimidazol en 1 ml de tetrahidrofurano se añadió una solución de 50 mg de ácido 6-[2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico en 1 ml de tetrahidrofurano, se agitó durante 30 min a 20 °C y se calentó durante 30 min a reflujo. A 20 °C se añadieron 16 mg de clorhidrato de O-bencilhidroxilamina y se dejó durante 20 h bajo agitación. Para el procesamiento, se añadió acetato de etilo, se extrajo con ácido clorhídrico 2 N y solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice. Punto de fusión 145-148 °C

Ejemplo 263**N-(ciclopropilmetoxi)-6-[2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida**

Se preparó análogamente a N-(fenilmetoxi)-6-[2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida. EM (EI): 559 (pico de ion molecular)

Ejemplo 264**N-isobutoxi-6-[2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexan-amida**

Se preparó análogamente a N-(fenilmetoxi)-6-[2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 0,94 ppm d(J=8 Hz, 6H); 1,48-2,03 m (7H); 2,05-2,18 m (2H); 3,60-3,72 m (2H); 3,76 s (6H); 3,90-4,00 m (2H); 3,96 s (3H); 6,50 s (2H); 6,72 d (J=2 Hz, 1H); 6,95 dd (J=10, 2 Hz, 1H); 7,28-7,38 m (3H); 7,55-7,62 m (2H); 7,74 d (J=10 Hz, 1H); 8,20 s (ancho) (1H)

5 **Ejemplo 265**

N-isopropil-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 17. Punto de fusión 107-112 °C

Ejemplo 266

N,N-dimetil-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida

10 Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 17. Punto de fusión 83-88 °C

Ejemplo 267

6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]-1-pirrolidin-1-ilhexan-1-ona

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 17. Punto de fusión 84-88 °C

Ejemplo 268

15 **N-(2-metoxietil)-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida**

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 17. Punto de fusión 63-68 °C

Ejemplo 269

N-(3-metoxipropil)-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 18. Punto de fusión 84-91 °C

20 **Ejemplo 270**

N-isobutil-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 17. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 0,90 ppm d(J=8 Hz, 6H); 1,44-1,57 m (2H); 1,65-1,85 m (5H); 2,20 t (J=8 Hz, 2H); 3,08 t (J=8 Hz, 2H); 3,94 t (J=8 Hz, 2H); 6,68 d (J=2 Hz, 1H); 6,96 dd (J=10, 2 Hz, 1H); 7,25-7,38 m (5H); 7,45-7,58 m (5H); 7,75 d (J=10 Hz, 1H)

25 **Ejemplo 271**

N-[(2,2-dimetilamino)etil]-N-metil-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)-oxi]hexanamida

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 17. RMN-¹H (CDCl₃) (señales de los rotámeros principales): δ = 1,44-1,57 ppm m (2H); 1,64-1,84 m (4H); 2,30 s (6H); 2,34 t (J=8 Hz, 2H); 2,47 t (J=8 Hz, 2H); 3,00 s (3H); 3,50 t (J=8 Hz, 2H); 3,94 t (J=8 Hz, 2H); 6,69 d (J=2 Hz, 1H); 6,96 dd (J=10, 2 Hz, 1H); 7,25-7,36 m (5H); 7,45-7,56 m (5H); 7,73 d (J=10 Hz, 1H)

30

Ejemplo 272

N-(2-metoxietil)-N-metil-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 17. RMN-¹H (CDCl₃) (señales del rotámero principal): δ = 1,43-1,58 ppm m (2H); 1,63-1,84 m (4H); 2,33 t (J=8 Hz, 2H); 3,07 s (3H); 3,32 s (3H); 3,47-3,58 m (4H); 3,95 t (J=8 Hz, 2H); 6,70 d (J=2 Hz, 1H); 6,96 dd (J=10, 2 Hz, 1H); 7,25-7,35 m (5H); 7,45-7,55 m (5H); 7,75 d (J=10 Hz, 1H)

35

Ejemplo 273

6-[(1,2-difenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]-1-morfolin-1-ilhexan-1-ona

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 17. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,47-1,59 ppm m (2H); 1,63-1,88 m (4H); 2,34 t (J=8 Hz, 2H); 3,42-3,49 m (2H); 3,57-3,70 m (6H); 3,94 t (J=8 Hz, 2H); 6,68 d (J=2 Hz, 1H); 6,96 dd (J=10, 2 Hz, 1H); 7,23-7,38 m (5H); 7,45-7,56 m (5H); 7,75 d (J=10 Hz, 1H)

40

Ejemplo 274

N,N-di(-2-metoxietil)-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 18. Punto de fusión 88-98 °C

Ejemplo 275

N-isopentil-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida

5 Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 18 Punto de fusión 127-129 °C

Ejemplo 276

N-(piridin-2-il)-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 18. Punto de fusión 120-124 °C

Ejemplo 277

10 **N-(piridin-3-il)-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida**

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 18. Punto de fusión 154 °C

Ejemplo 278

6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]-1-piperidin-1-ilhexan1-ona

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 18. Punto de fusión 93-98 °C

15 **Ejemplo 279**

[6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]-1-hexanoil]piperidin-4-carbonamida

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 17. Punto de fusión 177-178 °C

Ejemplo 280

Éster etílico del ácido [[6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]-1-hexanoil]metilamino]- acético

20 Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 17. RMN-¹H (CDCl₃) (señales del rotámero principal): δ = 1,23 ppm t (J=8 Hz, 3H); 1,45-1,88 m (6H); 2,40 t (J=8 Hz, 2H); 3,08 s (3H); 3,93 t (J=8 Hz, 2H); 4,12 s (2H); 4,18 q (J=8 Hz, 2H); 6,70 d (J=2 Hz, 1H); 6,97 dd (J=10, 2 Hz, 1 H); 7,23-7,35 m (5H); 7,45-7,58 m (5H); 7,75 d (J=10 Hz, 1H)

Ejemplo 281

25 **Éster etílico del ácido 4-[[6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]-1-hexanoil]]piperazin-1-carboxílico**

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 17. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,27 ppm t (J=8 Hz, 3H); 1,45-1,60 m (2H); 1,63-1,88 m (4H); 2,36 t (J=8 Hz, 2H); 3,40-3,53 m (6H); 3,56-3,64 m (2H); 3,93 t (J=8 Hz, 2H); 4,15 q (J=8 Hz, 2H); 6,69 d (J=2 Hz, 1 H); 6,96 dd (J=10, 2 Hz, 1 H); 7,23-7,38 m (5H); 7,45-7,56 m (5H); 7,76 d (J=10 Hz, 1 H)

30 **Ejemplo 282**

N-isopropil-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 18. EM (EI): 469 (pico de ion molecular)

Ejemplo 283

N,N-dimetil-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]-hexanamida

35 Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 18. EM (EI): 455 (pico de ion molecular)

Ejemplo 284

N,N-dietil-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 18. EM (EI): 483 (pico de ion molecular)

Ejemplo 285

N-isobutil-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida

5 Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 18. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 0,90 ppm d (J=8 Hz, 6H); 1,44-1,55 m (2H); 1,58-1,83 m (5H); 2,20 t (J=8 Hz, 2H); 2,30 s (3H); 2,35 s (3H); 3,09 t (J=8 Hz, 2H); 3,94 t (J=8 Hz, 2H); 6,63 d (J=2 Hz, 1H); 6,94 dd (J=10, 2 Hz, 1H); 7,02 dd (J=10, 2 Hz, 1H); 7,10 d (J=2 Hz, 1 H); 7,22-7,35 m (4H); 7,56 dd J=8 Hz u. 2 Hz, 2H); 7,73 d (J=10 Hz, 1H)

Ejemplo 286**N-ciclopropil-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]-hexanamida**

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 18. EM (EI): 467 (pico de ion molecular)

Ejemplo 287**10 N-ciclobutil-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]-oxi]hexanamida**

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 18. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,42-1,55 ppm m (2H); 1,60-1,88 m (8H); 2,15 t (J=8 Hz, 2H); 2,28-2,40 m (2H); 2,30 s (3H); 2,35 s (3H); 3,93 t (J=8 Hz, 2H); 4,40 quintuplete (J= 8 Hz, 2H); 5,55 s (ancho) (1 H); 6,63 d (J=2 Hz, 1 H); 6,92 dd (J=10,2 Hz, 1 H); 7,03 dd (J=10 Hz u. 2 Hz, 1 H); 7,08 d (J= 2 Hz, 1H); 7,20-7,36 m (4H); 7,57 dd (J=8, 2 Hz, 2H); 7,72 d (J=10 Hz, 1H)

15 Ejemplo 288**N-ter-butil-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida**

20 Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 18. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,32 ppm s (9H); 1,42-1,55 m (2H); 1,62-1,82 m (4H); 2,10 t (J=8 Hz, 2H); 2,30 s (3H); 2,36 s (3H); 3,92 t (J=8 Hz, 2H); 5,23 s (ancho) (1 H); 6,66 d (J=2 Hz. 1 H); 6,93 dd (J=10, 2 Hz, 1H); 7,02 dd (J=10 Hz u. 2 Hz, 1 H); 7,09 s (ancho) (1H); 7,22-7,36 m (4H); 7,56 dd (J=8, 2 Hz, 2H); 7,73 d (J=10 Hz, 1 H)

