

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 937**

51 Int. Cl.:
C07H 19/052 (2006.01)
A61K 31/7056 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 19/06 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04807647 .5**
96 Fecha de presentación: **16.12.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1698635**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.09.2006**

54 Título: **Derivados de benzimidazol y usos médicos de los mismos**

30 Prioridad:
26.12.2003 JP 2003432581

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.04.2012

73 Titular/es:
**KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
19-48, YOSHINO
MATSUMOTO-SHI, NAGANO 399-8710, JP**

72 Inventor/es:
**KIKUCHI, Norihiko;
NONAKA, Yoshinori;
TATANI, Kazuya;
HIRATOCHI, Masahiro;
KURAMOCHI, Yu;
ISAJI, Masayuki;
SHIMIZU, Kazuo y
MIYAGI, Takashi**

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 377 937 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

Derivados de benzimidazol y usos médicos de los mismos

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a derivados de benzimidazol que son útiles como medicamentos.

Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados de benzimidazol o a sales o a profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables, que presentan una actividad inhibidora en el transportador 2 de nucleósidos dependientes de sodio (en lo sucesivo en el presente documento denominado CNT2) y que son útiles como agentes para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con una anomalía del nivel del ácido úrico en plasma

Antecedentes

15 El ácido úrico es el producto final de cuerpos purina en seres humanos. El límite superior de la concentración de ácido úrico normal disuelto en plasma es de 7,0 mg/dl independientemente del sexo y la edad, y la afección con el nivel de concentración más alto se define clínicamente hiperuricemia. La hiperuricemia afecta principalmente a varones adultos y se considera que es el resultado de la combinación de factores genéticos implicados en el metabolismo de cuerpos purina y de factores secundarios tales como, por ejemplo, el consumo de alimentos muy energéticos o de alimentos ricos en ácidos nucleicos. Los estados de hiperuricemia persistente aumentan el riesgo de desarrollar artritis seguido de deposición de cristales de urato en las intra- o periarticulaciones. El estado en el que tal artritis se desarrolla se denomina gota y la artritis se denomina ataque de gota. La hiperuricemia se clasifica generalmente en tipos que consisten en un tipo de sobreproducción de ácido úrico en el que la producción de ácido úrico aumenta, un tipo de infraexcreción de ácido úrico en el que la excreción de ácido úrico disminuye en la orina y un tipo mixto de ellos (véase, por ejemplo, el documento *Guideline for the management of hyperuricemia and gout*, Versión 1, 2002 (en lo sucesivo en el presente documento denominado *Management guideline*), páginas 12-22 y *Diagnosis and Treatment*, Vol. 90, N° 2, páginas 186-191, 2002).

30 En la prevención o tratamiento de la hiperuricemia o gota, la base es controlar el nivel de ácido úrico en plasma bajo un determinado nivel para prevenir la frecuencia de la artritis gotosa, y se considera que la frecuencia de la artritis gotosa más baja, en el caso de controlar el nivel del ácido úrico en plasma, se encuentra dentro del intervalo de 4,4 a 6,6 mg/dl. Hasta ahora, para el tratamiento de la hiperuricemia o gota, se había usado alopurinol, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, o probenecid, bucoloma, benzbromarona, fármacos uricosúricos o similares, para mejorar el nivel de ácido úrico en plasma. Además, en el tratamiento de ataques de gota, se usa un agente para el ataque del dolor tal como colchicina, un agente antiinflamatorio no esteroideo tal como indometacina, naproxeno, fenbufeno, pranoprofeno, oxaprozina y un esteroide adenocorticoide (véase, por ejemplo, el documento *Management guideline* anterior, páginas 23-45).

40 El alopurinol, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, posee efectos secundarios tales como, por ejemplo, síndrome de envenenamiento (angitis hipersensitiva), síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, anemia aplásica o insuficiencia hepática. Además, un fármaco uricosúrico posee una restricción que no debe usarse para un paciente con insuficiencia renal, y el probenecid, la bucoloma y la benzbromarona poseen efectos secundarios tales como trastornos gastrointestinales, litiasis urinaria, especialmente, la benzbromarona produce algunas veces insuficiencia hepática fulminante en un paciente con idiosincrasia (véase, por ejemplo, el documento *Management guideline* anterior, páginas 32-33).

50 Se ha deseado desarrollar un nuevo fármaco preventivo o terapéutico que posea escasos efectos secundarios que pueda solucionar los problemas de estos fármacos existentes, especialmente con un mecanismo diferente en comparación con los fármacos existentes desde el punto de vista de ampliar las elecciones de métodos de tratamiento.

55 Dado que la hiperuricemia está provocada por el modo de vida, tal como, por ejemplo, sobrealimentación, preferencias de alimentación en cuanto a niveles altos de purina, grasas o proteínas, consumo habitual de bebidas alcohólicas o falta de ejercicio y está muy relacionada, por ejemplo, con la obesidad, hipertensión o anomalías en el metabolismo de azúcares o lípidos, las directrices en cuanto a los modos de vida desempeñan un importante papel como terapia no farmacológica para corregir los modos de vida. En particular, la terapia dietética, para evitar la ingesta excesiva de purina, posee un papel principal. Sin embargo, es difícil seguir dicha terapia dietética y la mejorara del modo de vida a menudo fracasa.

60 Para regular la digestión y la absorción de purina se ha sugerido un agente que sea diferente de los agentes existentes, tal como un inhibidor de la síntesis de ácido úrico o un fármaco uricosúrico, para su uso como una parte de o en lugar de la terapia dietética (véase, por ejemplo, la publicación de patente japonesa N° 2001-163788). La invención descrita en la publicación de patente se refiere a un fármaco que regula la digestión y absorción de purina que incluyendo quitosán para seres humanos y la dosificación está dentro del intervalo de 2 a 2000 mg/kg/día que es bastante alta. Además, este se usa en forma de bebida o alimento y por tanto se usa principalmente como un suplemento en la terapia dietética. Además, se ha desarrollado un agente y un alimento, para la mejora de

hiperuricemia, que incluye quitosán o fibra dietética, como un ingrediente activo distinto al de la invención descrita en la publicación de patente anterior (véase, por ejemplo, la patente japonesa N° 2632577). Aunque los efectos del quitosán o de la fibra dietética descritos en estas publicaciones no están claros, se sospecha que la purina se une a o es atrapada por un polímero, quitosán o fibra dietética, y así la producción del ácido úrico disminuye.

En la ruta de la digestión y absorción del ácido nucleico en seres humanos, los ácidos nucleicos se liberan en el intestino a partir de un ácido nucleico y nucleoproteínas ingeridas y estos ácidos nucleicos se degradan en mononucleótidos mediante ribonucleasas, desoxirribonucleasas y polinucleotidasas. Además, se considera que la ruta en la que se degradan los mononucleótidos en nucleósidos mediante nucleotidasas y fosfatasas y después los nucleósidos se absorben es la ruta principal. En la ruta, se considera que el nucleósido purina absorbido se transforma en ácido úrico (véase, por ejemplo, Harper Biochemistry, traducción de la edición 25 original, página 417, 2001). Al igual que otras rutas, puede sospecharse que el nucleósido purina se degrada para formar bases de purina y después se absorbe, o que las bases de purina contenidas en los alimentos se absorben directamente. Sin embargo, estas rutas aún no se han explicado con detalle.

Las proteínas de membrana denominadas transportadoras de nucleósidos se refieren a la captación de nucleósidos en el intestino. Como tales transportadores, en las células de mamífero, existen transportadores equilibrativos que poseen procesos de transporte de nucleósidos en la célula por el gradiente de concentración de nucleósidos (en lo sucesivo en el presente documento denominados ENT) y transportadores de nucleósidos dependientes de sodio que se activan por el gradiente de concentración de iones entre el interior y el exterior de la célula (en lo sucesivo en el presente documento denominados CNT) (véase, por ejemplo, Membrane Transporters as Drug Targets, páginas 318-321, 1999). Hasta el momento, como transportadores de nucleósidos en seres humanos, se han identificado y clonado dos tipos de ENT, el tipo 1 (en lo sucesivo en el presente documento denominado ENT1) y el tipo 2 (en lo sucesivo en el presente documento denominado ENT2) (véase, por ejemplo, NATURE MEDICINE, Vol.3, N° 1, páginas 89-93, 1997; y The Journal of Biochemical Chemistry, Vol. 273, N° 9, páginas 5288-5293, 1998). Además, se han identificado y clonado tres tipos de CNT, el tipo 1 (en lo sucesivo en el presente documento denominado CNT1), el tipo 2 (en lo sucesivo en el presente documento denominado CNT2) y el tipo 3 (en lo sucesivo en el presente documento denominado CNT3) (véase, por ejemplo, American Journal of Physiology Cell Physiology, Vol. 272, páginas C707-C714, 1997; American Journal of Physiology Renal Physiology, Vol. 273, páginas F1058-F1065, 1997; The Journal of Biological Chemistry, Vol 276, N° 4, páginas 2914-2927, 2001).

La distribución y características de estos transportadores se ha confirmado hasta cierto punto. Con respecto a los ENT, tanto el ENT1 como el ENT2 existen ampliamente en los tejidos normales humanos y transportan tanto nucleósidos de purina como de pirimidina. En términos de función, sus sensibilidades con respecto a la inhibición por nitrobenzeniltoinosina (en lo sucesivo en el presente documento denominada NBMPR) son diferentes, es decir, el ENT1 se inhibe de manera pronunciada por una baja concentración de NBMPR ($CI_{50} < 5 \text{ nM}$), mientras que el ENT2 apenas se inhibe por NBMPR, aunque solo se inhibe por una alta concentración de NBMPR ($CI_{50} > 1 \text{ } \mu\text{M}$) (véase, por ejemplo, Membrane Transporters as Drug Targets, páginas 316-318, 1999).

Por otro lado, en lo que respecta a los CNT, el CNT1 transporta los nucleósidos pirimidina y adenosina, y se ha confirmado que el ARN mensajero (en lo sucesivo en el presente documento denominado ARNm) existe en el yeyuno y el riñón en ratas. El CNT2 transporta los nucleósidos purina y uridina, y se ha confirmado que, en seres humanos, existen diversos tipos de ARNm en órganos que incluyen, por ejemplo, corazón, hígado, músculos esqueléticos, riñón o intestino. El CNT3 se ha clonado recientemente y transporta los nucleósidos purina y pirimidina, y se ha confirmado que el ARNm existe en la médula ósea, páncreas, intestino y glándula mamaria en seres humanos. Además, en términos de función, se ha confirmado que todos estos CNT no se ven influenciados por la NBMPR (véase, por ejemplo, The Journal of Biological Chemistry, Vol 276, N° 4, páginas 2914-2927, 2001; y Membrane Transporters as Drug Targets, páginas 327-332, 1999).

Adicionalmente, en los estudios previos sobre el mecanismo de transporte en el intestino, se demuestra que el nucleósido se capta a través del CNT desde el lado de la mucosa y se transporta a través del ENT desde el lado seroso (véase, por ejemplo, Gastrointestinal transport, molecular physiology, páginas 334-337, 2001). Sin embargo, la contribución de los transportadores de nucleósidos en el intestino humano, especialmente en el intestino delgado humano, aún no se ha aclarado con detalle.

Por otro lado, en los boletines de publicación de patente Japonesa N° 2001-163788 y patente Japonesa N° 2632577, se ha descrito que el nivel de ácido úrico en plasma disminuye por inhibición de la absorción de purina. Además, se ha confirmado que el nivel de ácido úrico en plasma disminuye restringiendo las fuentes dietéticas alimenticias de purina en seres humanos y que el ácido úrico sintetizado a partir de nucleósidos de purina absorbidos en el intestino refleja la concentración de ácido úrico en plasma (véase, por ejemplo, Proceedings of the Nutrition Society, Vol. 41, páginas 329-342, 1982). Por lo tanto, el nivel de ácido úrico en plasma puede controlarse mediante inhibición eficaz de la absorción de nucleósidos purina a través del intestino.

Hasta el momento se han descrito algunos compuestos que incluyen dipiridamol como un inhibidor de un transportador de nucleósidos (véase, por ejemplo, la publicación de patente Japonesa N° H6-247942, publicación de patente Japonesa N° Tokuhyo 2002-504134, y publicación de patente Japonesa N° Tokuhyo 2001-517226). Todos

5 estos inhibidores son inhibidores de ENT y se usan principalmente como un fármaco para, por ejemplo, la cardioprotección, el tratamiento del dolor o la potenciación de fármacos antitumorales. Por otro lado, hasta el momento no se ha descrito ningún inhibidor de CNT. Adicionalmente, nunca se ha descrito ni sugerido que un compuesto que posea una actividad inhibidora sobre CNT2 pueda inhibir la absorción del nucleósido purina a través del intestino de manera eficaz, y que sea útil como un fármaco para una enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma.

10 Adicionalmente, se describió que, como un derivado de bencimidazol glucosilado, un derivado de bencimidazol glucosilado con L-ribosa sea útil para la prevención o el tratamiento de infecciones por virus tales como herpesvirus o restenosis coronaria. Sin embargo, no se ha descrito ningún derivado de bencimidazol glucosilado con D-ribosa. Además, nunca se ha descrito o sugerido que un derivado de bencimidazol glucosilado sea útil para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma tal como, por ejemplo, gota o hiperuricemia (véase la publicación Internacional N° WO97/25337 folleto, patente de Estados Unidos N° 6.204.249 boletín, patente de Estados Unidos N° 6.617.315 boletín o similares).

15 Descripción de la invención

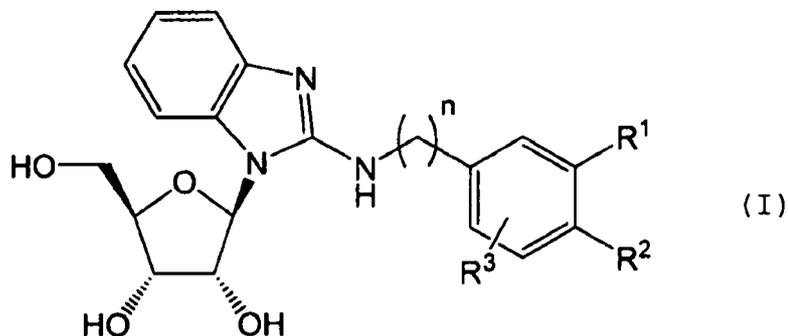
Los autores de la presente invención han estudiado intensamente acerca de la absorción de nucleósidos en el intestino humano. Como resultado, se ha descubierto que el CNT2 es el más distribuido en el intestino humano, especialmente en el intestino delgado superior y que un derivado de fenilalquilaminobenzimidazol que está glucosilado, por ejemplo, con D-ribosa en su posición 1 y que también puede poseer un sustituyente en su posición 2, posee una actividad inhibidora sobre el CNT2, y que la inhibición del CNT2 inhibe la absorción del nucleósido purina en el organismo. Por lo tanto, el CNT2 está profundamente implicado en la absorción del nucleósido purina y dado que el nivel de ácido úrico en plasma puede reducirse inhibiendo el CNT2, el derivado de bencimidazol anterior que posee una actividad inhibidora sobre el CNT2, puede ser un nuevo fármaco para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma por un mecanismo completamente diferente al de los fármacos actualmente existentes, formando por lo tanto la base de la presente invención.

30 Los autores de la presente invención han llevado a la práctica la clonación de ADNc de los CNT humanos, analizando en primer lugar el modelo de distribución de los CNT en los tejidos humanos y han confirmado que el CNT2 se expresa abundantemente en el intestino delgado humano. Además, han analizado el modelo de distribución en cada parte del tracto digestivo y han confirmado que el CNT1 se expresa principalmente en el yeyuno e íleon del intestino delgado inferior y que el CNT2 se expresa principalmente en el duodeno del intestino delgado superior y después en el yeyuno.

35 Los autores de la presente invención también estudiaron hallar un compuesto que tuviese una actividad inhibidora sobre el CNT2 y finalmente confirmaron que un derivado de bencimidazol, representado por la siguiente fórmula general (I), poseía una fuerte actividad inhibidora sobre la captación de adenosina en un experimento usando células COS transfectadas con un gen del CNT2 humano. Además, en un ensayo de tolerancia a purina en ratas, tal compuesto inhibía el aumento del nivel de ácido úrico en plasma. Por lo tanto, se descubrió que, dado que un derivado de bencimidazol, representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, ejercía una excelente actividad inhibidora sobre el CNT2 e inhibía el aumento del nivel de ácido úrico en plasma de manera notable, este mismo era útil como un fármaco para la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma.

45 Es decir, la presente invención se refiere a:

[1] un derivado de bencimidazol representado por la fórmula general:



50 en la que

n representa 1 ó 2;

R¹ y R² representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano,

cualquiera de los siguientes sustituyentes (A) a (C) que pueden tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre un grupo de sustituyentes α , cualquiera de los siguientes sustituyentes (D) a (G) que pueden tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre los grupos de sustituyentes α o β , o cualquiera de los siguientes sustituyentes (H) a (M);

5 R^3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, cualquiera de los siguientes sustituyentes (A) a (C) que pueden tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre un grupo de sustituyentes α , o cualquiera de los siguientes sustituyentes (H) a (M);

- 10 (A) un grupo alquilo C_{1-6} ;
 (B) un grupo alquenilo C_{2-6} ;
 (C) un grupo alquinilo C_{2-6} ;
 (D) un grupo cicloalquilo C_{3-8} ;
 (E) un grupo heterocicloalquilo cíclico de 3 a 10 miembros;
 (F) un grupo arilo C_{6-10} ;
 15 (G) un grupo heteroarilo cíclico de 5 a 10 miembros;
 (H) OR^7 ;
 (I) SR^8 ;
 (J) NR^9R^{10} ;
 (K) $COOR^{11}$;
 20 (L) $CONR^{12}R^{13}$;
 (M) $NHCOR^{14}$;

(en los grupos R^7 a R^{14} representan independientemente un átomo de hidrógeno, o cualquiera de los siguientes sustituyentes (N) a (P) que pueden tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre un grupo de sustituyentes α , o cualquiera de los siguientes sustituyentes (Q) a (V) que pueden tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre los grupos de sustituyentes α y β)

- 25 (N) un grupo alquilo C_{1-6} ;
 (O) un grupo alquenilo C_{2-6} ;
 30 (P) un grupo alquinilo C_{2-6} ;
 (Q) un grupo cicloalquilo C_{3-8} ;
 (R) un grupo heterocicloalquilo cíclico de 3 a 10 miembros;
 (S) una sal cuaternaria de un grupo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno cíclico de 3 a 10 miembros;
 (T) un grupo arilo C_{6-10} ;
 35 (U) un grupo heteroarilo cíclico de 5 a 10 miembros;
 (V) una sal cuaternaria de un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno cíclico de 5 a 10 miembros)

y con la condición de que al menos uno de R^1 , R^2 y R^3 no represente un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_{1-6} , NH_2 y $COOH$

40 [Grupo de sustituyentes α]

- (a) un átomo de halógeno;
 (b) un grupo ciano;
 45 cualquiera de los siguientes sustituyentes (c) a (h) que pueden tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre un grupo de sustituyentes γ , o cualquiera de los siguientes sustituyentes (i) a (v):
 (c) un grupo cicloalquilo C_{3-8} ;
 (d) un grupo heterocicloalquilo cíclico de 3 a 10 miembros;
 50 (e) una sal cuaternaria de un grupo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno cíclico de 3 a 10 miembros;
 (f) un grupo arilo C_{6-10} ;
 (g) un grupo heteroarilo cíclico de 5 a 10 miembros;
 (h) una sal cuaternaria de un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno cíclico de 5 a 10 miembros;
 (i) $OR^{15}S$;
 55 (j) SR^{16} ;
 (k) $NR^{17}R^{18}$;
 (l) $N^+R^D R^E R^F$;
 (m) $COOR^{19}$;
 (o) $NHCOR^{20}$;
 60 (p) $NHC(=NH)-NH_2$;
 (q) $C(=NH)-NH_2$ (que está unido a un átomo de nitrógeno de un grupo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno);
 (r) $NR^{21}CONR^{22}R^{23}$;
 (s) $NR^G SO_2 R^H$;
 65 (t) $SO_2 R^1$ (R^1 representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquenileno C_{2-6} o un grupo hidroxilo (alquilo C_{1-6}));

- (u) $\text{CONR}^{24}\text{R}^{25}$.
 (v) $\text{SO}_2\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$

(en los grupos $\text{R}^{\text{D-F}}$ representan independientemente cualquiera de los siguientes sustituyentes (y1) a (y11) que pueden tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre un grupo de sustituyentes γ , R^{15} , R^{16} , R^{19-21} y $\text{R}^{\text{G-H}}$ representan independientemente un átomo de hidrógeno, o cualquiera de los siguientes sustituyentes (y1) a (y11) que pueden tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre un grupo de sustituyentes γ ; R^{17} , R^{18} y R^{22} a R^{27} representan independientemente un átomo de hidrógeno, o cualquiera de los siguientes sustituyentes (y1) a (y11) que pueden tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre un grupo de sustituyentes γ ; o R^{17} y R^{18} , R^{22} y R^{23} , R^{24} y R^{25} , y R^{26} y R^{27} pueden unirse independientemente junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico alifático de 3 a 8 miembros

- (y1) un grupo alquilo C_{1-6} ;
 (y2) un grupo alquenoilo C_{2-6} ;
 (y3) un grupo alquinoilo C_{2-6} ;
 (y4) un grupo cicloalquilo C_{3-8} ;
 (y5) un grupo heterocicloalquilo cíclico de 3 a 10 miembros;
 (y6) un grupo arilo C_{6-10} ;
 (y7) un grupo heteroarilo cíclico de 5 a 10 miembros;
 (y8) un grupo cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} ;
 (y9) un grupo heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} cíclico de 3 a 10 miembros;
 (y10) un grupo aril C_{6-10} -alquilo C_{1-6} ;
 (y11) un grupo heteroaril-alquilo C_{1-6} cíclico de 5 a 10 miembros)

[Grupo de sustituyentes β]

cualquiera de los siguientes sustituyentes (z1) a (z3) que pueden tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre un grupo de sustituyentes γ :

- (z1) un grupo alquilo C_{1-6} ;
 (z2) un grupo alquenoilo C_{2-6} ;
 (z3) un grupo alquinoilo C_{2-6}

[Grupo de sustituyentes γ]

- (1) un átomo de halógeno;
 (2) un grupo nitro;
 (3) un grupo ciano;
 (4) OR^{28} ;
 (5) SR^{29} ;
 (6) $\text{NR}^{30}\text{R}^{\text{J}}$ (R^{30} y R^{J} representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquenoilo C_{2-6} , un grupo hidroxil (alquilo C_{1-6}), un grupo aril C_{6-10} -alquilo C_{1-6} o un grupo arilo C_{6-10});
 (7) $\text{N}^+\text{R}^{\text{K}}\text{R}^{\text{L}}\text{R}^{\text{M}}$ ($\text{R}^{\text{K-M}}$ representan independientemente un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquenoilo C_{2-6} , un grupo hidroxil (alquilo C_{1-6}), un grupo aril C_{6-12} -alquilo C_{1-6} o un grupo arilo C_{6-10});
 (8) COR^{31} ;
 (9) COOR^{32} ;
 (10) OCOR^{33} ;
 (11) NHCOR^{34} ;
 (12) $\text{NHC}(\text{=NH})\text{-NH}_2$;
 (13) $\text{C}(\text{=NH})\text{-NH}_2$ (que está unido a un átomo de nitrógeno de un grupo heterocicloalquilo)
 (14) $\text{NR}^{35}\text{CONR}^{36}\text{R}^{37}$;
 (15) $\text{NR}^{\text{N}}\text{COOR}^{\text{O}}$;
 (16) $\text{CONR}^{38}\text{R}^{39}$;
 (17) $\text{SO}_2\text{NR}^{40}\text{R}^{41}$;
 (18) un grupo hidroxil (alquilo C_{2-6});
 (19) un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno cíclico de 5 a 10 miembros

(en los grupos R^{28} , R^{29} , R^{31-35} , R^{N} y R^{O} representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo aril C_{6-10} -alquilo C_{1-6} ; R^{36} a R^{41} representan independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} , o R^{36} y R^{37} , R^{38} y R^{39} , y R^{40} y R^{41} pueden unirse independientemente junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico alifático de 3 a 8 miembros);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un profármaco de los mismos, en los que un grupo seleccionado entre un grupo hidroxil y un grupo amino del derivado de bencimidazol está sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en alquil C_{1-6} -CO-, alquil C_{1-6} -O-alquil C_{1-6} -CO-, alquil C_{1-6} -

OCO-alquilo C₁₋₆-CO-, alquilo C₁₋₆-OCO- y alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆-OCO-;

[2] un derivado de bencimidazol como se ha definido en el punto [1] anterior, en el que n representa 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo;

[3] un derivado de bencimidazol como se ha definido en los puntos [1] a [2] anteriores, en el que R¹ y R³ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, cualquiera de los sustituyentes (A) a (C) que pueden tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes α, o cualquiera de los sustituyentes (H) a (M), R² representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, cualquiera de los sustituyentes (A) a (C) que pueden tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes α, cualquiera de los sustituyentes (D) a (G) que pueden tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre los grupos de sustituyentes α y β, o cualquiera de los sustituyentes (H) a (M), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo;

[4] un derivado de bencimidazol como se ha definido en el punto [3] anterior, en el que R¹ representa OR⁷ (con la condición de que R⁷ represente un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene un grupo hidroxilo, NR¹⁷R¹⁸ o N⁺R^DR^ER^F (R¹⁷, R¹⁸ y R^{D-F} tienen los mismos significados que se han definido en el punto [1] anterior)) o un grupo hidroxilo; R² representa OR⁷ (con la condición de que R⁷ represente un grupo alquilo C₁₋₆ que tiene un grupo hidroxilo, NR¹⁷R¹⁸ o N⁺R^DR^ER^F (R¹⁷, R¹⁸ y R^{D-F} tienen los mismos significados que se han definido en el punto [1] anterior)), un grupo hidroxilo, o un grupo arilo C₆₋₁₀ que puede tener un grupo hidroxilo u OR¹⁵ (R¹⁵ tiene el mismo significado que se ha definido en el punto [1] anterior); R³ representa un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo;

[5] una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un derivado de bencimidazol como se ha definido en uno cualquiera de los puntos [1] a [4] anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo;

[6] una composición farmacéutica como se ha definido en el punto [5] anterior para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma;

[7] una composición farmacéutica como se ha definido en el punto [6] anterior, en la que la enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma es una enfermedad seleccionada entre gota, hiperuricemia, litiasis urinaria, nefropatía hiperuricémica y nefropatía aguda por ácido úrico;

[8] una composición farmacéutica como se ha definido en el punto [6] anterior, en la que la enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma es gota;

[9] una composición farmacéutica como se ha definido en el punto [6] anterior, en la que la enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma es hiperuricemia;

[10] una composición farmacéutica como se ha definido en uno cualquiera de los puntos [5] a [9] anteriores, que comprende en combinación como un ingrediente activo al menos un agente seleccionado entre un grupo que consiste en colchicina, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un esteroide adrenocortical, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un fármaco uricosúrico, un alcalinizador urinario y una oxidasa de ácido úrico;

[11] una composición farmacéutica como se ha definido en el punto [10] anterior, en el que el agente antiinflamatorio no esteroideo es indometacina, naproxeno, fenbufeno, pranoprofeno, oxaprozina, cetoprofeno, etoricoxib o tenoxicam; el inhibidor de la síntesis de ácido úrico es alopurinol, oxipurinol, febuxostat o Y-700; el fármaco uricosúrico es probenecid, bucoloma o benzbromarona; el alcalinizador urinario es hidrogenocarbonato sódico, citrato potásico o citrato sódico; la oxidasa de ácido úrico es rasburicasa, uricasa PEG-20, una oxidasa recombinante de ácido úrico (uricasa).

En los compuestos representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención, la expresión "grupo alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo; un grupo neopentilo, un grupo *terc*-pentilo o un grupo hexilo; la expresión "grupo alqueno C₂₋₆" se refiere a un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propenilo, un grupo isopropenilo; un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo o un grupo 2-metilalilo; la expresión "grupo alquino C₂₋₆" se refiere a un grupo alquino de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, un grupo etinilo o un grupo 2-propinilo; la expresión "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; y la expresión "grupo hidroxilo (alquilo C₁₋₆)" se refiere al grupo alquilo C₁₋₆ anterior sustituido con un grupo hidroxilo.

La expresión "grupo alcoxi C₁₋₆" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo *terc*-butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo isopentiloxi, un grupo neopentiloxi, un grupo *terc*-pentiloxi o un grupo hexiloxi, preferentemente un grupo alcoxi de cadena lineal, tal como, por ejemplo, un grupo propoxi o un grupo butoxi.

La expresión "grupo cicloalquilo C₃₋₈" o "cicloalquilo C₃₋₈" se refiere a un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo o un grupo ciclooctilo, por ejemplo, preferentemente un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo. La expresión "grupo arilo C₆₋₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que tiene 6 ó 10 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, un grupo fenilo o un grupo naftilo, por ejemplo, preferentemente un grupo fenilo (por ejemplo, ejemplos de un grupo arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆

incluyen un grupo bencilo, un grupo feniletilo, un grupo naftilmetilo o un grupo naftiletilo, preferentemente un grupo bencilo.

5 La expresión "grupo heterocicloalquilo cíclico de 3 a 10 miembros" o "heterocicloalquilo cíclico de 3 a 10 miembros" se refiere a un grupo heterocicloalquilo monocíclico, policíclico o puenteado de 3 a 10 miembros (por ejemplo, un grupo 1-azabicyclo[2,2,2]octilo o un grupo 1,4-diazabicyclo[2,2,2]-octo-1-ilo) que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno en el anillo, que pueden tener 1 ó 2 grupos oxo, tales como, por ejemplo, un grupo aziridinilo, un grupo azetidínilo, un grupo morfolino, un grupo 2-morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo pirrolidino, un grupo piperidino, un grupo 4-piperidinilo, un grupo 1-piperazinilo o un grupo 2-oxopirrolidin-1-ilo o el grupo heterocicloalquilo anterior condensado con un anillo benceno (por ejemplo, un grupo 1,3-dioxoisindolin-2-ilo), por ejemplo, preferentemente un grupo morfolino, un grupo 4-piperidinilo, un grupo 1-piperidinilo, un grupo 1-piperadinilo, un grupo 1-pirrolidinilo o un grupo 1,3-dioxoisindolin-2-ilo.

15 La expresión "grupo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno cíclico de 3 a 10 miembros" se refiere al grupo heterocicloalquilo cíclico de 3 a 10 miembros anterior que contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo.

20 La expresión "grupo amino alifático cíclico de 3 a 8 miembros" se refiere a un grupo amino cíclico de 3 a 8 miembros que puede contener cualquier heteroátomo distinto del átomo de nitrógeno en la posición de unión seleccionado entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, tal como, por ejemplo, un grupo aziridinilo, un grupo azetidínilo, un grupo morfolino, un grupo tiomorfolinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperadinilo o un grupo 2-oxopirrolidin-1-ilo, por ejemplo, preferentemente un grupo 4-piperidinilo, un grupo 1-piperidinilo, un grupo 1-piperadinilo o un grupo 1-pirrolidinilo.

25 La expresión "grupo heteroarilo cíclico de 5 a 10 miembros" o "heteroarilo cíclico de 5 a 10 miembros" se refiere a un grupo heterocíclico aromático cíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cualquiera de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, que se obtiene a partir de, por ejemplo, tiazol, oxazol, isotiazol, isooxazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol o furazano o un grupo heterocíclico aromático cíclico de 5 ó 6 miembros que contiene cualquiera de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno en el anillo, condensado con un anillo de 6 miembros, que se obtiene a partir de, por ejemplo, indol, isoindol, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, benzooxazol, benzotiazol, benzoisooxazol, benzoisotiazol, indazol, benzoimidazol, quinolina, isoquinolina, ftalazina, quinoxalina, quinazolina, sinolina, indolizina, naftiridina o pteridina.

35 La expresión "grupo heteroarilo que contiene nitrógeno cíclico de 5 a 10 miembros" se refiere al grupo heteroarilo cíclico de 5 a 10 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo, por ejemplo, preferentemente un grupo obtenido a partir de piridina o imidazol.

40 Como sales cuaternarias pueden ilustrarse, por ejemplo, una sal de amonio cuaternario, una sal piridinio y una sal piperadinio. Además, como ligandos de aniones de las mismas pueden ilustrarse, por ejemplo, un fluoruro, un cloruro, un bromuro, un yoduro, un hidróxido, un acetato, un metanosulfonato, un trifluorometanosulfonato, un p-toluenosulfonato, un sulfato, un tetrafluoroborato y un clorocromato, y, por ejemplo, se prefieren un yoduro, un hidróxido, un acetato, un metanosulfonato y un sulfato.

