

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 403 592**

51 Int. Cl.:

C07D 235/06 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2008 E 08849394 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 2222645**

54 Título: **Nuevos derivados de bencimidazol y su empleo como agonsitas del FXR**

30 Prioridad:

15.11.2007 EP 07120737

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

20.05.2013

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**BENSON, GREGORY MARTIN;
BLEICHER, KONRAD;
GRETHER, UWE;
MARTIN, RAINER E.;
PLANCHER, JEAN-MARC;
RICHTER, HANS;
TAYLOR, SVEN y
YANG, MINMIN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

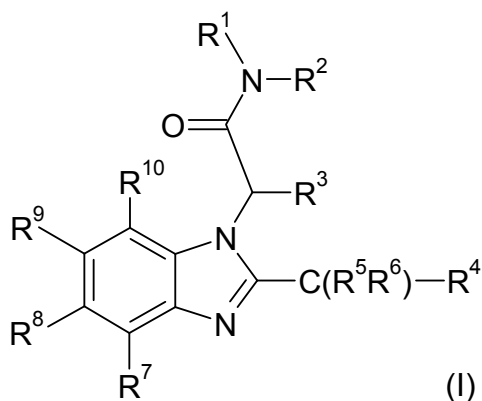
ES 2 403 592 T3

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

Nuevos derivados de bencimidazol y su empleo como agonsitas del FXR

5 La invención se refiere a nuevos derivados de la fórmula (I)



en la que

10 R¹ es cicloalquilo, alquilo inferior, cicloalquil-alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, heteroarilo, heteroaril-alquilo inferior, heterociclilo o heterociclil-alquilo inferior, dichos cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 - 4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior y fluor-alcoxi inferior;

R² es hidrógeno o alquilo inferior;

15 R³ es cicloalquilo, alquilo inferior, cicloalquil-alquilo inferior, arilo, heteroaril-alquilo inferior, heterociclilo o heterociclil-alquilo inferior dichos cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 - 4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior y alcoxi inferior-carbonilo;

20 R⁴ es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, dichos arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 - 4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, dioxo-alquilenol inferior, fluor-alquilo inferior y fluor-alcoxi inferior;

R⁵ y R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxilo, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior o fluor-alcoxi inferior;

25 R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior o fluor-alcoxi inferior; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 La invención se refiere además a un proceso para la obtención de los compuestos anteriores, a preparaciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos así como al uso de estos compuestos para la producción de las preparaciones farmacéuticas.

35 El receptor X de farnesoide (FXR) es un miembro del supergrupo de receptores de hormonas nucleares dentro de los factores de transcripción. Se ha identificado originalmente al FXR como receptor activado por el farnesol, pero los estudios posteriores han puesto de manifiesto que el FXR tiene un rol principal como receptor de ácidos biliares [Makishima, M., Okamoto, A.Y., Repa, J.J., Tu, H., Learned, R.M., Luk, A., Hull, M.V., Lustig, K.D., Mangelsdorf, D.J. y Shan, B.: "Identification of a nuclear receptor for bile acids", *Science* 284, 1362-1365, 1999]. El FXR se expresa en el hígado, el intestino, los riñones y las glándulas suprarrenales. En humanos se han clonado cuatro isoformas de empalme.

40 Entre los ácidos biliares importantes, el ácido quenodesoxicólico es el agonista más potente del FXR. La fijación de ácidos biliares o de ligandos sintéticos sobre el FXR induce la expresión transcripcional de pequeños reactivos heterodímeros (SHP), un miembro atípico del grupo de receptores nucleares que se fija sobre otros varios receptores de hormona nuclear, incluidos el LRH-1 y el LXR-alfa y bloquea sus funciones transcripcionales [Lu, T.T., Makishima, M., Repa, J.J., Schoonjans, K., Kerr, T.A., Auwerx, J. y Mangelsdorf, D.J. en: "Molecular basis for feedback regulation of bile acid synthesis by nuclear receptors", *Mol. Cell* 6, 507-515, 2000]. La CYP7A1 y la CYP8B son enzimas que intervienen en la síntesis de ácidos biliares en el hígado. El FXR reprime su expresión mediante la activación del mecanismo SHP. El FXR induce directamente la expresión de los transportadores que exportan ácidos biliares al grupo ABC de los hepatocitos, incluida la bomba de exportación de sales biliares (ABCB11) y la proteína 2 asociada a la resistencia a multifármacos (ABCC2) [Kast, H.R., Goodwin, B., Tarr, P.T., Jones, S.A., Anisfeld, A.M., Stoltz, C.M., Tontonoz, P., Kliewer, S., Willson, T.M. y Edwards, P.A. en: Regulation of multidrug resistance-associated protein 2 (ABCC2) by the nuclear receptors