Ejemplo 289**(R)-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]1-(2-metoxi-metil)pirrolidin-1-ilhexan- 1-ona**

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 18. EM (EI): 467 (pico de ion molecular)

Ejemplo 290**25 N-(3-imidazol-1-il-propil)-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida**

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 18. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,42-1,53 ppm m (2H); 1,62-2,02 m (6H); 2,17 t (J=8 Hz, 2H); 2,27 s (3H); 2,34 s (3H); 3,24 q (J=8 Hz, 2H); 3,92 t (J=8 Hz, 2H); 3,96 t (J=8 Hz, 2H); 5,68 s (ancho) (1H); 6,63 d (J=2 Hz, 1H); 6,88-6,95 m (2H); 7,00 dd (J=10 Hz u. 2 Hz, 1H); 7,04-7,10 m (2H); 7,20-7,36 m (4H); 7,50 s (ancho) (1H); 7,53 dd (J=8, 2 Hz, 2H); 7,72 d (J=10 Hz, 1H) **Ejemplo 291**

30 N-(2-piridin-2-iletil)-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-feni1-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 18. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,38-1,52 ppm m (2H); 1,62-1,82 m (4H); 2,15 t (J=8 Hz, 2H); 2,30 s (3H); 2,35 s (3H); 2,96 t (J=8 Hz, 2H); 3,66 q (J=8 Hz, 2H); 3,90 t (J=8 Hz, 2H); 6,48 s (ancho) (1 H); 6,65 d (J=2 Hz, 1 H); 6,92 dd (J=10, 2 Hz, 1 H); 7,00 dd (J=10 Hz u. 2 Hz, 1 H); 7,06-7,38 m (7H); 7,53-7,62 m (3H); 7,72 d (J=10 Hz, 1H); 8,50 d (ancho) (J=6 Hz, 1H)

35 Ejemplo 292**N,N-dimetil-6-[[2-(4-nitrofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida**

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 18. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,46-1,58 ppm m (2H); 1,64-1,88 m (4H); 2,32 t (J=8 Hz, 2H); 2,93 s (3H); 3,00 s (3H); 3,96 t (J=8 Hz, 2H); 6,65 d (J=2 Hz, 1H); 7,00 dd (J=10, 2 Hz, 1H); 7,28-7,36 m (2H); 7,53-7,61 m (3H); 7,70 d (J=10 Hz, 2H); 7,76 d (J=8 Hz, 1 H); 8,13 d (J=8 Hz, 2H)

40 Ejemplo 293**N-isopropil-6-[[2-(4-nitrofenil)-1-fenit-1H-bencimidazol-6-il]oxilhexanamida**

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 18. Punto de fusión 162-165 °C

Ejemplo 294**N-isopentil-6-[[2-(4-nitrofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida**

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 18. Punto de fusión 148-154 °C

Ejemplo 295

N-(3-metoxipropil)-6-[[2-(4-nitrofenil)-1-fenil-1H-benzimidazol-6-il]-oxi]hexanamida

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 18. Punto de fusión 104-110 °C

5 **Ejemplo 296**

N-(3-metoxipropil)-6-[[1-(indan-5-il)-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanamida

Se obtuvo de acuerdo con el protocolo general de trabajo 18. RMN-¹H (CDCl₃): δ = 1,43-1,56 ppm m (2H); 1,62-1,85 m (6H); 2,10-2,23 m (4H); 2,95 t (J=10 Hz, 2H); 3,00 t (J= 10 Hz, 2H); 3,32 s (3H); 3,32-3,40 m (2H); 3,48 t (J=8 Hz, 2H); 3,93 t (J=8 Hz, 2H); 6,03 s (ancho) (1H); 6,67 d (J=2 Hz, 1H); 6,93 dd (J=10, 2 Hz, 1 H); 7,03 dd (J=10, 2 Hz, 1H); 7,12 s (ancho) (1H); 7,26-7,35 m (4H); 7,55 dd (J=10 Hz, 2H); 7,72 d (J=8 Hz, 1 H)

Ejemplo 297

Éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-(3-piridil)-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[4-amino-3-((4-metilfenil)amino)fenil]-oxi]hexanoico con 3-piridilcarbaldehído de acuerdo con el protocolo general de trabajo 16. EM (EI): 429 (pico de ion molecular)

15 **Ejemplo 298**

Éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-(4-piridil)-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[4-amino-3-((4-metilfenil)amino)fenil]-oxi]hexanoico con 4-piridilcarbaldehído de acuerdo con el protocolo general de trabajo 16. EM (EI): 429 (pico de ion molecular)

Ejemplo 299

20 **Éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-(2-tienil)-1 H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[4-amino-3-((4-metilfenil)amino)fenil]-oxi]hexanoico con 2-tienilcarbaldehído de acuerdo con el protocolo general de trabajo 16. EM (EI): 434 (pico de ion molecular)

Ejemplo 300

Éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-(3-tienil)-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico

25 Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[4-amino-3-((4-metilfenil)amino)fenil]-oxi]hexanoico con 3-tienilcarbaldehído de acuerdo con el protocolo general de trabajo 16. EM (EI): 434 (pico de ion molecular)

Ejemplo 301

Éster metílico del ácido 6-[[2-(3-indolil)-1-(4-metilfenil)-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico

30 Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[4-amino-3-((4-metilfenil)amino)fenil]-oxi]hexanoico con 3-indolilcarbaldehído de acuerdo con el protocolo general de trabajo 16. EM (EI): 467 (pico de ion molecular)

Ejemplo 302

Éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-(2-furil)-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[4-amino-3-((4-metilfenil)amino)fenil]-oxi]hexanoico con 2-furilcarbaldehído de acuerdo con el protocolo general de trabajo 16. EM (EI): 418 (pico de ion molecular)

35 **Ejemplo 303**

Éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-(3-furil)-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[4-amino-3-((4-metilfenil)amino)fenil]-oxi]hexanoico con 3-furilcarbaldehído de acuerdo con el protocolo general de trabajo 16. EM (EI): 418 (pico de ion molecular)

Ejemplo 304

40 **Éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-(5-metil-2-tienil)-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico**

Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[4-amino-3-((4-metilfenil)amino)fenil]-oxi]hexanoico con 5-metil-2-tienil-carbaldehído de acuerdo con el protocolo general de trabajo 16. EM (EI): 448 (pico de ion molecular)

Ejemplo 305

Éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-(4-bromo-2-tienil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

- 5 Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[4-amino-3-((4-metilfenil)amino)fenil]-oxi]hexanoico con 4-bromo-2-tienil-carbaldehído de acuerdo con el protocolo general de trabajo 16. EM (EI): 512/514 (picos de iones moleculares)

Ejemplo 306

Éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-(3-metil-2-tienil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

- 10 Se obtuvo por reacción de éster metílico del ácido 6-[[4-amino-3-((4-metilfenil)amino)fenil]-oxi]hexanoico con 3-metil-2-tienil-carbaldehído de acuerdo con el protocolo general de trabajo 16. EM (EI): 448 (pico de ion molecular)

Ejemplo 307

Inhibición de la activación de los microglíocitos

- 15 Para la preparación in vitro de los microglíocitos activados por β A se incuban microglíocitos primarios de ratas con péptido β A sintético: para la simulación de depósitos de β A se seca péptido β A sintético en placas de cultivo de tejido de 96 cavidades. Además se diluye una solución madre de péptido de 2 mg/ml de H₂O 1:50 en H₂O. Para el recubrimiento de las placas de 96 cavidades se usan 30 PL de esta solución de péptido diluida/cavidad y se deja secar durante la noche a temperatura ambiente. Los microglíocitos primarios de ratas se cosecharon de cultivos gliales mixtos que fueron obtenidos de cerebros de ratas P3. Para la preparación de cultivos gliales mixtos se extirpan los cerebros de ratas de 3 días de edad y se retiran las meninges. La individualización de las células se logra por tripsinización (0,25 % de solución de tripsina, 15 min 37°C). Después de la separación de fragmentos de tejido no digeridos con ayuda de una red de nylon de 40Pm, se retiran por centrifugación las células aisladas (800 rpm/10 min). El sedimento celular se vuelve a suspender en medio de cultivo y se pasa a frascos de cultivo de tejido de 100 ml. (1 cerebro/frasco de cultivo de tejido). El cultivo de las células se realiza durante un período de tiempo de 25 5-7 días en el medio "Eagle modificado por Dulbecco" (DMEM, con glutamina), suplementado con penicilina (50 U/ml), estreptomycin (40 Pg/ml) y 10 % (v/v) de suero fetal de ternero (FCS) a 37°C y 5% de CO₂. Durante esta incubación se forma un césped celular adhesivo el que está formado principalmente por astrocitos. Los microglíocitos proliferan como células poco adhesivas o no adhesivas sobre éste y son cosechados mediante incubación con agitación (420 revoluciones/min, 1 h).
- 30 Para la activación de los microglíocitos por el péptido β A se siembran 2,5 por 104 microglíocitos/cavidad sobre placas de cultivo de tejidos recubiertas con β A y se incuban durante un período de tiempo de 7 días en DMEM (con glutamina), suplementado con penicilina (50 U/ml), estreptomycin (40 Pg/ml) y 10 % (v/v) de suero fetal de ternero (FCS) a 37°C y 5% CO₂. El día 5 se realiza la adición de un compuesto de acuerdo con la invención en diversas concentraciones (0,1, 0,3, 1,3 y 10PM). Para la cuantificación de la reactividad de los microglíocitos se mide el día de 35 cultivo 7 la actividad metabólica a través de la reducción de MTS (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(sulfonil)2H-tetrazolio), Owen's Reagenz, Balthrop, J.A. et al. Bioorg. & Med. Chem. Lett 1, 6111 (1991)). La inhibición en porcentaje se refiere a un control tratado sólo con DMSO. Los compuestos de acuerdo con la invención inhiben la activación de los microglíocitos.