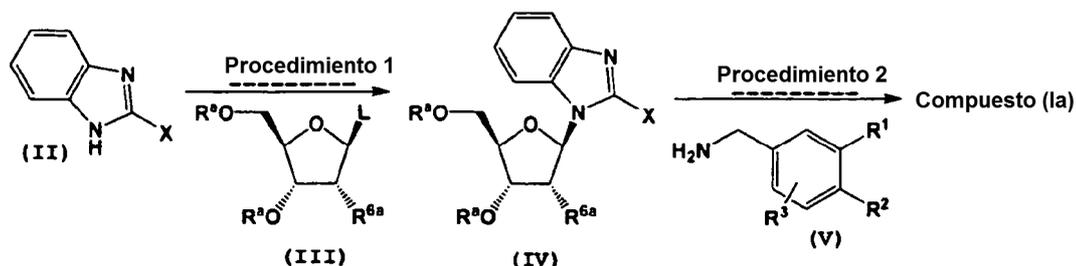
45 En los compuestos representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención, los R^1 , R^2 y R^3 anteriores representan preferentemente OR^7 y R^7 representa un sustituyente (N) que tiene (i) o (k) seleccionado entre el grupo de sustituyentes α anterior, el sustituyente (N) representa más preferentemente un grupo alquilo que tiene 3 ó 4 átomos de carbono. R^3 preferentemente representa un átomo de hidrógeno.

50 Los procedimientos de fabricación representativos de los compuestos representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención se ilustran por medio de los siguientes ejemplos. Sin embargo, no se limitan a los mismos.

55 De los compuestos representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención, puede prepararse un compuesto en el que n es 1 (Ia), por ejemplo, de acuerdo con los siguientes procedimientos 1 a 3, otros procedimientos descritos en la bibliografía o procedimientos parecidos a los mismos o similares (por ejemplo, panfleto de la publicación internacional N° WO 97/25337, Boletín oficial de la Patente de Estados Unidos N° 6.204.249 y Boletín oficial de la Patente de Estados Unidos N° 6.617.315). Cuando es necesario un grupo protector, pueden combinarse cualquier procedimiento de introducción y eliminación adecuado de la manera habitual.

60

[Procedimiento 1]



5 En la fórmula, R^a representa independientemente un grupo protector hidroxilo, R^{6a} representa un grupo hidroxilo que tiene un grupo protector, L representa un grupo saliente, tal como, por ejemplo, un átomo de halógeno o un grupo acetoxi, X representa un grupo saliente, tal como, por ejemplo, un átomo de halógeno o un grupo toluenosulfonilo, R^1 a R^3 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

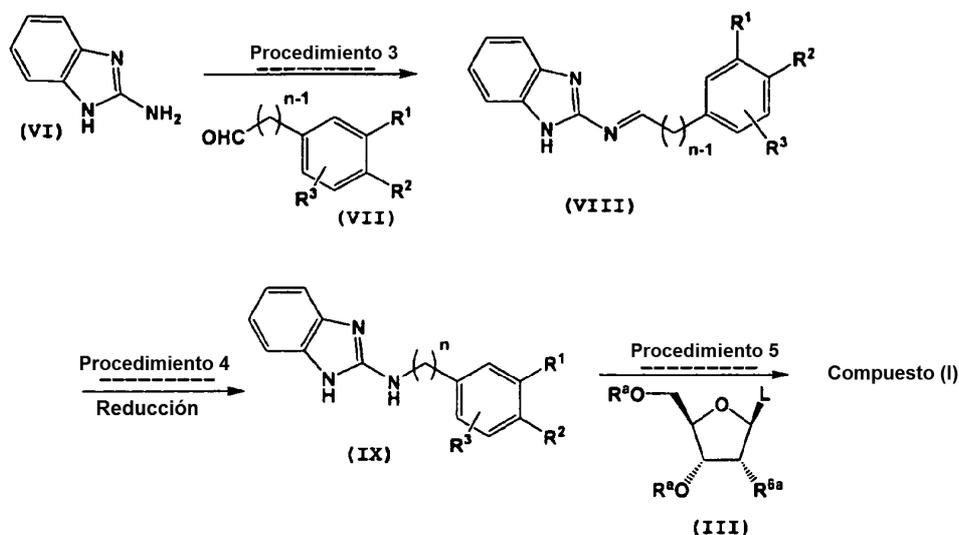
Procedimiento 1

10 1) En el caso de que el sustituyente L de un donante de azúcar representado por la fórmula general (III) anterior sea un átomo de halógeno, tal como un átomo de bromo, puede prepararse un compuesto representado por la fórmula general (IV) anterior sometiendo un derivado de benzimidazol representado por la fórmula general (II) anterior a glicosilación en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hidruro sódico o carbonato potásico en un disolvente inerte, o 2) en el caso de que el sustituyente L de un donante de azúcar representado por la fórmula general (III) anterior sea un grupo saliente, tal como un grupo acetoxi, puede prepararse un compuesto representado por la fórmula general (IV) anterior sometiendo un derivado de benzimidazol representado por la fórmula general (II) anterior a glicosilación en presencia de un ácido de Lewis, tal como, por ejemplo, trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, cloruro o trifluoroborato de estaño (IV) en un disolvente inerte después del pretratamiento usando un agente de siliación, tal como por ejemplo, N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, cloruro de trimetilsililo o hexametildisilazano. Como un disolvente inerte usado en la reacción de glicosidación puede ilustrarse, por ejemplo, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidiona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, disolvente y la temperatura de la reacción usados.

Procedimiento 2

30 Un compuesto representado por la fórmula general (Ia) anterior de la presente invención puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (IV) anterior a condensación con un compuesto representado por la fórmula general (V) anterior en presencia o ausencia de una base, tal como, por ejemplo, hidruro sódico, carbonato potásico, trietilamina o diisopropilamina en un disolvente inerte, y opcionalmente eliminando un grupo protector del resto de azúcar o similares, de acuerdo con un procedimiento usando en la síntesis orgánica general, tal como, por ejemplo, hidrogenación alcalina. Como un disolvente inerte usado en la reacción de condensación pueden ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida, etanol, isobutanol, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 3 días, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de la reacción usados.

[Procedimiento 2]



En la fórmula, L, R^a, R^{6a}, R¹ a R³ y n tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Procedimiento 3

5

Un compuesto representado por la fórmula general (VIII) anterior puede prepararse sometiendo un derivado de 2-aminobenzimidazol representado por la fórmula (VI) anterior a condensación con un compuesto de aldehído representado por la fórmula general (VII) anterior en presencia o ausencia de una base, tal como, por ejemplo, acetato sódico, carbonato sódico o etóxido sódico o un ácido, tal como, por ejemplo, ácido acético o ácido metanosulfónico en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de condensación pueden ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano, *N,N*-dimetilformamida, etanol, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

10

15

Procedimiento 4

Un derivado de benzimidazol representado por la fórmula general (IX) anterior puede prepararse reduciendo un compuesto representado por la fórmula general (VIII) anterior usando un agente reductor, tal como, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio o borohidruro sódico en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de reducción pueden ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

20

25

Procedimiento 5

1) En el caso de que el sustituyente L de un donante de azúcar representado por la fórmula general (III) anterior sea un átomo de halógeno, tal como un átomo de bromo, un compuesto representado por la fórmula general (I) anterior de la presente invención puede prepararse sometiendo un derivado de benzimidazol representado por la fórmula general (IX) anterior a glicosidación en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hidruro sódico o carbonato potásico en un disolvente inerte, o 2) en el caso de que el sustituyente L de un donante de azúcar representado por la fórmula general (III) anterior sea un grupo saliente, tal como un grupo acetoxi, un compuesto representado por la fórmula general (I) anterior de la presente invención puede prepararse sometiendo un derivado de benzimidazol representado por la fórmula general (IX) anterior a glicosidación en presencia de un ácido de Lewis, tal como, por ejemplo, trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, cloruro o trifluoroborato de estaño (IV) en un disolvente inerte después del pretratamiento usando un agente de siliación, tal como, por ejemplo, *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida, cloruro de trimetilsililo o hexametildisilazano, y opcionalmente eliminando un grupo protector del resto de azúcar o similar, de acuerdo con un procedimiento usado en la síntesis orgánica general, tal como, por ejemplo, hidrogenación alcalina. Como un disolvente inerte usado en la reacción de glicosidación puede ilustrarse, por ejemplo, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidinona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

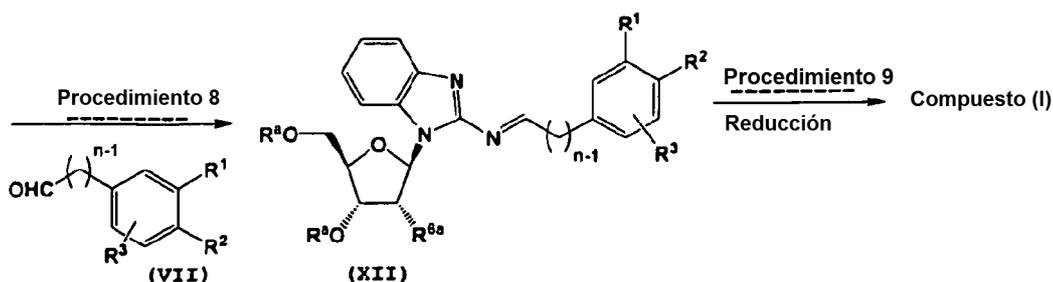
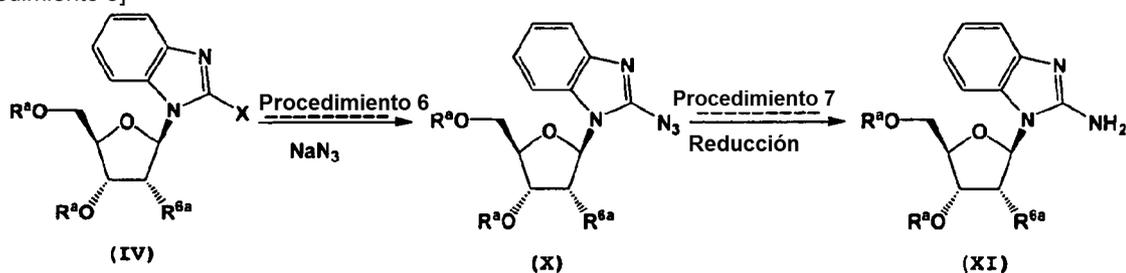
30

35

40

45

[Procedimiento 3]



En la fórmula X, R^a , R^{6a} , R^1 a R^3 y n tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

5 Procedimiento 6

Un compuesto representado por la fórmula general (X) anterior puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (IV) anterior a azidación usando un reactivo de azidación, tal como, por ejemplo, azida sódica o azida de litio en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de azidación puede ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano, *N,N*-dimetilformamida, etanol, isobutanol, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 3 días, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

15 Procedimiento 7

Un compuesto representado por la fórmula general (XI) anterior puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (X) anterior a reducción catalítica usando un catalizador metálico, tal como, por ejemplo, polvo de paladio-carbono u óxido de platino en presencia o ausencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de reducción catalítica puede ilustrarse, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, ácido acético, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

25 Procedimiento 8

Un compuesto representado por la fórmula general (XII) anterior puede prepararse sometiendo un derivado de 2-aminobenzimidazol representado por la fórmula general (XI) anterior a condensación con un compuesto aldehído representado por la fórmula general (VII) anterior en presencia o ausencia de una base, tal como, por ejemplo, acetato sódico, carbonato sódico o etóxido sódico, o un ácido, tal como, por ejemplo, ácido acético o ácido metanosulfónico en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de condensación puede ilustrarse por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano, *N,N*-dimetilformamida, etanol, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

Procedimiento 9

Un compuesto representado por la fórmula general (I) anterior de la presente invención puede prepararse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (XII) anterior a reducción usando un agente reductor, tal como, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio o borohidruro sódico, y opcionalmente eliminando el grupo protector en el resto azúcar o similares, de acuerdo con un procedimiento usado en la síntesis orgánica general, tal como, por ejemplo, hidrogenación alcalina en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de

reducción puede ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano, ácido acético, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

5 Además, un compuesto representado por la fórmula general (I) anterior de la presente invención también puede prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente o un procedimiento similar o junto con el mismo. En el caso de que sea necesario un grupo protector, los procedimientos de introducción y eliminación pueden combinarse opcionalmente del modo habitual.

10 Entre los compuestos representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención, un compuesto en el que al menos uno de R^1 a R^3 es OR^7 , SR^8 o NR^9R^{10} (con la condición de que al menos uno de R^7 , R^8 y R^9/R^{10} no sea un átomo de hidrógeno), o el sustituyente anterior (A) a (G) que tiene OR^{15} , SR^{16} , $NR^{17}R^{18}$ o $NR+R^DR^ER^F$ (con la condición de que al menos uno de R^{15} , R^{16} y R^{17}/R^{18} no sea un átomo de hidrógeno) puede prepararse sometiendo un compuesto en el que el grupo correspondiente es un grupo hidroxilo, un grupo tiol o un grupo amino, o cualquiera de los sustituyentes anteriores (A) a (G) que tienen un grupo hidroxilo, un grupo tiol o un grupo amino a alquilación usando un agente de alquilación, tal como, por ejemplo, un compuesto alquilo halogenado correspondiente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hidróxido sódico, carbonato potásico, trietilamina o diisopropilamina en un disolvente inerte opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de yoduro sódico. Como un disolvente inerte usado en la reacción de alquilación puede ilustrarse por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

25 Entre los compuestos representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención, un compuesto en el que al menos uno de R^1 a R^3 es OR^7 o $COOR^{11}$ (con la condición de que ni R^7 ni $COOR^{11}$ sean un átomo de hidrógeno), o cualquiera de los sustituyentes anteriores (A) a (G) que tienen OR^{15} o $COOR^{19}$ (con la condición de que ni R^{15} ni R^{19} sean un átomo de hidrógeno) puede prepararse sometiendo un compuesto en el que el grupo correspondiente es un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo, o cualquiera de los sustituyentes anteriores (A) a (G) que tienen un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo a condensación usando un compuesto de alcohol correspondiente en presencia de un reactivo de Mitsunobu, tal como, por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo y un reactivo de fósforo orgánico, tal como un reactivo de fósforo orgánico, tal como, por ejemplo, trifenilfosfina en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de condensación puede ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

40 Entre los compuestos representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención, un compuesto en el que al menos uno de R^1 a R^3 es $CONR^{12}R^{13}$, o cualquiera de los sustituyentes anteriores (A) a (G) que tienen $CON^{24}R^{25}$ puede prepararse sometiendo un compuesto amina en el que el grupo correspondiente es un grupo carboxilo, o cualquiera de los sustituyentes anteriores (A) a (G) que tienen un grupo carboxilo a amidación, usando un compuesto de amida correspondiente y un agente de condensación, tal como, por ejemplo, difenilfosfolilazida o dicitclohexilcarbodiimida en un disolvente inerte, opcionalmente en presencia de un reactivo de esterificación activado, tal como, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol. Como un disolvente inerte usado en la reacción de amidación puede ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

50 Entre los compuestos representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención, un compuesto en el que al menos uno de R^1 a R^3 es un grupo alqueno C_{2-6} o un grupo alquino C_{2-6} puede prepararse sometiendo un compuesto en el que el grupo correspondiente es un átomo de halógeno a condensación usando un compuesto de alqueno o alquino correspondiente en presencia de un catalizador de paladio, tal como, por ejemplo, acetato de paladio, un ligando de fósforo orgánico, tal como, por ejemplo, trifenilfosfina y una base, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio o terc-butóxido sódico en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de condensación puede ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

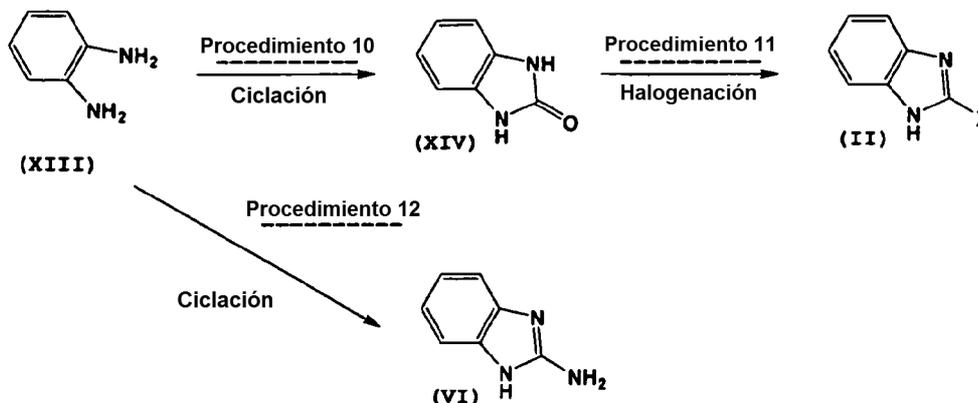
65 Entre los compuestos representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención, un compuesto en el que al menos uno de R^1 a R^3 es un grupo alqueno C_{2-6} , un grupo alquino C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-8} , un grupo arilo C_{6-10} o un grupo heteroarilo cíclico de 5 a 10 miembros puede prepararse sometiendo un compuesto en el que el grupo correspondiente es un átomo de halógeno a condensación con un compuesto de ácido bórico correspondiente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio o terc-butóxido sódico en

presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio y un ligando, tal como, por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de condensación puede ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

Entre los compuestos representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención, un compuesto en el que al menos uno de R^1 a R^3 es un grupo que tiene un grupo acilamino, un grupo alcoxicarbonilamino, un grupo sulfonilamino o un grupo ureído puede prepararse sometiendo un compuesto que tiene un grupo amino a reacción usando un agente de acilación, tal como, por ejemplo, un derivado de haluro de acilo correspondiente, un agente de carbamación, tal como, por ejemplo, un compuesto de cloroformiato, un agente de sulfonilación, tal como, por ejemplo, un compuesto de haluro de sulfonilo, un agente para introducir en un ureído, tal como, por ejemplo, un compuesto de isocianato en presencia o ausencia de una base, tal como, por ejemplo, hidróxido sódico, piridina, trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en cada reacción puede ilustrarse, por ejemplo, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

Los compuestos representados por las fórmulas generales (II) y (VI) anteriores usados como un material de partida en los procedimientos de producción que se han mencionado anteriormente están disponibles en el mercado o pueden prepararse por un procedimiento conocido o similar, o parecido, y puede ilustrarse el siguiente procedimiento, por ejemplo. En el caso de que sea necesario un grupo protector, los procedimientos de introducción o eliminación pueden combinarse opcionalmente del modo habitual.

[Procedimiento 4]



En la fórmula, X tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Procedimiento 10

Un compuesto representado por la fórmula (XIV) anterior puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula (XIII) anterior a ciclación usando un reactivo, tal como, por ejemplo, fosgeno o carbodiimidazol en presencia o ausencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato sódico, trietilamina o piridina en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de ciclación puede ilustrarse, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, ácido acético, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

Procedimiento 11

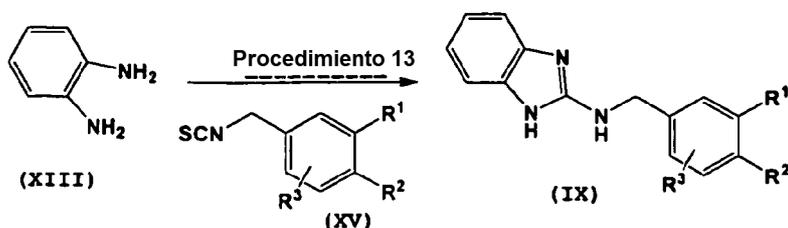
Un compuesto representado por la fórmula general (II) anterior puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula (XIV) anterior a halogenación usando un reactivo de halogenación de ácido, tal como, por ejemplo, cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, oxiclururo de fósforo, tribromuro de fósforo o ácido trifluorosulfúrico sin o en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de halogenación puede ilustrarse, por ejemplo, tolueno, diclorometano, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

Procedimiento 12

Un compuesto representado por la fórmula (VI) anterior puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula (XIII) anterior a ciclación usando un reactivo, tal como, por ejemplo, bromuro de cianógeno en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de ciclación puede ilustrarse, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo, tolueno, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

Entre los compuestos representados por la fórmula general (IX) anterior usados en el Procedimiento 2 que se ha mencionado anteriormente, un compuesto en el que n es 1 puede prepararse mediante un procedimiento conocido o parecido, o similar, y puede ilustrarse el siguiente procedimiento, por ejemplo. En el caso de que sea necesario un grupo protector, los procedimientos de introducción o eliminación pueden combinarse opcionalmente del modo habitual.

[Procedimiento 5]



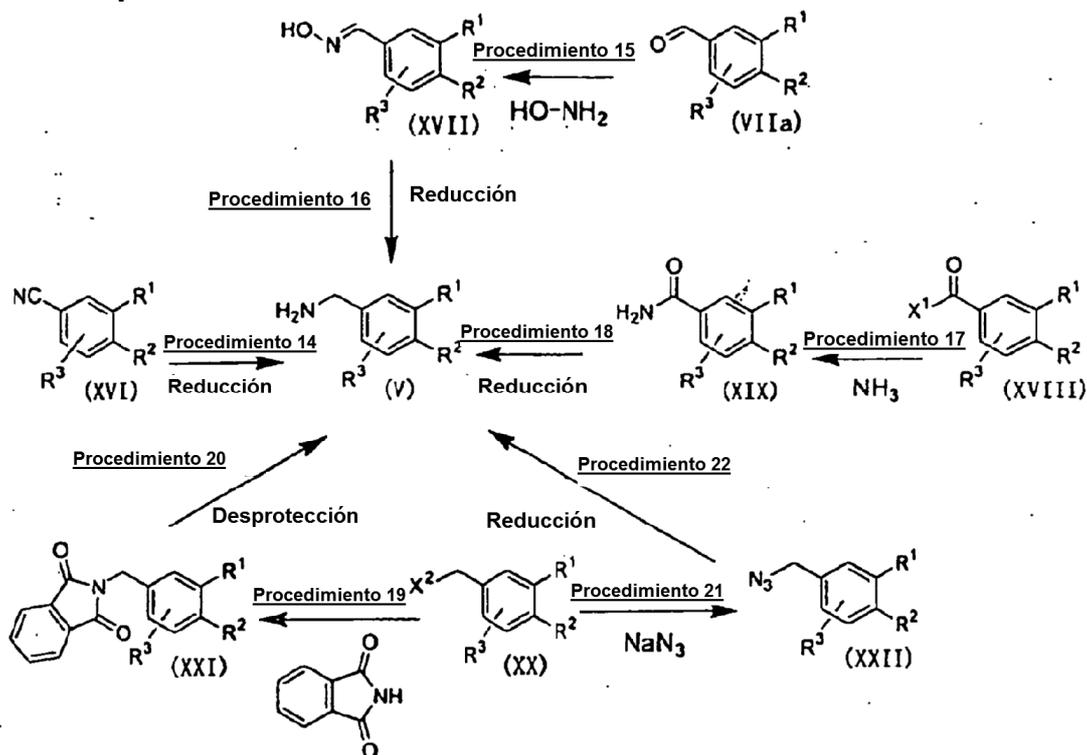
En la fórmula, R¹ a R³ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Procedimiento 13

Un compuesto representado por la fórmula general (IX) anterior puede prepararse dejando a un compuesto representado por la fórmula (XIII) anterior reaccionar con un derivado de tioisocianato representado por la fórmula general (XV) anterior en presencia o ausencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, carbonato sódico o piridina sin o en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción puede ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano, *N, N*-dimetilformamida, etanol, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

Un compuesto representado por la fórmula general (V) anterior usado como un material de partida en el Procedimiento 1 que se ha mencionado anteriormente está disponible en el mercado o puede prepararse mediante un procedimiento conocido o similar, o parecidos, y puede ilustrarse el siguiente procedimiento, por ejemplo. En el caso de que sea necesario un grupo protector, los procedimientos de introducción o eliminación pueden combinarse opcionalmente del modo habitual.

[Procedimiento 6]



En la fórmula, X¹ representa un átomo de halógeno, X² representa un átomo de halógeno y R¹ a R³ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

5

Procedimiento 14

Un compuesto representado por la fórmula general (V) anterior puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (XVI) anterior de acuerdo con un procedimiento de reducción general de un nitrilo, por ejemplo, 1) a reducción usando un agente reductor, tal como, por ejemplo hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente inerte, o 2) a reducción catalítica usando un catalizador metálico, tal como, por ejemplo, polvo de paladio-carbono u óxido de platino en presencia o ausencia de un ácido, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico en un disolvente inerte. Como un disolvente usado en la reacción de reducción 1) puede ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados. Como un disolvente usado en la reacción de reducción 2) puede ilustrarse, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, ácido acético, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

10

15

20

Procedimiento 15

Una oxima correspondiente representada por la fórmula general (XVII) anterior puede prepararse dejando que un compuesto representado por la fórmula general (VIIa) anterior reaccione con hidroxilamina en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción puede ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

30

Procedimiento 16

Un compuesto representado por la fórmula general (V) anterior puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XVII) de acuerdo con un procedimiento de reducción general de una oxima, por ejemplo, 1) a reducción usando un agente reductor, tal como, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente inerte, o 2) a reducción catalítica usando un catalizador metálico, tal como, por ejemplo, polvo de paladio-carbono u óxido de platino en presencia o ausencia de un ácido, tal como, por

35

ejemplo, ácido clorhídrico en un disolvente inerte. Como un disolvente usado en la reacción de reducción 1) puede ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados. Como un disolvente usado en la reacción de reducción 2) puede ilustrarse, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, ácido acético, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

Procedimiento 17

Un compuesto representado por la fórmula general (XIX) anterior puede prepararse dejando que un compuesto representado por la fórmula general (XVIII) anterior reaccione con amoníaco sin o en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción puede ilustrarse, por ejemplo, tolueno, diclorometano, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

Procedimiento 18

Un compuesto representado por la fórmula general (V) anterior puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XIX) de acuerdo con un procedimiento de reducción general de un grupo carbamoilo, por ejemplo, a reducción usando un agente reductor, tal como, por ejemplo, complejo de borano-dimetilsulfuro, complejo de borano-tetrahidrofurano, hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de reducción puede ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

Procedimiento 19

Un compuesto representado por la fórmula general (XXI) anterior puede prepararse dejando que un compuesto representado por la fórmula general anterior (XX) reaccione con una ftalimida o una sal de la misma en presencia o ausencia de una base, tal como, por ejemplo, hidruro sódico, carbonato sódico o hidróxido potásico en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción puede ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano, *N,N*-dimetilformamida, etanol, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

Procedimiento 20

Un compuesto representado por la fórmula general (V) anterior puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXI) de acuerdo con un procedimiento de desprotección general de ftalimida, por ejemplo, a desprotección usando, por ejemplo, metilamina o hidrazina en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de desprotección puede ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

Procedimiento 21

Un compuesto representado por la fórmula general (XXII) anterior puede prepararse dejando que un compuesto representado por la fórmula general anterior (XX) reaccione con un reactivo de azidación, tal como, por ejemplo, azida sódica o azida de litio en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de azidación puede ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, etanol, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

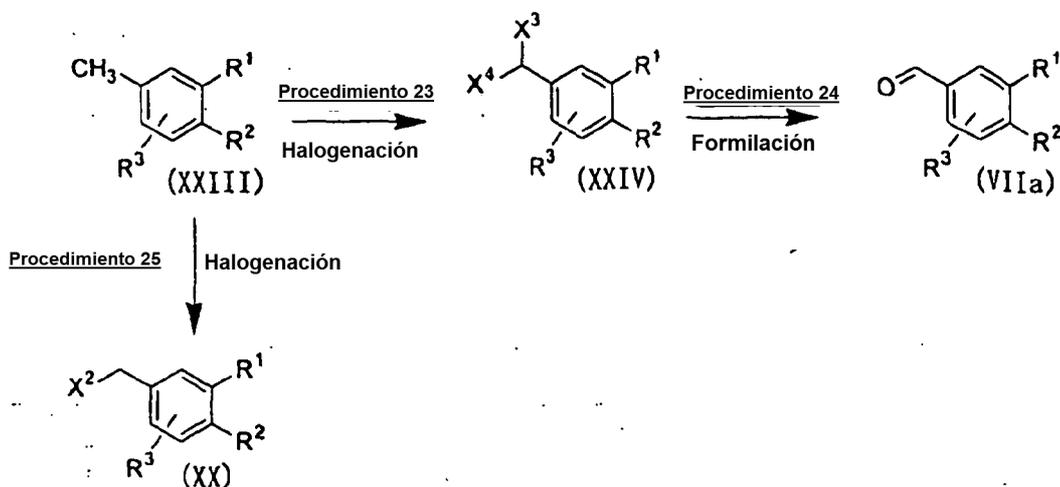
Procedimiento 16

Un compuesto representado por la fórmula general (V) anterior puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXII) de acuerdo con un procedimiento de reducción general de una azida, por ejemplo, 1) a reducción usando un agente reductor, tal como, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente inerte, o 2) a reducción catalítica usando un catalizador metálico, tal

como, por ejemplo, polvo de paladio-carbono u óxido de platino en presencia o ausencia de un ácido, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de reducción 1) puede ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados. Como un disolvente usado en la reacción de reducción 2) puede ilustrarse, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, ácido acético, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

Entre los compuestos de la fórmula general (VII) anterior usados en el Procedimiento 2 ó 3 que se ha mencionado anteriormente, un compuesto representado por una fórmula general (VIIa) en el que n es 1 y un compuesto representado por la fórmula general anterior (XVI), (XVIII) o (XX) usado en el Procedimiento 6 está disponible en el mercado o puede prepararse mediante un procedimiento conocido o similar, o parecido (J. Med. Chem., Vol. 46, págs. 1845-1857, 2003; Synthesis, Vol. 17, págs. 2503-2512, 2002 o similar), y como los procedimientos de preparación pueden ilustrarse los siguientes Procedimientos 7 a 10, por ejemplo. En el caso de que sea necesario un grupo protector, los procedimientos de introducción o eliminación pueden combinarse opcionalmente del modo habitual.