pregnane X receptor, farnesoid X-activated receptor, and constitutive androstane receptor, *J. Biol. Chem.* **277**, 2908-2915, 2002; Ananthanarayanan, M., Balasubramanian, N., Makishima, M., Mangelsdorf, D.J. y Suchy, F.J. en: Human bile salt export pump promoter is transactivated by the farnesoid X receptor/bile acid receptor, *J. Biol. Chem.* **276**, 28857-65, 2001]. Los ratones "knockout" de FXR tienen un desequilibrio en la resistencia a la hepatotoxicidad inducida por ácidos biliares y se ha constatado que los agonistas sintéticos del FXR son hepatoprotectores en modelos animales de colestasis [Liu, Y., Binz, J., Numerick, M.J., Dennis, S., Luo, G., Desai, B., MacKenzie, K.I., Mansfield, T.A., Kliewer, S.A., Goodwin, B. y Jones, S.A. en: Hepatoprotection by the farnesoid X receptor agonist GW4064 in rat models of intra- and extrahepatic cholestasis, *J. Clin. Invest.* **112**, 1678-1687, 2003; Sinal, C.J., Tohkin, M., Miyata, M., Ward, J.M., Lambert, G. y Gonzalez, F.J. en: Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis, *Cell* **102**, 731-744, 2000]. Estos datos ponen de manifiesto que el FXR protege a los hepatocitos de la toxicidad de los ácidos biliares suprimiendo tanto la síntesis celular como la estimulación de su excreción biliar.

El proceso de la circulación enterohepática de los ácidos biliares es también un importante regulador de la homeostasis del colesterol en el suero. Después de la biosíntesis del colesterol en el hígado, se segregan los ácidos biliares con la bilis en el lumen del intestino delgado para ayudar en la digestión y en la absorción de las grasas y de las vitaminas solubles en grasas. La proporción entre los diferentes ácidos biliares determina el carácter hidrófilo del conjunto de ácidos biliares y su capacidad para solubilizar al colesterol. La activación del FXR aumenta el carácter hidrófilo del conjunto, disminuyendo la solubilización intestinal del colesterol y bloqueando eficazmente su absorción. Cabría esperar que la disminución de la absorción se tradujera en una disminución de los niveles de colesterol en el plasma. Es cierto que los inhibidores directos de la absorción del colesterol, como la ezetimiba, disminuyen el colesterol en el plasma, proporcionando una cierta evidencia que apoya esta hipótesis. Sin embargo, la ezetimiba tiene una eficacia limitada que se pone de manifiesto por la regulación realimentada al alza de la síntesis de colesterol en las células que intentan compensar el agotamiento o disminución del colesterol. Los datos recientes ponen de manifiesto que el FXR tiene un efecto que se opone en parte por represión directa de la expresión de la HMGCoA reductasa mediante un mecanismo que implica el SHP y el LXR1 [Datta, S., Wang, L., Moore, D.D. y Osborne, T.F. en: Regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase promoter by nuclear receptors liver receptor homologue-1 and small heterodimer partner: a mechanism for differential regulation of cholesterol synthesis and uptake, *J. Biol. Chem.* **281**, 807-812, 2006]. El FXR disminuye además la síntesis hepática de triglicéridos reprimiendo la expresión de SREBP1-c con un mecanismo alternativa que implica al SHP y LXR-alfa. Por lo tanto, los compuestos que modulan la actividad del FXR pueden desplegar una eficacia terapéutica superior sobre la disminución del colesterol y los triglicéridos en el plasma a la que tienen las terapias convencionales.

La mayoría de pacientes que sufren la enfermedad de la arteria coronaria tienen niveles altos de LDL aterogénico en el plasma. Los inhibidores de la HMGCoA-reductasa (estatinas) son eficaces para normalizar los niveles de LDL-C, pero solamente reducen el riesgo de episodios cardiovasculares, como son la apoplejía y el infarto de miocardio, en un 30 %. Se necesitan terapias adicionales que se centren en disminuir el LDL aterogénico así como otros factores de riesgo de lípidos, por ejemplo los niveles altos de triglicéridos en plasma y los niveles bajos de HDL-C.