Ejemplo 308

40 Infarto cerebral en la rata (Modelo MCAO)

- Los compuestos de acuerdo con la invención se ensayan en un modelo animal para isquemia cerebral (accidente cerebrovascular), el modelo MCAO ("permanent middle cerebral artery occlusion"), con respecto a la actividad in vivo. Por medio de una oclusión unilateral de la arteria cerebral media (MCA) se produce un infarto cerebral que se basa en el suministro reducido de oxígeno y nutrientes a la zona del cerebro correspondiente. La consecuencia de este suministro reducido es una muerte celular marcada así como también, a continuación, una fuerte activación de los microglíocitos. Esta activación de los microglíocitos alcanza sin embargo solo después de varios días su máximo y puede durar varias semanas. Para ensayar las sustancias se aplicaron los compuestos de acuerdo con la invención 1-6 días después de la oclusión en forma intraperitoneal. Los animales fueron perfundidos y sacrificados el día 7. La medida de la activación de los microglíocitos se midió mediante de un método inmunohistoquímico modificado. Además se incubaron cortes Vibratom de cerebros fijados con anticuerpos, que reconocen el receptor del complemento CR³ o el complejo MHCII con respecto a microglíocitos activadas. La cuantificación de la unión primaria a anticuerpos se realizó por medio de un sistema de detección acoplado a enzimas. El tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención llevó a una reducción significativa de la activación de los microglíocitos en el hemisferio cerebral afectado por el infarto cerebral. La reducción fue de al menos 20 %.

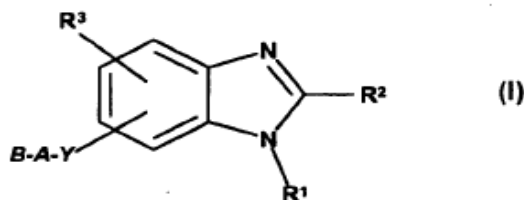
Ejemplo 309

Activación de macrófagos

5 Para ensayar las sustancias en macrófagos/monocitos se usaron células THP-1 activadas con LPS. Además se sembraron $2,5 \times 10^6$ células/ml en medio RPMI (RPMI 1640 + 10% FCS). Los compuestos de acuerdo con la invención se añadieron en una concentración de 5 μ M y se preincubaron durante 30 minutos. La estimulación de las células se realizó durante la noche a 37 °C con 1 μ g/ml de LPS. Luego se cosechó el medio y se determinó cuantitativamente la cantidad de TNF α . El tratamiento de las células con las sustancias de acuerdo con la invención llevó a una reducción de la cantidad de TNF α de al menos 30%.

REIVINDICACIONES

1. Bencimidazoles de la fórmula general (I),



5 en la que R^1 significa un grupo arilo C_{6-12} mono- o bicíclico o un grupo heteroarilo mono- o bicíclico de 5-10 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por N, S u O, en donde el grupo arilo o heteroarilo mencionado puede estar sustituido de modo independiente entre sí con hasta tres de los siguientes sustituyentes: F, Cl, Br, I, C(NH)NH₂, C(NH)NHR⁴, C(NH)NR⁴R⁴, C(NR⁴)NH₂, C(NR⁴)NHR⁴, C(NR⁴)NR⁴R⁴, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴, XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R⁴, XC(NO(COR⁴))R⁴, XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONR⁴R⁴, XCONHR⁴, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴, NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴R⁴, XNHSO₂R⁴, XN(SO₂R⁴) SO₂R⁴, XNR⁴SO₂R⁴, XNHCOR⁴, XNHCOOR⁴, XNHCONHR⁴, tetrahidro-2,5-dioxopirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-2,5-dioxopirrol-1-ilo, 2,7-dihidro-2,7-dioxoisindol-1-ilo, R⁴, en donde dos sustituyentes en R^1 , cuando están en posición orto entre sí, pueden estar unidos entre sí de modo tal que forman juntos metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo,

15 R^2 un grupo arilo C_{6-10} mono- o bicíclico o un grupo heteroarilo mono- o bicíclico de 5-10 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por N, S u O, en donde el grupo arilo o heteroarilo mencionado puede estar sustituido de modo independiente entre sí con hasta tres de los siguientes sustituyentes: F, Cl, Br, I, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴, XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R⁴, XC(NO(COR⁴))R⁴, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONHR⁴, XCONR⁴R⁴, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴, NO₂, XNHR⁴, XNR⁴R⁴, XNHSO₂R⁴, XN(SO₂R⁴) SO₂R⁴, XNR⁴SO₂R⁴, tetrahidro-2,5-dioxopirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-2,5-dioxopirrol-1-ilo, 2,7-dihidro-2,7-dioxoisindol-1-ilo, R⁴, en donde dos sustituyentes en R^2 , cuando están en posición orto entre sí, pueden estar unidos entre sí de modo tal que forman juntos metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo,

25 R^3 uno o dos sustituyentes que pueden ser, de modo independiente entre sí: hidrógeno, F, Cl, Br, I, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴, XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R⁴, XC(NO(COR⁴))R⁴, XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONHR⁴, XCONR⁴R⁴, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴, NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴R⁴, XNHSO₂R⁴, XNR⁴SO₂R⁴, XN(SO₂R⁴)(SO₂R⁴), XNHCOR⁴, XNHCOOR⁴, XNHCONHR⁴, tetrahidro-2,5-dioxopirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-2,5-dioxopirrol-1-ilo, 2,7-dihidro-2,7-dioxoisindol-1-ilo, o R⁴, en donde dos sustituyentes R^3 , cuando están en posición orto entre sí, pueden estar unidos entre sí de modo tal que forman juntos metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo,

30 R^4 y R^4 , de modo independiente entre sí, perfluoroalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , (alquil C_{1-3} -cicloalquilo C_{3-7}), alquil C_{1-3} -arilo C_{6-10} , alquil C_{1-3} -heteroarilo de 5-10 miembros con 1-4 átomos de N, S u O, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros con 1-4 átomos de N, S u O, en donde los grupos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes del grupo compuesto por F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, NO₂, OCH₃, OC₂H₅, CF₃, C₂F₅ o también pueden llevar un grupo metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi fusionado, y además en un anillo cicloalquilo de 5 miembros un miembro del anillo puede ser un N o un O y en un anillo cicloalquilo de 6 ó 7 miembros, uno o dos miembros del anillo pueden ser N y/u O, en donde los nitrógenos del anillo pueden estar eventualmente sustituidos con alquilo C_{1-3} o alcanóilo C_{1-3} ,

40 R^5 y R^5 , de modo independiente entre sí, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por O, S, SO, SO₂, NH, N alquilo C_{1-3} o N alcanóilo C_{1-3} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{0-3} , en donde en un anillo cicloalquilo de 5 miembros un miembro del anillo puede ser un N o un O y en un anillo cicloalquilo de 6 ó 7 miembros, uno o dos miembros del anillo pueden ser N y/u O, en donde los nitrógenos del anillo pueden estar eventualmente sustituidos con alquilo C_{1-3} o alcanóilo C_{1-3} arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros con 1-4 heteroátomos de N, S y O, en donde las cadenas de alquilo, alquenilo y alquinilo mencionadas pueden estar sustituidas con uno de los cicloalquilos, arilos o heteroarilos antes mencionados, en donde todos los restos alquilo y cicloalquilo antes mencionados pueden estar sustituidos con hasta dos sustituyentes de CF₃, C₂F₅, OH, O alquilo C_{1-3} , NH₂, NH alquilo C_{1-3} , NH alcanóilo C_{1-3} , N (alquilo C_{1-3})₂, N(alquilo C_{1-3})(alcanóilo C_{1-3}), COOH, CONH₂, COO alquilo C_{1-3} y todos los grupos arilo y heteroarilo antes mencionados pueden estar sustituidos por uno o dos sustituyentes del grupo compuesto F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, NO₂, OCH₃, OC₂H₅, CF₃, C₂F₅ o también pueden llevar un grupo metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi condensado, o R^5 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 5-7 miembros, que puede contener otro átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre y puede estar sustituido con alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{0-2} , alcoxi C_{1-4} -carbonilo, aminocarbonilo o fenilo,