[Procedimiento 7]



En la fórmula, X³ y X⁴ representan un átomo de halógeno, y R¹ a R³ y X³ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Procedimiento 23

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXIV) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXIII) a halogenación usando un reactivo de halogenación, tal como, por ejemplo, *N*-clorosuccinimida o *N*-bromosuccinimida, y opcionalmente usando un agente de inicio, tal como, por ejemplo, peróxido de benzoílo o α,α' -azobisisobutilonitrilo en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de halogenación puede ilustrarse, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, ácido acético, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

Procedimiento 17

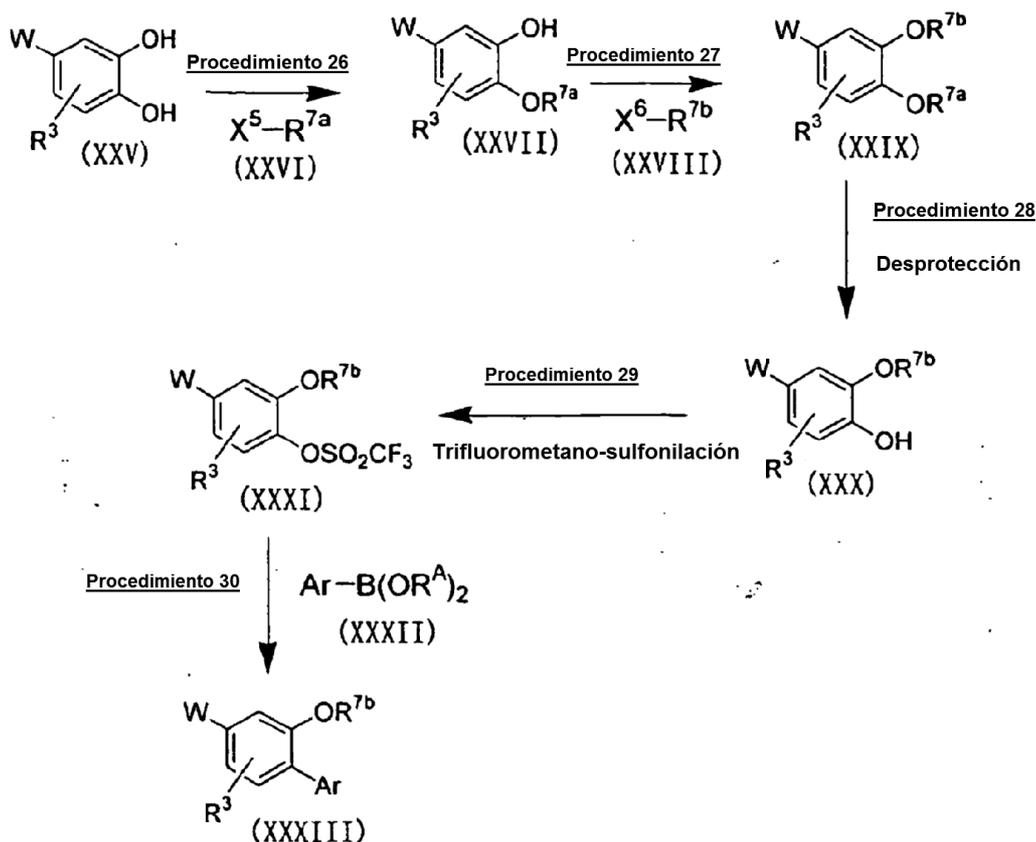
Un compuesto de formilo representado por la fórmula general (VIIa) anterior puede prepararse dejando que un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXIV) reaccione con un reactivo, tal como, por ejemplo, nitrato de plata en metanol y después tratando el mismo con una solución acuosa de ácido clorhídrico o ácido nítrico. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

Procedimiento 25

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XX) puede prepararse sometiendo un compuesto

representado por la fórmula general anterior (XXIII) a halogenación usando un reactivo de halogenación, tal como, por ejemplo, *N*-clorosuccinimida o *N*-bromosuccinimida, y opcionalmente usando un agente de inicio, tal como, por ejemplo, peróxido de benzoilo o α,α' -azobisisobutilonitrilo en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de halogenación puede ilustrarse, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, ácido acético, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

[Procedimiento 8]



10 En la fórmula, R^{7a} representa un grupo hidroxi-protector o tiene el mismo significado que R^7 ; R^{7b} tiene el mismo significado que R^7 ; X^5 y X^6 representan independientemente un átomo de halógeno; Ar representa un grupo alquenilo C_{2-6} , un grupo alquinilo C_{2-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-8} , un grupo arilo C_{6-10} o un grupo heteroarilo cíclico de 5 a 10 miembros; R^A representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ; W representa un grupo formilo, un grupo ciano o un grupo carbamóilo; y R^3 tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Procedimiento 26

20 Un compuesto representado por la fórmula general (XXVII) anterior puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXV) a O-alkilación usando un agente de alquilación o un agente para introducir un grupo hidroxi-protector representado por la fórmula general (XXVI) anterior en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hidróxido sódico, carbonato potásico, trietilamina o diisopropiltilamina, opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de yoduro sódico en un disolvente inerte. Como un agente para introducir un grupo hidroxi-protector puede ilustrarse, por ejemplo, bromuro de bencilo o clorometilmetil éter. Como un disolvente inerte usado en la reacción de O-alkilación puede ilustrarse, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

30 Procedimiento 27

Un compuesto representado por la fórmula general (XXIX) anterior puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXVII) a O-alkilación usando un agente de alquilación representado

por la fórmula general (XXVIII) anterior en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hidróxido sódico, carbonato potásico, trietilamina o diisopropiletilamina, opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de yoduro sódico en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de O-alkilación puede ilustrarse, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

Procedimiento 28

Un compuesto representado por la fórmula general (XXX) anterior puede prepararse eliminando un grupo hidroxiprotector de un compuesto representado por la fórmula general (XXIX) anterior en la que R^{7a} representa un grupo hidroxiprotector de la manera habitual. Por ejemplo, en el caso de que el grupo protector sea un grupo bencilo, un compuesto representado por la fórmula general (XXX) anterior puede prepararse por reducción catalítica usando un catalizador metálico, tal como, por ejemplo, polvo de paladio-carbono en presencia o ausencia de un ácido, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de reducción catalítica puede ilustrarse, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, ácido acético, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

Procedimiento 29

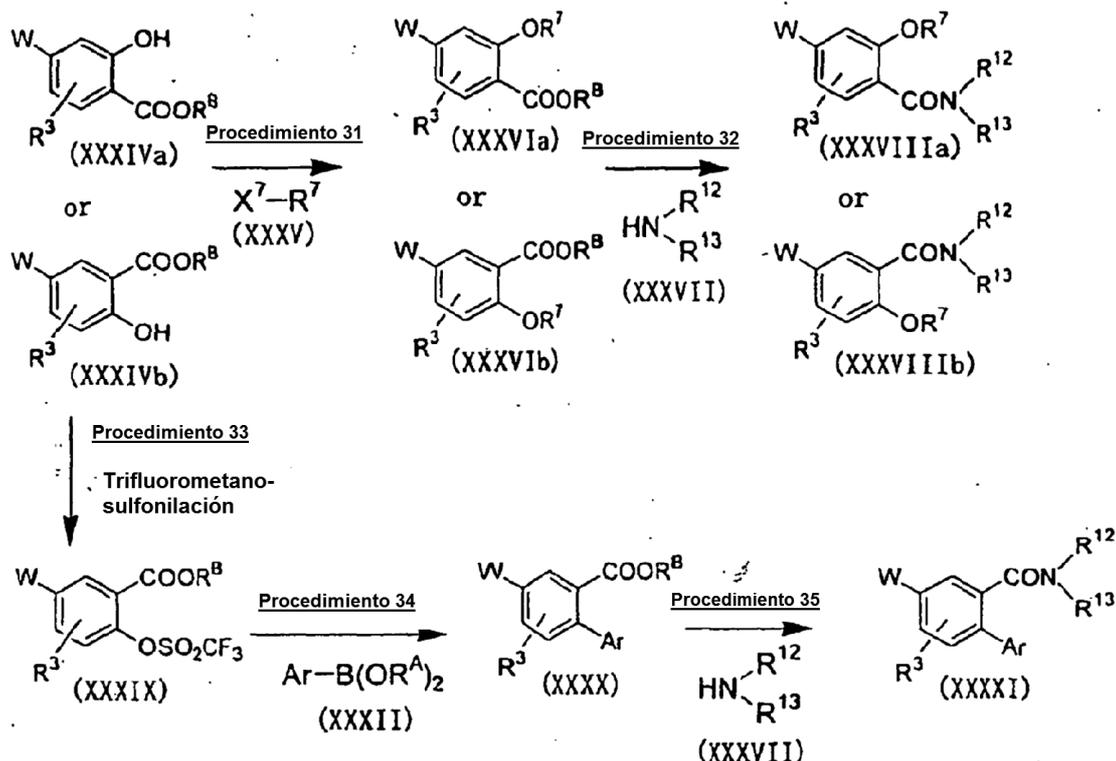
Un compuesto representado por la fórmula general (XXXI) anterior puede prepararse dejando que un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXX) reaccione con un reactivo que funciona en un compuesto de trifluorometanosulfonilo, tal como, por ejemplo, anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de una base, tal como, por ejemplo piridina, trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción puede ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, diclorometano, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

Procedimiento 30

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXIII) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXI) a condensación con un compuesto de ácido bórico representado por la fórmula general (XXXII) anterior usando un catalizador tal como, por ejemplo, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, y un ligando, tal como, por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio o terc-butóxido sódico en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de condensación puede ilustrarse, por ejemplo, *N,N*-dimetilacetamida, tolueno, tetrahidrofurano, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

En el Procedimiento 8, se describe un ejemplo con respecto a un compuesto en el que R^1 representa OR^7 . Una materia prima de un compuesto representado por la fórmula general (I) anterior en la que al menos uno de R^1 a R^3 tiene SR^8 o NR^9R^{10} también puede prepararse mediante un procedimiento similar o conocido descrito en la bibliografía o similares (por ejemplo, un procedimiento de Melvin et al.,: Journal of Organic Chemistry, 31, págs. 3980-3984, 1996) (de forma análoga en los Procedimiento 9 y 10 que se indican a continuación). Además, en el caso de que sea necesario un grupo protector en un compuesto en el que R^1 representa NR^9NR^{10} , los procedimientos de introducción y eliminación pueden combinarse opcionalmente de la manera habitual.

[Procedimiento 9]



En la fórmula, R representa un grupo alquilo C₁₋₆; X⁷ representa un átomo de halógeno; y Ar, R^A, R³, R⁷, R¹², R¹³ y W tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

5

Procedimiento 31

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXVIa) o (XXXVIb) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXIVa) o (XXXIVb) a O-alkilación usando un agente de alkilación representado por la fórmula general (XXXV) anterior en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hidróxido sódico, carbonato potásico, trietilamina o diisopropilamina, opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de yoduro sódico en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de O-alkilación puede ilustrarse, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

10

15

Procedimiento 32

Puede prepararse un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXVIIIa) o (XXXVIIIb): procedimiento 1) obteniendo un compuesto representado por la fórmula general (XXXVIa) o (XXXVIb) anterior en un ácido carbónico correspondiente mediante una hidrogenación alcalina general, dejando que reaccione con un reactivo de esterificación activado, tal como, por ejemplo, difenilfosforilazida en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, y después por condensación con una amina correspondiente representada por la fórmula general (XXXVII) anterior en un disolvente inerte, o procedimiento 2) dejando que una amina correspondiente representada por la fórmula general (XXXVII) anterior reaccione con un agente de activación, tal como, por ejemplo, trimetilaluminio, y después que reaccione con un compuesto representado por la fórmula general (XXXVIa) o (XXXVIb) anterior en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de condensación en el procedimiento 1) puede ilustrarse, por ejemplo, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, o un disolvente mixto de los mismos. Como un disolvente inerte usado en la reacción de condensación en el procedimiento 2) puede ilustrarse, por ejemplo, tolueno o tetrahidrofurano. La temperatura de reacción para ambas reacciones es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

20

25

30

Procedimiento 33

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXIX) puede prepararse dejando que un compuesto

35

representado por la fórmula general anterior (XXXIVb) reaccione con un reactivo para que funcione en un compuesto de trifluorometanosulfonilo, tal como, por ejemplo, anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de una base, tal como, por ejemplo, piridina, trietilamina o diisopropilamina en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción puede ilustrarse, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, diclorometano, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

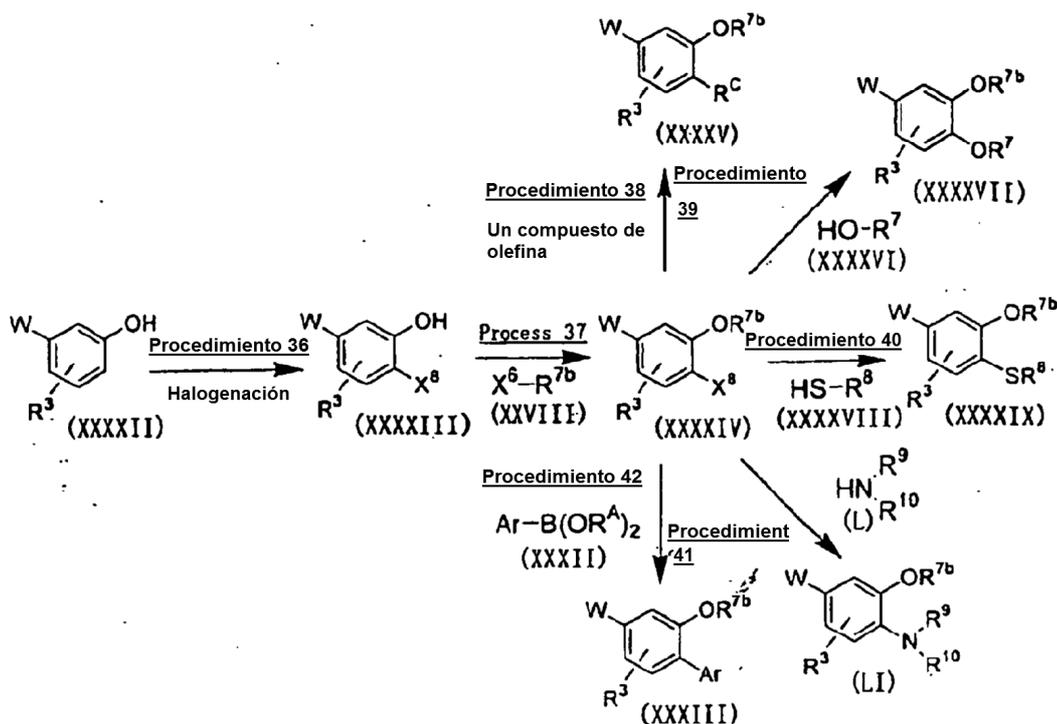
Procedimiento 34

Un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXX) puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXIX) a condensación con un compuesto de ácido bórico representado por la fórmula general (XXXII) anterior usando un catalizador tal como, por ejemplo, tris(dibencilidenacetona)dipaladio y un ligando, tal como, por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio o terc-butóxido sódico en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de condensación puede ilustrarse, por ejemplo, *N,N*-dimetilacetamida, tolueno, tetrahidrofurano, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

Procedimiento 35

Puede prepararse un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXI): procedimiento 1) obteniendo un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXX) en un ácido carbónico correspondiente mediante una hidrogenación alcalina general, dejando que reaccione con un reactivo de esterificación activado, tal como, por ejemplo, difenilfosforilazida en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, y después por condensación con una amina correspondiente representada por la fórmula general (XXXVII) anterior en un disolvente inerte, o procedimiento 2) dejando que una amina correspondiente representada por la fórmula general (XXXVII) anterior reaccione con un agente de activación, tal como, por ejemplo, trimetilaluminio, y después que reaccione con un compuesto representado por la fórmula general anterior (XXXX) en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de condensación en el procedimiento 1) puede ilustrarse, por ejemplo, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, o un disolvente mixto de los mismos. Como un disolvente inerte usado en la reacción de condensación en el procedimiento 2) puede ilustrarse, por ejemplo, tolueno o tetrahidrofurano. La temperatura de reacción para ambas reacciones es normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

[Procedimiento 10]



En la fórmula, R^c representa un grupo 1-alqueniilo; X⁸ representa un átomo de halógeno; y Ar, R^A, R³, R⁷, R^{7b}, R⁸, R⁹, R¹⁰ y W tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Procedimiento 36

5 Un compuesto representado por la fórmula general (XXXXIII) anterior puede prepararse dejando que un compuesto representado por la fórmula general (XXXXII) anterior reaccione con un reactivo de halogenación, tal como, por ejemplo, monocloruro de yodo en presencia o ausencia de un ácido, tal como, por ejemplo, ácido acético, en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de halogenación puede usarse, por ejemplo, tolueno, ácido acético, N,N-dimetilformamida, diclorometano, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

15 Procedimiento 37

20 Un compuesto representado por la fórmula general (XXXXIV) anterior puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (XXXXIII) anterior a O-alquilación usando un agente de alquilación representado por la fórmula general (XXVIII) anterior en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hidróxido sódico, carbonato potásico, trietilamina o diisopropiletilamina, opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de yoduro sódico en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de O-alquilación puede ilustrarse, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 10 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

Procedimiento 38

30 Un compuesto representado por la fórmula general (XXXXV) anterior puede prepararse dejando que un compuesto representado por la fórmula general (XXXXIV) anterior reaccione con un compuesto de olefina usando un catalizador, tal como, por ejemplo, tris(dibencilidenacetona)dipaladio y un ligando, tal como, por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio o terc-butóxido sódico en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de alqueniación puede ilustrarse, por ejemplo, N,N-dimetilacetamida, tolueno, tetrahidrofurano, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

Procedimiento 39

40 Un compuesto representado por la fórmula general (XXXXVII) anterior puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (XXXXIV) anterior a condensación con un compuesto de alcohol representado por la fórmula general (XXXXVI) anterior en presencia o ausencia de una base, tal como, por ejemplo, hidruro sódico o carbonato potásico en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de condensación puede ilustrarse, por ejemplo, N,N-dimetilacetamida, tolueno, tetrahidrofurano, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

50 Procedimiento 40

55 Un compuesto representado por la fórmula general (XXXXIX) anterior puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (XXXXIV) anterior a condensación con un compuesto de tiol representado por la fórmula general (XXXXVIII) anterior en presencia o ausencia de una base, tal como, por ejemplo, hidruro sódico o carbonato potásico en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de condensación puede ilustrarse, por ejemplo, N,N-dimetilacetamida, tolueno, tetrahidrofurano, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

60 Procedimiento 41

65 Un compuesto representado por la fórmula general (LI) anterior puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (XXXXIV) anterior: procedimiento 1) a condensación con un compuesto de amina representado por la fórmula general (L) anterior en presencia o ausencia de una base, tal como, por ejemplo, hidruro sódico o carbonato potásico en un disolvente inerte, o procedimiento 2) a condensación con un compuesto

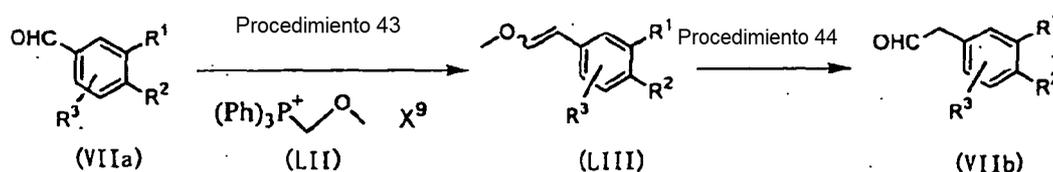
de amina representado por la fórmula general (L) anterior usando un catalizador, tal como, por ejemplo, tris(dibencilidenacetona)dipaladio y un ligando, tal como, por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio o terc-butóxido sódico en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en el Procedimiento 1) puede ilustrarse, por ejemplo, *N,N*-dimetilacetamida, tolueno, tetrahidrofurano, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados. Además, como un disolvente inerte usado en el Procedimiento 2) puede ilustrarse, por ejemplo, *N,N*-dimetilacetamida, tolueno, tetrahidrofurano, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

Procedimiento 42

Un compuesto representado por la fórmula general (XXXIII) anterior puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (XXXIV) anterior a condensación con un compuesto representado por la fórmula general (XXXII) anterior usando un catalizador, tal como, por ejemplo, tris(dibencilidenacetona)dipaladio y un ligando, tal como, por ejemplo, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio o terc-butóxido sódico en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción de condensación puede ilustrarse, por ejemplo, *N,N*-dimetilacetamida, tolueno, tetrahidrofurano, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 1 hora a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

[Procedimiento 11]

Entre los compuestos representados por la fórmula general anterior (VII) usados como materiales de partida en los Procedimientos 2 y 3 que se han mencionado anteriormente, un compuesto (VIIb) en el que *n* es 2 está disponible en el mercado o puede prepararse mediante un procedimiento conocido o similar, o parecido, y puede ilustrarse el siguiente procedimiento, por ejemplo.



En la fórmula, Ph representa un grupo fenilo; X⁹ representa un ión de halógeno; y R¹, R², R³ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Procedimiento 43

Un compuesto representado por la fórmula general (LIII) anterior puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (VIIa) anterior a condensación con un compuesto representado por la fórmula general (LII) anterior en presencia de una base, tal como, por ejemplo, hidruro sódico, terc-butóxido potásico, *n*-butil litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida sódica o hidróxido sódico en un disolvente inerte. Como un disolvente inerte usado en la reacción puede ilustrarse, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidinona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, acetonitrilo, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de -78 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

Procedimiento 44

Un compuesto representado por la fórmula general (VIIb) anterior puede prepararse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (LIII) anterior a hidrogenación en presencia de un ácido, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico o *p*-toluenosulfonato de piridinio. Como un disolvente usado en la reacción puede ilustrarse, por ejemplo, tetrahidrofurano, acetona, acetonitrilo, agua, o un disolvente mixto de los mismos. La temperatura de reacción es normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 1 día, que varía en base al material de partida, el disolvente y la temperatura de reacción usados.

Como grupos protectores usados en los procedimientos de producción que se han mencionado anteriormente, pueden usarse diversos grupos protectores usados generalmente en la síntesis orgánica. Por ejemplo, como un

grupo hidroxiprotector puede ilustrarse un grupo p-metoxibencilo, un grupo bencilo, un grupo metoximetilo, un grupo acetilo, un grupo pivaroilo, un grupo benzoilo, un grupo terc-butildimetilsililo, un grupo terc-butildifenilsililo y un grupo arilo, además, en el caso de que haya dos grupos hidroxiprotectores, puede ilustrarse un grupo isopropilideno, un grupo ciclopentilideno y un grupo ciclohexilideno. Como un grupo tiolprotector puede ilustrarse, por ejemplo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo bencilo, un grupo acetilo, un grupo pivaroilo, un grupo benzoilo y un grupo benciloxicarbonilo. Como un grupo amino-protector puede ilustrarse, por ejemplo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo acetilo y un grupo ftaloilo. Como un grupo carboxiloprotector puede ilustrarse, por ejemplo, un grupo bencilo, un grupo terc-butildimetilsililo y un grupo arilo.

Los compuestos representados por la fórmula general anterior (I) de la presente invención obtenidos mediante los procedimientos de producción anteriores pueden aislarse y se purifican por medios de separación convencionales, tales como, por ejemplo, recristalización fraccional, purificación usando cromatografía, extracción de disolventes y extracción de fase sólida.

Los derivados de bencimidazol representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables de la manera habitual. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de adición de ácidos minerales, tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, sales de adición de ácidos con ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido carbónico, ácido benzoico, ácido glutámico y ácido aspártico, sales con bases inorgánicas, tales como, por ejemplo, sal sódica y sal potásica, sales de adición con bases orgánicas, tales como, por ejemplo, *N*-metil-D-glucamina, *N,N*-dibenciletilendiamina, 2-aminoetanol, tris(hidroximetil)aminometano, arginina y lisina.

Los derivados de bencimidazol representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen sus solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como, por ejemplo, etanol y agua.

Entre los derivados de bencimidazol representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención, puede haber dos isómeros geométricos, isómero *cis* (Z) e isómero *trans* (E), en cada compuesto que tenga un enlace insaturado. En la presente invención, puede emplearse el isómero *cis* (Z) y el isómero *trans* (E).

Entre los derivados de bencimidazol representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención, puede haber dos isómeros ópticos, el isómero R y el isómero S, en cada compuesto que tenga un átomo de carbono asimétrico que excluye el resto azúcar-residuo. En la presente invención, puede emplearse el isómero R y el isómero S, y también puede emplearse una mezcla de ambos isómeros.

Entre los derivados de bencimidazol representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención, puede haber varios tautómeros. Los compuestos de la presente invención incluyen sus tautómeros.

Además, en la presente invención, también pueden usarse diversos profármacos de los compuestos representados por la fórmula general (I) anterior. El término "profármaco" se refiere a un compuesto obtenido modificando un precursor con un grupo farmacéuticamente aceptable usado generalmente en un profármaco, y se espera que dicho compuesto, por ejemplo, tenga características adicionales, tales como, por ejemplo, una estabilidad mejorada o una larga acción y, por ejemplo, que ejerza una eficacia después que convertirse en el precursor en el tracto intestinal. Los profármacos del compuesto representado por la fórmula general (I) anterior de la presente invención se preparan introduciendo adecuadamente un grupo que forma un profármaco en uno o más grupos seleccionados entre un grupo hidroxilo y un grupo amino usando un agente para formar un profármaco, tal como, por ejemplo, un haluro correspondiente del modo habitual y después aislándolo opcionalmente y purificándolo del modo habitual según la ocasión lo requiera (véase "Gekkan-yakuji The clinical pharmacokinetics for proper uses of pharmaceutical drugs", Extra edition, marzo de 2000, Vol. 42, Nº 4, págs. 669-707; "New drug delivery system", expedido por CMC Co. Ltd., 31 de enero de 2000, págs. 67-173). El grupo que forma un profármaco usado en un grupo hidroxilo o un grupo amino se selecciona entre el grupo que consiste en alquil C₁₋₆-CO-, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-CO-, alquil C₁₋₆-OCO-alquil C₁₋₆-CO-, alquil C₁₋₆-OCO- y alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-OCO.

En la presente invención, las enfermedades asociadas con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma incluyen, por ejemplo, gota, hiperuricemia, litiasis urinaria, nefropatía hiperuricémica y nefropatía aguda por ácido úrico, especialmente gota e hiperuricemia.

Cuando las composiciones farmacéuticas de la presente invención se emplean como el ingrediente activo en la prevención o tratamiento práctico, la dosificación de un compuesto, representado por la fórmula general (I) anterior o una sal o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, se decide apropiadamente dependiendo de la edad, sexo, peso corporal y grado de los síntomas y tratamiento de cada paciente, por ejemplo, que está aproximadamente dentro del intervalo de 1 a 2.000 mg al día por humano adulto en el caso de administración oral y

la dosificación diaria puede dividirse en una o varias dosis y administrarse adecuadamente.

5 Cuando las composiciones farmacéuticas de la presente invención se emplean en la prevención o tratamiento práctico, se usan diversas formas de dosificación dependiendo de su utilización para la administración oral o parenteral. Como ejemplos de formas de dosificación, se prefieren las formas de administración por vía oral, tales como, por ejemplo, polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos, cápsulas o polvos para la reconstitución.

10 Estas composiciones farmacéuticas pueden prepararse mezclando con un aditivo farmacéutico apropiado tal como, por ejemplo, excipientes, disgregantes, aglutinantes o lubricantes de acuerdo con métodos farmacéuticamente convencionales y formulando la mezcla, de manera habitual, dependiendo de sus formas de dosificación.

15 Si se desea, los polvos pueden formularse, por ejemplo, mezclando bien un ingrediente activo, por ejemplo, con excipientes y lubricantes apropiados. Los comprimidos pueden formularse, si se desea, mezclando un ingrediente activo, por ejemplo, con excipientes, disgregantes, aglutinantes y lubricantes apropiados y comprimiendo la mezcla de acuerdo con métodos convencionales. Los comprimidos, si también se desea, pueden recubrirse adecuadamente para proporcionar, por ejemplo, comprimidos con recubrimiento pelicular, comprimidos con recubrimiento de azúcares y comprimidos con recubrimiento entérico. Las cápsulas pueden formularse, si se desea, mezclando bien un ingrediente activo, por ejemplo, con excipientes y lubricantes apropiados, o formulando gránulos o polvos finos de acuerdo con métodos convencionales, y después cargando las composiciones en cápsulas apropiadas. Tales formas de administración por vía oral pueden formularse como preparaciones de liberación inmediata o de liberación sostenida, dependiendo de los métodos de prevención o tratamiento.

25 Para el tratamiento de la hiperuricemia o gota, el ingrediente activo de la presente invención puede usarse en combinación con un fármaco que no inhiba sustancialmente la absorción de nucleósidos. Como fármacos que pueden usarse en la presente invención para el tratamiento de la hiperuricemia, pueden ilustrarse, por ejemplo, un fármaco uricosúrico, tal como, por ejemplo, probenecid, bucoloma o benzbromarona; un inhibidor de la síntesis del ácido úrico, tal como, por ejemplo, alopurinol, oxipurinol, febuxostat o Y-700; un alcalinizante urinario tal como, por ejemplo, hidrógeno carbonato de sodio, citrato potásico o citrato sódico; y una ácido úrico oxidasa, tal como, por ejemplo, rasburicasa, uricasa PEG-20 o una ácido úrico oxidasa recombinante (uricasa). Además, como fármacos para el tratamiento de gota, pueden ilustrarse, por ejemplo, colchicinas; un agente antiinflamatorio no esteroideo tal como, por ejemplo, indometacina, naproxeno, fenbufeno, pranoprofeno, oxaprozina, quetoprofeno, etoricoxib o tenoxicam; un esteroide adrenocorticoide tal como, por ejemplo, prednisolona. En la presente invención, el ingrediente activo de la presente invención puede usarse en combinación con al menos uno de estos fármacos, y la composición farmacéutica que comprende una combinación de al menos uno de estos fármacos no se limita a una sola preparación formulada simultáneamente con el ingrediente activo de la presente invención e incluye modos de administración tales como una combinación de una preparación distinta formulada por separado a partir de una composición farmacéutica que contiene el ingrediente activo de la presente invención a administrar a los mismos intervalos o a diferentes intervalos de dosificación. Además, en caso de usar en combinación con un fármaco distinto al ingrediente activo de la presente invención, la dosis del compuesto de la presente invención puede disminuirse de acuerdo con la dosificación del otro fármaco usado en combinación con, pudiendo obtenerse, ocasionalmente, un efecto beneficioso más que un efecto aditivo, en la prevención o tratamiento de las enfermedades anteriores y pudiendo evitarse o reducirse los efectos adversos de los fármacos administrados conjuntamente.

45 **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 es un gráfico que muestra el patrón de la distribución de CNT1 y CNT2 en los tejidos humanos. El eje vertical es el número de moléculas por 1 ng de ADNC (número molecular/ng de ADNC). El eje horizontal es el nombre de tejidos. El gráfico de barras izquierdo muestra CNT1 y el gráfico de barras derecho muestra CNT2.

50 La figura 2 es un gráfico que muestra el patrón de la distribución de CNT1 a CNT3 en el estómago y los intestinos humanos. El eje vertical es el número de moléculas por 1 ng de ARN total (número molecular/ng de ARN total). El eje horizontal es el nombre de parte. El gráfico barras izquierdo muestra CNT1, el gráfico de barras central muestra el CNT2 y el gráfico de barras derecho muestra CNT3.

55 **Mejor modo para realizar la invención**

La presente invención se ilustra adicionalmente en más detalle por medio de los Ejemplos de Referencia, los Ejemplos y los Ejemplos de Ensayo. Sin embargo, la presente invención no se limita a los mismos.

60 Ejemplo de Referencia 1

5,6-Dicloro-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

65 Se disolvió 4,5-dicloro-1,2-fenilendiamina (10 g) en tetrahidrofurano (35 ml), y a la mezcla se le añadió una suspensión de carbonildimidazol (9,6 g) en tetrahidrofurano (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y a la mezcla de reacción se le añadió agua en refrigeración con

hielo. El material insoluble se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (11,6 g).

^1H RMN (DMSO_d_6) δ ppm:

7,11 (2H, s), 10,93 (2H, s)

5

Ejemplo de Referencia 2

2,5,6-Tricloro-1H-bencimidazol

10 Se suspendió 5,6-dicloro-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (11,5 g) en oxicluro de fósforo (40 ml), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 24 horas. Después de refrigerar la mezcla de reacción, a la mezcla de reacción se le añadió agua, y a la mezcla se le añadió una solución acuosa al 28% de amoniaco para alcalinizarla. El sólido se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (5,0 g).

^1H RMN (DMSO_d_6) δ ppm:

15

7,83 (2H, s a), 13,30-14,00 (1H, a)

Ejemplo de Referencia 3

20 2-Cloro-1-(2,3,5-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol

Se suspendieron 2-clorobencimidazol (7,5 g) y N,O-bis(trimetilsilil)acetoamida (18,3 ml) en acetonitrilo (150 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió trimetilsilil éster del ácido trifluorometanosulfónico (17,9 ml), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió 1,2,3,5-tetra-O-acetil-D-ribofuranosa (17,3 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/10) para dar el compuesto del título (12,4 g).

30

^1H RMN (CDCl_3) δ ppm:

2,05 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,22 (3H, s), 4,30-4,60 (3H, m), 5,51 (1H, dd, J = 4,0 Hz, 6,6 Hz), 5,65 (1H, dd, J = 6,6 Hz, 7,3 Hz), 6,24, (1H, J = 7,3 Hz), 7,20-7,40 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 7,4 Hz)

35

Ejemplo de Referencia 4

El siguiente compuesto se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 3 usando los materiales correspondientes.

40 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-2,5,6-tricloro-1H-bencimidazol

^1H RMN (CDCl_3) δ ppm:

2,05 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,32 (3H, s), 4,30-4,45 (2H, m), 4,55-4,65 (1H, m), 5,46 (1H, dd, J = 2,7 Hz, 6,8 Hz), 5,50 (1H, dd, J = 6,8 Hz, 7,5 Hz), 6,18, (1H, J = 7,5 Hz), 7,80 (1H, s), 7,81 (1H, s)

45

Ejemplo de Referencia 5

2-Cloro-1-(β -D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol

50 Se disolvió 2-cloro-1-(2,3,5-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol (12,3 g) en metanol (150 ml). A la mezcla se le añadió una solución al 28% de metóxido sódico-metanol (1 ml), y la mezcla se agitó durante 1 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (8,5 g).

^1H RMN (DMSO_d_6) δ ppm:

55

3,60-3,78 (2H, m), 3,90-4,03 (1H, m), 4,13 (1H, dd, J = 2,2 Hz, 5,8 Hz), 4,50 (1H, dd, J = 5,8 Hz, 7,5 Hz), 5,89 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,15-7,35 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,99 (1H, d, 7,5 Hz)

Ejemplo de Referencia 6

60 El siguiente compuesto se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 5 usando los materiales correspondientes.

1-(β -D-Ribofuranosil)-2,5,6-tricloro-1H-bencimidazol

^1H RMN (DMSO_d_6) δ ppm:

65

3,60-3,80 (2H, m), 3,95-4,25 (2H, m), 4,35-4,50 (1H, m), 5,20-5,60 (3H, m), 5,89 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,97 (1H, s),

8,56 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 7

5 2-Azido-1-(2,3,5-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol

Se disolvió 2-cloro-1-(2,3,5-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol (1,0 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). A la mezcla se le añadió azida sódica (1,1 g), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente de acetato de etilo/hexano = 1/2) para dar el compuesto del título (0,45 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

15 2,06 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,19 (3H, s), 4,30-4,50 (3H, m), 5,51 (1H, dd, J = 4,1 Hz, 6,5 Hz), 5,70 (1H, dd, J = 6,5 Hz, 6,7 Hz), 5,59 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,15-7,35 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,0 Hz)

Ejemplo de Referencia 8

20 2-Amino-1-(2,3,5-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol

Se disolvió 2-azido-1-(2,3,5-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol (100 mg) en metanol (2 ml). A la solución se le añadió una cantidad catalítica de polvo al 10% de paladio-carbono, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 1 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y el disolvente del filtrado se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (97 mg).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

30 1,99 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,17 (3H, s), 4,27-4,43 (2H, m), 4,55-4,68 (1H, m), 5,07 (2H, s a), 5,43 (1H, dd, J = 3,7 Hz, 6,6 Hz), 5,57 (1H, dd, J = 6,6 Hz, 7,5 Hz), 6,04 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,08 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,15 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,42 (1H, d, J = 7,8 Hz)

Ejemplo de Referencia 9

35 4-Benciloxi-3-hidroxibenzaldehído

Se suspendieron 3,4-dihidroxibenzaldehído (21,6 g) y carbonato potásico (21,56 g) en *N,N*-dimetilformamida (200 ml). A la mezcla se le añadió gota a gota bromuro de bencilo (18,5 ml) en refrigeración, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron gota a gota 2 mol/l de ácido clorhídrico (400 ml), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente de acetato de etilo/hexano = 1/5) para dar el compuesto del título (19,0 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

45 5,20 (2H, s), 7,04 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,20-7,60 (7H, m), 9,84 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 10

El siguiente compuesto se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 9 usando los materiales correspondientes.