Una proporción elevada de pacientes de diabetes de tipo 2 en Estados Unidos tienen concentraciones anormales de lipoproteínas en el plasma. El predominio de colesterol total >240 mg/dl es del 37 % en los hombres diabéticos y del 44 % en las mujeres diabéticas y el predominio del LDL-C > 160 mg/ml son del 31 % y del 44 %, respectivamente, en estas poblaciones. La diabetes es una enfermedad, en la que disminuye la capacidad del paciente por controlar los niveles de glucosa en la sangre, debido a un desequilibrio parcial de su respuesta a la insulina. La diabetes de tipo II (T2D), también llamada diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM), constituye el 80-90% de todos los casos de diabetes en los países desarrollados. En la T2D, los islotes de Langerhans del páncreas producen insulina, pero los tejidos diana primarios (músculos, hígado y tejido adiposo) desarrollan una resistencia profunda a sus efectos. El cuerpo lo compensa produciendo más insulina, con el resultado final de fallo de la producción de insulina en el páncreas. Por lo tanto, la T2D es un síndrome metabólico cardiovascular asociado a co-morbidades múltiples, incluidas la dislipidemia y la resistencia a la insulina, así como la hipertensión, la disfunción endotelial y la aterosclerosis inflamatoria.

El primer tratamiento de trabajo para la dislipidemia y la diabetes es una dieta baja en grasas y baja en glucosa, el ejercicio y la pérdida de peso. La aceptación de este régimen puede ser moderada y el tratamiento de las diversas deficiencias metabólicas que produce se hace necesario por ejemplo con agentes moduladores de lípidos, tales como las estatinas y los fibratos, los fármacos hipoglucémicos, tales como las sulfonilureas y la metformina, o los sensibilizadores a la insulina del grupo de las tiazolidinadionas (TZD) dentro de los agonista de PPAR-gama. Los estudios recientes aportan certezas sobre el hecho de que los moduladores del FXR pueden tener un mayor potencial terapéutico y proporcionar una normalización superior de los niveles tanto de LDL-C como de triglicéridos, que actualmente solo se lograban con combinaciones de fármacos existentes y, además, pueden evitar efectos de realimentación en la homeostasis de colesterol celular. La WO 03/066629 describe compuestos de bencimidazol útiles como inhibidores de GSK-3 para tratar diabetes.

Los nuevos compuestos de la presente invención superan a los compuestos ya conocidos de la técnica por cuando se fijan sobre y modulan selectivamente el FXR con gran eficacia. Por consiguiente, se reduce la absorción de colesterol, se disminuyen el colesterol LDL y los triglicéridos y se reduce la aterosclerosis inflamatoria. Dado que los modulares del FXR inciden sobre múltiples facetas de la dislipidemia combinada con la homeostasis de colesterol, se espera que tengan un potencial terapéutico mayor que los compuestos ya conocidos de la técnica.

A menos que se indique lo contrario se emplearán las definiciones siguientes para ilustrar y definir los significados y el alcance de los diversos términos utilizados en la descripción de la invención.

- 5 En esta descripción, el término “inferior” se utiliza para indicar un grupo que tiene de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro.

El término “halógeno” indica flúor, cloro, bromo o yodo, siendo preferidos el flúor, cloro y bromo.

- 10 El término “alquilo”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a veinte átomos de carbono, con preferencia de uno a dieciséis átomos de carbono, con mayor preferencia de uno a diez átomos de carbono. Los grupos alquilo inferior descritos a continuación son también grupos alquilo preferidos.

- 15 El término “alquilo inferior”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquilo monovalente de cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro. Este término se ilustra además con restos tales como el metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo inferior pueden estar opcionalmente sustituidos, p.ej. por hidroxilo. Tales grupos alquilo inferior sustituidos se denominan “hidroxilo-alquilo inferior”. Son preferidos los grupos alquilo inferior sin sustituir.

- 20 El término “fluor-alquilo inferior” indica grupos alquilo inferior que están mono- o multi-sustituidos por flúor. Cabe mencionar como grupos fluor-alquilo inferior p.ej. CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CF_3CH_2 , $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$ y $\text{CF}_2\text{H-CF}_2$.