A alcandiílo C₁₋₁₀, alquendiílo C₂₋₁₀, alquindiílo C₂₋₁₀, (alcandiil C₀₋₅-cicloalcandiil C₃₋₇-alcandiílo C₀₋₅), en donde en un anillo cicloalquilo de 5 miembros un miembro del anillo puede ser un N o un O y en un anillo cicloalquilo de 6 ó 7 miembros, uno o dos miembros del anillo pueden ser N y/u O, en donde los nitrógenos del anillo pueden estar eventualmente sustituidos con alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₁₋₃ en donde en las cadenas alifáticas antes mencionadas, un átomo de carbono o dos átomos de carbono pueden estar reemplazados por O, NH, N alquilo C₁₋₃, N alcanóilo C₁₋₃ y en donde los grupos alquilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con hasta dos sustituyentes de =O, OH, O alquilo C₁₋₃, NH₂, NH alquilo C₁₋₃, NH alcanóilo C₁₋₃, N(alquilo C₁₋₃)₂, N(alquil C₁₋₃)(alcanóilo C₁₋₃),

B COOH, COOR⁵, CONH₂, CONHNH₂, CONHR⁵, CONR⁵R^{5'}, CONHOH, CONHOR⁵, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵, SO₂NR⁵R^{5'}, PO₃H, PO(OH)(OR⁵), PO(OR⁵)(OR⁵), PO(OH)(NHR⁵), PO(NHR⁵)(NHR⁵), tetrazolilo, en cada caso unido a un átomo de carbono del grupo **A**, o todo el grupo **Y-A-B** es N(SO₂R⁴)(SO₂R⁴) o NHSO₂R⁴,

X un enlace, CH₂, (CH₂)₂, CH(CH₃), (CH₂)₃, CH(CH₂CH₃), CH(CH₃)CH₂, CH₂CH(CH₃),

Y O, NH, NR⁴, NCOR⁴, NSO₂R⁴,

con la condición de que

A) si Y significa NH, NR⁴, NCOR⁴ o NSO₂R⁴,

15 a) y el sustituyente R² contiene un heterociclo saturado con contenido de nitrógeno, este heterociclo no esté sustituido en el nitrógeno de la imina con H, metilo, etilo, propilo o isopropilo, o

b) en grupos eventualmente existentes XNHR⁴ o XNR⁴R^{4'} del sustituyente R², R⁴ y/o R^{4'} no signifiquen alquilo C₁₋₄, y que

B) no signifiquen simultáneamente **B** COOH, SO₃H, PO₃H₂ o tetrazolilo y R¹ y R², de modo independiente entre sí,

20 C₅₋₈ significan heteroarilo o fenilo, cuando no estén sustituidos, de modo independiente entre sí, estén monosustituidos con alquilo C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₄, O alquilo C₁₋₆, O perfluoroalquilo C₁₋₄, COOH, COO alquilo C₁₋₆, CO alquilo C₁₋₆, CONH₂, CONHR⁴, NO₂, NH₂, NHCOR⁴, NHSO₂R⁴ o con 1 ó 2 átomos de halógeno del grupo F, Cl, Br, I, y estando excluidos los siguientes compuestos:

éster metílico del ácido [(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]acético,

25 éster metílico del ácido 5-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]pentanoico,

éster etílico del ácido 4-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]butanoico,

éster metílico del ácido 5-[[1-(4-nitrofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]pentanoico,

éster metílico del ácido 6-[[1-(4-nitrofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico,

éster metílico del ácido 5-[[1-(4-aminofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]pentanoico,

30 éster metílico del ácido 5-[[1-[4-[(4-clorofenil)sulfonil]amino]fenil]-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]pentanoico,

éster metílico del ácido 5-[[1-[4-[(acetil)amino]fenil]-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]pentanoico,

éster metílico del ácido 5-[[1-(3-nitrofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]pentanoico,

éster metílico del ácido 6-[[1-(3-nitrofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico,

éster metílico del ácido 5-[[1-(3-aminofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]pentanoico,

35 éster metílico del ácido 5-[[1-[3-[(4-clorofenil)sulfonil]amino]fenil]-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]pentanoico,

éster metílico del ácido 5-[[1-[3-[(acetil)amino]fenil]-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]pentanoico.

2. Bencimidazoles de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque

R¹ significa un grupo arilo C₆₋₁₂ mono- o bicíclico o un grupo heteroarilo mono- o bicíclico de 5-10 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por N, S u O, en donde el grupo arilo o heteroarilo mencionado puede estar sustituido de modo independiente entre sí con hasta tres de los siguientes sustituyentes: F, Cl, Br, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴, XCOR⁴, XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONR⁴R^{4'}, XCONHR⁴, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴, NO₂, XNHR⁴, XNR⁴R^{4'}, R⁴, en donde dos sustituyentes en R¹, cuando están en posición orto entre sí, pueden estar unidos entre sí de modo tal que forman juntos metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diílo, butan-1,4-diílo.

45 **3. Bencimidazoles de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizados porque**

R² significa un grupo arilo C₆₋₁₀ mono- o bicíclico o un grupo heteroarilo mono- o bicíclico de 5-10 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por N, S u O, en donde el grupo arilo o heteroarilo mencionado puede estar sustituido de modo independiente entre sí con hasta tres de los siguientes sustituyentes: F, Cl, Br, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴, XCOR⁴, XC(NCH)R⁴, XC(NOR⁴)R⁴, XC(NO(COR⁴))R⁴, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONHR⁴, XCONR⁴R⁴, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SP₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴, NO₂, XNHR⁴, XNR⁴R⁴, XNHSO₂R⁴, XN(SO₂R⁴) SO₂R⁴, XNR⁴SO₂R⁴, R⁴, en donde dos sustituyentes en R², cuando están en posición orto entre sí, pueden estar unidos entre sí de modo tal que forman juntos metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo.

4. Bencimidazoles de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-3, caracterizados porque

R³ significa uno o dos sustituyentes que pueden ser, de modo independiente entre sí: hidrógeno, F, Cl, Br, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴, XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R⁴, XC(NO(COR⁴))R⁴, XCN, XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴, NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴N⁴, XNHSO₂R⁴, XNR⁴SO₂R⁴, XN(SO₂R⁴) SO₂R⁴, XNHCOR⁴, XNHCOR⁴, XNNCONHR⁴, o R⁴, en donde dos sustituyentes R³, cuando están en posición orto entre sí, pueden estar unidos entre sí de modo tal que forman juntos metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo.

5. Bencimidazoles de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-4, caracterizados porque

R⁴ y R⁴ son, de modo independiente entre sí, CF₃, C₂F₅, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, (alquil C₁₋₃-cicloalquilo C₃₋₆), fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros con 1-2 átomos de N, S u O, en donde los grupos fenilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes del grupo compuesto por F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, OCH₃, OC₂H₅, CF₃, C₂F₅, y además en un anillo cicloalquilo de 5 miembros un miembro del anillo puede ser un N o un O y en un anillo cicloalquilo de 6 miembros, uno o dos miembros del anillo pueden ser N y/u O, en donde los nitrógenos del anillo pueden estar eventualmente sustituidos con alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₁₋₃.

6. Bencimidazoles de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-5, caracterizados porque

R⁵ y R⁵ significan, de modo independiente entre sí, alquilo C₁₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por O, NH, N alquilo C₁₋₃, N alcanóilo C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₀₋₃, en donde en un anillo cicloalquilo de 5 miembros un miembro del anillo puede ser un N o un O y en un anillo cicloalquilo de 6 ó 7 miembros, uno o dos miembros del anillo pueden ser N y/u O, en donde los nitrógenos del anillo pueden estar eventualmente sustituidos con alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₁₋₃, en donde la parte de alquilo C₁₋₆ mencionado puede estar sustituida con uno de los cicloalquilos antes mencionados o también son un compuesto heteroaromático de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados de N, S u O, en donde todas las partes de alquilo y cicloalquilo antes mencionados pueden estar sustituidos con hasta dos sustituyentes de CF₃, OH, O alquilo C₁₋₃, y los grupos heteroarilo antes mencionados pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes de F, Cl, CF₃, CH₃, C₂H₅, OCH₃, OC₂H₅ o R⁵ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 5-7 miembros, que puede contener otro átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre y puede estar sustituido con alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₀₋₂, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, aminocarbonilo o fenilo.

7. Bencimidazoles de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-6, caracterizados porque

A significa alcandiilo C₁₋₁₀, alquendiilo C₂₋₁₀, alquindiilo C₂₋₁₀, (alcandiil C₀₋₅-cicloalcandiil C₃₋₇-alcandiilo C₀₋₅), en donde en un anillo cicloalquilo de 5 miembros un miembro del anillo puede ser un N o un O y en un anillo cicloalquilo de 6 ó 7 miembros, uno o dos miembros del anillo pueden ser N y/u O, en donde los nitrógenos del anillo pueden estar eventualmente sustituidos con alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₁₋₃, en donde en las cadenas alifáticas antes mencionadas, un átomo de carbono o dos átomos de carbono pueden estar reemplazados por O, NH, N alquilo C₁₋₃, N alcanóilo C₁₋₃.