50 3-Benciloxibenzonitrilo

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

5,08 (2H, s), 7,13-7,50 (9H, m)

55 Ejemplo de Referencia 11

3-Metoxi-4-fenilbenzonitrilo

Se disolvieron 4-hidroxi-3-metoxibenzonitrilo (14,9 g) y piridina (24 ml) en diclorometano (150 ml). A la mezcla agitada se le añadió gota a gota trifluorometanosulfónico anhídrido (19,4 ml) en refrigeración. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico diluido, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el éster del ácido trifluorometanosulfónico. El éster del ácido trifluorometanosulfónico obtenido, ácido fenilborónico (14,7 g), bromuro de tetrabutilamonio (1,6 g), carbonato sódico (21,2 g), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (5,7 g) y agua (24 ml) se suspendieron en tolueno (150 ml),

y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. El material insoluble se retiró por filtración a través de celite, y el disolvente del filtrado se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadió gota a gota agua, y después se le añadió salmuera, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por

5 cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/5) para dar el compuesto del título (18,0 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

3,84 (3H, s), 7,15-7,60 (8H, m)

10

Ejemplo de Referencia 12

El siguiente compuesto se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 11 usando los materiales correspondientes.

15 2-Metoxi-4-fenilbenzaldehído

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

4,01 (3H, s), 7,17 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,20-7,70 (6H, m), 7,90 (1H, d, J = 8,3 Hz), 10,49 (1H, s)

20

Ejemplo de Referencia 13

4-Benciloxi-3-hidroxibenzonitrilo

25 Se suspendieron 4-benciloxi-3-hidroxibenzaldehído (19,0 g), clorhidrato de hidroxilamina (8,6 g), acetato sódico (13,7 g) y agua (30 ml) en etanol (150 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 8 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (100 ml), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto oxima. El compuesto oxima obtenido se disolvió en diclorometano (100 ml), y a la mezcla de reacción se le añadió piridina (20 ml). A la mezcla agitada se le añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (35,3 ml) en

30

refrigeración. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A la mezcla agitada se le añadieron 2 mol/l de ácido clorhídrico (100 ml), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera sucesivamente y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente de acetato de etilo/hexano = 1/10) para dar el compuesto del título (11,0 g).

35

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

5,17 (2H, s), 5,82 (1H, s), 6,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,13-7,25 (2H, m), 7,35-7,50 (5H, m)

40

Ejemplo de Referencia 14

3-Hidroxi-4-fenilbenzonitrilo

45 Se disolvió 3-metoxi-4-fenilbenzonitrilo (17,8 g) en diclorometano (200 ml). A la mezcla agitada se le añadió gota a gota tribromuro de boro (14 ml) en refrigeración, y la mezcla se agitó a una temperatura continua durante 6 horas. A la mezcla de reacción agitada se le añadió gota a gota agua (200 ml) en refrigeración, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente de acetato de etilo/hexano = 1/5) para dar el compuesto del título (11,0 g).

50

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

5,55 (1H, s a), 7,20-7,60 (8H, m)

Ejemplo de Referencia 15

55 El siguiente compuesto se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 14 usando los materiales correspondientes.

2-Hidroxi-4-fenilbenzaldehído

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

60 7,15-7,32 (2H, m), 7,35-7,53 (3H, m), 7,57-7,70 (3H, m), 9,93 (1H, s), 11,12 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 16

2-Hidroxi-4-fenilbenzaldehído oxima

65

Se suspendieron 2-hidroxi-4-fenilbenzaldehído (3,7 g), clorhidrato de hidroxilamina (1,4 g), acetato sódico (3,1 g) y agua (10 ml) en etanol (50 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (50 ml), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (3,0 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

7,17 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 7,9 Hz), 7,20-7,30 (2H, m), 7,34-7,50 (3H, m), 7,55-7,65 (2H, m), 8,26 (1H, s), 9,87 (1H, s a)

10 Ejemplo de Referencia 17

El siguiente compuesto se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 16 usando los materiales correspondientes.

2-Metoxi-4-fenilbenzaldehído oxima

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

3,93 (3H, s), 7,11 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 1,6 Hz, 7,9 Hz), 7,33-7,50 (3H, m), 7,55-7,65 (2H, m), 7,78 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,53 (1H, s)

20 Ejemplo de Referencia 18

4-Benciloxi-3-(4-benciloxibutoxi)benzonitrilo

Se disolvieron 4-benciloxi-3-hidroxi-benzonitrilo (3,4 g) y carbonato potásico (6,3 g) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml). A la mezcla se le añadió bencil 4-bromobutil éter (3 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron gota a gota de 2 mol/l de ácido clorhídrico (4 ml), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/5) para dar el compuesto del título (5,9 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,70-2,10 (4H, m), 3,55 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,04 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,49 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,90 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,08 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 1,9 Hz, 8,2 Hz), 7,24-7,45 (10H, m)

35 Ejemplo de Referencia 19

El siguiente compuesto se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 18 usando los materiales correspondientes.

3-(3-Benciloxipropoxi)benzonitrilo

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,95-2,25 (2H, m), 3,65 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,10 (2H, t, J = 6,0 Hz), 9,52 (2H, s), 7,00-7,50 (9H, m)

45 Ejemplo de Referencia 20

4-Hidroxi-3-(4-hidroxibutoxi)benzonitrilo

Se disolvió 4-benciloxi-3-(4-benciloxibutoxi)benzonitrilo (4,0 g) en un disolvente mixto de ácido trifluoroacético (9 ml), dimetilsulfuro (0,5 ml) y agua (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/5) para dar el compuesto del título (1,0 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,90-2,05 (4H, m), 4,05-4,20 (2H, m), 4,40-4,55 (2H, m), 6,06 (1H, s), 6,98 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,07 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 1,8 Hz, 8,3 Hz)

60 Ejemplo de Referencia 21

4-(3-Benciloxifenil)-3-(4-hidroxibutoxi)benzonitrilo

Se disolvieron 4-hidroxi-3-(4-hidroxibutoxi)benzonitrilo (1,0 g) y piridina (1,9 ml) en diclorometano (15 ml), y a la mezcla se le añadió gota a gota trifluorometanosulfónico anhídrido (1,7 ml) en refrigeración. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y a la mezcla de reacción se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera sucesivamente y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se

retiró a presión reducida para dar éster del ácido trifluorometanosulfónico. El éster del ácido trifluorometanosulfónico, ácido 3-benciloxifenilborónico (1,3 g), carbonato sódico (1,0 g), *tetraquis*(trifenilfosfino)paladio (0,3 g) y agua (2 ml) se suspendieron en *N,N*-dimetilformamida (15 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota 1 mol/l de ácido clorhídrico (30 ml), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/5) para dar el compuesto del título (0,8 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

10 1,60-1,72 (2H, m), 1,78-1,90 (2H, m), 3,62 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,02 (2H, t, J = 6,2 Hz), 5,10 (2H, s), 6,90-7,50 (12H, m)

Ejemplo de Referencia 22

15 4-Benciloxi-3-(4-benciloxibutoxi)bencilamina

Se suspendió hidruro de litio y aluminio (2,6 g) en tetrahidrofurano (30 ml), y a la mezcla se le añadió gota a gota una solución de 4-benciloxi-3-(4-benciloxibutoxi)benzocitrilo (5,9 g) en tetrahidrofurano (30 ml) en refrigeración. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después de la mezcla se enfrió en un baño de hielo, a la mezcla de reacción se le añadieron sucesivamente etanol y agua. A la mezcla de reacción se le añadió sulfato sódico anhidro, y el material insoluble se retiró por filtración a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente de acetato de etilo/hexano = 1/5) para dar el compuesto del título (2,5 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

25 1,70-2,00 (4H, m), 3,55 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,78 (2H, s), 4,06 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,49 (2H, s), 5,10 (2H, s), 6,70-7,00 (3H, m), = 7,20-7,50 (10H, m)

Ejemplo de Referencia 23

30 Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 20 usando el compuesto nitrilo o el compuesto oxima correspondiente.

3-Metoxi-4-fenilbencilamina

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

35 3,83 (3H, s), 3,92 (2H, s), 6,80-7,70 (8H, m) 2-Metoxi-4-fenilbencilamina

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

40 3,87 (2H, s), 3,92 (3H, s), 7,00-7,70 (8H, m)

3-(3-Benciloxipropoxi)bencilamina

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

45 1,95-2,15 (2H, m), 3,65 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,83 (2H, s), 4,07 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,51 (2H, s), 6,70-7,50 (9H, m)

3-Hidroxi-4-fenilbencilamina

¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm:

50 3,67 (2H, s), 6,83 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,91 (1H, s), 7,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,26 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,37 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,52 (2H, d, J = 7,7 Hz)

2-Hidroxi-4-fenilbencilamina

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

55 4,17 (2H, s), 6,95-7,70 (8H, m)

3-Benciloxibencilamina

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

60 3,85 (2H, s), 5,08 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,91 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,96 (1H, s), 7,20-7,50 (6H, m)

4-(3-Benciloxifenil)-3-(4-hidroxibutoxi)bencilamina

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

65

1,60-1,72 (2H, m), 1,75-1,90 (2H, m), 3,60 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,89 (2H, s), 4,02 (2H, t, J = 6,2 Hz), 5,09 (2H, s), 6,85-7,55 (12H, m)

Ejemplo de Referencia 24

5

3-(4-Acetoxibutoxi)-5-hidroxibenzaldehído

Se suspendieron 3,5-dihidroxibenzaldehído (0,96 g) y carbonato potásico (1,44 g) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml). A la mezcla se le añadió acetato de 4-bromobutilo (1,49 g) en refrigeración, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera sucesivamente y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/5) para dar el compuesto del título (0,57 g).

10

15

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,75-1,95 (4H, m), 2,07 (3H, s), 3,95-4,25 (4H, m), 5,65 (1H, s), 6,67 (1H, s), 6,90-7,05 (2H, m), 9,88 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 25

20

3-(4-Benciloxibutoxi)-4-hidroxibenzaldehído

Se suspendieron 3,4-dihidroxibenzaldehído (0,1 g) y hidruro sódico (60%, 0,064 g) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml), y a la mezcla de reacción se le añadió bencil 4-bromobutiléter (0,185 g) en refrigeración. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/3) para dar el compuesto del título (0,1 g).

25

30

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,70-1,85 (2H, m), 1,90-2,05 (2H, m), 3,56 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,15 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,53 (2H, s), 6,42 (1H, s), 7,03 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,20-7,50 (7H, m), 9,81 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 26

35

3-(4-Acetoxibutoxi)-5-fenilbenzaldehído

Se disolvieron 3-(4-acetoxibutoxi)-5-hidroxibenzaldehído (0,35 g) y piridina (0,50 ml) en diclorometano (5 ml), y a la mezcla se le añadió gota a gota trifluorometanosulfónico anhídrido (0,27 ml) en refrigeración. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el éster del ácido trifluorometanosulfónico. El éster del ácido trifluorometanosulfónico obtenido, ácido fenilborónico (0,20 g), carbonato potásico (0,29 g), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0,08 g) y agua (1 ml) se suspendieron en *N,N*-dimetilformamida (5 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. El material insoluble se retiró por filtración a través de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió gota a gota agua, y después se le añadió salmuera, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente de acetato de etilo/hexano = 1/5) para dar el compuesto del título (0,22 g).

40

45

50

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,80-2,00 (4H, m), 2,06 (3H, s), 4,05-4,25 (4H, m), 7,30-7,52 (5H, m), 7,56-7,75 (3H, m), 10,04 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 27

55

El siguiente compuesto se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 26 usando los materiales correspondientes.

3-(4-Benciloxibutoxi)-4-(3-metoxicarbonilfenil)-benzaldehído

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

60

1,60-1,95 (4H, m), 3,47 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,91 (3H, s), 4,09 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,45 (2H, s), 6,95-7,70 (9H, m), 7,76 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,04 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,25 (1H, s), 10,00 (1H, s)

3-Metoxi-4-fenilbenzaldehído

65

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

3,89 (3H, s), 7,30-7,65 (8H, m), 10,01 (1H, s)

3-(4-Benciloxibutoxi)-4-(3-metanosulfonilfenil)benzaldehído

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

5 1,60-1,95 (4H, m), 3,04 (3H, s), 3,49 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,10 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,46 (2H, s), 7,20-7,70 (9H, m), 7,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,19 (1H, s), 10,01 (1H, s)

4-(3-Hidroxifenil)benzaldehído

10 ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

6,60-8,00 (8H, m), 10,06 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 28

15

3-Hidroxi-4-fenilbenzaldehído

20 Se disolvió 3-metoxi-4-fenilbenzaldehído (23,0 g) en diclorometano (150 ml). A la mezcla agitada se le añadió gota a gota tribromuro de boro (15,4 ml) en refrigeración, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción agitada se le añadió gota a gota agua (20 ml) en refrigeración, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en metanol (100 ml) y 2 mol/l de ácido clorhídrico (50 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió salmuera, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/5) para dar el compuesto del título (13,8 g).

25

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

5,43 (1 H, s), 7,30-7,65 (8H, m), 9,99 (1H, s)

30

Ejemplo de Referencia 29

4-Fluoro-3-metoximatoxibenzaldehído

35 Se disolvieron 4-fluoro-3-hidroxibenzaldehído (11,9 g) y N,N-diisopropiletilamina (44 ml) en diclorometano (100 ml). A la mezcla se le añadió clorometilmetiléter (13 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota 1 mol/l de ácido clorhídrico (250 ml), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (14,5 g).

40

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

3,54 (3H, s), 5,29 (2H, s), 7,20-7,30 (1H, m), 7,50-7,60 (1H, m), 7,70-7,80 (1H, m), 9,92 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 30

45

3-Metoximatoxi-4-(morfolin-4-il)benzaldehído

50 Se suspendieron 4-fluoro-3-metoximatoxibenzaldehído (1,12 g), morfolina (0,8 ml), carbonato potásico (1,26 g) y agua (3 ml) en dimetilsulfóxido (10 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 18 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/5) para dar el compuesto del título (0,8 g).

50

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

55 3,15-3,30 (4H, m), 3,53 (3H, s), 3,80-3,95 (4H, m), 5,27 (2H, s), 6,98 (1H, d, J = 8, 2 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 8,2 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,85 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 31

60

3-Hidroxi-4-(morfolin-4-il)benzaldehído

65 Se disolvió 3-metoximatoxi-4-(morfolin-4-il)benzaldehído (0,35 g) en metanol (10 ml). A la mezcla se le añadieron 2 mol/l de ácido clorhídrico (5 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 18 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa

orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,29 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

5 2,90-3,02 (4H, m), 3,80-3,95 (4H, m), 6,55-6,75 (1H, m), 7,20-7,30 (1H, m), 7,40-7,50 (2H, m), 9,91 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 32

3-(4-Benciloxibutoxi)-4-(morfolin-4-il)benzaldehído

10 Se suspendieron 3-hidroxi-4-(morfolin-4-il)benzaldehído (0,28 g) y carbonato potásico (0,38 g) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml). A la mezcla de reacción se le añadió bencil 4-bromobutiléter (0,36 g), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/5) para dar el compuesto del título (0,50 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

20 1,70-1,85 (2H, m), 1,90-2,05 (2H, m), 3,15-3,30 (4H, m), 3,55 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,80-3,95 (4H, m), 4,09 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,09 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,53 (2H, s), 6,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,20-7,50 (7H, m), 9,84 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 33

3-(*N*-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)benzaldehído

25 Se suspendieron 3-hidroxibenzaldehído (0,98 g), 1-t-butoxicarbonil-4-hidroxipiperidina (2,41 g) y trifetilfosfina (3,15 g) en tetrahidrofurano (10 ml). A la mezcla se le añadió gota a gota una solución al 40% de éster diisopropílico del ácido azodicarboxílico-tolueno (6,1 ml) en refrigeración, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/3) para dar el compuesto del título (0,74 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

35 1,47 (9H, s), 1,70-1,82 (2H, m), 1,88-2,00 (2H, m), 3,30-3,40 (2H, m), 3,65-3,80 (2H, m), 4,50-4,60 (1H, m), 7,13-7,23 (1H, m), 7,35-7,50 (3H, m), 9,97 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 34

4-Etoxi-3-hidroxibenzaldehído

40 Se suspendieron 3,4-dihidroxibenzaldehído (101,6 g) y carbonato potásico (101,7 g) en *N,N*-dimetilformamida (500 ml). A la mezcla se le añadió gota a gota yoduro de etilo (58,8 ml) en refrigeración, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron gota a gota de 2 mol/l de ácido clorhídrico (500 ml), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente de acetato de etilo/hexano = 1/1) para dar el compuesto del título (74,3 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

50 1,50 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,22 (2H, c, J = 7,0 Hz), 5,76 (1H, s), 6,95 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,35-7,50 (2H, m), 9,84 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 35

El siguiente compuesto se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 34 usando los materiales correspondientes.

55 3-Hidroxi-4-propoxibenzaldehído

Ejemplo de Referencia 36

3-(3-Cloropoxi)-4-etoxibenzaldehído

60 Se suspendieron 4-etoxi-3-hidroxibenzaldehído (74,3 g) y carbonato potásico (111,3 g) en *N,N*-dimetilformamida (350 ml). A la mezcla se le añadió gota a gota 1-bromo-3-cloropropano (79,6 ml) en refrigeración, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron gota a gota de 2 mol/l de ácido clorhídrico (300 ml), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/5) para

65

dar el compuesto del título (69,8 g).

^1H RMN (CDCl_3) δ ppm:

5 1,49 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,20-2,40 (2H, m), 3,78 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,17 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,22 (2H, t, J = 5,8 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,38-7,52 (2H, m), 9,84 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 37

10 Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 36 usando los materiales correspondientes. 3-(3-Cloropropoxi)-4-fenilbenzaldehído.

^1H RMN (CDCl_3) δ ppm:

2,10-2,25 (2H, m), 3,50-3,70 (2H, m), 4,10-4,30 (2H, m), 7,30-7,70 (8H, m), 10,01 (1H, s)

15 4-Benciloxi-3-(3-cloropropoxi)benzaldehído

^1H RMN (CDCl_3) δ ppm:

2,15-2,40 (2H, m), 3,65-3,85 (2H, m), 4,15-4,35 (2H, m), 5,21 (2H, s), 6,95-7,55 (8H, m), 9,84 (1H, s)

20 3-(3-Cloropropoxi)-4-metoxibenzaldehído

3-(3-Cloropropoxi)benzaldehído

3-(3-Cloropropoxi)-4-propoxibenzaldehído

4-(3-Cloropropoxifenil)benzaldehído

25 Ejemplo de Referencia 38

3,5-Bis(4-acetoxibutoxi)benzaldehído

30 Se suspendieron 3,5-dihidroxibenzaldehído (0,49 g) y carbonato potásico (1,48 g) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml). A la mezcla se le añadió acetato de 4-bromobutilo (1,46 g) en refrigeración, y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera sucesivamente y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/5) para dar el compuesto del título (0,30 g).

35 ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm:

1,75-1,95 (8H, m), 2,05 (6H, s), 3,95-4,25 (8H, m); 6,69 (1H, s), 6,99 (2H, s), 9,89 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 39

40

3-(4-Benciloxibutilamino)benzonitrilo

45 Se suspendieron 3-aminobenzonitrilo (0,45 g) y carbonato potásico (1,05 g) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml). A la mezcla de reacción se le añadió bencil 4-bromobutil éter (0,63 g), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera sucesivamente y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/1) para dar el compuesto del título (0,45 g).

50 ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm:

1,65-1,85 (4H, m), 3,05-3,20 (2H, m), 3,45-3,60 (2H, m), 4,00-4,10 (1H, m), 4,52 (2H, s), 6,65-6,75 (2H, m), 6,91 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,17 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,23-7,45 (5H, m)

55 Ejemplo de Referencia 40

3-[*N*-(4-Benciloxibutil)-*N*-metilamino]benzonitrilo

60 Se suspendieron 3-(4-benciloxibutilamino)benzonitrilo (0,22 g) y carbonato potásico (0,21 g) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml). A la mezcla de reacción se le añadió yoduro de metilo (0,16 g), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera sucesivamente y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/1) para dar el compuesto del título (0,22 g).

65

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,55-1,80 (9H, m), 2,93 (3H, s), 3,25-3,40 (2H, m), 3,95-3,55 (2H, m), 4,51 (2H, s), 6,75-6,95 (3H, m), 7,15-7,40 (6H, m)

5

Ejemplo de Referencia 41

3-(4-Acetoxibutilsulfanil)benzonitrilo

10 Se suspendieron 3-mercaptobenzonitrilo (0,40 g) y carbonato potásico (0,61 g) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml). A la mezcla de reacción se le añadió acetato de 4-bromobutilo (0,63 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera sucesivamente y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo

15 obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/5) para dar el compuesto del título (0,75 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,65-1,90 (4H, m), 2,05 (3H, s), 2,94-3,05 (2H, m), 4,03-4,20 (2H, m), 7,30-7,60 (4H, m)

20

Ejemplo de Referencia 42

3-(4-Hidroxibutilsulfanil)bencilamina

25 Se suspendió hidruro de litio y aluminio (0,20 g) en tetrahidrofurano (15 ml). A la mezcla se le añadió 3-(4-acetoxibutilsulfanil)benzonitrilo (0,75 g) en refrigeración. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas, y la mezcla se enfrió en refrigeración. A la mezcla de reacción se le añadieron gota a gota etanol y agua sucesivamente, y después se le añadió éter dietílico. A la mezcla de reacción se le añadió sulfato sódico anhidro, y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,22 g).

30 ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,60-1,85 (4H, m), 2,97 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,67 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,8-5 (2H, s), 7,05-7,40 (4H, m)

Ejemplo de Referencia 43

35

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 42 usando los materiales correspondientes.

3-(4-Benciloxibutilamino)bencilamina

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

40

1,60-1,80 (4H, m), 3,05-3,25 (2H, m), 3,44-3,60 (2H, m), 3,77 (2H, s), 4,51 (2H, s), 6,46 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,52 (1H, s), 6,62 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 7,9 Hz), 7,29-7,45 (5H, m)

3-[*N*-(4-Benciloxibutil)-*N*-metilamino]bencilamina

45

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

1,55-1,80 (4H, m), 2,92 (3H, s), 3,25-3,40 (2H, m), 3,43-3,58 (2H, s), 3,79 (2H, s), 4,50 (2H, s), 6,50-6,70 (3H, m), 7,10-7,45 (6H, m)

50 Ejemplo de Referencia 44

3-Benciloxi-4-formilbenzonitrilo

55 Se suspendieron 4-formil-3-hidroxibenzonitrilo (4,0 g) y carbonato potásico (3,76 g) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml). A la mezcla de reacción se le añadió bromuro de bencilo (3,6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera sucesivamente y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/1) para dar el

60 compuesto del título (3,0 g).

¹H RMN (CDCl₃) δ ppm:

5,23 (2H, s), 7,30-7,50 (7H, m), 7,93 (1H, d, J = 7,9 Hz), 10,55 (1H, s)

65

Ejemplo de Referencia 45

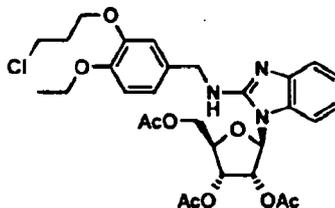
3-Benciloxi-4-(3-hidroxiopropil)bencilamina

- 5 Se suspendieron 3-benciloxi-4-formilbenzonitrilo (0,93 g) y bromuro de (carboetoximetil)trifenilfosfonio (2,52 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). A la mezcla de reacción se le añadió t-butóxido potásico (0,66 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla de reacción se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,20 g) en tetrahidrofurano (15 ml) en refrigeración. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después la mezcla se enfrió en un baño de hielo, y a la mezcla de reacción se le añadieron gota a gota etanol y agua sucesivamente, y después se le añadió éter dietílico. A la mezcla de reacción se le añadió sulfato sódico anhidro, y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,20 g).

15 ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm:

1,75-1,95 (2H, m), 2,75 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3, 58 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 3,85 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 5,10 (2H, s), 6,88 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,96 (1H, s), 7,14 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,25-7,55 (5H, m)

20 Ejemplo de Referencia 46

2-[3-(3-Cloropropoxi)-4-etoxybencilamino]-1-(2,3,5-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol

- 25 Se suspendieron 2-amino-1-(2,3,5-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol (13,7 g) y 3-(3-cloropropoxi)-4-etoxybenzaldehído (15,3 g) en tetrahidrofurano (150 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 20 horas. A la mezcla de reacción agitada se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (21,7 g) en refrigeración, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/3) para dar el compuesto del título (16,8 g).

30 ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm:

1,42 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,83 (3H, s), 1,97 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,20-2,30 (2H, m), 3,76 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 3,95-4,40 (6H, m), 4,47 (1H, dd, $J = 3,6$ Hz, 12,4 Hz), 4,68 (2H, s), 5,20-5,45, (2H, m), 5,57 (1H, dd, $J = 6,8$ Hz, 7,4 Hz), 6,01 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 6, 83 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,92 (1H, dd, $J = 2,1$ Hz, 8,1 Hz), 6,99 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,02-7,25 (3H, m), 7,99 (1H, d, $J = 7,8$ Hz)

Ejemplo de Referencia 47

- 40 Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 46 usando los materiales correspondientes.

2-[3-(3-Cloropropoxi)bencilamino]-1-(2,3,5-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol

^1H RMN (CDCl_3) δ ppm:

45 1,81 (3H, s), 1,98 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,18-2,30 (2H, m), 3,73 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 4,10 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 4,22 (1H, dd, $J = 2,4$ Hz, 12,5 Hz), 4,30-4,38 (1H, m), 4,49 (1H, d, $J = 3,4$ Hz, 12,5 Hz), 4,65-4,85 (2H, m), 5,30-5,45 (2H, m), 5,56 (1H, dd, $J = 6,4$ Hz, 7,6 Hz), 6,03 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,81 (1H, dd, $J = 2,2$ Hz, 8,1 Hz), 6,90-7,00 (2H, m), 7,03-7,30 (4H, m), 7,49 (1H, d, $J = 7,6$ Hz)

50 2-[4-Benciloxi-3-(3-cloropropoxi)bencilamino]-1-(2,3,5-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol

^1H RMN (CDCl_3) δ ppm:

55 1,80 (3H, s), 1,97 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,18-2,30 (2H, m), 3,74 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 4,05-4,40 (4H, m), 4,46 (1H, d, $J = 3,5$ Hz, 12,5 Hz), 4,67 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,10 (2H, s), 5,25-5,40 (2H, m), 5,57 (1H, dd, $J = 6,5$ Hz, 7,3 Hz), 6,00 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 6,80-7,60 (12H, m)

2-[3-(3-Cloropropoxi)-4-fenilbencilamino]-1-(2,3,5-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol

^1H RMN (CDCl_3) δ ppm:

1,83 (3H, s), 1,98 (3H, s), 2,05-2,25 (5H, m), 3,55-3,65 (2H, m), 4,00-4,40 (4H, m), 4,52 (1H, d, $J = 3,4$ Hz, 12,5 Hz), 4,70-4,90 (2H, m), 5,30-5,50 (2H, m), 5,50 (1H, dd, $J = 6,5$ Hz, 7,8 Hz), 6,04 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,00-7,60 (12H, m)

5

2-{4-[3-(3-Cloropropoxi)fenil]bencilamino}-1-(2,3,5-tri-O-acetil- β -ribofuranosil)-1H-bencimidazol

^1H RMN (CDCl_3) δ ppm:

1,77 (3H, s), 2,00 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,20-2,35 (2H, m), 3,60-3,85 (2H, m), 4,10-4,30 (4H, m), 4,50 (1H, d, $J = 3,5$ Hz, 12,7 Hz), 4,75-4,90 (2H, m), 5,30-5,50 (2H, m), 5,57 (1H, dd, $J = 6,5$ Hz, 7,7 Hz), 6,04 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,85-7,60 (12H, m)

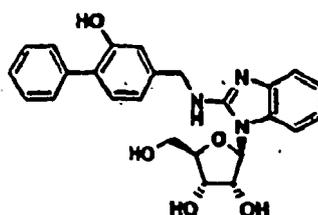
10

2-[3-(3-Cloropropoxi)-4-metoxibencilamino]-1-(2,3,5-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol

2-[3-(3-Cloropropoxi)-4-propoxibencilamino]-1-(2,3,5-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol

15

Ejemplo 1



2-(3-Hidroxi-4-fenilbencilamino)-1-(β -D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol

20 Se suspendieron 2-cloro-1-(β -D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol (0,21 g) y 3-hidroxi-4-fenilbencilamina (0,19 g) en isobutanol (5 ml). A la mezcla se le añadió trietilamina (0,36 ml), y la mezcla se agitó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo = 1/20) para dar el compuesto del título (0,1 g).

^1H RMN (DMSO-d_6) δ ppm:

25

3,60-3,80 (2H, m), 3,90-4,20 (2H, m), 4,35-4,65 (3H, m), 5,21 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 5,25 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 5,56 (1H, t, $J = 4,0$ Hz), 5,82 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 6,80-7,01 (4H, m), 7,10-7,60 (9H, m), 9,44 (1H, s)

Ejemplos 2-11 y Ejemplo de Referencia 48

30

Los compuestos de Tablas 1 y 2 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando los materiales correspondientes.

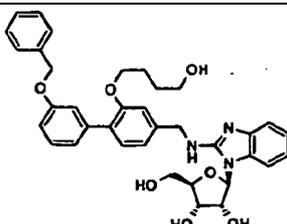
[Tabla 1]

Ejemplo N°	Estructura	^1H RMN δ ppm:
Ejemplo 2		(DMSO-d_6) 3,60-3,80 (2H, m), 3,95-4,03 (1H, m), 4,06-4,18 (1H, m), 4,35-4,50 (1H, m), 4,55-4,70 (2H, m), 5,19 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 5,29 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 5,60 (1H, t, $J = 4,5$ Hz), 5,83 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 6,80-7,03 (2H, m), 7,17 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,29 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,34 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,40-7,48 (4H, m), 7,50 (1H, t, $J = 6,1$ Hz), 7,57-7,67 (4H, m)
Ejemplo 3		(DMSO-d_6) 3,60-3,80 (5H, m), 3,95-4,20 (2H, m), 4,40-4,50 (1H, m), 4,61 (2H, d, $J = 6,2$ Hz), 5,21 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 5,31 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 5,63 (1H, t, $J = 4,4$ Hz), 5,84 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,80-7,07 (3H, m), 7,10-7,46 (9H, m), 7,50 (1H, t, $J = 6,2$ Hz)
Ejemplo 4		(DMSO-d_6) 3,60-3,80 (2H, m), 3,95-4,02 (1H, m), 4,05-4,15 (1H, m), 4,30-4,45 (1H, m), 4,46-4,64 (2H, m), 5,19 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 5,29 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 5,57 (1H, t, $J = 4,3$ Hz), 5,80 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,88 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 6,93 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,16 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,28 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,32 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,40-7,60 (3H, m)

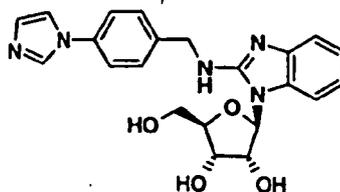
Ejemplo N°	Estructura	¹ H RMN δ ppm:
Ejemplo 5		(DMSO-d ₆) 3,60-3,80 (2H, m), 3,96-4,04 (1H, m), 4,07-4,16 (1H, m), 4,30-4,60 (3H, m), 5,22 (1H, d, J = 4,4 Hz), 5,35 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,78 (1H, t, J = 4,1 Hz), 5,80 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,90-7,10 (4H, m), 7,20-7,37 (4H, m), 7,39-7,47 (2H, m), 7,55-7,62 (2H, m), 11,74 (1H, s)
Ejemplo 6		(DMSO-d ₆) 3,60-3,75 (2H, m), 3,94 (3H, s), 3,96-4,04 (1H, m), 4,08-4,16 (1H, m), 4,40-4,70 (3H, m), 5,22 (1H, d, J = 4,4 Hz), 5,36 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,55 (1H, t, J = 4,4 Hz), 5,85 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6-88 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,94 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,10-7,50 (9H, m), 7,60-7,70 (2H, m)
Ejemplo 7		(DMSO-d ₆) 1,85-2,05 (2H, m), 3,57 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,60-3,80 (2H, m), 3,95-4,15 (4H, m), 4,35-4,60 (5H, m), 5,81 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,70-7,50 (14H, m)

[Tabla 2]

Ejemplo N°	Estructura	¹ H RMN δ ppm:
Ejemplo 8		(DMSO-d ₆) 1,60-1,85 (4H, m), 3,46 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,60-3,75 (2H, m), 3,90-4,02 (3H, m), 4,06-4,14 (1H, m), 4,35-4,53 (5H, m), 5,04 (2H, s), 5,18 (1H, d, J = 4,5 Hz), 5,26 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5,56 (1H, t, J = 4,6 Hz), 5,80 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,80-7,06 (5H, m), 7,10-7,50 (13H, m)
Ejemplo de Referencia 48		(DMSO-d ₆) 3,60-3,80 (2H, m), 3,95-4,15 (2H, m), 4,30-4,45 (1H, m), 4,61 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,25 (1H, d, J = 4,5 Hz), 5,32 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,68 (1H, t, J = 4,5 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,37 (1H, s), 7,40-7,49 (4H, m), 7,55-7,66 (4H, m), 7,70 (1H, s), 7,83 (1H, t, J = 6,0 Hz)
Ejemplo 9		(CD ₃ OD) 3,75-3,90 (2H, m), 4,05-4,15 (1H, m), 4,26 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 5,9 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 5,9 Hz, 7,3 Hz), 4,61 (2H, s), 5,97 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,90-7,10 (2H, m), 7,15-7,45 (5H, m), 7,57 (1H, s)
Ejemplo 10		(CDCl ₃) 3,60-3,80 (2H, m), 4,05-4,15 (4H, m), 4,55-4,65 (1H, m), 5,01 (2H, s), 5,80 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,08 (1H, s a), 6,70-6,90 (3H, m), 6,95-7,50 (10H, m)

Ejemplo N°	Estructura	¹ H RMN δ ppm:
Ejemplo 11		(DMSO-d ₆) 1,43-1,55 (2H, m), 1,60-1,75 (2H, m), 3,33-3,45 (2H, m), 3,60-3,80 (2H, m), 3,90-4,20 (4H, m), 4,35-4,50 (2H, m), 4,59 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,11 (2H, s); 5,21 (1H, d, J = 4,5 Hz), 5,29 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5,63 (1H, t, J = 4,5 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,80-7,60 (17H, m)

Ejemplo 12



2-[4-(1H-Imidazol-1-il)benzilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol

5

Se suspendieron 2-amino-1-(2,3,5-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-1H-benzimidazol (94 mg) y 4-(1H-imidazol-1-il)benzaldehído (41 mg) en tetrahidrofurano (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (200 μl), y después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (56 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después a la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en etanol (2 ml). A la mezcla se le añadieron 5 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico (0,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (1 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa (Shiseido CAPSELL PAC C18UG80, 5 μm, 20 x 50 mm, caudal 30 ml/minutos de gradiente lineal, agua/metanol = 70/30-10/90) para dar el compuesto del título (67 mg).