- 25 El término “amino”, solo o en combinación, significa un grupo amino primario, secundario o terciario, unido a través del átomo de nitrógeno, el grupo amino secundario lleva un sustituyente alquilo o cicloalquilo y el grupo amino terciario lleva dos sustituyentes alquilo o cicloalquilo similares o diferentes o bien dos sustituyentes del nitrógeno forman, juntos, un anillo, por ejemplo, $-\text{NH}_2$, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metil-etilamino, pirrolidin-1-ilo o piperidino etc., con preferencia amino primario, dimetilamino y dietilamino y en particular el dimetilamino. El término “formilamino” indica un grupo HC(O)-N(H)- .

- 30 El término “cicloalquilo” indica un resto carbocíclico monovalente de 3 a 10 átomos de carbono, con preferencia de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido del modo indicado en la descripción y las reivindicaciones.

- 35 El término “alcoxi” indica un grupo $\text{R}'\text{-O-}$, en el que R' es un alquilo. El término “alcoxi inferior” indica un grupo $\text{R}'\text{-O-}$, en el que R' es a alquilo inferior.

- 40 El término “fluor-alcoxi inferior” indica un grupo $\text{R}''\text{-O-}$, en el que R'' es fluor-alquilo inferior. Cabe mencionar como grupos fluor-alcoxi inferior p.ej. $\text{CFH}_2\text{-O}$, $\text{CF}_2\text{H-O}$, $\text{CF}_3\text{-O}$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{-O}$, $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2\text{-O}$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH-O}$ y $\text{CF}_2\text{H-CF}_2\text{-O}$.

- 45 El término “alquilenilo” indica un resto hidrocarburo alifático saturado divalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 16 átomos de carbono, con preferencia especial hasta 10 átomos de carbono. Los grupos alquilenilo inferior descritos a continuación son también grupos alquilenilo preferidos. El término “alquilenilo inferior” indica un resto hidrocarburo alifático saturado divalente de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 7, con preferencia de 1 a 6 o bien de 3 a 6 átomos de carbono. Son preferidos los grupos alquilenilo o alquilenilo inferior de cadena lineal. El término “dioxo-alquilenilo inferior” indica un resto $-\text{O-alquilenilo inferior-O-}$.

- 50 El término “arilo”, solo o en combinación, se refiere a al grupo fenilo o naftilo, con preferencia al grupo fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido de 1 a 5 veces, con preferencia de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por: alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, hidroxilo, CN, CF_3 , amino, aminocarbonilo, carboxilo, NO_2 , (alquilo inferior)-sufonilo, aminosulfonilo, (alquilo inferior)-carbonilo, (alquilo inferior)-carboniloxi, (alquilo inferior)-carbonil-N(H), (alquilo inferior)-carbonil-N(alquilo inferior), (alcoxi inferior)-carbonilo, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, cicloalquilo, feniloxi, metil-oxadiazolilo, morfolinilo, formilamino. Los sustituyentes preferidos son halógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior y CN. Además, los grupos arilo pueden estar sustituidos con preferencia del modo indicado en la descripción y en las reivindicaciones.

- 60 El término “heteroarilo” indica un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 eslabones o un anillo bicíclico de 9 ó 10 eslabones, que puede tener 1, 2 ó 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, por ejemplo el furilo, piridinilo, 2-oxo-1,2-dihidro-piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiofenilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, benzodioxolilo, benzoimidazolilo, indolilo, isoindolilo, 1,3-dioxo-isoindolilo, quinolinilo, indazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo y benzoisoxazolilo. Los grupos heteroarilo preferidos son el piridinilo y el isoxazolilo. Un grupo heteroarilo puede tener un modelo de sustitución descrito antes en relación con el término “arilo”. Además, un grupo heteroarilo puede estar con preferencia sustituido del modo indicado en la descripción o en las reivindicaciones.

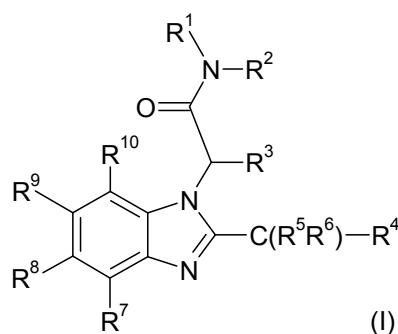
65

El término "heterociclilo" indica un anillo monocíclico de 5 ó 6 eslabones o un anillo bi- o tricíclico de 8 a 10 eslabones, que puede tener 1, 2 ó 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, por ejemplo el morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, piperidinilo, 2-oxo-piperidinilo, pirrolidinilo, 2-oxo-pirrolidinilo, piperazin-2-ona, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octilo y piperazinilo. Un grupo heterociclilo preferido es el tetrahidropiranilo. Un grupo heterociclilo puede tener un modelo de sustitución descrito antes en relación con el término "arilo". Además, un grupo heterociclilo puede estar con preferencia sustituido del modo indicado en la descripción o en las reivindicaciones.