8. Bencimidazoles de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7, caracterizados porque

B significa COOH, COOR⁵, CONH₂, CONHR⁵, CONR⁵R⁵, CONHOH, CONHOR⁵ o tetrazolilo, en cada caso unido a un átomo de carbono del grupo A.

9. Bencimidazoles de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-8, caracterizados porque

X significa un enlace o metileno.

10. Bencimidazoles de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-9, caracterizados porque

Y significa O.

11. Un bencimidazol de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-10, seleccionado del grupo compuesto por éster isopropílico del ácido [(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxilacético éster metílico del ácido 3-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]propanoico

- éster metílico del ácido 2-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxil]propanoico
éster isopropílico del ácido 4-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxil]butanoico
éster isopropílico del ácido 5-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxil]pentanoico
éster metílico del ácido 6-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanoico
5 éster isopropílico del ácido 6-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanoico
6-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanamida
N-metoxi-6-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanamida
N-(fenilmetoxi)-6-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanamida
N-hidroxi-6-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]hexanamida
10 éster metílico del ácido 7-[(1,2-difenil-1H-benzimidazol-6-il)oxi]heptanoico
éster isopropílico del ácido 6-[[1-(3-nitrofenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico
éster metílico del ácido 6-[[2-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico
éster isopropílico del ácido 6-[[2-fenil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico
éster metílico del ácido 6-[[1-(3-cianofenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico
15 éster isopropílico del ácido 6-[[1-(3-cianofenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico
ácido 6-[[1-(3-cianofenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico
éster metílico del ácido 6-[[1-(4-cianofenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico
éster isopropílico del ácido 6-[[1-(4-cianofenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico
éster metílico del ácido 6-[[1-(3-clorofenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico
20 éster isopropílico del ácido 6-[[1-(3-clorofenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico
éster metílico del ácido 6-[[1-(4-clorofenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico
éster isopropílico del ácido 6-[[1-(4-clorofenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico
éster metílico del ácido 6-[[1-(3-metilfenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico
éster isopropílico del ácido 6-[[1-(3-metilfenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico
25 éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico
éster isopropílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico
éster metílico del ácido 6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico
éster metílico del ácido 6-[[1-(3,5-dimetilfenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico
éster isopropílico del ácido 6-[[1-(3,5-dimetilfenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico
30 éster metílico del ácido 6-[[1-(3-metoxifenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico
éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico
éster metílico del ácido 6-[[1-(3,4-dimetoxifenil)-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico
éster metílico del ácido 6-[[1-[3,4-(metilendioxi)fenil]-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico
ácido 6-[[1-[3,4-(metilendioxi)fenil]-2-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico
35 éster metílico del ácido 6-[[2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico
ácido 6-[[2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico
éster isopropílico del ácido 6-[[2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico

- éster metílico del ácido 6-[[1-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 ácido 6-[[1-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 éster isopropílico del ácido 6-[[1-fenil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 éster metílico del ácido 6-[[2-(3-clorofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 5 éster isopropílico del ácido 6-[[2-(3-clorofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 éster metílico del ácido 6-[[2-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 éster isopropílico del ácido 6-[[2-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 éster metílico del ácido 6-[[2-(4-metilfenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 éster isopropílico del ácido 6-[[2-(4-metilfenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 10 éster metílico del ácido 6-[[1-fenil-2-(4-piddinil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 éster metílico del ácido 6-[[1,2-difenil-5-nitro-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 éster isopropílico del ácido 6-[[1,2-difenil-5-nitro-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 éster isopropílico del ácido 6-[[5-[[4-bromofenil]sulfonil]amino]-1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 éster metílico del ácido 6-[[5-[[4-clorofenil]sulfonil]amino]-1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 15 éster isopropílico del ácido 6-[[5-[[4-clorofenil]sulfonil]amino]-1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 éster isopropílico del ácido 6-[[1,2-difenil-5-[[3-metilfenil]sulfonil]amino]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 éster isopropílico del ácido 6-[[1,2-difenil-5-[[4-metilfenil]sulfonil]amino]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 éster isopropílico del ácido 6-[[1,2-difenil-5-[[4-metoxifenil]sulfonil]amino]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 éster isopropílico del ácido 6-[[1,2-difenil-5-[[4-trifluorometil]fenil]sulfonil]amino]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 20 éster isopropílico del ácido 6-[[5-[[4-(acetilamino)fenil]sulfonil]amino]-1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 éster isopropílico del ácido 6-[[5-[[bis(3-clorofenil)sulfonil]amino]-1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 éster isopropílico del ácido 6-[[1,2-difenil-5-[[propilsulfonil]amino]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 éster isopropílico del ácido 6-[[5-[[benzilsulfonil]amino]-1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 éster metílico del ácido 2-[2-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]etoxi]acético
 25 éster metílico del ácido 3-[2-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]etoxi]propanoico
 éster etílico del ácido 6-[[1-(3-nitrofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 éster metílico del ácido 6-[[4-acetil-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-5-il]oxi]hexanoico
 éster metílico del ácido 6-[[2-fenil-1-[4-(tiometil)fenil]-1H-bencimidazol-5-il]oxi]hexanoico
 30 éster metílico del ácido 6-[[2-fenil-1-[4-(tiometil)fenil]-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 éster metílico del ácido 6-[[2-fenil-1-(3-tienil)-1H-bencimidazol-5-il]oxi]hexanoico
 éster metílico del ácido 6-[[2-fenil-1-(3-tienil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 éster metílico del ácido 4-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]butanoico
 N-(fenilmetoxi)-6-[[2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
 35 N,N-dimetil-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida
 N-isospropil-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida
 6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)-oxi]-1-pirrolidin-1-ilhexan-1-ona

- éster metílico del ácido 5-[[5-[[4-clorofenil]sulfonil]amino]-1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]pentanoico
- éster metílico del ácido 6-[[5-[[4-clorofenil]sulfonil]amino]-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[5-[[4-clorofenil]sulfonil]amino]-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[4-(acetiloxi)-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- 5 éster metílico del ácido 6-[[4-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- ácido 6-[[4-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[7-metil-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[2-fenil-1-(3-piridil)-1H-bencimidazol-5-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[2-fenil-1-(3-piridil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- 10 éster metílico del ácido 6-[[2-fenil-1-(4-piridil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[2-(4-fluoro-fenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[2-(4-metoxifenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[2-(4-bromofenil)-1-fenil-1H-benzimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[2-[4-(trifluorometil)fenil]-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- 15 éster metílico del ácido 6-[[1-fenil-2-(benzotien-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- ácido 6-[[1-fenil-2-(benzotien-2-il)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster isopropílico del ácido 6-[[5-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- ácido 6-[[5-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster isopropílico del ácido 6-[[5-metoxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- 20 éster metílico del ácido 6-[[5-hidroxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[5-metoxi-1-(4-metilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[5-[[4-clorofenil]sulfonil]amino]-1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[5-[[4-clorofenil]sulfonil]amino]-2-(4-fluorofenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- 25 éster metílico del ácido 6-[[5-[[4-clorofenil]sulfonil]amino]-1-(4-metoxifenil)-2-(4-metoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 4-[[5-[[4-clorofenil]sulfonil]amino]-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]butanoico
- éster metílico del ácido 5-[[5-[[4-clorofenil]sulfonil]amino]-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]pentanoico
- éster metílico del ácido 5-[[5-[[4-clorofenil]sulfonil]amino]-1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]pentanoico
- 30 éster metílico del ácido 6-[[5-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[5-[[4-clorofenil]sulfonil]metilamino]-1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[1-(indan-5-il)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- 35 ácido 6-[[1-(indan-5-il)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[1-(3-fluorofenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[2-(4-nitrofenil)-1-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- éster metílico del ácido 6-[[1-fenil-2-(3-piridinil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico

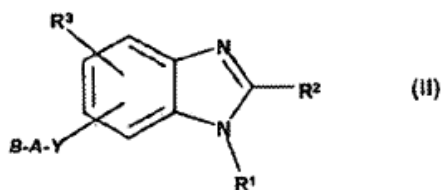
- N-(ciclopropilmetoxi)-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida
 N-isobutoxi-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida
 N-(ciclopropilmetoxi)-6-[2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
 N-isobutoxi-6-[2-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
- 5 N-(2-metoxietil)-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida
 N-(3-metoxipropil)-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida
 N-isobutil-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida
 6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]-1-morfolin-1-ilhexan-1-ona
 N,N-di-(2-metoxietil)-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida
- 10 N-isopentil-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida
 N-(piridin-2-il)-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida
 N-(piridin-3-il)-6-[(1,2-difenil-1H-bencimidazol-6-il)oxi]hexanamida
 N-isopropil-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
 N,N-dimetil-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
- 15 N,N-dietil-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
 N-isobutil-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
 N-ciclopropil-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
 N-ciclobutil-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
 N-ter-butil-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
- 20 (R)-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]-1-(2-metoximetil)pirrolidin-1-ilhexan-1-ona
 N-(3-imidazol-1-il-propil)-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
 N-(2-piridin-2-ietil)-6-[[1-(3,4-dimetilfenil)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanamida
 N-(3-metoxipropil)-6-[[1-(indan-5-il)-2-fenil-1H-bencimidazol-6-il]oxi]heptanamida
 éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-(3-piridil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- 25 éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-(4-piridil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-(2-tienil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-(3-tienil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 éster metílico del ácido 6-[[2-(3-indolil)-1-(4-metilfenil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-(2-furil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
- 30 éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-(3-furil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-(5-metil-2-tienil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico
 éster metílico del ácido 6-[[1-(4-metilfenil)-2-(3-metil-2-tienil)-1H-bencimidazol-6-il]oxi]hexanoico.
12. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-11 para usar en el procedimiento de curación, en la prevención o en la diagnosis.
- 35 13. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-11 para usar en el tratamiento o la prevención de enfermedades que están asociadas con una activación de los microglíocitos, seleccionadas del grupo compuesto por demencia por sida, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, síndrome de Down, enfermedad difusa de corpúsculos de Lewy, corea de Huntington, leucoencefalopatía, esclerosis múltiple, disfunción neuronal y

degeneración neuronal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, enfermedad de Alzheimer, ataque apopléjico, epilepsia del lóbulo temporal y tumores.

14. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-11 para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades que están asociadas con una activación de los microglíocitos, seleccionadas del grupo compuesto por demencia por sida, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, síndrome de Down, enfermedad difusa de corpúsculos de Lewy, corea de Huntington, leucoencefalopatía, esclerosis múltiple, disfunción neuronal y degeneración neuronal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, enfermedad de Alzheimer, ataque apopléjico, epilepsia del lóbulo temporal y tumores.

15. Agente farmacéutico **caracterizado porque** contiene uno o varios compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-11 y uno o varios vehículos.

16. Bencimidazol de la fórmula general II



en la que significan

R^1 un grupo arilo C_{0-12} mono- o bicíclico o un grupo heteroarilo mono- o bicíclico de 5-10 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por N, S u O, en donde el grupo arilo o heteroarilo mencionado puede estar sustituido de modo independiente entre sí con hasta tres de los siguientes sustituyentes: F, Cl, Br, I, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^4$, $C(NH)NR^4R^4$, $C(NR^4)NH_2$, $C(NR^4)NHR^4$, $C(NR^4)NR^4R^4$, XOH, XOR^4 , $XOCOR^4$, $XOCONHR^4$, $XOCOOR^4$, $XCOR^4$, $XC(NOH)R^4$, $XC(NOR^4)R^4$, $XC(NO(COR^4))R^4$, XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONR⁴R⁴, XCONHR⁴, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴, NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴R⁴, XNHSO₂R⁴, XN(SO₂R⁴)(SO₂R⁴), XNR⁴SO₂R⁴, XNHCOR⁴, XNHCOOR⁴, XNHCONHR⁴, tetrahidro-2,5-dioxopirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-2,5-dioxopirrol-1-ilo, 2,7-dihidro-2,7-dioxoisindol-1-ilo, R⁴, en donde dos sustituyentes en R¹, cuando están en posición orto entre sí, pueden estar unidos entre sí de modo tal que forman juntos metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo.

R^2 un grupo arilo C_{6-10} mono- o bicíclico o un grupo heteroarilo mono- o bicíclico de 5-10 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por N, S u O, en donde el grupo arilo o heteroarilo mencionado puede estar sustituido de modo independiente entre sí con hasta tres de los siguientes sustituyentes: F, Cl, Br, I, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHF_4$, $C(NH)NR^4R^4$, $C(NR^4)NH_2$, $C(NR^4)NHR^4$, $C(NR^4)NR^4R^4$, XOH, XOR^4 , $XOCOR^4$, $XOCONHR^4$, $XOCOOR^4$, $XCOR^4$, $XC(NOH)R^4$, $XC(NOR^4)R^4$, $XC(NO(COR^4))R^4$, XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONR⁴R⁴, XCONHR⁴, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴, NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴R⁴, XNHSO₂R⁴, XN(SO₂R⁴)(SO₂R⁴), XNR⁴SO₂R⁴, XNHCOR⁴, XNHCOOR⁴, XNHCONHR⁴, tetrahidro-2,5-dioxopirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-2,5-dioxopirrol-1-ilo, 2,7-dihidro-2,7-dioxoisindol-1-ilo, R⁴, en donde dos sustituyentes en R², cuando están en posición orto entre sí, pueden estar unidos entre sí de modo tal que forman juntos metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo,

R^3 representa uno o dos sustituyentes, que significan, de modo independiente: hidrógeno, F, Cl, Br, I, XOH, XOR^4 , $XOCOR^4$, $XOCONHR^4$, $XOCOOR^4$, $XCOR^4$, $XC(NOH)R^4$, $XC(NOR^4)R^4$, $XC(NO(COR^4))R^4$, XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONHR⁴, XCONR⁴R⁴, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴, NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴R⁴, XNHSO₂R⁴, XNR⁴SO₂R⁴, XN(SO₂R⁴)(SO₂R⁴), XNHCOR⁴, XNHCOOR⁴, XNHCONHR⁴, tetrahidro-2,5-dioxopirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-2,5-dioxopirrol-1-ilo, 2,7-dihidro-2,7-dioxoisindol-1-ilo, R⁴, en donde dos sustituyentes R³, cuando están en posición orto entre sí, pueden estar unidos entre sí de modo tal que forman juntos metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo,

R^4 y R^4 , de modo independiente entre sí, perfluoroalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , (alquil C_{1-3} -cicloalquilo C_{3-7}), alquil C_{1-3} -arilo C_{6-10} , alquil C_{1-3} -heteroarilo de 5-10 miembros con 1-4 átomos de N, S u O heteroaril arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros con 1-4 átomos de N, S u O, en donde los grupos arilo C_{6-10} y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes del grupo compuesto por F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, NO₂, OCH₃, OC₂H₅, CF₃, C₂F₅ o también pueden llevar un grupo metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi fusionado, en donde en un anillo cicloalquilo de 5 miembros un miembro del anillo puede ser un N o un O y en un anillo cicloalquilo de 6 ó 7 miembros, uno o dos miembros del anillo pueden ser N y/u O, en donde los nitrógenos del anillo pueden estar eventualmente sustituidos con alquilo C_{1-3} o alcanóilo C_{1-3} .

R^5 y R^5 de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por O, S, SO, SO₂, NH, N alquilo C_{1-3} o N alcanóilo C_{1-3} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{0-3} , en donde en un anillo cicloalquilo de 5 miembros un miembro del anillo puede ser un N o un O y en un anillo

cicloalquilo de 6 ó 7 miembros, uno o dos miembros del anillo pueden ser N y/u O, en donde los nitrógenos del anillo pueden estar eventualmente sustituidos con alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₁₋₃, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-10 miembros con 1-4 heteroátomos de N, S y O, en donde las cadenas de alquilo, alqueno y alquino mencionadas pueden estar sustituidas con uno de los cicloalquilos, arilos o heteroarilos antes mencionados, en donde todos los restos alquilo y cicloalquilo antes mencionados pueden estar sustituidos con hasta dos sustituyentes de CF₃, C₂F₅, OH, O alquilo C₁₋₃, NH₂, NH alquilo C₁₋₃, NH alcanóilo C₁₋₃, N (alquilo C₁₋₃)₂, N(alquil C₁₋₃)(alcanóilo C₁₋₃), COOH, CONH₂, COO alquilo C₁₋₃ y todos los grupos arilo y heteroarilo antes mencionados pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes del grupo compuesto por F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, NO₂, OCH₃, OC₂H₅, CF₃, C₂F₅ o también pueden llevar un grupo metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi fusionado, o R⁵ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 5-7 miembros, que puede contener otro átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre y puede estar sustituido con alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄alquilo C₀₋₂, alcoxi C₁₋₄carbonilo, aminocarbonilo o fenilo.