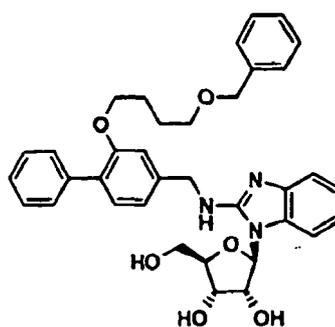
10

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

20

3,75-3,90 (2H, m), 4,08-4,18 (1H, m), 4,26 (1H, dd, J = 2,1 Hz, 5,6 Hz), 4,60 (1H, dd, J = 5,6 Hz, 7,6 Hz), 4,66 (1H, d, J = 15,8 Hz), 4,71 (1H, d, J = 15,8 Hz), 5,97 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,94-7,07 (2H, m), 7,12 (1H, s), 7,20-7,32 (2H, m), 7,45-7,60 (5H, m), 8,51 (1H, s)

Ejemplo 13



2-[3-(4-Benciloxibutoxi)-4-fenilbenzilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol

25

Se suspendieron 2-(3-hidroxi-4-fenilbenzilamino)-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-benzimidazol (70 mg) y carbonato potásico (65 mg) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml). A la mezcla se le añadió bencil 4-bromobutiléter (45 μl), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo = 1/20) para dar el compuesto del título (54 mg).

30

¹H RMN (DMSO_d₆) δ ppm:

35

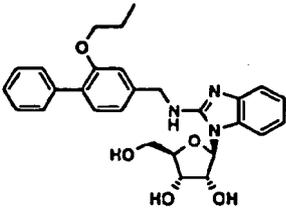
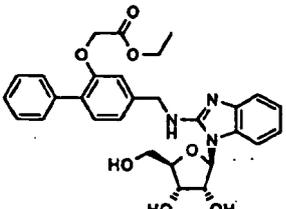
1,50-1,80 (4H, m), 3,39 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,60-3,80 (2H, m), 3,90-4,20 (4H, m), 4,39 (2H, s), 9,41 -4,50 (1H, m), 4,59 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,21 (1H, d, J = 4,4 Hz), 5,31 (1H, d, J = 7,1 Hz), 5,62 (1H, t, J = 4,4 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,89 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,95 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,02 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,10-7,60 (15H, m)

Ejemplos 14-26

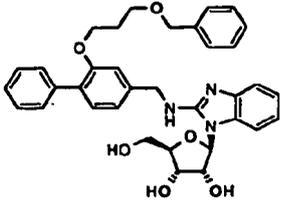
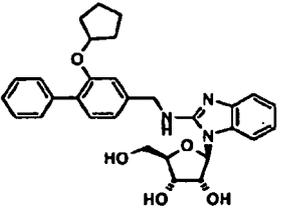
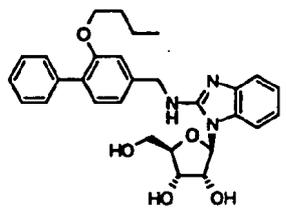
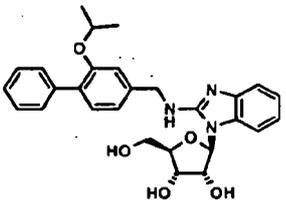
Los compuestos de las Tablas 3 a 6 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 13 usando los materiales correspondientes.

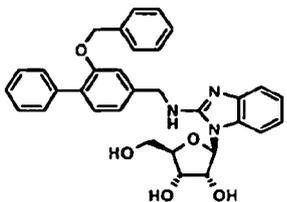
5

[Tabla 3]

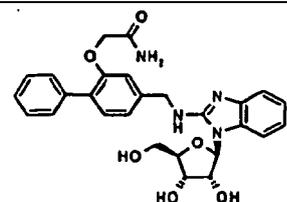
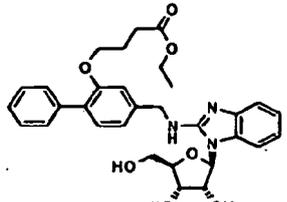
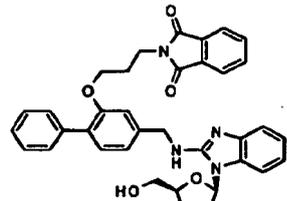
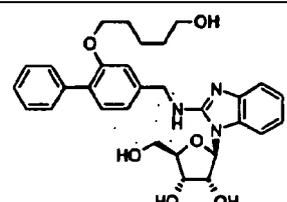
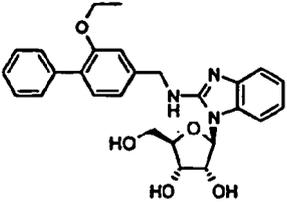
Ejemplo N°	Estructura	¹ H RMN δ ppm:
Ejemplo 14		(DMSO-d ₆) 0,89 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,50-1,70 (2H, m), 3,60-3,80 (2H, m), 3,92 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,98-4,05 (1H, m), 4,08-4,16 (1H, m), 4,40-4,50 (1H, m), 4,59 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,89 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,95 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,13 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,22 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,24-7,55 (7H, m)
Ejemplo 15		(DMSO-d ₆) 1,16 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,60-3,80 (2H, m), 3,95-4,20 (4H, m), 4,35-4,50 (1H, m), 4,58 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,75 (2H, s), 5,21 (1H, d, J = 4,4 Hz), 5,28 (1H, d, J = 7,2 Hz), 5,61 (1H, t, J = 4,5 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,89 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,95 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,02 (1H, s), 7,05 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,25 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,26-7,58 (7H, m)

[Tabla 4]

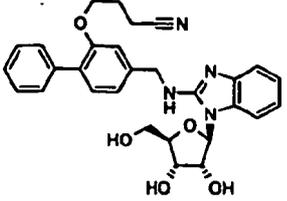
Ejemplo N°	Estructura	¹ H RMN δ ppm:
Ejemplo 16		(DMSO-d ₆) 1,80-2,00 (2H, m), 3,48 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,60-3,80 (2H, m), 3,95-4,02 (1H, m), 4,04 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,09-4,15 (1H, m), 4,41 (2H, s), 4,40-4,48 (1H, m), 4,55-4,65 (2H, m), 5,20 (1H, d, J = 4,4 Hz), 5,29 (1H, d, J = 7,1 Hz), 5,63 (1H, t, J = 4,4 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,89 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,95 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,02 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,10-7,60 (15H, m)
Ejemplo 17		(DMSO-d ₆) 1,40-1,90 (8H, m), 3,60-3,80 (2H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 4,08-4,15 (1H, m), 4,40-4,50 (1H, m), 4,80 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,70-4,85 (1H, m), 5,21 (1H, d, J = 4,4 Hz), 5,29 (1H, d, J = 7,7 Hz), 5,64 (1H, t, J = 4,4 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,89 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,95 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,99 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,07-7,60 (10H, m)
Ejemplo 18		(DMSO-d ₆) 0,85 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,25-1,43 (2H, m), 1,53-1,70 (2H, m), 3,60-3,80 (2H, m), 3,90-4,20 (4H, m), 4,40-4,50 (1H, m), 4,55-4,65 (2H, m), 5,21 (1H, d, J = 4,4 Hz), 5,29 (1H, d, J = 7,1 Hz), 5,63 (1H, t, J = 4,4 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,89 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,95 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,08-7,60 (10H, m)
Ejemplo 19		(DMSO-d ₆) 1,10-1,30 (6H, m), 3,60-3,80 (2H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 4,08-4,16 (1H, m), 4,35-4,65 (4H, m), 5,21 (1H, d, J = 4,4 Hz), 5,29 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5,64 (1H, t, J = 4,4 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,89 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,95 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,99 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,10-7,60 (10H, m)

Ejemplo N°	Estructura	¹ H RMN δ ppm:
Ejemplo 20		(DMSO-d ₆) 3,60-3,80 (2H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 4,08-4,16 (1H, m), 4,40-4,52 (1H, m), 4,56-4,70 (2H, m), 5,09 (2H, s), 5,22 (1H, d, J = 4,4 Hz), 5,31 (1H, d, J = 7,4 Hz), 5,63 (1H, t, J = 4,4 Hz), 5,85 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,89 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,96 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,04 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,15-7,60 (15H, m)

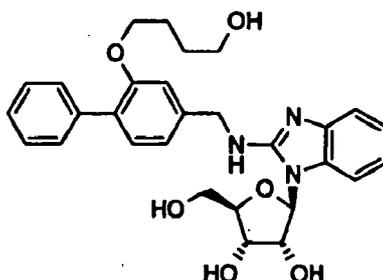
[Tabla 5]

Ejemplo N°	Estructura	¹ H RMN δ ppm:
Ejemplo 21		(DMSO-d ₆) 3,60-3,80 (2H, m), 3,96-4,04 (1H, m), 4,08-4,16 (1H, m), 4,35-4,50 (3H, m), 4,58 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,23 (1H, d, J = 4,5 Hz), 5,32 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,62 (1H, t, J = 4,4 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,89 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,95 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,00-7,60 (13H, m)
Ejemplo 22		(DMSO-d ₆) 1,15 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,80-1,95 (2H, m), 2,30-2,40 (2H, m), 3,60-3,80 (2H, m), 3,90-4,20 (6H, m), 4,35-4,50 (1H, m), 4,58 (2H, d, J = 7,0 Hz), 5,21 (1H, d, J = 4,4 Hz), 5,28 (1H, d, J = 7,2 Hz), 5,61 (1H, t, J = 4,5 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,89 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,95 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,02 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,12 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,22 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,26-7,58 (7H, m)
Ejemplo 23		(DMSO-d ₆) 1,90-2,10 (2H, m), 3,60-3,80 (4H, m), 3,90-4,20 (4H, m), 4,35-4,50 (1H, m), 4,58 (2H, d, J = 7,0 Hz), 5,21 (1H, d, J = 4,4 Hz), 5,28 (1H, d, J = 7,2 Hz), 5,63 (1H, t, J = 4,5 Hz), 5,82 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,89 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,95 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,02 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,08 (1H, s), 7,16 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,18-7,40 (5H, m), 7,45-7,60 (3H, m), 7,75-7,90 (4H, m)
Ejemplo 24		(DMSO-d ₆) 1,25-1,45 (4H, m), 1,55-1,70 (2H, m), 3,25-3,40 (2H, m), 3,60-3,80 (2H, m), 3,90-4,20 (4H, m), 4,35-4,50 (1H, m), 4,59 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,21 (1H, d, J = 4,4 Hz), 5,30 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5,63 (1H, t, J = 4,4 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,88 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,95 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,10-7,60 (10H, m)
Ejemplo 25		(DMSO-d ₆) 1,24 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,60-3,80 (2H, m), 3,95-4,20 (4H, m), 4,35-4,50 (1H, m), 4,59 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,88 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,95 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,12 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,24-7,55 (7H, m)

[Tabla 6]

Ejemplo N°	Estructura	¹ H RMN δ ppm:
Ejemplo 26		(CD ₃ OD) 1,90-2,02 (2H, m), 2,40 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,78-3,90 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,10-4,20 (1H, m), 4,28 (1H, dd, J = 2,1 Hz, 5,6 Hz), 4,55-4,75 (3H, m), 5,98 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,90-7,50 (13H, m)

Ejemplo 27



5

2-[3-(4-Hidroxibutoxi)-4-fenilbenzilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-benzimidazol

Se disolvió 2-[3-(4-benzyloxybutynyl)-4-fenilbenzilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-benzimidazol (35 mg) en etanol (5 ml). A la solución se le añadió una cantidad catalítica de polvo al 10% de paladio-carbono, y la mezcla se agitó a 60 °C en una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y el disolvente del filtrado se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (21 mg).

10

¹H RMN (DMSO_d₆) δ ppm:

15

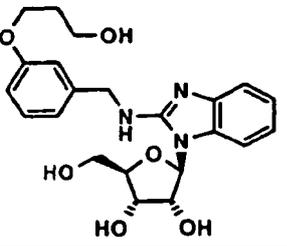
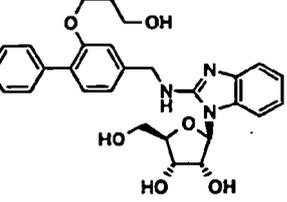
1,40-1,55 (2H, m), 1,60-1,75 (2H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 3,60-3,80 (2H, m), 3,90-4,20 (4H, m), 4,35-4,50 (2H, m), 4,59 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,21 (1H, d, J = 4,4 Hz), 5,30 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5,63 (1H, t, J = 4,4 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,88 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,95 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,10-7,60 (10H, m)

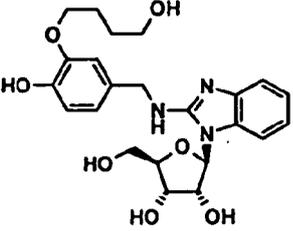
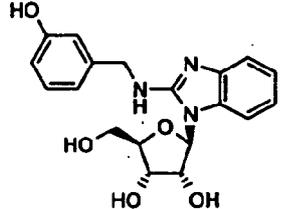
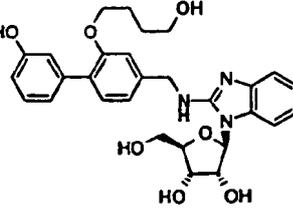
Ejemplos 28-32

20

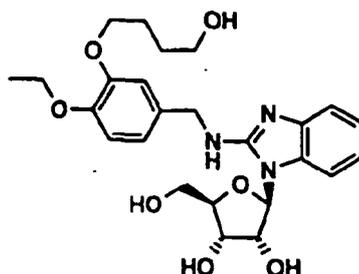
Los compuestos de la Tabla 7 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 27 usando los materiales correspondientes.

[Tabla 7]

Ejemplo N°	Estructura	¹ H RMN δ ppm:
Ejemplo 28		(DMSO-d ₆) 1,75-1,95 (2H, m), 3,48-3,58 (2H, m), 3,62-3,76 (2H, m), 3,96-4,03 (3H, m), 4,07-4,14 (1H, m), 4,36-4,46 (1H, m), 4,49-4,57 (2H, m), 5,21 (1H, d, J = 4,4 Hz), 5,30 (1H, d, J = 7,4 Hz), 5,60 (1H, t, J = 4,4 Hz), 5,81 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,70-7,00 (5H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,19 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,45 (1H, t, J = 6,5 Hz)
Ejemplo 29		(DMSO-d ₆) 1,70-1,85 (2H, m), 3,40-3,55 (2H, m), 3,65-3,80 (2H, m), 3,95-4,20 (4H, m), 4,35-4,42 (2H, m), 4,59 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,21 (1H, d, J = 4,4 Hz), 5,30 (1H, d, J = 7,4 Hz), 5,63 (1H, t, J = 4,4 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,88 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,95 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,10-7,60 (10H, m)

Ejemplo N°	Estructura	¹ H RMN δ ppm:
Ejemplo 30		(DMSO _d ₆) 1,47-1,62 (2H, m), 1,66-1,80 (2H, m), 3,43 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,60-3,75 (2H, m), 3,85-4,02 (3H, m), 4,05-4,15 (1H, m), 4,30-4,50 (3H, m), 5-7,9 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,69 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 1,8 Hz, 7,9 Hz), 6,80-7,00 (3H, m), 7,10-7,40 (3H, m)
Ejemplo 31		(CD ₃ OD) 3,70-3,90 (2H, m), 4,05-4,15 (1H, m), 4,25 (1H, dd, J = 2,3 Hz, 5,7 Hz), 4,45-4,70 (3H, m), 5,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 8,0 Hz), 6,75-6,90 (2H, m), 6,94-7,15 (3H, m), 7,10-7,22 (2H, m)
Ejemplo 32		(DMSO _d ₆) 1,40-1,55 (2H, m), 1,60-1,75 (2H, m), 3,33-3,45 (2H, m), 3,60-3,80 (2H, m), 3,90-4,20 (4H, m), 4,30-4,50 (2H, m), 4,59 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,22 (1H, d, J = 3,9 Hz), 5,31 (1H, d, J = 7,4 Hz), 5,63 (1H, t, J = 4,0 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 1,8 Hz, 7,8 Hz), 6,80-7,03 (5H, m), 7,08-7,25 (4H, m), 7,29 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,45 (1H, t, J = 5,9 Hz), 9,29 (1H, s)

Ejemplo 33



2-[4-Etoxi-3-(4-hidroxibutoxi)bencilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol

5

Se suspendieron 2-[4-hidroxi-3-(4-hidroxibutoxi)bencilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol (30 mg) y carbonato potásico (18 mg) en *N,N*-dimetilformamida (0,7 ml). A la mezcla se le añadió yoduro de etilo (20 μl), y la mezcla se agitó a 55 °C durante 16 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa (Shiseido CAPSELL PAC C18UG80, 5 μm, 20 x 50 mm; caudal 30 ml/minutos de gradiente lineal, agua/metanol = 90/10-10/90) para dar el compuesto del título (13 mg).

10

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,56-1,90 (4H, m), 3,58 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,73-3,90 (2H, m), 3,94-4,16 (5H, m), 4,24 (1H, dd, J = 2,3 Hz, 5,7 Hz), 4,43-4,65 (3H, m), 5,94 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,80-7,10, (5H, m), 7,20-7,35 (2H, m)

15

Ejemplos 34-47

Los compuestos de las Tablas 8 a 11 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 33 usando los materiales correspondientes.

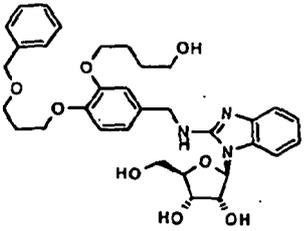
20

[Tabla 8]

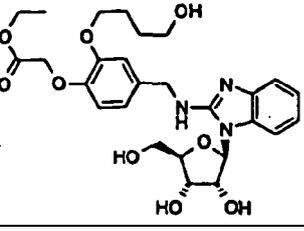
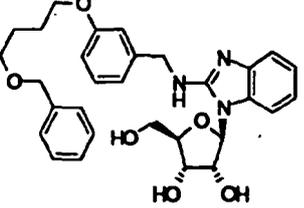
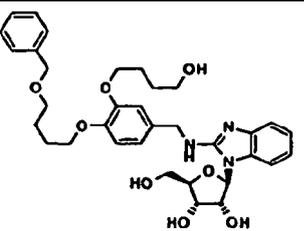
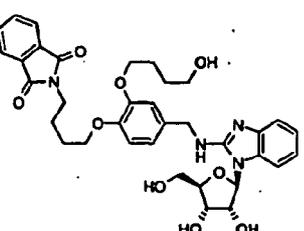
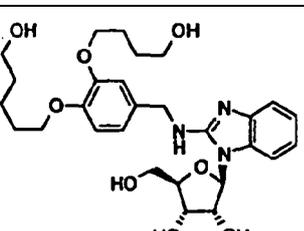
Ejemplo N°	Estructura	¹ H RMN δ ppm:
Ejemplo 34		(CD ₃ OD) 1,56-1,90 (4H, m), 3,57 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,70-3,85 (5H, m), 3,94-4,05 (2H, m), 4,08-4,15 (1H, m), 4,24 (1H, dd, J = 2,3 Hz, 5,7 Hz), 4,45-4,65 (3H, m), 5,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,80-7,10 (5H, m), 7,20-7,35 (2H, m)

[Tabla 9]

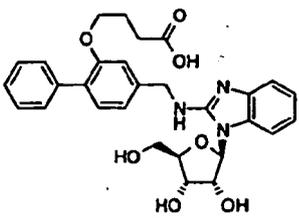
Ejemplo N°	Estructura	¹ H RMN δ ppm:
Ejemplo 35		(CD ₃ OD) 1,02 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,56-1,90 (6H, m), 3,58 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,73-3,85 (2H, m), 3,91 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,99 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,05-4,15 (1H, m), 4,24 (1H, dd, J = 2,3 Hz, 5,8 Hz), 4,43-4,65 (3H, m), 5,94 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,80-7,10 (5H, m), 7,15-7,35 (2H, m)
Ejemplo 36		(CD ₃ OD) 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,40-1,55 (2H, m), 1,60-1,90 (6H, m), 3,58 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,55-3,85 (2H, m), 3,96 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,00 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,05-4,15 (1H, m), 4,25 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 5,9 Hz), 4,45-4,65 (3H, m), 5,95 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,80-7,10 (5H, m), 7,20-7,35 (2H, m)
Ejemplo 37		(CD ₃ OD) 1,26 (6H, d, J = 7,8 Hz), 1,60-1,90 (4H, m), 3,58 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,75-3,85 (2H, m), 4,00 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,05-4,15 (1H, m), 4,25 (1H, dd, J = 2,3 Hz, 5,7 Hz), 4,35-4,65 (4H, m), 5,95 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,80-7,10 (5H, m), 7,20-7,35 (2H, m)
Ejemplo 38		(CD ₃ OD) 1,45-1,75 (4H, m), 3,50 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,70-3,95 (4H, m), 4,00-4,40 (6H, m), 4,43-4,65 (3H, m), 5,94 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,80-7,10 (5H, m), 7,15-7,35 (2H, m), 7,50-7,70 (4H, m)
Ejemplo 39		(CD ₃ OD) 1,55-1,90 (4H, m), 3,55 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,70-3,90 (4H, m), 4,01 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,05-4,20 (3H, m), 4,24 (1H, dd, J = 2,3 Hz, 5,9 Hz), 4,40-4,70 (5H, m), 5,94 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,80-7,10 (5H, m), 7,15-7,45 (7H, m)

Ejemplo N°	Estructura	¹ H RMN δ ppm:
Ejemplo 40		(CD ₃ OD) 1,55-1,85 (4H, m), 1,90-2,10 (2H, m), 3,56 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,67 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,72-3,88 (2H, m), 3,92 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,07 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,09-4,15 (1H, m), 4,24 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 5,9 Hz), 4,40-4,70 (5H, m), 5,95 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,80-7,10 (5H, m), 7,15-7,45 (7H, m)

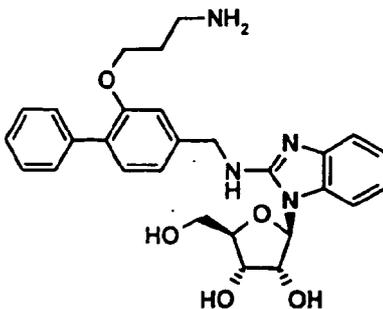
[Tabla 10]

Ejemplo N°	Estructura	¹ H RMN δ ppm:
Ejemplo 41		(CD ₃ OD) 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,55-1,90 (4H, m), 3,58 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,73-3,85 (2H, m), 4,03 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,05-4,15 (1H, m), 4,21 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,25 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 5,9 Hz), 4,43-4,70 (5H, m), 5,96 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,80-7,15 (5H, m), 7,20-7,40 (2H, m)
Ejemplo 42		(CD ₃ OD) 1,65-1,90 (4H, m), 3,49 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,73-3,88 (2H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,05-4,17 (1H, m), 4,25 (1H, dd, J = 2,2 Hz, 5,7 Hz), 4,45 (2H, s), 4,50-4,70 (3H, m), 5,95 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 1,7 Hz, 8,9 Hz), 6,90-7,08 (4H, m), 7,13-7,38 (8H, m)
Ejemplo 43		(CD ₃ OD) 1,60-1,90 (8H, m), 3,50-3,65 (4H, m), 3,75-3,85 (2H, m), 3,93-4,15 (5H, m), 4,24 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 5,8 Hz), 4,45-4,65 (5H, m), 5,94 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,80-7,10 (5H, m), 7,19-7,50 (7H, m)
Ejemplo 44		(DMSO-d ₆) 1,44-1,58 (2H, m), 1,62-1,83 (6H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 3,57-3,75 (4H, m), 3,85-4,00 (5H, m), 4,05-4,15 (1H, m), 4,30-4,52 (4H, m), 5,18 (1H, d, J = 3,9 Hz), 5,26 (1H, d, J = 7,2 Hz), 5,56 (1H, t, J = 4,3 Hz), 5,79 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,75-7,01 (5H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,26 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,33 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,75-7,95 (4H, m)
Ejemplo 45		(DMSO-d ₆) 1,35-1,80 (1 OH, m), 3,30-3,50 (4H, m), 3,60-3,76 (2H, m), 3,85-4,02 (5H, m), 4,05-4,15 (1H, m), 4,30-4,55 (5H, m), 5,19 (1H, d, J = 3,9 Hz), 5,26 (1H, d, J = 7,2 Hz), 5,56 (1H, t, J = 4,3 Hz), 5,79 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,80-7,05 (5H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,26 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (1H, t, J = 6,1 Hz)

[Tabla 12]

Ejemplo N°	Estructura	¹ H RMN δ ppm:
Ejemplo 49		(DMSO-d ₆) 1,75-1,95 (2H, m), 2,20-2,40 (2H, m), 3,60-3,80 (2H, m), 3,90-4,20 (4H, m), 4,35-4,50 (1H, m), 4,58 (2H, d, J = 7,0 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,89 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,95 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,02 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,12 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,22 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,26-7,58 (7H, m), 11,70-12,40 (1H, m)

Ejemplo 50



5 2-[3-(3-Aminopropoxi)-4-fenilbenzilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-benzimidazol

Se disolvió 2-[3-(3-ftalimidapropoxi)-4-fenilbenzilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-benzimidazol (53 mg) en metanol (5 ml). A la mezcla se le añadió hidrazina monohidrato (0,5 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 6 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa (Shiseido CAPSELL PAC C18UG80, 5 μm, 20 x 50 mm, caudal 30 ml/minutos de gradiente lineal, agua/metanol = 70/30-10/90) para dar el compuesto del título (22 mg).

10

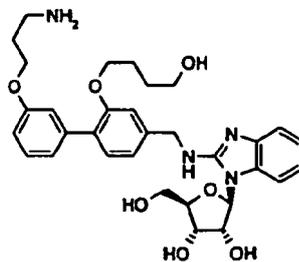
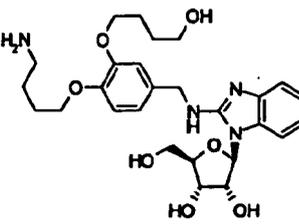
¹H RMN (DMSO₆) δ ppm:

15 1,60-1,88 (2H, m), 2,50-2,70 (2H, m), 3,60-3,80 (2H, m), 3,95-4,20 (4H, m), 4,40-4,50 (1H, m), 4,55-4,65 (2H, m), 5,84 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,88 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,95 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,10-7,60 (10H, m)

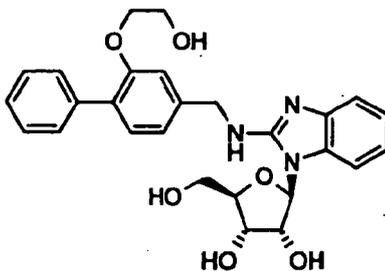
Ejemplos 51-52

20 Los compuestos de la Tabla 13 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 50 usando los materiales correspondientes.

[Tabla 13]

Ejemplo N°	Estructura	¹ H RMN δ ppm:
Ejemplo 51		(DMSO ₆) 1,40-1,55 (2H, m), 1,60-1,83 (4H, m), 2,68 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,38 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,60-3,80 (2H, m), 3,90-4,06 (5H, m), 4,08-4,16 (1H, m), 4,38-4,49 (1H, m), 4,59 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,22 (1H, d, J = 3,9 Hz), 5,30 (1H, d, J = 7,4 Hz), 5,63 (1H, t, J = 4,0 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,80-7,32 (11H, m), 7,49 (1H, t, J = 6,0 Hz)
Ejemplo 52		(DMSO-d ₆) 1,40-1,80 (8H, m), 2,57 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,44 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,60-3,75 (2H, m), 3,85-4,02 (5H, m), 4,05-4,15 (1H, m), 4,35-4,45 (1H, m), 4,47 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,19 (1H, d, J = 3,9 Hz), 5,27 (1H, d, J = 7,2 Hz), 5,57 (1H, t, J = 4,3 Hz), 5,79 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,80-7,05 (5H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,27 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (1H, t, J = 5,9 Hz)

Ejemplo 53



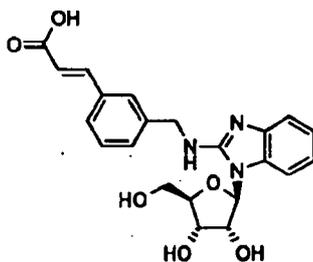
2-[3-(2-Hidroxi-etiloxi)-4-fenilbencilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol

- 5 Se disolvió 2-(3-etoxicarbonilmetiloxi-4-fenilbencilamino)-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol (53 mg) en metanol (5 ml). A la mezcla se le añadió tetrahidrobórato sódico (8 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico (0,5 ml), y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa (Shiseido CAPSELL PACC18UG80, 5 μm, 20 x 50 mm, caudal 30 ml/minutos de gradiente lineal, agua/metanol = 70/30-10/90) para dar el compuesto del título (21 mg).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm:

- 3,60-3,80 (4H, m), 3,93-4,20 (4H, m), 4,38-4,50 (1H, m), 4,59 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,73 (1H, t, J = 5,2 Hz), 5,21 (1H, d, J = 4,4 Hz), 5,29 (1H, d, J = 7,2 Hz), 5,63 (1H, t, J = 3,8 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,89 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,95 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,02 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,13 (1H, s), 7,18 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,23 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,25-7,60 (7H, m)

Ejemplo 54

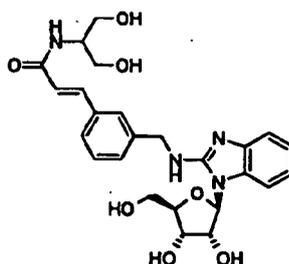


- 20 2-[3-(2-Carboxivinil)bencilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-benzimidazol
Se suspendieron 2-(3-bromobencilamino)-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-benzimidazol (200 mg), ácido acrílico (112 mg), acetato de paladio (10 mg) y tri-*o*-tolilfosfina (28 mg) se suspendieron en acetonitrilo (2 ml). A la mezcla se le añadió tri-etilamina (0,3 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 10 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa (Shiseido CAPSELL PAC C18UG80, 5 μm, 20 x 50 mm, caudal 30 ml/minutos de gradiente lineal, agua/metanol = 70/30-10/90) para dar el compuesto del título (52 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

- 3,75-3,90 (2H, m), 4,10-4,20 (1H, m), 4,26 (1H, dd, J = 2,2 Hz, 5,7 Hz), 4,60 (1H, dd, J = 5,7 Hz, 7,5 Hz), 4,64 (1H, d, J = 15,9 Hz), 4,69 (1H, d, J = 15,9 Hz), 5,99 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,48 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,99-7,12 (2H, m), 7,20-7,52 (5H, m), 7,60 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,62 (1H, s)

Ejemplo 55



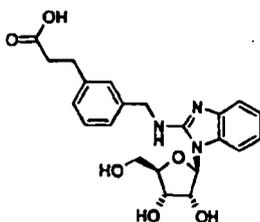
2-[3-[2-(2-Hidroxi-1-hidroxiimetilcarbamoil)vinil]bencilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol

Se suspendieron 2-[3-(2-carboxivinil)bencilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol (50 mg), 2-amino-1,3-propanodiol (21 mg), 1-hidroxibenzotriazol (36 mg) y trietilamina (41 μl) se suspendieron en tetrahidrofurano (2 ml). A la mezcla se le añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (45 mg), y la mezcla se agitó durante 17 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa (Shiseido CAPSELL PAC C18UG80, 5 μm, 20 x 50 mm, caudal 30 ml/minutos de gradiente lineal, agua/metanol = 70/30-10/90) para dar el compuesto del título (52 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

3,66 (4H, d, J = 5,4 Hz), 3,75-3,90 (2H, m), 3,99-4,16 (2H, m), 4,27 (1H, dd, J = 2,6 Hz, 5,8 Hz), 4,60 (1H, dd, J = 5,8 Hz, 7,4 Hz), 4,63 (1H, d, J = 15,9 Hz), 4,69 (1H, d, J = 15,9 Hz), 5,97 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,65 (1H, d, J = 15,7 Hz), 6,95-7,10 (2H, m), 7,20-7,47 (5H, m), 7,52 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,59 (1H, s)

Ejemplo 56



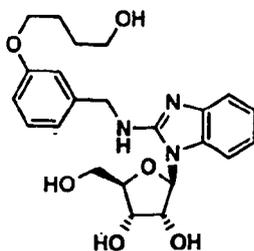
2-[3-(2-Carboxietil)bencilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol

2-[3-(2-Carboxivinil)bencilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol(30 mg) se disolvió en metanol (2 ml). A la solución se le añadió una cantidad catalítica de polvo al 10% de paladio-carbono, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. El material insoluble se retiró por filtración, y el disolvente del filtrado se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (25 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

2,54 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,89 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,70-3,90 (2H, m), 4,05-4,18 (1H, m), 4,25 (1H, dd, J = 2,3 Hz, 5,7 Hz), 4,50-4,75 (3H, m), 5,97 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,00-7,15 (3H, m), 7,16-7,40 (5H, m)

Ejemplo 57



2-[3-(4-Hidroxiutiloxi)bencilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol

Se disolvió 2-[3-(4-benciloxiutiloxi)bencilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol (24 mg) en etanol (2 ml). A la solución se le añadió a cantidad catalítica de polvo al 10% de paladio-carbono, y la mezcla se agitó a 60 °C en una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y el disolvente del filtrado se

retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (20 mg).