El término "grupo protector" indica un grupo que se utiliza para proteger a otro grupo funcional, en particular a un grupo hidroxilo, de forma temporal. Los ejemplos de grupos protectores son el bencilo, p-metoxibencilo, t-butil-dimetilsililo, t-butil-difenilsililo y (para la protección de grupos amino) el Boc y el benciloxycarbonilo.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Son ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables las sales de compuestos de la fórmula (I) con ácidos inorgánicos fisiológicamente aceptables, tales como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido sulfuroso o el ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos, tales como el ácido metanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido trifluoroacético, el ácido cítrico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido tartárico, el ácido succínico o el ácido salicílico. El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica este tipo de sales. Los compuestos de la fórmula (I), en la que está presente un grupo COOH pueden formar también sales con bases. Son ejemplo de este tipo de sales las alcalinas, las alcalinotérreas y las amónicas, p.ej. la sal de Na, K, Ca y trimetilamonio. El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica también sales de este tipo. Son preferidas las sales obtenidas por adición de un ácido.

En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



en la que

R^1 es cicloalquilo, alquilo inferior, cicloalquil-alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, heteroarilo, heteroaril-alquilo inferior, heterociclilo o heterociclil-alquilo inferior,

dichos cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 - 4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior y fluor-alcoxi inferior;

R^2 es hidrógeno o alquilo inferior;

R^3 es cicloalquilo, alquilo inferior, cicloalquil-alquilo inferior, arilo, heteroaril-alquilo inferior, heterociclilo o heterociclil-alquilo inferior,

dichos cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 - 4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior y alcoxi inferior-carbonilo;

R^4 es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo,

dichos arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 - 4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, dioxo-alquilenol inferior, fluor-alquilo inferior y fluor-alcoxi inferior;

R^5 y R^6 con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxilo, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior o fluor-alcoxi inferior;

R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior o fluor-alcoxi inferior;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la fórmula (I) son preferidos a título individual y las sales fisiológicamente aceptables de los mismos son preferidas a título individual, siendo especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (I).

Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de C asimétricos y, por ello, pueden existir en forma de mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereoisómeros o compuestos ópticamente puros.

Son preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R³ es cicloalquilo, alquilo inferior, cicloalquil-alquilo inferior, arilo, heteroarilo-alquilo inferior, heterocicilo o heterocicil-alquilo inferior, dichos cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 - 4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior y fluor-alcoxi inferior.

5 Los compuestos preferidos de la fórmula (I) ya descrita antes, son aquellos, en los que R¹ es cicloalquilo o arilo, dicho arilo puede estar opcionalmente sustituido por hidroxilo. Con mayor preferencia, R¹ es ciclopentilo, ciclohexilo o 4-hidroxifenilo.

10 Otros compuestos preferidos son aquellos, en los que R² es hidrógeno. Es preferido además que R³ sea cicloalquilo, en particular que R³ sea ciclohexilo.

15 Son preferidos además los compuestos de la fórmula (I), en los que R³ es ciclohexilo, etoxi-fenilo, cloro-fenilo, benzodioxolilo, cloro-benzodioxolilo, tetrahidro-tiopiranilo, tetrahidro-tiopiranil-metilo, dioxo-hexahidro-tiopiranilo, dioxo-hexahidro-tiopiranil-metilo, clorofenilo o etoxi-carboxi-ciclopropilo.

20 Otra forma preferida de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) ya definida antes, en la que R⁴ es arilo o piridinilo, dicho arilo puede estar opcionalmente sustituido por 1 - 3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo y dioxo-alquilenilo inferior. Los ejemplos de fenilo sustituido por dioxo-alquilenilo inferior son p.ej. los grupos benzodioxolilo, en particular el benzo[1,3]dioxol-5-ilo. R⁴ es con preferencia fenilo que está opcionalmente sustituido por 1 - 2 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alcoxi inferior y dioxo-alquilenilo inferior. Con mayor preferencia, R⁴ es 3-cloro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 2,4-difluor-fenilo, fenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo o 3,5-difluor-fenilo.