A alcandiílo C₁₋₁₀, alquendiílo C₂₋₁₀, alquindiílo C₂₋₁₀, (alcandiil C₀₋₅-cicloalcandiil C₃₋₇-alcandiílo C₀₋₅), (alcandiilarilen C₀₋₅-alcandiílo C₀₋₅), (alcandiil C₀₋₅-heteroarilen-alcandiílo C₀₋₅), en donde los grupos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes de F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, NO₂, OCH₃, OC₂H₅, CF₃, C₂F₅, en donde en un anillo cicloalquilo de 5 miembros un miembro del anillo puede ser un N o un O y en un anillo cicloalquilo de 6 ó 7 miembros, uno o dos miembros del anillo pueden ser N y/u O, en donde los nitrógenos del anillo pueden estar eventualmente sustituidos con alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₁₋₃, en donde en las cadenas alifáticas mencionadas, un átomo de carbono o dos átomos de carbono pueden estar reemplazados por O, NH, NR⁴, NCOR⁴, NSO₂R⁴, y en donde los grupos alquilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con hasta dos sustituyentes de F, OH, OR⁴, OCOR⁴, =O, NH₂, NR⁴R⁴, NHCOR⁴, NHCOOR⁴, NHCONHR⁴, NHSO₂R⁴ SH, SR⁴,

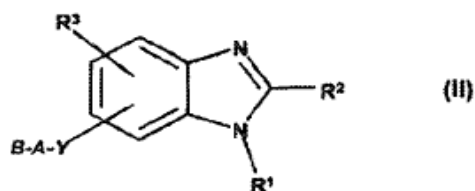
B hidrógeno, OH, OCOR⁵, OCONHR⁵, OCOOR⁵, COR⁵, C(NOH)R⁵, C(NOR⁵)R⁵, C(NO(COR⁵))R⁵, COOH, COOR⁵, CONH₂, CONHNH₂, CONHR⁵, CONR⁵R⁵, CONHOH, CONHOR⁵, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵, SO₂NR⁵R⁵, PO₃H, PO(OH)(OR⁵), PO(OR⁵)(OR⁵), PO(OH)(NHR⁵), PO(NHR⁵)(NHR⁵), tetrazolilo, en cada caso unido a un átomo de carbono del grupo **A**, o todo el grupo **Y-A-B N(SO₂R⁴)(SO₂R⁴)** o NHSO₂R⁴,

X un enlace, CH₂, (CH₂)₂, CH(CH₃), (CH₂)₃, CH(CH₂CH₃), CH(CH₃)CH₂, CH₂CH(CH₃),

Y un enlace, O, S, SO, SO₂, NH, NR⁴, NCOR⁴, NSO₂R⁴,

para usar en el tratamiento o la prevención de enfermedades que están asociadas con una activación de los microglíocitos, seleccionados del grupo compuesto por demencia por sida, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, síndrome de Down, enfermedad difusa de corpúsculos de Lewy, corea de Huntington, leucoencefalopatía, esclerosis múltiple, disfunción neuronal y degeneración neuronal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, enfermedad de Alzheimer, ataque apopléjico, epilepsia del lóbulo temporal y tumores.

17. Uso de un bencimidazol de la fórmula general II,



en la que significan

R¹ un grupo arilo C₆₋₁₂ mono- o bicíclico o un grupo heteroarilo mono- o bicíclico de 5-10 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por N, S u O, en donde el grupo arilo o heteroarilo mencionado puede estar sustituido de modo independiente entre sí con hasta tres de los siguientes sustituyentes: F, Cl, Br, I, C(NH)NH₂, C(NH)NHR⁴, C(NH)NR⁴R⁴, C(NR⁴)NH₂, C(NR⁴)NHR⁴, C(NR⁴)NR⁴R⁴, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴, XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R⁴, XC(NO(COR⁴))R⁴, XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONR⁴R⁴, XCONHR⁴, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴, NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴R⁴, XNHSO₂R⁴, XN(SO₂R⁴)(SO₂R⁴), XNR⁴SO₂R⁴, XNHCOR⁴, XNHCOOR⁴, XNHCONHR⁴, tetrahidro-2,5-dioxopirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-2,5-dioxopirrol-1-ilo, 2,7-dihidro-2,7-dioxoisindol-1-ilo, R⁴, en donde dos sustituyentes en **R¹**, cuando están en posición orto entre sí, pueden estar unidos entre sí de modo tal que forman juntos metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diílo, butan-1,4-diílo,

R² un grupo arilo C₆₋₁₀ mono- o bicíclico o un grupo heteroarilo mono- o bicíclico de 5-10 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por N, S u O, en donde el grupo arilo o heteroarilo mencionado puede estar sustituido de modo independiente entre sí con hasta tres de los siguientes sustituyentes: F, Cl, Br, I, C(NH)NH₂, C(NH)NHR⁴, C(NH)NR⁴R⁴, C(NR⁴)NH₂, C(NR⁴)NHR⁴, C(NR⁴)NR⁴R⁴, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴, XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R⁴, XC(NO(COR⁴))R⁴, XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONR⁴R⁴, XCONHR⁴, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴, NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴R⁴, XNHSO₂R⁴, XN(SO₂R⁴)(SO₂R⁴), XNR⁴SO₂R⁴, XNHCOR⁴, XNHCOOR⁴,

XNHCONHR⁴, tetrahidro-2,5-dioxopirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-2,5-dioxopirrol- 1-ilo, 2,7-dihidro-2,7- dioxoisindol-1-ilo, R⁴, en donde dos sustituyentes en R², cuando están en posición orto entre sí, pueden estar unidos entre sí de modo tal que formen juntos metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo,

5 R³ representa uno o dos sustituyentes, que significan, de modo independiente: hidrógeno, F, Cl, Br, I, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XCCONHR⁴, XOCOOR⁴, XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R⁴, XC(NO(COR⁴))R⁴, XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONHR⁴, XCONR⁴R⁴, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴, NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴R⁴, XNHSO₂R⁴, XNR⁴SO₂R⁴, XN(SO₂R⁴) (SO₂R⁴), XNHCOR⁴, XNHCOOR⁴, XNHCONHR⁴, tetrahidro-2,5-dioxopirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-2,5-dioxopirrol- 1-ilo, 2,7-dihidro-2,7-dioxoisindol-1-ilo, R⁴, en donde dos sustituyentes R³, cuando están en posición orto entre sí, pueden estar unidos entre sí de modo tal que forman juntos metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo,

10 R⁴ y R⁴ de modo independiente entre sí, perfluoroalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, (alquil C₁₋₃-cicloalquilo C₃₋₁), alquil C₁₋₃-arilo C₆₋₁₀, alquil C₁₋₃-heteroarilo de 5-10 miembros con 1-4 átomos de N, S u O, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-10 miembros con 1-4 átomos de N, S u O, en donde los grupos arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes del grupo compuesto por F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, NO₂, OCH₃, OC₂H₅, CF₃, C₂F₅ o también pueden llevar un grupo metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi condensado, en donde en un anillo cicloalquilo de 5 miembros un miembro del anillo puede ser un N o un O y en un anillo cicloalquilo de 6 ó 7 miembros, uno o dos miembros del anillo pueden ser N y/u O, en donde los nitrógenos del anillo pueden estar eventualmente sustituidos con alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₁₋₃,

15 R⁵ y R⁵ de modo independiente entre sí, hidrógeno alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por O, S, SO, SO₂, NH, N alquilo C₁₋₃ o N alcanóilo C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₀₋₃, en donde en un anillo cicloalquilo de 5 miembros un miembro del anillo puede ser un N o un O y en un anillo cicloalquilo de 6 ó 7 miembros, uno o dos miembros del anillo pueden ser N y/u O, en donde los nitrógenos del anillo pueden estar eventualmente sustituidos con alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₁₋₃, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-10 miembros con 1-4 heteroátomos de N, S y O, en donde las cadenas de alquilo, alqueno y alquino mencionadas pueden estar sustituidas con uno de los cicloalquilos, arilos o heteroarilos antes mencionados, en donde todos los restos alquilo y cicloalquilo antes mencionados con hasta dos sustituyentes de CF₃, C₂F₅, OH, O alquilo C₁₋₃, NH₂, NH alquilo C₁₋₃, NH alcanóilo C₁₋₃, N (alquilo C₁₋₃)₂, N(alquil C₁₋₃)(alcanóilo C₁₋₃), COOH, CONH₂, COO alquilo C₁₋₃ y todos los grupos arilo y heteroarilo antes mencionados pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes del grupo compuesto por F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, NO₂, OCH₃, OC₂H₅, CF₃, C₂F₅ o también pueden llevar un grupo metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi condensado, o R⁵ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 5-7 miembros, que puede contener otro átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre y puede estar sustituido con alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₀₋₂, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, aminocarbonilo o fenilo.

20 A alcandiilo C₁₋₁₀, alquendiilo C₂₋₁₀, alquindiilo C₂₋₁₀, (alcandiil C₀₋₅-cicloalcandiil C₃₋₇-alcandiilo C₀₋₅), (alcandiilarilen C₀₋₅-alcandiilo C₀₋₅), (alcandiil C₀₋₅-heteroarilen-alcandiilo C₀₋₅), en donde los grupos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes de F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, NO₂, OCH₃, OC₂H₅, CF₃, C₂F₅, en donde en un anillo cicloalquilo de 5 miembros un miembro del anillo puede ser un N o un O y en un anillo cicloalquilo de 6 ó 7 miembros, uno o dos miembros del anillo pueden ser N y/u O, en donde los nitrógenos del anillo pueden estar eventualmente sustituidos con alquilo C₁₋₃ o alcanóilo C₁₋₃, en donde en las cadenas alifáticas mencionadas, un átomo de carbono o dos átomos de carbono pueden estar reemplazados por O, NH, NR⁴, NCOR⁴, NSO₂R⁴, y en donde los grupos alquilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con hasta dos sustituyentes de F, OH, OR⁴, OCOR⁴, =O, NH₂, NR⁴R⁴, NHCOR⁴, NHCOOR⁴, NHCONHR⁴, NHSO₂R⁴ SH, SR⁴,

25 B hidrógeno, OH, OCOR⁵, OCONHR⁵, OCOOR⁵, COR⁵, C(NOH)R⁵, C(NOR⁵)R⁵, C(NO(CC)R⁵)R⁵, COOH, COOR⁵, CONH₂, CONHNH₂, CONHR⁵, CONR⁵R⁵, CONHOH, CONHOR⁵, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵, SO₂NR⁵R⁵, PO₃H, PO(OH)(OR⁵), PO(OR⁵)(OR⁵), PO(OH)(NHR⁵), PO(NHR⁵)(NHR⁵), tetrazolilo, en cada caso unido a un átomo de carbono del grupo A, o todo el grupo Y-A-B es N(SO₂R⁴)(SO₂R⁴) o NHSO₂R⁴,

30 X un enlace, CH₂, (CH₂)₂, CH(CH₃), (CH₂)₃, CH(CH₂CH₃), CH(CH₃)CH₂, CH₂CH(CH₃),

35 Y un enlace, O, S, SO, SO₂, NH, NR⁴, NCOR⁴, NSO₂R⁴,

40 para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades que están asociadas con una activación de los microglíocitos, seleccionados del grupo compuesto por demencia por sida, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, síndrome de Down, enfermedad difusa de corpúsculos de Lewy, corea de Huntington, leucoencefalopatía, esclerosis múltiple, disfunción neuronal y degeneración neuronal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, enfermedad de Alzheimer, ataque apopléjico, epilepsia del lóbulo temporal y tumores.