^1H RMN (CD_3OD) δ ppm:

- 5 1,60-1,90 (4H, m), 3,57 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,75-3,90 (2H, m), 3,96 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,05-4,10 (1H, m), 4,25 (1H, dd, J = 2,6 Hz, 5,7 Hz), 4,50-4,70 (3H, m), 5,95 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 1,6 Hz, 8,3 Hz), 6,90-7,08 (4H, m), 7,13-7,35 (3H, m)

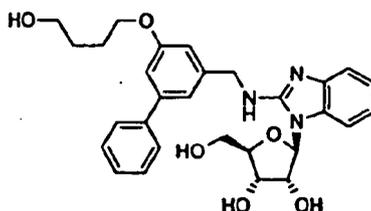
Ejemplos 58-61

- 10 Los compuestos de la Tabla 14 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 57 usando los materiales correspondientes.

[Tabla 14]

Ejemplo N°	Estructura	^1H RMN δ ppm:
Ejemplo 58		(CD_3OD) 1,55-1,90 (4H, m), 3,58 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,74-3,90 (4H, m), 3,95-4,18 (5H, m), 4,24 (1H, dd, J = 2,3 Hz, 5,7 Hz), 4,45-4,70 (3H, m), 5,95 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,85-7,15 (5H, m), 7,20-7,25 (2H, m)
Ejemplo 59		(CD_3OD) 1,55-2,10 (6H, m), 3,58 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,60-3,90 (4H, m), 3,95-4,20 (5H, m), 4,24 (1H, dd, J = 2,1 Hz, 5,7 Hz), 4,45-4,65 (3H, m), 5,95 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,80-7,15 (5H, m), 7,20-7,35 (2H, m)
Ejemplo 60		(DMSO-d_6) 1,48-1,60 (4H, m), 1,65-1,80 (4H, m), 3,35-3,50 (4H, m), 3,60-3,75 (2H, m), 3,85-4,00 (5H, m), 4,05-4,15 (1H, m), 4,35-4,44 (3H, m), 4,47 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,19 (1H, d, J = 3,9 Hz), 5,27 (1H, d, J = 7,2 Hz), 5,57 (1H, t, J = 4,3 Hz), 5,79 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,82-6,90 (3H, m), 6,95 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,99 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,27 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,34 (1H, t, J = 6,0 Hz)
Ejemplo 61		(DMSO-d_6) 1,40-1,55 (2H, m), 1,60-1,75 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 3,33-3,44 (2H, m), 3,49-3,60 (2H, m), 3,64-3,80 (2H, m), 3,90-4,20 (6H, m), 4,35-4,55 (3H, m), 4,59 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,22 (1H, d, J = 3,9 Hz), 5,31 (1H, d, J = 7,4 Hz), 5,63 (1H, t, J = 4,0 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,78-7,35 (11H, m), 7,49 (1H, t, J = 6,2 Hz)

- 15 Ejemplo 62



2-[3-(4-Hidroxibutoxi)-5-fenilbencilamino]-1-(β -D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol

Se suspendieron 2-amino-1-(2,3,5-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol (0,20 g) y 3-(4-acetoxibutoxi)-5-fenilbenzaldehído (0,19 g) en tetrahidrofurano (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. A la mezcla de reacción se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,21 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de la adición de agua a la mezcla de reacción, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en metanol (2 ml). A la mezcla de reacción se le añadieron 5 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico (0,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (1 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa (Shiseido CAPSELL PAC C18UG80, 5 μm, 20 x 50 mm, caudal 30 ml/minutos de gradiente lineal, agua/metanol = 70/30-10/90) para dar el compuesto del título (0,08 g).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm:

1,45-1,85 (9H, m), 3,60-3,78 (2H, m), 3,93-4,15 (4H, m), 4,34-4,45 (1H, m), 4,50-4,65 (2H, m), 5,87 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,80-7,05 (4H, m), 7,10-7,50 (6H, m), 7,55-7,70 (3H, m)

Ejemplos 63-69

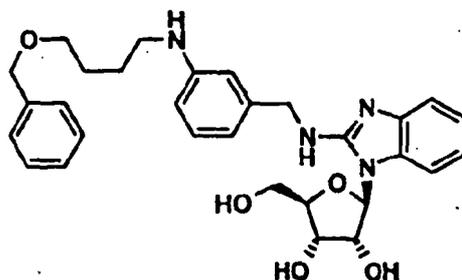
Los compuestos de la Tabla 15 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 62 usando los materiales correspondientes.

[Tabla 15]

Ejemplo N°	Estructura	¹ H RMN δ ppm:
Ejemplo 63		(DMSO-d ₆) 1,30-1,55 (11H, m), 1,78-1,95 (2H, m), 3,00-3,20 (2H, m), 3,55-3,80 (4H, m), 3,95-4,04 (1H, m), 4,08-4,16 (1H, m), 4,35-4,62 (4H, m), 5,82 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,75-7,02 (5H, m), 7,10-7,55 (4H, m)
Ejemplo 64		(DMSO-d ₆) 1,45-1,58 (2H, m), 1,62-1,75 (2H, m), 3,60-3,75 (2H, m), 3,86 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,95-4,03 (1H, m), 4,06-4,16 (1H, m), 4,35-4,55 (3H, m), 5,20-5,40 (2H, m), 5,61 (1H, t, J = 4,0 Hz), 5,81 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,15 (1H, s), 6,35 (2H, s), 6,87 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,95 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,16 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,41 (1H, t, J = 6,1 Hz), 9,32 (1H, s)
Ejemplo 65		(DMSO-d ₆) 1,45-1,60 (4H, m), 1,62-1,80 (4H, m), 3,35-3,50 (4H, m), 3,60-3,78 (4H, m), 3,85-4,04 (5H, m), 4,06-4,15 (1H, m), 4,35-4,55 (5H, m), 5,27 (1H, d, J = 4,0 Hz), 5,34 (1H, d, J = 7,1 Hz), 5,62 (1H, t, J = 4,1 Hz), 5,81 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,31 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,86 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,88 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,95 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,16 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,43 (1H, t, J = 6,2 Hz)
Ejemplo 66		(DMSO-d ₆) 1,65-1,85 (4H, m), 2,84-3,00 (4H, m), 3,40-3,55 (2H, m), 3,60-3,80 (6H, m), 3,90-4,15 (4H, m), 4,35-4,60 (5H, m), 5,80 (2H, d, J = 6,3 Hz), 6,75-7,05 (5H, m), 7,10-7,50 (8H, m)
Ejemplo 67		(DMSO-d ₆) 2,80-2,95 (4H, m), 3,60-3,80 (6H, m), 3,93-4,03 (1H, m), 4,05-4,13 (1H, m), 4,30-4,55 (3H, m), 5,79 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,70-7,00 (5H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,36 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,94 (1H, s)

Ejemplo N°	Estructura	¹ H RMN δ ppm:
Ejemplo 68		(DMSO _d ₆) 1,50-1,80 (4H, m), 3,65-3,78 (2H, m), 3,90-4,05 (3H, m), 4,10-4,18 (1H, m), 4,37 (2H, s), 4,40-4,50 (1H, m), 4,40-4,50 (1H, m), 4,61 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,84 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,80-7,40 (12H, m), 7,43-7,55 (2H, m), 7,63-7,74 (1H, m), 7,80-7,90 (1H, m), 8,09 (1H, s)
Ejemplo 69		(CD ₃ OD) 3,75-3,90 (2H, m), 4,05-4,30 (2H, m), 4,55-4,80 (3H, m), 5,97 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,90-7,10 (2H, m), 7,20-7,40 (3H, m), 7,45-7,60 (2H, m), 7,75-8,00 (4H, m), 8,50-8,65 (1H, m)

Ejemplo 70



2-[3-(4-Benciloxibutilamino)bencilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol

5

Se suspendieron 2-cloro-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol (0,14 g) y 3-(4-benciloxibutilamino)bencilamina (0,36 g) en isobutanol (5 ml). A la mezcla se le añadió trietilamina (0,56 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa (Shiseido CAPSELL PAC C18UG80, 5 μm, 20 x 50 mm, caudal 30 ml/minutos de gradiente lineal, agua/metanol = 70/30-10/90) para dar el compuesto del título (0,08 g).

10

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm:

1,50-1,70 (4H, m), 2,90-3,05 (2H, m), 3,43 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,60-3,75 (2H, m), 3,95-4,02 (1H, m), 4,05-4,15 (1H, m), 4,35-4,55 (5H, m), 5,21 (1H, d, J = 4,1 Hz), 5,27 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5,40-5,53 (1H, m), 5,57 (1H, t, J = 4,4 Hz), 5,80 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,38 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,45-6,60 (2H, m), 6,80-7,02 (3H, m), 7,15 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,20-7,40 (7H, m)

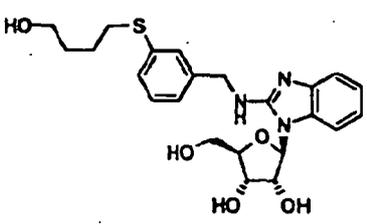
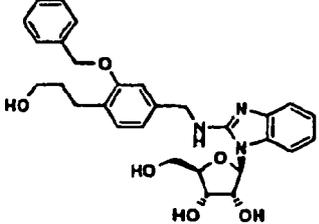
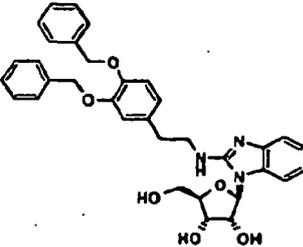
15

Ejemplos 71-74

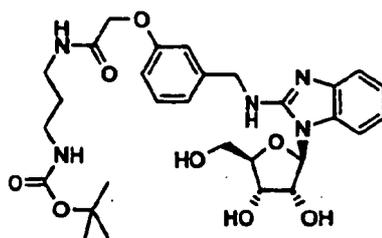
20 Los compuestos de la Tabla 16 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 70 usando los materiales correspondientes.

[Tabla 16]

Ejemplo N°	Estructura	¹ H RMN δ ppm:
Ejemplo 71		(DMSO- <i>d</i> ₆) 1,40-1,60 (4H, m), 2,83 (3H, s), 3,60-3,80 (2H, m), 3,90-4,00 (1H, m), 4,05-4,20 (1H, m), 4,35-4,60 (5H, m), 5,80 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,45-6,75 (3H, m), 6,80-7,50 (11H, m)

Ejemplo N°	Estructura	¹ H RMN δ ppm:
Ejemplo 72		(DMSO-d ₆) 1,40-1,65 (4H, m), 2,93 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,30-3,43 (2H, m), 3,60-3,77 (2H, m), 3,95-4,03 (1H, m), 4,08-4,15 (1H, m), 4,35-4,47 (2H, m), 4,54 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,19 (1H, d, J = 4,4 Hz), 5,28 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5,60 (1H, t, J = 4,5 Hz), 5,81 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,88 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,95 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,10-7,35 (6H, m), 7,47 (1H, t, J = 6,2 Hz)
Ejemplo 73		(DMSO-d ₆) 1,58-1,73 (2H, m), 2,48-2,63 (2H, m), 3,25-3,45 (2H, m), 3,60-3,75 (2H, m), 3,95-4,15 (2H, m), 4,35-4,60 (4H, m), 5,07 (2H, s), 5,15-5,40 (2H, m), 5,55-5,70 (1H, m), 5,83 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,80-7,50 (10H, m)
Ejemplo 74		(DMSO-d ₆) 2,82 (2H, t J=7,7 Hz), 3,40-3,75 (4H, m), 3,90-4,00 (1H, m), 4,03-4,14 (1H, m), 4,30-4,45 (1H, m), 5,08 (2H, s), 5,09 (2H, s), 5,17 (1H, d, J = 4,7 Hz), 5,22 (1H, d, J = 7,4 Hz), 5,57 (1H, t, J = 4,4 Hz), 5,76 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,70-7,05 (6H, m), 7,15-7,50 (12H, m)

Ejemplo 75



2-{3-[(3-t-Butoxycarbonilaminopropilcarbamoyl)metoxi]-benzilamino}-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-benzimidazol

5

Se disolvieron *N*-(3-aminopropil)carbamato de *t*-butilo (0,37 g) y piridina (0,51 ml) en diclorometano (5 ml). A la mezcla agitada se le añadió gota a gota cloruro de bromoacetilo (0,19 ml) en refrigeración, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (2 ml). A la mezcla se añadieron 2-(3-hidroxibencilamino)-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-benzimidazol (0,09 g) y carbonato potásico (0,14 g), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. Después de retirar por filtración el material insoluble, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa (Shiseido CAPSELL PAC C18UG80 5 μ, 20 x 50 mm, caudal 30 ml/ minutos de gradiente lineal, agua/metanol = 70/30-10/90) para dar el compuesto del título (0,02 g).

15

¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm:

20

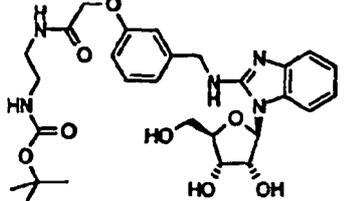
1,37 (9H, s), 1,45-1,60 (2H, m), 2,80-2,95 (2H, m), 3,03-3,15 (2H, m), 3,60-3,86 (2H, m), 3,95-4,03 (1H, m), 4,08-4,15 (1H, m), 4,38-4,47 (3H, m), 4,50-4,60 (2H, m), 5,22 (1H, d, J = 4,6 Hz), 5,31 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,60 (1H, t, J = 4,5 Hz), 5,81 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,70-7,00 (6H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 7,4 Hz, 8,1 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,40-7,50 (1H, m), 8,00-8,13 (1H, m)

Ejemplo 76

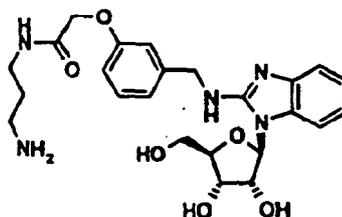
25

El compuesto de la Tabla 17 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 75 usando los materiales correspondientes.

[Tabla 17]

Ejemplo N°	Estructura	¹ H RMN δ ppm:
Ejemplo 76		(DMSO-d ₆) 1,36 (9H, s), 2,90-3,20 (4H, m), 3,60-3,80 (2H, m), 3,95-4,15 (2H, m), 4,35-4,45 (3H, m), 4,47-4,62 (2H, m), 5,83 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,70-7,05 (6H, m), 7,10-7,60 (4H, m), 8,00-8,13 (1H, m)

Ejemplo 77



5

2-{3-[(3-Aminopropilcarbamoil)metoxi]bencilamino}-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol

Se disolvió 2-{3-[(3-t-butoxicarbonilaminopropilcarbamoil)-metoxi]bencilamino}-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol (15 mg) en una solución al 22% de clorhidrato de etanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa (Shiseido CAPSELL PAC C18UG80, 5 μm, 20 x 50 mm, caudal 30 ml/minutos de gradiente lineal, agua/metanol = 90/10-10/90) para dar el compuesto del título (9 mg).

10

¹H RMN (DMSO_d₆) δ ppm:

15

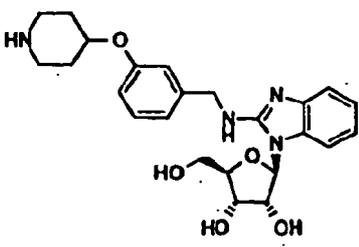
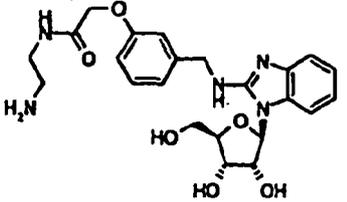
1,40-1,55 (2H, m), 3,08-3,23 (2H, m), 3,60-3,75 (2H, m), 3,95-4,15 (2H, m), 4,35-4,45 (3H, m), 4,46-4,63 (2H, m), 5,81 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,70-7,05(5H, m), 7,10-7,35(3H, m), 7,40-7,55 (1H, m), 8,05-8,20 (1H, m)

Ejemplos 78-79

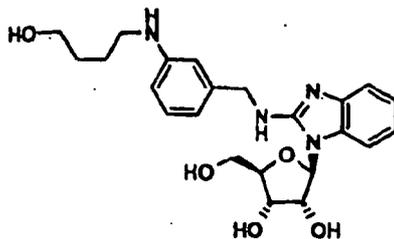
Los compuestos de la Tabla 18 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 77 usando los materiales correspondientes.

20

[Tabla 18]

Ejemplo N°	Estructura	¹ H RMN δ ppm:
Ejemplo 78		(DMSO-d ₆) 1,30-1,46 (2H, m), 1,80-1,95 (2H, m), 2,83-2,96 (2H, m), 3,60-3,75 (2H, m), 3,95-4,02 (1H, m), 4,06-4,15 (1H, m), 4,25-4,46 (3H, m), 4,52 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,20 (1H, d, J = 4,3 Hz), 5,27 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5,60 (1H, t, J = 4,4 Hz), 5,81 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 8,0 Hz), 6,80-7,00 (4H, m), 7,10-7,23 (2H, m), 7,27 (1H, d J=7,8 Hz), 7,43 (1H,t, J = 6,1 Hz)
Ejemplo 79		(DMSO-d ₆) 2,53-2,65 (2H, m), 3,08-3,18 (2H, m), 3,60-3,75 (2H, m), 3,95-4,15 (2H, m), 4,35-4,45 (3H, m), 4,50-4,60 (2H, m), 5,81 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6,75-7,05 (5H, m), 7,10-7,35 (3H, m), 7,40-7,50 (1H, m), 7,95-8,05 (1H, m)

Ejemplo 80



2-[3-(4-Hidroxibutilamino)benzilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol

- 5 Se disolvió 2-[3-(4-benciloxibutilamino)benzilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol (44 mg) en etanol (5 ml). A la solución se le añadió una cantidad catalítica de polvo al 10% de paladio-carbono, y la mezcla se agitó a 60 °C en una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y el disolvente del filtrado se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (22 mg).

¹H RMN (DMSO_d₆) δ ppm:

- 10 1,40-1,60 (4H, m), 2,90-3,02 (2H, m), 3,60-3,75 (2H, m), 3,94-9,02 (1H, m), 4,08-4,15 (1H, m), 9,30-4,55 (4H, m), 5,21 (1H, d, J = 4,3 Hz), 5,28 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,43-5,52 (1H, m), 5,57 (1H, t, J = 4,5 Hz), 5,80 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,39 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,51 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6,55 (1H, s), 6,80-7,05 (3H, m), 7,15 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,27 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,35 (1H, t, J = 6,1 Hz)

- 15 Ejemplos 81-83

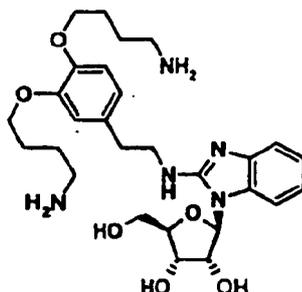
Los compuestos de la Tabla 19 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 80 usando los materiales correspondientes.

20

[Tabla 19]

Ejemplo N°	Estructura	¹ H RMN δ ppm:
Ejemplo 81		(DMSO-d ₆) 1,50-1,62 (2H, m), 1,67-1,82 (2H, m), 2,85-3,00 (4H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 3,60-3,80 (6H, m), 3,90-4,15 (5H, m), 4,30-4,55 (4H, m), 5,20 (1H, d, J = 4,4 Hz), 5,30 (1H, d, J = 7,4 Hz), 5,50-5,70 (1H, m), 5,80 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,75-7,05 (5H, m), 7,10-7,50 (3H, m)
Ejemplo 82		(DMSO-d ₆) 1,30-1,55 (4H, m), 2,84 (3H, s), 3,20-3,45 (4H, m), 3,60-3,75 (2H, m), 3,95-4,02 (1H, m), 4,06-4,15 (1H, m), 4,35-4,46 (1H, m), 4,50 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,82 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,53 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,60 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,71 (1H, s), 6,80-7,50 (6H, m)
Ejemplo 83		(CD ₃ OD) 1,50-1,63 (2H, m), 1,68-1,80 (2H, m), 3,49 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,80-3,90 (2H, m), 4,01 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,10-4,20 (1H, m), 4,25-4,35 (1H, m), 4,57-4,78 (3H, m), 6,00 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,00-7,17 (4H, m), 7,24-7,35 (3H, m), 7,43 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,67 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,92 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,16 (1H, s)

Ejemplo 84



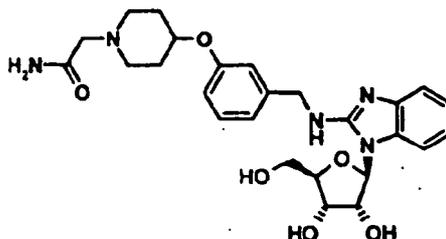
2-{2-[3,4-Bis(4-aminobutoxi)fenil]etilamino}-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol

5 Se disolvió 2-{2-[3,4-bis(benciloxi)fenil]etilamino}-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol (0,35 g) en etanol (5 ml). A la solución se le añadió una cantidad catalítica de polvo al 10% de paladio-carbono, y la mezcla se agitó a 60 °C en una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y el residuo obtenido y carbonato potásico (0,30 g) se suspendieron en *N,N*-dimetilformamida (5 ml). A la mezcla de reacción se le añadió *N*-(4-bromobutil)ftalimida (0,60 g), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en etanol (5 ml). A la mezcla de reacción se le añadió hidrazina monohidrato (0,5 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa (Shiseido CAPSELL PAC C18UG80, 5 μm, 20 x 50 mm, caudal 30 ml/minutos de gradiente lineal, agua/metanol = 70/30-10/90) para dar el compuesto del título (0,02 g).

15 ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

1,55-1,90 (8H, m), 2,65-2,83 (4H, m), 2,89 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,62 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,70-3,83 (2H, m), 3,90-4,10 (5H, m), 4,19 (1H, dd, J = 2,5 Hz, 6,1 Hz), 4,44 (1H, dd, J = 6,1 Hz, 7,4 Hz), 5,87 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 1,7 Hz, 7,9 Hz), 6,85 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,89 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,98 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,04 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,23 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,6 Hz)

Ejemplo 85

2-[3-(*N*-Carbamoilmetilpiperidin-4-iloxi)bencilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol

25 Se suspendieron 2-[3-(piperidin-4-iloxi)bencilamina]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol (50 mg), bromoacetamida (20 mg) y carbonato potásico (23 mg) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa (Shiseido CAPSELL PACC18UG80, 5 μm, 20 x 50 mm, caudal 30 ml/minutos de gradiente lineal, agua/metanol = 90/10-10/90) para dar el compuesto del título (30 mg).

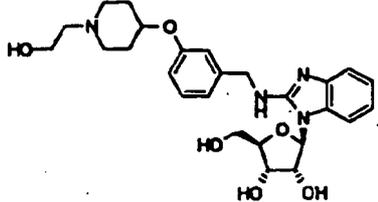
30 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm:

35 1,55-1,73 (2H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,20-2,35 (2H, m), 2,60-2,75 (2H, m), 2,84 (2H, s), 3,60-3,75 (2H, m), 3,95-4,02 (1H, m), 4,07-4,15 (1H, m), 4,25-4,45 (2H, m), 4,52 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,20 (1H, d, J = 4,5 Hz), 5,27 (1H, d, J = 7,7 Hz), 5,59 (1H, t, J = 4,2 Hz), 5,81 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 1,8 Hz, 8,4 Hz), 6,83-7,00 (4H, m), 7,04-7,23 (4H, m), 7,27 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,43 (1H, t, J = 6,0 Hz)

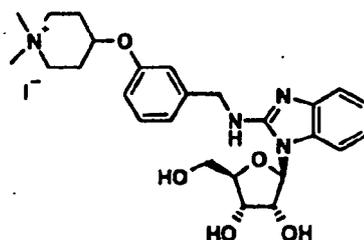
Ejemplo 86

40 El compuesto de la Tabla 20 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 85 usando el material correspondiente.

[Tabla 20]

Ejemplo N°	Estructura	¹ H RMN δ ppm:
Ejemplo 86		(DMSO-d ₆) 1,45-1,65 (2H, m), 1,80-1,95 (2H, m), 2,10-2,25 (2H, m), 2,37 (2H, t, J=6,2 Hz), 2,60-2,75 (2H, m), 3,40-3,53 (2H, m), 3,60-3,80 (2H, m), 3,95-4,03 (1H, m), 4,05-4,14 (1H, m), 4,23-4,45 (3H, m), 4,52 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,20 (1H, d, J = 4,5 Hz), 5,27 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5,59 (1H, t, J = 4,4 Hz), 5,81 (1H, d, J=7,5 Hz), 6,76 (1H, dd, J=2,1 Hz, 8,1 Hz), 6,83-7,00 (4H, m), 7,10-7,23 (2H, m), 7,28 (1H, d J=7,6 Hz), 7,43 (1H, t, J = 6,1 Hz)

Ejemplo 87

5 Yoduro de 2-[3-(*N,N*-dimetilpiperidin-4-iloxi)benzilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-benzimidazol

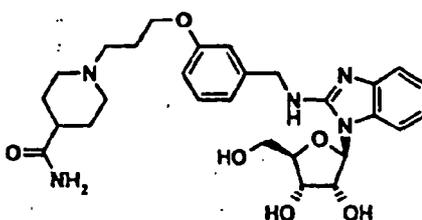
Se disolvió 2-[3-(piperidin-4-iloxi)benzilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-benzimidazol (0,1 g) en etanol (5 ml). A la mezcla de reacción se le añadió yodometano (78 mg), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa (Shiseido CAPSELL PAC C18UG80, 5 μm, 20 x 50 mm, caudal 30 ml/minutos de gradiente lineal, agua/metanol = 90/10-10/90) para dar el compuesto del título (30 mg).

10 de fase inversa (Shiseido CAPSELL PAC C18UG80, 5 μm, 20 x 50 mm, caudal 30 ml/minutos de gradiente lineal, agua/metanol = 90/10-10/90) para dar el compuesto del título (30 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

15 2,05-2,00 (2H, m), 2,25-2,40 (2H, m), 3,23 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,40-3,50 (2H, m), 3,55-3,70 (2H, m), 3,78-3,93 (2H, m), 9,20-4,32 (2H, m), 4,55-4,63 (1H, m), 9,67-4,78 (3H, m), 6,10 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,90-7,15(3H, m), 7,25-7,45 (4H, m), 7,50-7,60 (1H, m)

Ejemplo 88



20 2-[3-[3-(4-Carbamoilpiperidin-1-il)propoxi]benzilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-benzimidazol

Se suspendieron 2-[3-(3-cloropropoxi)benzilamino]-1-(2,3,5-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-1H-benzimidazol (0,67 g) y yoduro sódico (0,52 g) en acetona (15 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido, isonipecotamida (0,30 g) y carbonato potásico (0,32 g) se suspendieron en acetonitrilo (5 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en metanol (2 ml). A la mezcla de reacción se le añadieron 5 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico (0,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (1 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa (Shiseido CAPSELL PAC C18UG80, 5 μm, 20 x 50 mm, caudal 30 ml/minutos de gradiente lineal, agua/metanol = 70/30-10/90) para dar el compuesto del título (0,38 g).

25 El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en metanol (2 ml). A la mezcla de reacción se le añadieron 5 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico (0,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (1 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa (Shiseido CAPSELL PAC C18UG80, 5 μm, 20 x 50 mm, caudal 30 ml/minutos de gradiente lineal, agua/metanol = 70/30-10/90) para dar el compuesto del título (0,38 g).