25 Son preferidos además los compuestos de la fórmula (I), en la que R⁵ y R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxilo, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi inferior o alquilo inferior. Con preferencia, R⁵ es hidrógeno o alcoxi inferior. Con mayor preferencia, R⁵ es hidrógeno o metoxi. Con preferencia, R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior. Con mayor preferencia, R⁶ es hidrógeno.

30 Otra forma preferida de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) ya descrita antes, en la que R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ con independencia entre sí son hidrógeno o halógeno. Con preferencia, R⁷ es hidrógeno. Con preferencia, R⁸ es halógeno, con mayor preferencia R⁸ es flúor. Con preferencia, R⁹ es hidrógeno o halógeno, con mayor preferencia R⁹ es hidrógeno o flúor. Con preferencia, R¹⁰ es hidrógeno.

35 En particular, son compuestos preferidos los compuestos de la fórmula (I) descritos en los ejemplos a título de compuestos individuales así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) son los elegidos entre el grupo formado por:

- 40 2-[2-(3-cloro-bencil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2,N-diciclohexil-acetamida,
2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(4-isopropil-bencil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
2,N-diciclohexil-2-[2-(4-etoxi-bencil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(3-metoxi-bencil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
2,N-diciclohexil-2-[2-(3,4-dimetoxi-bencil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
45 2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(2-hidroxi-bencil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
2,N-diciclohexil-2-[2-(2,4-difluor-bencil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
2-{2-[(4-cloro-fenil)-hidroximetil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il}-2,N-diciclohexil-acetamida,
2-{2-[(R)-(4-cloro-fenil)-hidroximetil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il}-2,N-diciclohexil-acetamida,
2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((S)-hidroxifenilmetil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
50 (+)-2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-hidroxifenilmetil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((S)-hidroxifenilmetil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
2-{2-[(R)-(3-cloro-fenil)-hidroximetil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il}-2,N-diciclohexil-acetamida,
2-{2-[(S)-(3-cloro-fenil)-hidroximetil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il}-2,N-diciclohexil-acetamida,
2,N-diciclohexil-2-[2-((R)-(3,4-dicloro-fenil)-hidroximetil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
55 2,N-diciclohexil-2-[2-[(2,3-dicloro-fenil)-hidroximetil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(hidroxipiridin-2-ilmetil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(hidroxipiridin-3-ilmetil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
2,N-diciclohexil-2-[2-[1-(3,4-dicloro-fenil)-1-hidroxietil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(1-hidroxi-1-piridin-2-il-etil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
60 2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(metoxifenilmetil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxifenilmetil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
(-)-2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxifenilmetil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
(+)-2-ciclohexil-N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxifenilmetil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
(-)(S)-2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((S)-metoxifenilmetil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
65 (-)(R)-2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((S)-metoxifenilmetil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
(-)(S)-2-ciclohexil-N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-((S)-metoxifenilmetil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,

- (+)-(R)-2-ciclohexil-N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-((S)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2,N-diciclohexil-acetamida,
 (-)-2-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2,N-diciclohexil-acetamida,
 (+)-2-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2,N-diciclohexil-acetamida,
 5 2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-[(2-fluor-5-metoxi-fenil)-metoxi-metil]-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-[(2-fluor-4-metoxi-fenil)-metoxi-metil]-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[2-[(3,5-difluor-fenil)-metoxi-metil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[2-[(4-etoxi-2,6-difluor-fenil)-metoxi-metil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[2-[(2,6-difluor-fenil)-metoxi-metil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 10 2,N-diciclohexil-2-[2-[(2,3-difluor-fenil)-metoxi-metil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2-[2-(3-cloro-bencil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-2,N-diciclohexil-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[5-fluor-2-(4-isopropil-bencil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[2-(4-etoxi-bencil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 15 2,N-diciclohexil-2-[5-fluor-2-(3-metoxi-bencil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[2-(3,4-dimetoxi-bencil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[2-(2,4-difluor-bencil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2-[2-[(4-cloro-fenil)-hidroxi-metil]-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-2,N-diciclohexil-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 20 2-(2-bencil-6-cloro-5-fluor-benzoimidazol-1-il)-2,N-diciclohexil-acetamida,
 2-[6-cloro-5-fluor-2-(hidroxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2,N-diciclohexil-acetamida,
 2-(2-bencil-benzoimidazol-1-il)-2,N-diciclohexil-acetamida,
 2-ciclohexil-2-[5-fluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida,
 2-ciclohexil-2-[5-fluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida y
 25 2-ciclohexil-N-ciclopentil-2-[5-fluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida.