45 18. Uso de acuerdo con la reivindicación 16 ó 17, en donde en la fórmula general II, R¹ significa un grupo arilo mono- o bicíclico o un grupo heteroarilo mono- o bicíclico de 5-10 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por N, S u O, en donde el grupo arilo o heteroarilo mencionado puede estar sustituido de modo independiente entre sí con hasta tres de los siguientes sustituyentes: F, Cl, Br, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴, XCOR⁴, XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONR⁴R⁴, XCONHR⁴, XCONHOH, XCONHOR⁴,

XCOSR^4 , XSR^4 , NO_2 , XNHR^4 , XNR^4R^4 , R^4 , en donde dos sustituyentes en R^1 , cuando están en posición orto entre sí, pueden estar unidos entre sí de modo tal que forman juntos metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo.

5 **19.** Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 16-18, en donde en la fórmula general II, R^2 significa un grupo arilo mono- o bicíclico o un grupo heteroarilo mono- o bicíclico de 5-10 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por N, S u O, en donde el grupo arilo o heteroarilo mencionado puede estar sustituido de modo independiente entre sí con hasta tres de los siguientes sustituyentes: F, Cl, Br, XOH, XOR^4 , XOCOR^4 , XOCONHR^4 , XOCOOR^4 , XCOR^4 , $\text{XC}(\text{NOH})\text{R}^4$, $\text{XC}(\text{NOR}^4)\text{R}^4$, $\text{XC}(\text{NO})(\text{COR}^4)\text{R}^4$, XCN , XCOOH , XCOOR^4 , XCONH_2 , XCONR^4R^4 , XCONHR^4 , XCONHOH , XCONHOR^4 , XCOSR^4 , XSR^4 , XSOR^4 , XSO_2R^4 , SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^4$, NO_2 , XNH_2 , XNHR^4 , XNR^4R^4 , $\text{XNH}\text{SO}_2\text{R}^4$, $\text{XN}(\text{SO}_2\text{R}^4)(\text{SO}_2\text{R}^4)$, $\text{XNR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$, XNHCOR^4 , XNHCOOR^4 , XNHCONHR^4 , R^4 , en donde dos sustituyentes en R^2 , cuando están en posición orto entre sí, pueden estar unidos entre sí de modo tal que forman juntos metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo.

15 **20.** Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 16-19, en donde en de la fórmula general II, R^3 representa uno o dos sustituyentes, que significan, de modo independiente, hidrógeno, F, Cl, Br, XOH, XOR^4 , XOCOR^4 , XOCONHR^4 , XOCOOR^4 , XCOR^4 , $\text{XC}(\text{NOH})\text{R}^4$, $\text{XC}(\text{NOR}^4)\text{R}^4$, $\text{XC}(\text{NO})(\text{COR}^4)\text{R}^4$, XCN , XSR^4 , XSOR^4 , XSO_2R^4 , SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^4$, NO_2 , XNH_2 , XNHR^4 , XNR^4R^4 , $\text{XNH}\text{SO}_2\text{R}^4$, $\text{XNR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$, $\text{XN}(\text{SO}_2\text{R}^4)(\text{SO}_2\text{R}^4)$, XNHCOR^4 , XNHCOOR^4 , XNHCONHR^4 o R^4 , en donde dos sustituyentes R^3 , cuando están en posición orto entre sí, pueden estar unidos entre sí de modo tal que forman juntos metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo.

20 **21.** Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 16-20, en donde en la fórmula general II, R^4 y R^4 significan, de modo independiente entre sí, CF_3 , C_2F_5 , alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-6} , (alquil C_{1-2} -cicloalquilo C_{3-6}), alquilarilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -heteroarilo, arilo monocíclico o heteroarilo de 5-6 miembros con 1-2 átomos de N, S u O, en donde los grupos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes del grupo compuesto por F, Cl, Br, CH_3 , C_2H_5 , NO_2 , OCH_3 , OC_2H_5 , CF_3 , C_2F_5 o también pueden llevar un grupo metandiilbisoxi o etan-1,2-diilbisoxi condensado, y además en un anillo cicloalquilo de 5 miembros, un miembro del anillo puede ser un N o un O y en un anillo cicloalquilo de 6 miembros, uno o dos miembros del anillo pueden ser N y/u O, en donde los nitrógenos del anillo pueden estar eventualmente sustituidos con alquilo C_{1-3} o alcanóilo C_{1-3} .

25 **22.** Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 16-21, en donde en la fórmula general II, R^5 y R^5 significan, de modo independiente entre sí, alquilo C_{1-6} , en donde un átomo de carbono puede estar reemplazado por O, NH, N alquilo C_{1-3} , N alcanóilo C_{1-3} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{0-3} , en donde en un anillo cicloalquilo de 5 miembros un miembro del anillo puede ser un N o un O y en un anillo cicloalquilo de 6 ó 7 miembros, uno o dos miembros del anillo pueden ser N y/u O, en donde los nitrógenos del anillo pueden estar eventualmente sustituidos con alquilo C_{1-3} o alcanóilo C_{1-3} , en donde la parte de alquilo C_{1-6} mencionado puede estar sustituida con uno de los cicloalquilos antes mencionados o también con un compuesto heteroaromático de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por N, S u O, en donde todas las partes de alquilo y cicloalquilo antes mencionados pueden estar sustituidos con hasta dos sustituyentes de CF_3 , OH, O alquilo C_{1-3} , y los grupos heteroarilo antes mencionados pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes de F, Cl, CF_3 , CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , OC_2H_5 , o R^5 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 5-7 miembros, que puede contener otro átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre y puede estar sustituido con alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{0-2} , alcoxi C_{1-4} -carbonilo, aminocarbonilo o fenilo.

30 **23.** Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 16-22, en donde en la fórmula general II, **A** significa alcandiilo C_{1-10} , alquendiilo C_{2-10} , alquindiilo C_{2-10} , (alcandiil C_{0-5} -cicloalcandiil C_{3-7} -alcandiilo C_{0-5}) o (alcandiil C_{0-5} -heteroarilen-alcandiilo C_{0-5}), en donde un grupo heteroarilo eventualmente existente puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes de F, Cl, Br, CH_3 , C_2H_5 , NO_2 , OCH_3 , OC_2H_5 , CF_3 , C_2F_5 , y además en un anillo cicloalquilo de 5 miembros un miembro del anillo puede ser un N o un O y en un anillo cicloalquilo de 6 ó 7 miembros, uno o dos miembros del anillo pueden ser N y/u O, en donde los nitrógenos del anillo pueden estar eventualmente sustituidos con alquilo C_{1-3} o alcanóilo C_{1-3} , en donde en una cadena alifática, un átomo de carbono o dos átomos de carbono pueden estar reemplazados por O, NH, N alquilo C_{1-3} , N alcanóilo C_{1-3} , NSO_2 alquilo C_{1-3} , y en donde las partes de alquilo o cicloalquilo pueden estar sustituidas con hasta dos átomos de F o uno de los sustituyentes de OH, O alquilo C_{1-3} , O alcanóilo C_{1-3} , =O, NH_2 , NH alquilo C_{1-3} , N (alquilo C_{1-3})₂, NH alcanóilo C_{1-3} , N (alquilo C_{1-3}) (alcanóilo C_{1-3}), NHCOO alquilo C_{1-3} , NHCONH alquilo C_{1-3} , NHSO_2 alquilo C_{1-3} , SH, S alquilo C_{1-3} .

35 **24.** Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 16-23, en donde en la fórmula general II, **B** significa hidrógeno, OH, OCOR^5 , OCONHR^5 , OCOOR^5 COOH , COOR^5 , CONH_2 , CONHR^5 , CONR^5R^5 , CONHOH , CONHOR^5 o tetrazolilo, en cada caso unido a un átomo de carbono del grupo A.

40 **25.** Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 16-24, en donde en la fórmula general II, **X** significa un enlace o CH_2 .

45 **26.** Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 16-25, en donde en la fórmula general II, **Y** significa un enlace, O, S, NH, NR^4 , NCOR^4 o NSO_2R^4 .