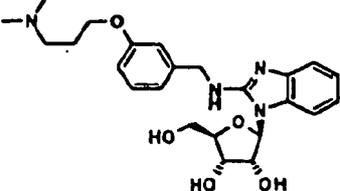
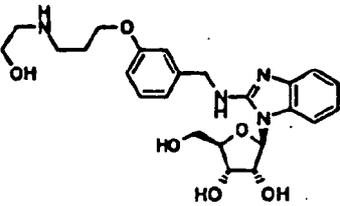
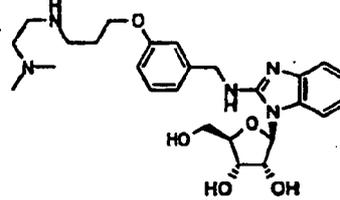
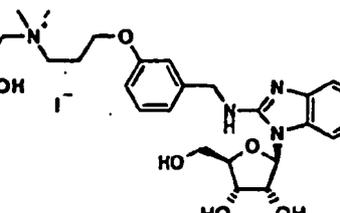
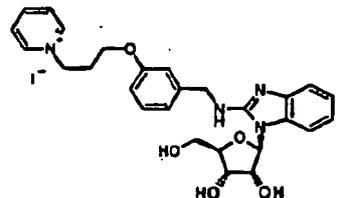
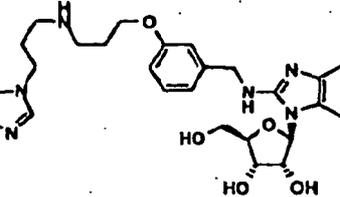
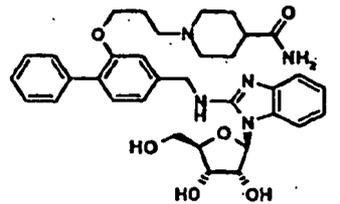
¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

35 1,60-2,30 (9H, m), 2,40-2,65 (2H, m), 2,85-3,05 (2H, m), 3,75-3,90 (2H, m), 3,99 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,10-4,15 (1H, m), 4,20-4,30 (1H, m), 4,50-4,70 (3H, m), 5,96 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,70-6,80 (1H, m), 6,85-7,35 (7H, m)

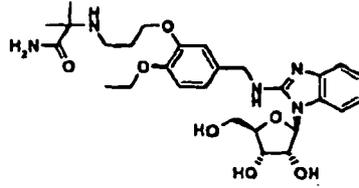
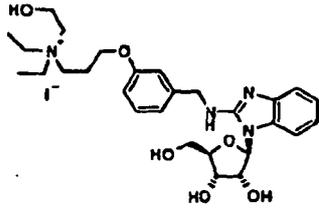
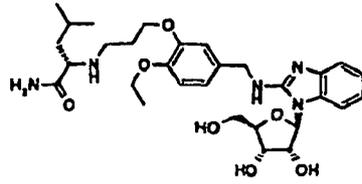
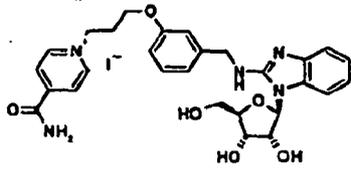
Ejemplos 89-102

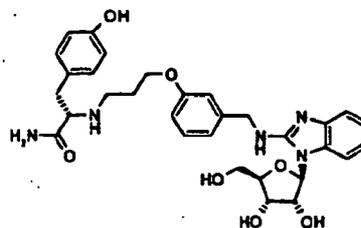
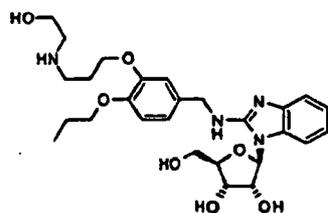
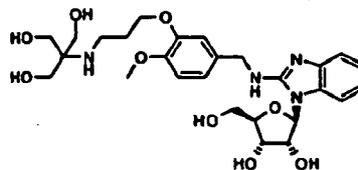
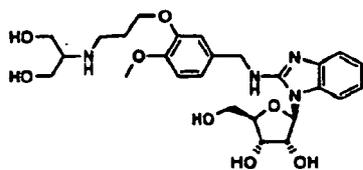
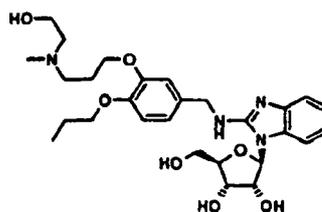
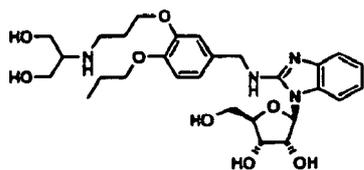
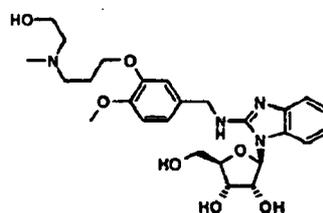
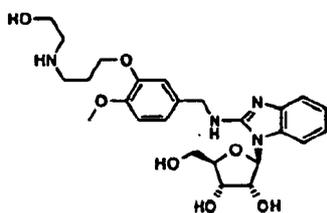
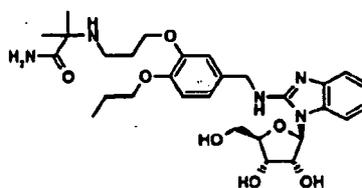
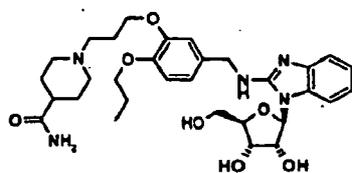
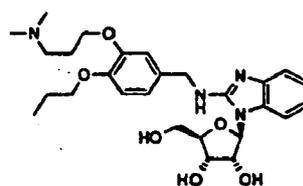
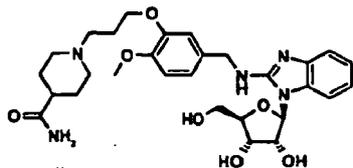
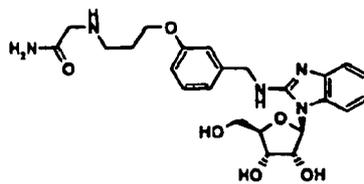
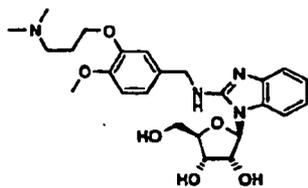
Los compuestos de la Tabla 21 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 88 usando los materiales correspondientes.

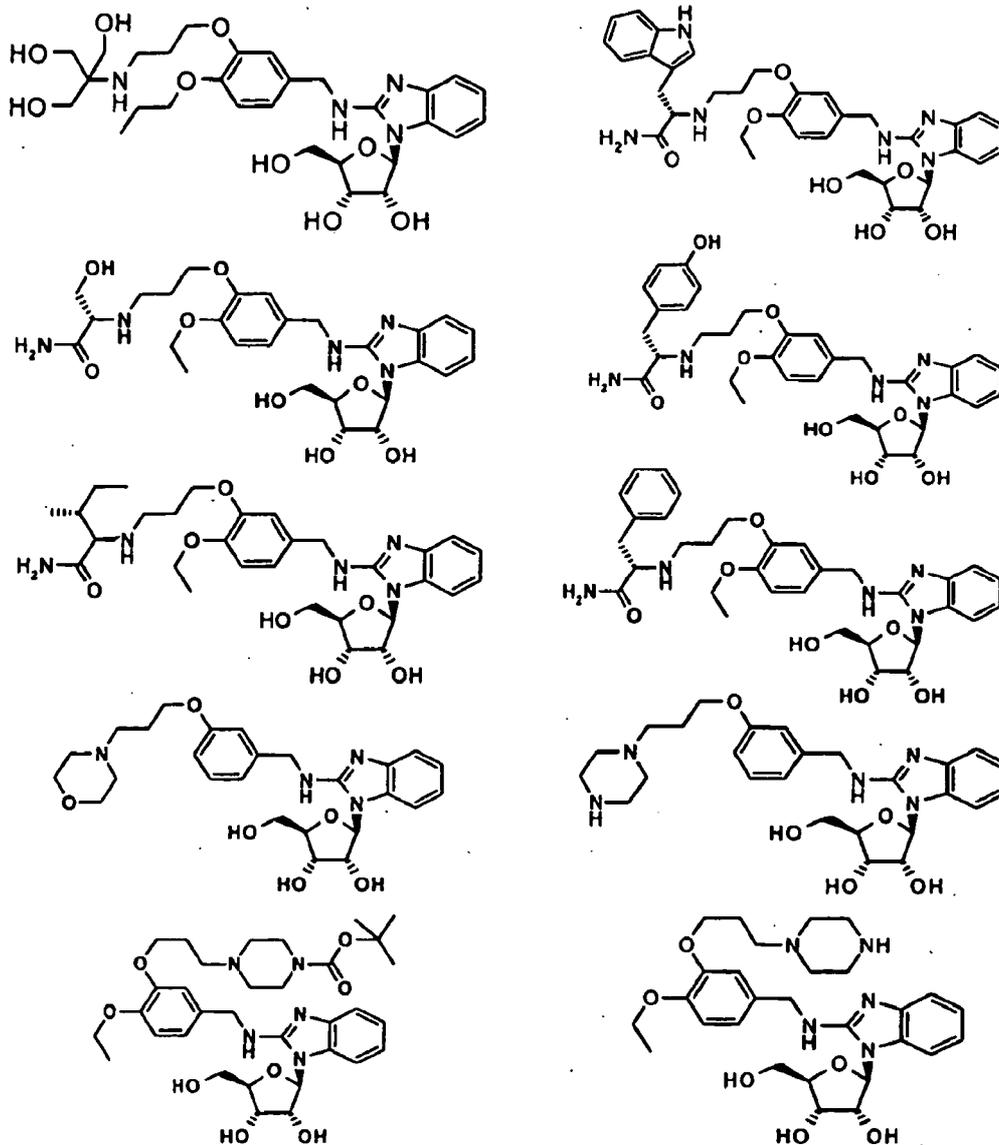
[Tabla 21]

Ejemplo N°	Estructura	¹ H RMN δ ppm:
Ejemplo 89		(CD ₃ OD) 1,80-2,00 (2H, m), 2,22 (6H, s), 2,40-2,55 (2H, m), 3,75-3,90 (2H, m), 3,98 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,10-4,15 (1H, m), 4,20-4,30 (1H, m), 4,50-4,70 (3H, m), 5,96 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,70-7,40 (8H, m)
Ejemplo 90		(CD ₃ OD) 1,85-2,00 (2H, m), 2,71 (2H, t, J = 5,5 Hz), 2,78 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,64 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,75-3,85 (2H, m), 4,03 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,05-4,15 (1H, m), 4,20-4,30 (1H, m), 4,50-4,70 (3H, m), 5,95 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6,70-6,85 (1H, m), 6,90-7,35 (7H, m)
Ejemplo 91		(CD ₃ OD) 1,85-2,00 (2H, m), 2,2,1 (6H, s), 2,35-2,50 (2H, m), 2,60-2,80 (4H, m), 3,75-3,85 (2H, m), 4,01 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,10-4,15 (1H, m), 4,20-4,30 (1H, m), 4,50-4,70 (3H, m), 5,95 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,70-6,80 (1H, m), 6,90-7,35 (7H, m)
Ejemplo 92		(CD ₃ OD) 2,10-2,30 (2H, m), 3,10 (6H, s), 3,35-3,45 (2H, m), 3,50-3,60 (2H, m), 3,75-4,35 (8H, m), 4,55-4,70 (3H, m), 5,96 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,75-6,85 (1H, m), 6,90-7,10 (4H, m), 7,15-7,35 (3H, m)
Ejemplo 93		(CD ₃ OD) 2,40-2,55 (2H, m), 3,75-3,90 (2H, m), 4,00-4,30 (4H, m), 4,50-4,65 (3H, m), 4,70-4,85 (2H, m), 5,97 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,55-6,75 (2H, m), 6,80-7,45 (6H, m), 7,75-7,95 (2H, m), 8,10-8,25 (1H, m), 8,85-8,95 (2H, m)
Ejemplo 94		(CD ₃ OD) 1,80-2,00 (4H, m), 2,51 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,70 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,75-3,85 (2H, m), 3,95-4,05 (4H, m), 4,10-4,15 (1H, m), 4,20-4,30 (1H, m), 4,50-4,70 (3H, m), 5,95 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,70-6,80 (1H, m), 6,85-7,35 (9H, m), 7,60 (1H, s)
Ejemplo 95		(CD ₃ OD) 1,40-2,50 (11H, m), 2,75-2,95 (2H, m), 3,75-4,35 (6H, m), 4,55-4,75 (3H, m), 5,98 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,90-7,55 (12H, m)

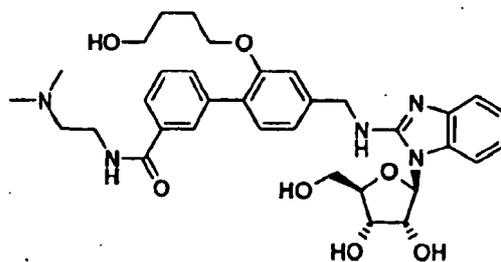
[Tabla 22]







Ejemplo 104



2-[3-(4-Hidroxiubutoxi)-4-[3-(2-dimetilaminoetilcarbamoil)fenil]bensilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol

5

Se suspendieron 2-[3-(9-hidroxiubutoxi)-4-(3-carboxifenil)bensilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-benzimidazol (20 mg), *N,N*-dimetiletilenodiamina (4 mg) y 1-hidroxiubenzotriazol (7 mg) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (10 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa (Shiseido CAPSELL PAC C18UG80, 5 μm, 20 x 50 mm, caudal 30 ml/minutos de gradiente lineal, agua/metanol = 70/30-10/90) para dar el compuesto del título (16 mg).

10

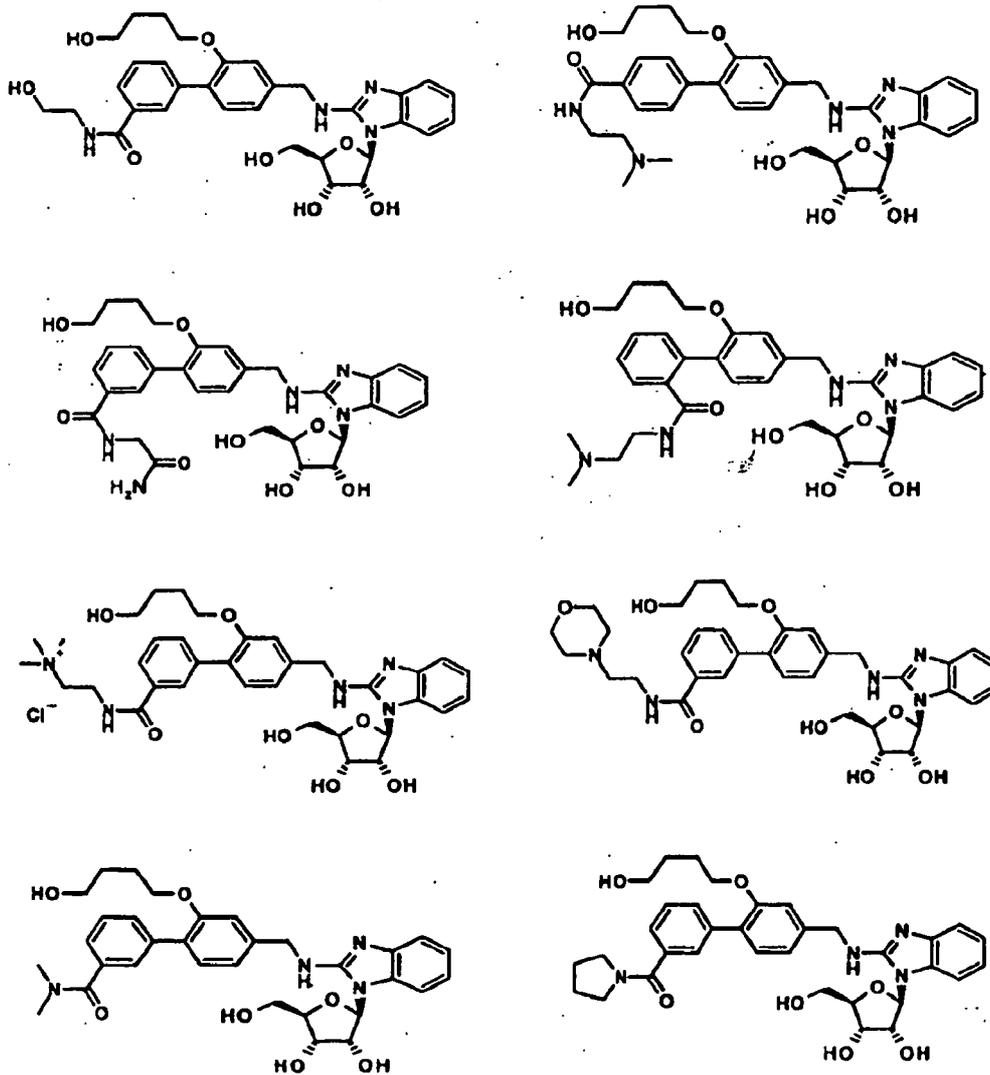
¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

1,50-1,62 (2H, m), 1,65-1,78 (2H, m), 2,31 (6H, s), 2,58 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,47 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,52 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,78-3,90 (2H, m), 3,99 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,10-4,19 (1H, m), 4,28 (1H, dd, J = 2,3 Hz, 5,8 Hz), 4,58-4,75 (3H, m), 5,97 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,95-7,10 (3H, m), 7,14 (1H, s), 7,21-7,32 (3H, m), 7,44 (1H; t, J = 7,8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,97 (1H, s)

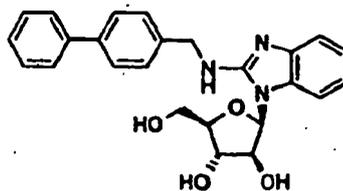
Ejemplo 105

10 Los compuestos de la Tabla 23 pueden prepararse de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 104 usando los materiales correspondientes.

[Tabla 23]



15 Ejemplo 106



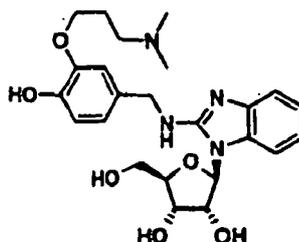
1-(β-D-Arabinofuranosil)-2-(4-fenilbencilamino)-1H-benzimidazol

Se suspendió 2-cloro-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol (0,5 g) en piridina (8,8 ml). A la mezcla agitada se le añadió gota a gota 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano (0,59 ml) en refrigeración, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 26 horas. A la mezcla de reacción se le añadió metanol (2 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 1 mol/l de ácido clorhídrico, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera sucesivamente y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 2/9) para dar 2-cloro-1-[3,5-O-0-1,1,3,3-tetra-isopropildisiloxanil]-β-D-ribofuranosil]-1H-bencimidazol (0,35 g). El compuesto obtenido (0,34 g), trietilamina (0,12 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,08 g) se disolvieron en diclorometano (13 ml), y a la mezcla agitada se le añadió gota a gota cloruro de trifluorometanosulfonilo (0,09 ml) en refrigeración. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (10 ml), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (3 ml). A la mezcla se le añadió acetato de cesio (0,17 g), y la mezcla se agitó a 30 °C durante 15 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (10 ml), y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera sucesivamente y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (3,9 ml). A la mezcla agitada se le añadió gota a gota 1 mol/l de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio-tetrahidrofurano (1,47 ml) en refrigeración. La mezcla se agitó en refrigeración durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (0,08 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 4/1) para dar 1-(2-O-acetil-β-D-arabinofuranosil)-2-cloro-1H-bencimidazol (0,12 g). El compuesto obtenido (0,12 g), 4-fenilbencilamina (0,26 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,37 ml) se suspendieron en *n*-propanol (3,6 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 43 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (diclorometano/metanol = 12/1) para dar el compuesto del título (0,15 g).

¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm:

3,63-3,85 (3H, m), 4,05-4,29 (2H, m), 4,48-4,72 (2H, m), 5,18-5,72 (3H, m), 6,16 (1H, d, J = 5,4 Hz), 6,78-6,97 (2H, m), 7,06-7,72 (12H, m)

Ejemplo 107



2-[4-Hidroxi-3-(3-dimetilaminopropoxi)bencilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol

Se suspendieron 2-[4-benciloxi-3-(3-cloropropoxi)bencilamino]-1-(2,3,5-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol (0,05 g) y yoduro sódico (0,01 g) en acetona (15 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido y dimetilamina (0,03 g) se suspendieron en un disolvente mixto de etanol (1 ml) y acetonitrilo (1 ml), y la mezcla se agitó a 75 °C durante 24 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa (Shiseido CAPSELL PAC C18UG80, 5 μm, 20 x 50 mm, caudal 30 ml/minutos de gradiente lineal, agua/metanol = 70/30-10/90) para dar 2-[4-benciloxi-3-(3-dimetilaminopropoxi)bencilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol. El compuesto obtenido se disolvió en metanol (2 ml). A la solución se le añadió una cantidad catalítica de polvo al 10% de paladio-carbono, y la mezcla se agitó a 40 °C en una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,02 g).

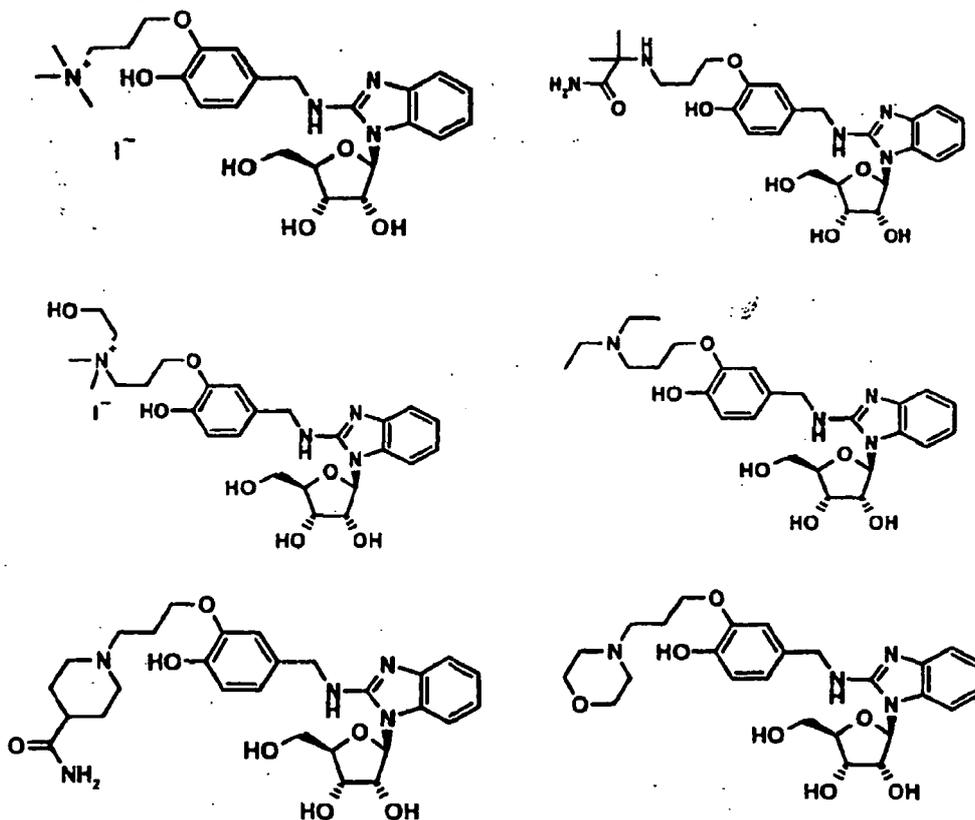
¹H RMN (DMSO-d₆) δ ppm:

1,75-1,90 (2H, m), 2,15 (6H, s), 2,40 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,60-3,75 (2H, m), 3,85-4,15 (4H, m), 4,25-4,53 (3H, m), 5,78 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,65-7,05 (5H, m), 7,10-7,35 (3H, m)

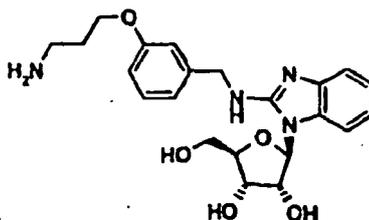
Ejemplo 108

Los compuestos de la Tabla 24 pueden prepararse de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 107 usando los materiales correspondientes.

[Tabla 24]



Ejemplo 109



5 2-[3-(3-Aminopropoxi)benzilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-benzimidazol

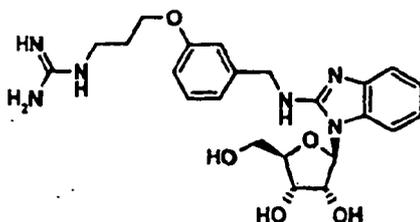
Se suspendieron 2-(3-hidroxibencilamino)-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-benzimidazol (0,77 g) y carbonato potásico (0,43 g) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml). A la mezcla se le añadió *N*-(3-bromopropil)ftalimida (0,84 g), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/etanol = 10/1) para dar 2-[3-(3-ftalimidapropoxi)benzilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-benzimidazol (0,75 g). El compuesto obtenido se disolvió en metanol (5 ml). A la mezcla de reacción se le añadió hidrazina monohidrato (0,5 ml) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 6 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa (Shiseido CAPSELL PAC C18UG80, 5 μm, 20 x 50 mm, caudal 30 ml/minutos de gradiente lineal, agua/metanol = 70/30-10/90) para dar el compuesto del título (0,50 g).

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm:

1,65-1,90 (2H, m), 2,69 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,60-3,76 (2H, m), 3,85-4,20 (4H, m), 4,33-4,46 (1H, m), 4,53 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,70-7,55 (9H, m)

20

Ejemplo 110



2-[3-(3-Guanidinopropoxi)benzilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-benzimidazol

- 5 Se suspendieron 2-[3-(3-aminopropoxi)benzilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-benzimidazol (0,2 g) y *N*-(benciloxicarbonil)-1H-pirazol-1-carboxamida (0,55 g) en tetrahidrofurano (2,5 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en metanol (4 ml). A la solución se le añadió una cantidad catalítica de polvo al 10% de paladio-carbono, y la mezcla se agitó a 40 °C en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa (Shiseido CAPSELL PAC C18UG80, 5 μm, 20 x 50 mm, caudal 30 ml/minutos de gradiente lineal, agua/metanol = 70/30-10/90) para dar el compuesto del título (0,01 g).

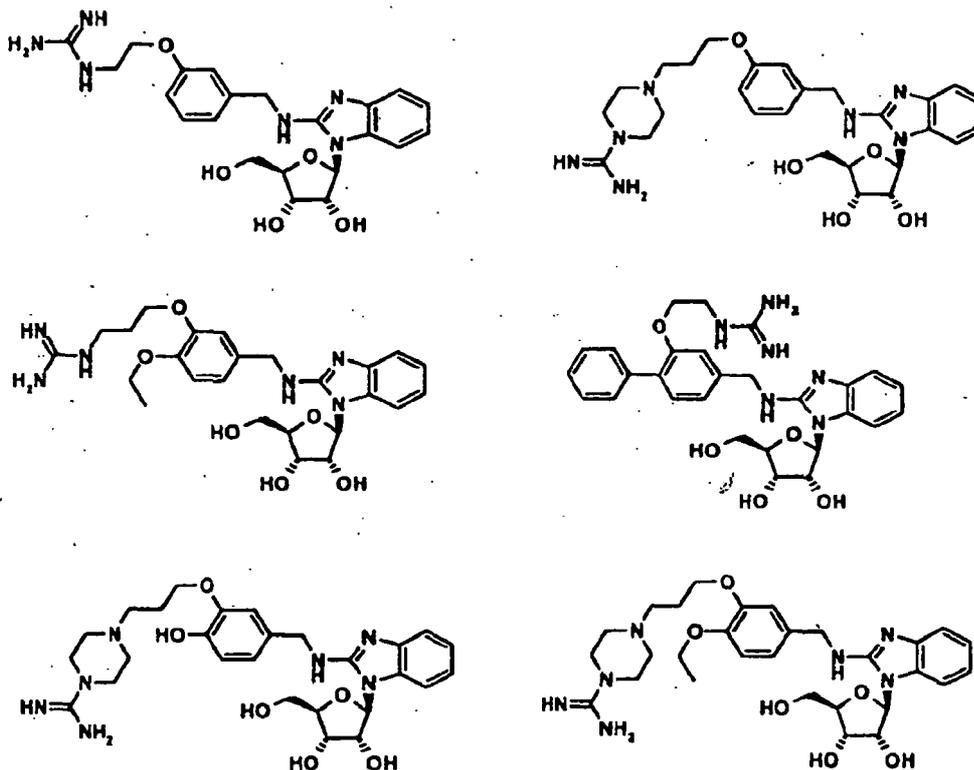
¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

- 15 1,95-2,05 (2H, m), 3,80-3,85 (2H, m), 4,00-4,30 (4H, m), 4,55-4,65 (3H, m), 5,45-5,55 (2H, m), 5,95 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,75-6,85 (1H, m), 6,90-7,10 (4H, m), 7,15-7,30 (3H, m)

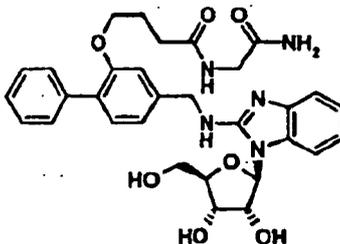
Ejemplo 111

- 20 Los compuestos de la Tabla 25 pueden prepararse de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 110 usando los materiales correspondientes.

[Tabla 25]



Ejemplo 112



2-[3-(3-(Carbamoilmetilcarbamoil)propoxi)-4-fenilbencilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol

- 5 Se suspendieron 2-[3-(3-carboxipropoxi)-4-fenilbencilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol (50 mg), clorhidrato de glicinamida (17 mg), 1-hidroxibenzotriazol (29 mg) y trietilamina (47 mg) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (36 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa (Shiseido
- 10 CAPSELL PAC C18UG80, 5 μm, 20 x 50 mm, caudal 30 ml/minutos de gradiente lineal, agua/metanol = 70/30-10/90) para dar el compuesto del título (23 mg).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

- 15 1,90-2,05 (2H, m), 2,25-2,40 (2H, m), 3,75 (2H, s), 3,80-3,90 (2H, m), 3,95-4,05 (2H, m), 4,10-4,35 (2H, m), 5,97 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,90-7,55 (12H, m)

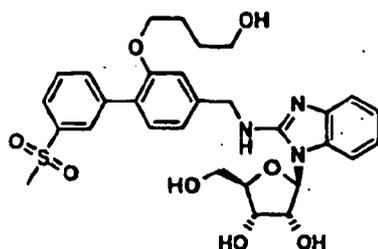
Ejemplos 113-114

- 20 Los compuestos de la Tabla 26 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 112 usando los materiales correspondientes.

[Tabla 26]

Ejemplo N°	Estructura	¹ H RMN δ ppm:
Ejemplo 113		(CD ₃ OD) 1,85-2,05 (2H, m), 2,25-2,40 (2H, m), 2,80 (3H, s), 2,82 (3H, s), 3,75-3,90 (2H, m), 3,95-4,05 (2H, m), 4,10-4,20 (1H, m), 4,25-4,35 (1H, m), 4,50-4,80 (3H, m), 5,98 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,95-7,55 (12H, m)
Ejemplo 114		(CD ₃ OD) 1,85-2,05 (2H, m), 2,20-2,30 (2H, m), 3,15-3,25 (2H, m), 3,45-3,60 (2H, m), 3,75-3,90 (2H, m), 3,98 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,10-4,35 (2H, m), 4,55-4,75 (3H, m), 5,98 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,85-7,55 (12H, m)

Ejemplo 115



25

2-[3-(4-Hidroxibutoxi)-4-(3-metanosulfonilfenil)bencilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol

Se suspendieron 2-amino-1-(2,3,5-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol (0,11 g) y 3-(4-benciloxibutoxi)-4-(3-metanosulfonilfenil)benzaldehído (0,24 g) en tetrahidrofurano (5 ml). A la mezcla de reacción se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,12 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en metanol (2 ml). A la mezcla se le añadieron 5 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico (0,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (1 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa (Shiseido CAPSELL PAC C18UG80, 5 μm, 20 x 50 mm, caudal 30 ml/minutos de gradiente lineal, agua/metanol = 70/30-10/90) para dar 2-[3-(4-benciloxibutoxi)-4-(3-metanosulfonilfenil)bencilamino]-1-(β-D-ribofuranosil)-1H-bencimidazol (0,16 g). El compuesto obtenido se disolvió en metanol (2 ml). A la solución se le añadió una cantidad catalítica de polvo al 10% de paladio-carbono, y la mezcla se agitó a 40 °C en una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,04 g).

¹H RMN (CD₃OD) δ ppm:

1,50-1,85 (4H, m), 3,12 (3H, s), 3,50 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,77-3,90 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,10-4,35 (2H, m), 4,55-4,80 (3H, m), 5,98 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,94-7,40 (7H, m), 7,55-7,70 (1H, m), 7,75-7,95 (1H, m), 8,13 (1H, s).

Ejemplo de Ensayo 1

Clonación del ADNc del CNT1 humano

El ADNc del CNT1 humano se obtuvo por amplificación mediante PCR de ADNc de riñón humano (Origene). La solución de la reacción PCR contenía ADNc 1 μl, 2 unidades de ADN taq polimerasa Platinum de alta fidelidad (Invitrogen), cebadores 1 μM (Directo: 5'-TGC ACT GCA TGG TTG CTG CT-3', Inverso: 5'-GTC TAA GTC CTG TGG CTT CC-3'). Se realizaron amplificaciones de 1 ciclo a 90 °C durante 2 minutos, 32 ciclos a 94 °C durante 30 segundos, 58 °C durante 30 segundos y 68 °C durante 3 minutos y los productos de la PCR se ligaron en el vector PCR-II-TOPO (Invitrogen). La secuencia de aminoácidos del CNT1 humano clonado se sustituyó en G34E (codon, GGA por GAA), Q462R (codon, CAG por CGG) y R511C (codon, CGC por TGC) en comparación con una secuencia de aminoácidos indicadora para el CNT1 humano (Nº de Acceso NCBI AAB53837.1).

Ejemplo de Ensayo 2

Clonación del ADNc del CNT2 humano y construcción del plásmido de expresión

El ADNc del CNT2 humano se obtuvo por amplificación mediante PCR de ADNc de riñón humano (CLONTECH). La solución de la reacción PCR contenía ADNc 1 μl, 2 unidades de ADN taq polimerasa Platinum de alta fidelidad (Invitrogen), cebadores 1 μM (Directo: 5'-AGG AGC CAG AGG GAA TCA AT-3', Inverso: 5'-ACA TCT TGG TGA GTG AGT TG-3'). Se realizaron amplificaciones de 1 ciclo a 94 °C durante 2 minutos, 32 ciclos a 94 °C durante 30 segundos, 58 °C durante 30 segundos y 68 °C durante 3 minutos y los productos de la PCR se ligaron en el vector PCR-II-TOPO (Invitrogen). La reacción PCR se realizó con cebadores que contenían sitios de restricción enzimáticos y el plásmido construido como un molde. La solución de la reacción PCR contenía plásmido 100 ng, 2 unidades de ADN polimerasa Pyrobest (Takara), cebadores 330 nM (Directo: 5'-CCG CTC GAG AGG AGC CAG AGG GAA TCA AT-3', Inverso: 5' -CGT CTA GAA CAT CTT GGT GAG TGA GTT G-3'). Se realizaron amplificaciones de 1 ciclo a 95 °C durante 3 minutos, 15 ciclos a 98 °C durante 10 segundos, 60 °C durante 30 segundos y 72 °C durante 1 minuto y 1 ciclo a 72 °C durante 7 minutos y los productos de la PCR se ligaron en el vector de expresión mamífero PCI-neo (Promega). La secuencia de aminoácidos del CNT2 humano clonada se sustituyó en P22L (codón, CCG por CTG), S45C (codón, AGC por TGC) e I160M (codón, ATA por ATG) en comparación con una secuencia de aminoácidos indicadora para el CNT2 humano (Nº de Acceso NCBI AAC51930).

Ejemplo de Ensayo 3

Clonación del ADNc del CNT3 humano

El ADNc del CNT3 humano se obtuvo por amplificación mediante PCR de ADNc de intestino delgado humano (CLONTECH). La solución de la reacción PCR contenía ADNc 0,2 μl, sistema PCR de molde alargado expandido (Roche), cebadores 0,5 μM (Directo: 5'-GCC AGC CAG CAG CAA AAA-3', Inverso: 5'-TGG AGA AGT GGC TGA CCT-3'). Se realizaron amplificaciones de 1 ciclo a 94 °C durante 2 minutos y 33 ciclos a 94 °C durante 10 segundos, 58 °C durante 30 segundos y 68 °C durante 2 minutos y los productos de la PCR se ligaron en el vector PCR-II-TOPO (Invitrogen). La secuencia de nucleótidos del CNT3 humano clonado fue idéntica a una secuencia de nucleótidos indicadora para el CNT3 humano (Nº de Acceso NCBI NM022127) desde la posición 1130 a la 1215.

Ejemplo de Ensayo 4

Modelo de distribución de los CNT humanos en tejidos humanos

1) Síntesis de ADNc

Los ARN totales derivados de hígado, colon, testículos, páncreas, pulmón, intestino delgado, estómago, placenta y músculo humano se adquirieron en Sawady Technology y los ARN totales de tráquea, cerebro, riñón y corazón se adquirieron en CLONTECH. La concentración de ARN total se determinó mediante el reactivo y el kit de cuantificación de ARN RiboGreen (Molecular Probe). Los ADNc se sintetizaron (transcripción inversa). Una solución de reacción (16,5 µl) contenía ARN total 1,5 pg y hexámero aleatorio 1,5 µl a 500 ng/µl (Invitrogen). La solución de reacción se incubó a 70 °C durante 5 minutos, después a temperatura ambiente durante 5 minutos. Una solución de reacción (13,5 µl) que contenía tampón de primera cadena de BRL 5 x 6 µl (Invitrogen), agua destilada 3,25 µl (Nippongene), 1,5 µl de mezcla de dNTP 10 mM (Invitrogen), inhibidor de RNasa 0,75 µl (Invitrogen) y 2 µl de Superscript II (Invitrogen) se añadió a la solución de reacción descrita anteriormente. A la solución descrita anteriormente también se añadió otra solución de reacción que contenía agua destilada (Nippongene) en lugar de Superscript II. Después todas las mezclas se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos y a 42° C durante 1 hora. Para inactivar Superscript II, y las soluciones resultantes, se incubó a 95 ° C durante 10 minutos y se transfirió a hielo inmediatamente. A continuación, se añadieron 1,5 µl de RNasa H (Invitrogen) y las soluciones se incubaron a 37 °C durante 30 minutos. Al final de la reacción, se añadieron 170 µl de agua destilada. Los ADNc sintetizados se extrajeron con 200 µl de una mezcla (fenol: cloroformo: isoamilalcohol = 25:24:1) (Invitrogen) y además de esto se extrajeron con 200 µl de una mezcla (cloroformo: isoamilalcohol = 24:1). Después de la precipitación con etanol, los ADNc se disolvieron en agua destilada (Nippongene).

2) Determinación de la expresión del gen de los CNT humanos por PCR cuantitativa en tiempo real

Para determinar el CNT1 humano en PCR cuantitativa en tiempo real, se usó, como cebador directo: 5'-ATT TAC CAG TGC TGC CGT GAG-3' y como cebador inverso: 5'-AAA CCG ACA GCA GTT GTC CAG-3' y como sonda 5'-AGA GCG TCA ATC CAG AGT TCA GCC CA-3'. Para el CNT2 humano, se usó como cebador directo: 5'-GGC AGC TTG CAT CTT GAA TTT C -3' y como cebador inverso: 5'-CAA AAA CGA GTG AAC CAG GAC A -3' y como sonda 5'-CCT TGT TTG TCA TCA CCT GCT TGG TGA TCT-3'. Las sondas se marcaron con colorantes fluorescentes, FAM en el extremo 5' y TAMRA en el extremo 3'. Una solución de reacción (25 µl) contenía 2,5 ng de ADNc sintetizado anteriormente, mezcla maestra Taqman Universal 1 x (Applied Biosystems), cebadores directo e inverso 500 nM y sonda 200 nM. El protocolo de la PCR fue el siguiente. Un ciclo a 50 °C durante 2 minutos, 1 ciclo a 95 °C durante 10 minutos y 40 ciclos a 95 °C durante 10 segundos y a 60 °C durante 1 minuto. Los ensayos se realizaron usando sistema de detección de Secuencias GeneAmp 5500 (Applied Biosystems), placas de reacción ópticas de 96 pocillos MicroAmp (Applied Biosystems) y tapas ópticas MicroAmp (Applied Biosystems). Las señales se detectaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Véase Genome Research, 1996, vol. 6, páginas 986-994). Las muestras se analizaron diluyendo en serie (1:10) los ADN plasmídicos como curva patrón. Como se muestra en la Figura 1, el CNT1 humano se expresó abundantemente en el riñón y en el hígado, y por otro lado, el CNT2 humano se expresó abundantemente en el intestino delgado y en el estómago.

Ejemplo de Ensayo 5

Modelo de distribución de los CNT humanos en el estómago y en el intestino

Determinación de la expresión del gen de los CNT humanos por PCR cuantitativa en tiempo real

Los ARN totales procedentes del fondo del estómago, cuerpo del estómago, duodeno, yeyuno, íleon y colon ascendente se adquirieron en BIOCHAIN. La concentración de ARN total se determinó por el reactivo y kit de cuantificación de ARN RiboGreenRNA (Molecular Probe). Los cebadores y las sondas para los CNT 1, 2 humanos fueron los mismos que los del Ejemplo de Ensayo 4. Para el CNT3 humano, se usó como cebador directo: 5'-GCT GGT CCG ACC ATA TTT ACC TTA C-3' y como cebador inverso: 5'-CGC TTC CAG CAA TGG TAG AGA-3' y como sonda 5'-TCA CCA AGT CTG AAC TCC ACG CCA TC-3'. La sonda se marcó con colorante fluorescente, FAM en el extremo 5' y TAMRA en el extremo 3'. La solución de reacción (25 µl) contenía el kit RT-PCR EZ Taqman (Applied Biosystems), cebador directo e inverso 500 nM y sonda 200 nM. El protocolo de la PCR fue el siguiente. Un ciclo a 50 °C durante 2 minutos, 1 ciclo a 60 °C durante 30 minutos, 1 ciclo a 95 °C durante 5 minutos y 40 ciclos a 94 °C durante 20 segundos y a 62 °C durante 1 minuto. Los ensayos se realizaron usando ADN Engine Opticon (MJ Japan) y placas múltiples pequeñas de 96 pocillos (MJ Japan). Las señales se detectaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Véase Genome Research, 1996, vol. 6, páginas 986-994). Las muestras se analizaron diluyendo en serie (1:10) los ADN plasmídicos como curva patrón. Como se muestra en la Figura 2, el CNT1 humano se expresó fuertemente en el yeyuno y en el íleon. Por otro lado, el CNT2 humano se expresó fuertemente en el duodeno y en el yeyuno y también se expresó débilmente en el estómago y en el colon. El CNT3 humano se expresó débilmente en todos los tejidos.

Ejemplo de Ensayo 6

Preparación de células con expresión transitoria del CNT2 humano

El plásmido de expresión del CNT2 humano se transfectó a células COS-7 (RIKEN CELL BANK RCB0539) mediante el método de lipofección. Como reactivo de lipofección se usó LIPOFECTAMINE 2000 (Invitrogen). Las células COS-7 se diluyeron en D-MEM (Invitrogen) que contenía suero fetal de ternero al 10% (Sanko Junyaku) y 5×10^7 / 1 ml y se cultivaron en placas de 96 pocillos revestidos con colágeno (IWAKI) a 100 μ l/ pocillo y se cultivaron a 37 °C durante 2 horas con CO₂ al 5%. Para cada pocillo, se diluyeron 0,6 μ l de LIPOFECTAMINE 2000 (Invitrogen) en 25 μ l de OPTI-MEM (Invitrogen) y se incubó durante 7 minutos a temperatura ambiente (en lo sucesivo en el presente documento denominado Lipo 2000-OPTI). Para cada pocillo, se diluyeron 0,3 μ g de plásmido en 25 μ l de OPTI-MEM (Invitrogen) y la solución se añadió al Lipo 2000-OPTI, se mezcló cuidadosamente y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente y al medio de cultivo se transfirieron 50 μ l para cada pocillo. Las células se incubaron a 37 °C con CO₂ al 5% durante 2 días y se usaron para los ensayos de captación.

Ejemplo de Ensayo 7

Medición de la actividad inhibidora contra la captación de adenosina a través del CNT2 humano.

Se preparó un tampón de captación por adición de una mezcla de adenosina no marcada con radioisótopo (Sigma) y marcada con ¹⁴C (Amersham Biosciences) a la concentración final de 10 μ M en un tampón, pH 7,4, que contenía cloruro sódico 140 mM, cloruro potásico 2 mM, cloruro cálcico 1 mM, cloruro magnésico 1 mM, HEPES, ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etano sulfónico, 10 mM, tris(hidroximetil) aminometano 5 mM y glucosa 5 mM. Para la medición de la captación Basal, se preparó un tampón de medición de captación basal que contenía cloruro de colina 140 mM en lugar de cloruro sódico. En los ensayos de captación, se añadió NBMPR al tampón de Captación y al tampón de medición de captación Basal a la concentración final de 10 μ M. En el caso de la medición de la actividad inhibidora de los compuestos de ensayo, estos se disolvieron en dimetil sulfóxido y después se diluyeron apropiadamente con tampón de Captación para preparar los tampones de medición. Después de eliminar el medio de cultivo de las células que expresaban de manera transitoria el CNT2 humano, a los pocillos se les añadió el tampón de Pretratamiento (tampón de medición de captación Basal sin adenosina ni glucosa) a 200 μ l/ pocillo y se incubaron a 37 °C durante 10 minutos. Después de repetir la misma etapa de nuevo, el tampón de Pretratamiento se eliminó y se añadieron los tampones de medición y el tampón de medición de captación Basal a 75 μ l/pocillo y se incubaron a 37 °C. Después de la incubación durante 30 minutos, los tampones de Medición y el tampón de medición de captación Basal se eliminaron y las células se lavaron dos veces con tampón de Lavado (tampón de medición de captación Basal con adenosina no marcada con radioisótopo a 10 μ M) a 200 μ l/pocillo. Las células se disolvieron con hidróxido sódico 0,2 mol/l a 75 μ l/pocillo y los lisados celulares se transfirieron a PicoPlates (Perkin Elmer). Después de mezclar con 150 μ l de MicroScint-40 (Perkin Elmer), la radioactividad se midió por medio de un contador de centelleo (Perkin Elmer). Se estableció un 100% con respecto a la diferencia entre la captación en el grupo de control y la captación basal y se calculó la captación de adenosina a cada concentración del compuesto de ensayo. La concentración del compuesto de ensayo que inhibe la captación de adenosina al 50% (valor CI₅₀) se calculó usando una representación gráfica de tipo logit. Los resultados se muestran en la Tabla 27.

[Tabla 27]

Compuesto de ensayo	CI ₅₀ (nM)
Ejemplo 27	46
Ejemplo 33	104
Ejemplo 50	9
Ejemplo 35	150
Ejemplo 36	213
Ejemplo 88	55
Ejemplo 89	184
Ejemplo 92	172

Ejemplo de Ensayo 8

Efectos de inhibidores del CNT2 sobre el nivel de ácido úrico en plasma.

Se trataron ratas macho SD-IGS (de 5 semanas de vida), que se habían estado en ayunas durante una noche, por vía subcutánea con ácido oxónico (Aldrich; 100 mg/kg), y después de 1 hora, se les administró simultáneamente, por vía oral, una mezcla de purina (Adenosina: Inosina: Guanosina = 1:1:1 (Adenosina (Sigma), Inosina (WAKO), Guanosina (ICN); 50 mg/kg) y compuestos de ensayo (10 mg/kg). Un grupo de control se trató con ácido oxónico y la mezcla de purina y a un grupo se le administró solo ácido oxónico que representó el valor de ácido úrico en plasma endógeno. Después de 1 hora, se extrajo la sangre de la aorta abdominal, con anestesia usando éter, y el plasma se recogió con un tubo de extracción de sangre al vacío Venoject II (Terumo, VP-FH052). De acuerdo con el método descrito en Journal of Chromatography B, Vol. 744 (2000), páginas 129-138, el nivel de ácido úrico en plasma en un compuesto del Ejemplo 27 se midió usando el método HPLC mencionado más adelante. Los niveles de ácido úrico en plasma en los compuestos de los Ejemplos 88 y 89 se midieron por el método del ácido fosfotúngstico. Como un reactivo de medición se usó *Uric-acid-Test Wako* (WAKO). Dado que no hay diferencia de

valores de ácido úrico entre el método HPLC y el método del ácido fosfotúngstico, el valor del ácido úrico puede medirse mediante cualquiera de estos dos métodos (véase, por ejemplo, el documento Management guideline, anterior, en las páginas 18-19). La diferencia entre el valor de ácido úrico en plasma en cada grupo de estudio y el valor de ácido úrico endógeno en plasma se calculó sobre la base del 100% en el grupo de control. Los resultados se muestran en la Tabla 28.

[Tabla 28]

Compuesto de ensayo	Porcentaje de incremento del nivel de ácido úrico en plasma (%)
Ejemplo 27	15,2% (p<0,01)
Ejemplo 88	24,9% (p<0,01)
Ejemplo 89	45,6% (p<0,05)

10 Determinación del nivel de ácido úrico en plasma por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC)

A 0,1 ml del plasma recogido con el método anterior se añadió, como sustancia patrón interna, teofilina (10 µg) y después las muestras se desproteinizaron con 1 ml de metanol. Después de centrifugar las muestras, las capas de metanol se evaporaron hasta secarse con una corriente de nitrógeno. Los restos se disolvieron en 300 µl de la fase móvil y 40 µl de la porción se inyectaron en la HPLC. La concentración de ácido úrico en plasma se determinó mediante el método HPLC de acuerdo con el requisito descrito a continuación. Las curvas de calibrado se construyeron por adición de teofilina, como una sustancia patrón interna, y de diversas concentraciones de ácido úrico, a 0,1 ml de agua destilada apropiadamente.

20 Requisito analítico de la HPLC

Columna: Inertsil ODS-2 (4.6 x 250 mm)
Fase móvil

25 Solución A: acetonitrilo
Solución B: tampón fosfato 10 mM (pH 3,0)

Un método de elución en gradiente lineal: solución A al 2% frente a solución B al 22% (25 minutos)

30 Temperatura de la columna: 40 °C
Caudal: 5,5 ml/minuto
Detección de la absorbancia: 284 nm

Aplicabilidad Industrial

35 Los derivados de bencimidazol representados por la fórmula general (I) anterior de la presente invención o una sal o un profármaco de los mismos, farmacéuticamente aceptables, ejercen una excelente actividad inhibitoria contra el CNT2 y pueden inhibir notablemente el aumento del nivel de ácido úrico en plasma. Por lo tanto, son útiles como agentes para la prevención o tratamiento de enfermedades asociadas con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma.

[LISTADO DE SECUENCIAS TEXTO LIBRE]

45 Secuencia Número 1: Cebador sintético de ADN
Secuencia Número 2: Cebador sintético de ADN
Secuencia Número 3: Cebador sintético de ADN
Secuencia Número 4: Cebador sintético de ADN
Secuencia Número 5: Cebador sintético de ADN
Secuencia Número 6: Cebador sintético de ADN
50 Secuencia Número 7: Cebador sintético de ADN
Secuencia Número 8: Cebador sintético de ADN
Secuencia Número 9: Cebador sintético de ADN
Secuencia Número 10: Cebador sintético de ADN
Secuencia Número 11: Sonda sintética de ADN
55 Secuencia Número 12: Cebador sintético de ADN
Secuencia Número 13: Cebador sintético de ADN
Secuencia Número 14: Sonda sintética de ADN
Secuencia Número 15: Cebador sintético de ADN
Secuencia Número 16: Cebador sintético de ADN
60 Secuencia Número 17: Sonda sintética de ADN

LISTADO DE SECUENCIAS

5 <110> KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
 KIKUCHI, Norihiko
 NONAKA, Yoshinori
 TATANI, Kazuya
 HIRATOCHI, Masahiro
 KURAMOCHI, Yu
 10 ISAJI, Masayuki
 SHIMIZU, Kazuo
 MIYAGI, Takashi

<120> DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL Y SUS USOS FARMACEÚTICOS

15 <130> PCT-A0450-00

<150> JP 2003/432581
 <151> 26-12-2003

20 <160> 17

<170> Patentín versión 3.1

25 <210> 1
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador

<400> 1
 tgactgcat ggttgctgct 20

35 <210> 2
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador

45 <400> 2
 gtctaagtcc tgggcttcc 20

<210> 3
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador

55 <400> 3
 aggagccaga gggaatcaat 20

<210> 4
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: cebador

65 <400> 4
 acatctggt gaggagttg 20

ES 2 377 937 T3

<210> 5
<211> 29
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
5
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador
<400> 5
10 ccgctcgaga ggagccagag ggaatcaat 29
<210> 6
<211> 28
<212> ADN
15 <213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador
20 <400> 6
cgtctagaac atcttggtga gtgagttg 28
<210> 7
<211> 18
25 <212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador
30 <400> 7
gccagccagc agcaaaaa 18
<210> 8
<211> 18
35 <212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador
40 <400> 8
tgagaagtg gctgacct 18
45 <210> 9
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
50 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador
<400> 9
55 attaccagt gtgccgtga g 21
<210> 10
<211> 21
<212> ADN
60 <213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador
<400> 10
65 aaaccgacag cagttgtcca.g 21

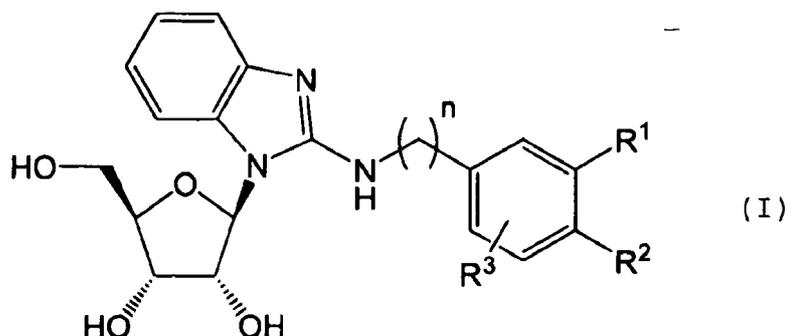
ES 2 377 937 T3

<210> 11
<211> 26
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
5
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: sonda
<400> 11
agagcgtcaa tccagagttc agccca 26
<210> 12
<211> 22
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
15
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador
<400> 12
ggcagctgc atctgaatt tc 22
<210> 13
<211> 22
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
25
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador
30
<400> 13
caaaaacgag tgaaccagga ca 22
<210> 14
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
35
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: sonda
40
<400> 14
cctgtttgt catcacctgc ttggtgatct 30
45
<210> 15
<211> 25
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
50
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador
<400> 15
gctggccga ccatatttac cttac 25
55
<210> 16
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
60
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: cebador
<400> 16
cgctccagc aatgtagag a 21
65

<210> 17
<211> 26
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
5
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: sonda
10
<400> 17
tcaccaagtc tgaactccac gccatc.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de bencimidazol representado por la fórmula general:



5 en la que

n representa 1 ó 2;

R^1 y R^2 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, cualquiera de los siguientes sustituyentes (A) a (C) que pueden tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre un grupo de sustituyentes α , cualquiera de los siguientes sustituyentes (D) a (G) que pueden tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre los grupos de sustituyentes α o β , o cualquiera de los siguientes sustituyentes (H) a (M);

R^3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, cualquiera de los siguientes sustituyentes (a) a (C) que pueden tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre un grupo de sustituyentes α , o cualquiera de los siguientes sustituyentes (H) a (M);

(A) un grupo alquilo C_{1-6} ;

(B) un grupo alquenoilo C_{2-6} ;

(C) un grupo alquinoilo C_{2-6} ;

(D) un grupo cicloalquilo C_{3-8} ;

(E) un grupo heterocicloalquilo cíclico de 3 a 10 miembros;

(F) un grupo arilo C_{6-10} ;

(G) un grupo heteroarilo cíclico de 5 a 10 miembros;

(H) OR^7 ;

(I) SR^8 ;

(J) NR^9R^{10} ;

(K) $COOR^{11}$;

(L) $CONR^{12}R^{13}$;

(M) $NHCOR^{14}$

(en los grupos R^7 a R^{14} representa independientemente un átomo de hidrógeno, o cualquiera de los siguientes sustituyentes (N) a (P) que pueden tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre un grupo de sustituyentes α , o cualquiera de los siguientes sustituyentes (Q) a (V) que pueden tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre los grupos de sustituyentes α y

(N) un grupo alquilo C_{1-6} ;

(O) un grupo alquenoilo C_{2-6} ;

(P) un grupo alquinoilo C_{2-6} ;

(Q) un grupo cicloalquilo C_{3-8} ;

(R) un grupo heterocicloalquilo cíclico de 3 a 10 miembros;

(S) una sal cuaternaria de un grupo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno cíclico de 3 a 10 miembros;

(T) un grupo arilo C_{6-10} ;

(U) un grupo heteroarilo cíclico de 5 a 10 miembros;

(V) una sal cuaternaria de un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno cíclico de 5 a 10 miembros);

y con la condición de que al menos uno de R^1 , R^2 y R^3 no represente un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_{1-6} , NH_2 y $COOH$

[Grupo de sustituyentes α]

(a) un átomo de halógeno;

(b) un grupo ciano;

cualquiera de los siguientes sustituyentes (c) a (h) que pueden tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre un grupo de sustituyentes γ , o cualquiera de los siguientes sustituyentes (i) a (v):

- 5 (c) un grupo cicloalquilo C_{3-8} ;
 (d) un grupo heterocicloalquilo cíclico de 3 a 10 miembros;
 (e) una sal cuaternaria de un grupo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno cíclico de 3 a 10 miembros;
 (f) un grupo arilo C_{6-10} ;
 (g) un grupo heteroarilo cíclico de 5 a 10 miembros;
 (h) una sal cuaternaria de un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno cíclico de 5 a 10 miembros;
 10 (i) OR^{15} ;
 (j) SR^{16} ;
 (k) $NR^{17}R^{18}$;
 (l) $N+R^D R^E R^F$;
 (m) $COOR^{19}$;
 15 (o) $NHCOR^{20}$;
 (p) $NHC(=NH)-NH_2$;
 (q) $C(=NH)-NH_2$ (que está unido a un átomo de nitrógeno de un grupo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno);
 (r) $NR^{21}CONR^{22}R^{23}$;
 20 (s) $NR^G SO_2 R^H$;
 (t) $SO_2 R^I$ (R^I representa un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquenileno C_{2-6} o un grupo hidroxialquilo C_{1-6});
 (u) $CONR^{24}R^{25}$;
 (v) $SO_2 NR^{26}R^{27}$

- 25 (en los grupos R^{D-F} representan independientemente cualquiera de los siguientes sustituyentes (y1) a (y11) que pueden tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre un grupo de sustituyentes γ , R^{15} , R^{16} , R^{19-21} y R^{G-H} representan independientemente un átomo de hidrógeno, o cualquiera de los siguientes sustituyentes (y1) a (y11) que pueden tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre un grupo de sustituyentes γ ; R^{17} , R^{18} y R^{22} a R^{27} representan independientemente un átomo de hidrógeno, o cualquiera de los siguientes sustituyentes (y1) a (y11) que pueden tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre un grupo de sustituyentes γ ; o R^{17} y R^{18} , R^{22} y R^{23} , R^{24} y R^{25} , y R^{26} y R^{27} pueden unirse independientemente junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico alifático de 3 a 8 miembros
 30

- 35 (y1) un grupo alquilo C_{1-6} ;
 (y2) un grupo alquenilo C_{2-6} ;
 (y3) un grupo alquinilo C_{2-6} ;
 (y4) un grupo cicloalquilo C_{3-8} ;
 (y5) un grupo heterocicloalquilo cíclico de 3 a 10 miembros;
 40 (y6) un grupo arilo C_{6-10} ;
 (y7) un grupo heteroarilo cíclico de 5 a 10 miembros;
 (y8) un grupo cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} ;
 (y9) un grupo heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} cíclico de 3 a 10 miembros;
 (y10) un grupo aril C_{6-10} -alquilo C_{1-6} ;
 45 (y11) un grupo heteroaril-alquilo C_{1-6} cíclico de 5 a 10 miembros)

[Grupo de sustituyentes β]

cualquiera de los siguientes sustituyentes (z1 a (z3) que pueden tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre un grupo de sustituyentes γ , el grupo de sustituyentes γ

- 50 (z1) un grupo alquilo C_{1-6} ;
 (z2) un grupo alquenilo C_{2-6} ;
 (z3) un grupo alquinilo C_{2-6}

55 [Grupo de sustituyentes γ]

- (1) un átomo de halógeno;
 (2) un grupo nitro;
 (3) un grupo ciano;
 60 (4) OR^{28} ;
 (5) SR^{29} ;
 (6) $NR^{30}R^J$ (R^{30} y R^J representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquenilo C_{2-6} , un grupo hidroxialquilo C_{1-6} , un aril C_{6-10} -alquilo C_{1-6} o un grupo arilo C_{6-10});
 (7) $N^+R^K R^L R^M$ (R^{K-M} representan independientemente un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquenilo C_{2-6} , un grupo hidroxialquilo C_{1-6} , un grupo aril C_{6-10} -alquilo C_{1-6} o un grupo arilo C_{6-10});
 65

- (8) COR^{31} ;
 (9) COOR^{32} ;
 (10) OCOR^{33} ;
 (11) NHCOR^{34} ;
 (12) NHC(=NH)-NH_2 ;
 (13) C(=NH)-NH_2 (que está unido a un átomo de nitrógeno de un grupo heterocicloalquilo)
 (14) $\text{NR}^{35}\text{CONR}^{36}\text{R}^{37}$;
 (15) $\text{NR}^{\text{N}}\text{COOR}^{\text{O}}$;
 (16) $\text{CONR}^{38}\text{R}^{39}$;
 (17) $\text{SO}^2\text{NR}^{40}\text{R}^{41}$;
 (18) un grupo hidroxil(alquilo C_{2-6});
 (19) un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno cíclico de 5 a 10 miembros

(en los grupos R^{28} , R^{29} , R^{31-35} , R^{N} y R^{O} representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo aril C_{6-10} -alquilo C_{1-6} ; R^{36} a R^{41} representan independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_{1-6} , o R^{36} y R^{37} , R^{38} y R^{39} , y R^{40} y R^{41} pueden unirse independientemente junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico alifático de 3 a 8 miembros); o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un profármaco de los mismos en el que un grupo seleccionado entre un grupo hidroxil y un grupo amino del derivado de bencimidazol está sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en alquil C_{1-6} -CO-, alquil C_{1-6} -O-alquil C_{1-6} -CO-, alquil C_{1-6} -OCO-alquil C_{1-6} -CO-, alquil C_{1-6} -OCO- y alquil C_{1-6} -O-alquil C_{1-6} -OCO-.

2. Un derivado de bencimidazol de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n representa 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo.

3. Un derivado de bencimidazol como se ha indicado en las reivindicaciones 1 a 2, en el que R^1 y R^3 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, cualquiera de los sustituyentes (A) a (C) que pueden tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , o cualquiera de los sustituyentes (H) a (M), R^2 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, cualquiera de los sustituyentes (A) a (C) que pueden tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , cualquiera de los sustituyentes (D) a (G) que pueden tener los mismos o diferentes 1 a 3 grupos seleccionados entre los grupos de sustituyentes α y β , o cualquiera de los sustituyentes (H) a (M), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un profármaco de los mismos.

4. Un derivado de bencimidazol de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R^1 representa OR^7 (con la condición de que R^7 represente un grupo alquilo C_{1-6} que tiene un grupo hidroxil, $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ o $\text{N}^+\text{R}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}\text{R}^{\text{F}}$ (R^{17} , R^{18} y $\text{R}^{\text{D-F}}$ tienen los mismos significados que se han definido en la reivindicación 1)) o un grupo hidroxil; R^2 representa OR^7 (con la condición de que R^7 represente un grupo alquilo C_{1-6} que tiene un grupo hidroxil, $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ o $\text{N}^+\text{R}^{\text{D}}\text{R}^{\text{E}}\text{R}^{\text{F}}$ (R^{17} , R^{18} y $\text{R}^{\text{D-F}}$ tienen los mismos significados que se han definido en la reivindicación 1)), un grupo hidroxil, o un grupo arilo C_{6-10} que pueden tener un grupo hidroxil u OR^{15} (R^{15} tiene el mismo significado que se ha definido en la reivindicación 1); R^3 representa un átomo de hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un profármaco de los mismos.

5. Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un derivado de bencimidazol como se ha indicado en las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo.

6. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 5 para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma.

7. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 6 en la que la enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma es una enfermedad seleccionada de gota, hiperuricemia, litiasis urinaria, nefropatía hiperuricémica y nefropatía aguda por ácido úrico.

8. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 6 en la que la enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma es gota.

9. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 6 en la que la enfermedad asociada con una anomalía del nivel de ácido úrico en plasma es hiperuricemia.

10. Una composición farmacéutica como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9 que comprende, en combinación como ingrediente activo al menos un agente seleccionado de un grupo que consiste en coxibina, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un esteroide adrenocorticoide, un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, un fármaco uricosúrico, un alcalinizante urinario y un ácido úrico oxidasa.

11. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 10 en la que el agente antiinflamatorio no

esteroideo es indometacina, naproxeno, fenbufeno, pranoprofeno, oxaprozina, quetoprofeno, etoricoxib o tenoxicam; el inhibidor de la síntesis de ácido úrico es alopurinol, oxipurinol, febuxoestat o Y-700; el fármaco uricosúrico es probenecid, bucoloma o benzbromarona; el alcalinizante urinario es hidrógeno carbonato de sodio, citrato potásico o citrato sódico; la ácido úrico-oxidasa es rasburicasa, uricasa PEG-20 o una ácido úrico oxidasa recombinante (uricasa).

5

Figura 1

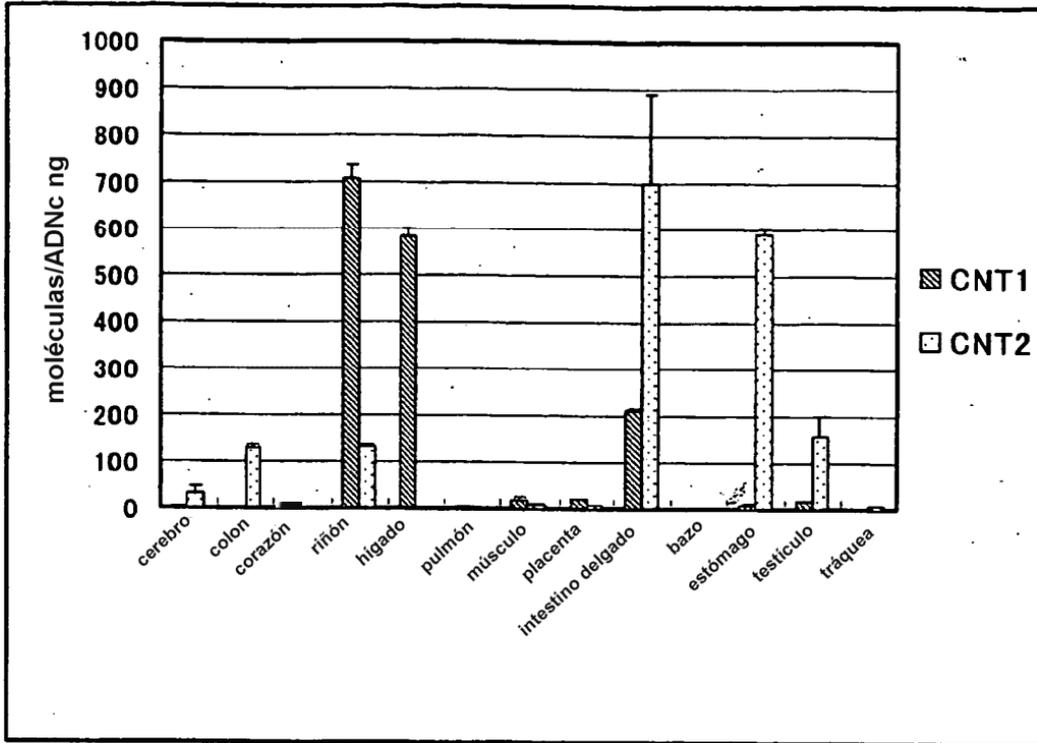


Figura 2