Son también compuestos preferidos de la fórmula (I) los elegidos entre el grupo formado por:

- 2-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida,
 30 N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida,
 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-3-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-propionamida,
 2-(3-cloro-fenil)-N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 N-ciclohexil-2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida,
 35 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-ciclohexil-2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 N-ciclohexil-2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-3-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-propionamida,
 2-(3-cloro-fenil)-N-ciclohexil-2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida,
 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 40 N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-3-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-propionamida,
 2-(3-cloro-fenil)-N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida,
 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-acetamida,
 2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-3-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-propionamida,
 45 2-(3-cloro-fenil)-2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-acetamida,
 2-[6-cloro-5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-N-ciclohexil-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida,
 2-(6-cloro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-[6-cloro-5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-N-ciclohexil-acetamida,
 2-[6-cloro-5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-N-ciclohexil-3-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-propionamida,
 2-[6-cloro-5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(3-cloro-fenil)-N-ciclohexil-acetamida,
 50 2-[6-cloro-2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclohexil-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida,
 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[6-cloro-2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclohexil-acetamida,
 2-(6-cloro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-[6-cloro-2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclohexil-acetamida,
 2-[6-cloro-2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-2-(3-cloro-fenil)-N-ciclohexil-acetamida,
 2-[6-cloro-5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida,
 55 2-(6-cloro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-[6-cloro-5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-acetamida,
 2-[6-cloro-5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-3-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-propionamida,
 2-[6-cloro-5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(3-cloro-fenil)-N-ciclopentil-acetamida,
 2-[6-cloro-2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida,
 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[6-cloro-2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-acetamida,
 60 2-[6-cloro-2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-3-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-propionamida,
 2-[6-cloro-2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-2-(3-cloro-fenil)-N-ciclopentil-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metoxi-1-fenil-etil)-benzoimidazol-1-il]-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida,
 N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metoxi-1-fenil-etil)-benzoimidazol-1-il]-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida,
 65 2-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclohexil-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida,
 2-ciclohexil-2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-acetamida,

5 N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metoxi-1-fenil-etil)-benzoimidazol-1-il]-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida,
 2-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida,
 N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((S)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-acetamida,
 N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((S)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-3-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-propionamida,
 2-{ciclohexilcarbamoil-[5,6-difluor-2-((S)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-metil}-ciclopropanocarboxilato de etilo,
 N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-acetamida,
 N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-3-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-propionamida,
 2-{ciclohexilcarbamoil-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-metil}-ciclopropanocarboxilato de etilo,
 N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((S)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-acetamida,
 10 N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-acetamida,
 N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-3-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-pro-
 pionamida,
 y las sales aceptables de los mismos.

15 Los compuestos especialmente preferidos de la fórmula (I) son los elegidos entre el grupo formado por:

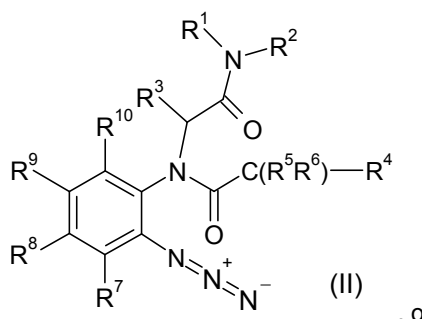
2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(3-metoxi-bencil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[2-(2,4-difluor-bencil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 20 (-)-2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 (-)-2-ciclohexil-N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-((S)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 (-)-2-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2,N-diciclohexil-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[2-[(3,5-difluor-fenil)-metoxi-metil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2-[2-(3-cloro-bencil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-2,N-diciclohexil-acetamida,
 25 2,N-diciclohexil-2-[5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2-ciclohexil-2-[5-fluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida y
 2-ciclohexil-N-ciclopentil-2-[5-fluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 Son también compuestos especialmente preferidos de la fórmula (I) los elegidos entre el grupo formado por:

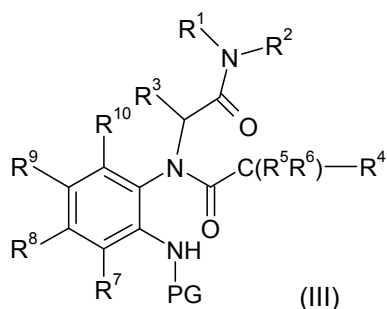
2-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida,
 2-(3-cloro-fenil)-N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2-(3-cloro-fenil)-N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 35 2-(3-cloro-fenil)-2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-acetamida,
 2-[6-cloro-5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(3-cloro-fenil)-N-ciclohexil-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-acetamida,
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 La invención se refiere además a un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) definida anteriormente, dicho proceso consiste en:

a) la ciclación de un compuesto de la fórmula (II)



45 b) la ciclación de un compuesto de la fórmula (III)



en las que $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ y R^{10} tienen los significados definidos antes y PG es un grupo protector.

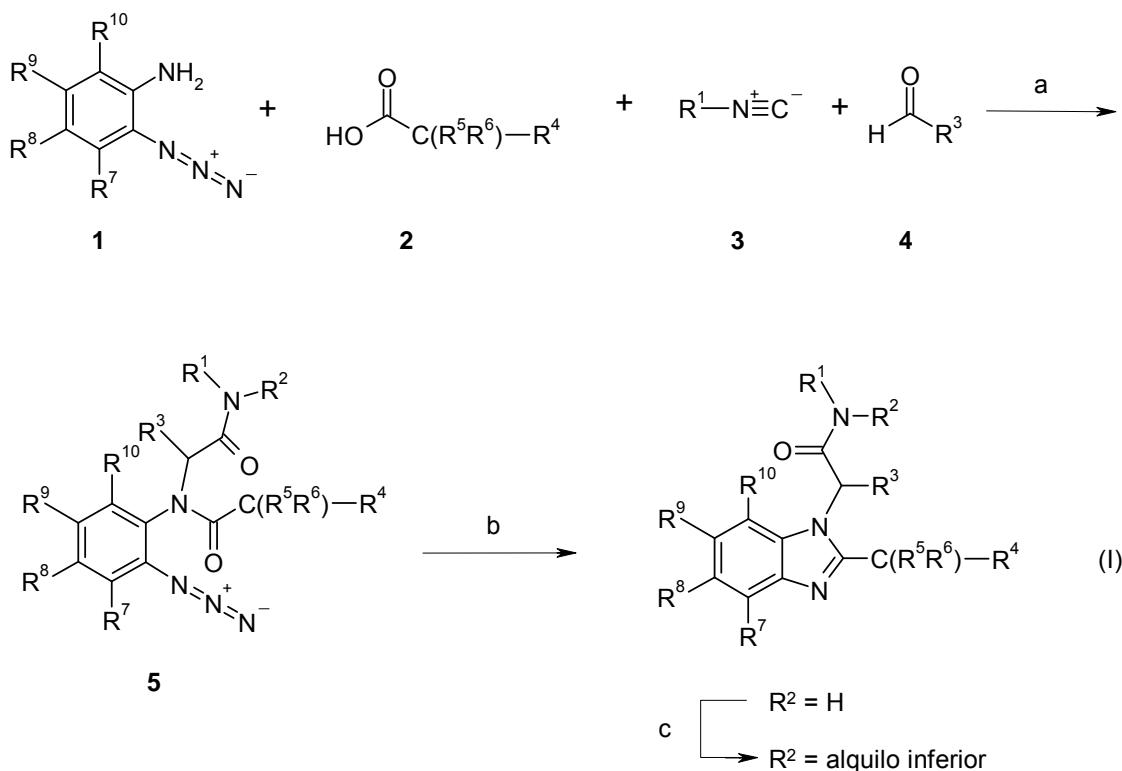
5 La ciclación de un compuesto de la fórmula (II) o de la fórmula (III) puede realizarse en las condiciones de reacción que los expertos ya conocen, p.ej., por métodos descritos a continuación y de modo similar a los ejemplos descritos a continuación. Los grupos protectores idóneos de compuestos de la fórmula (III) son p.ej., el tert-butiloxicarbonilo (tert-BOC) y el benciloxicarbonilo.

10 La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) ya definida antes, cuando se obtienen por el proceso recién descrito.

Los compuestos de la fórmula (I) así como los materiales de partida de las fórmulas (II) y (III) por métodos ya conocidos de la técnica o métodos descritos a continuación. A menos que se indique otra cosa, los sustituyentes $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ y R^{10} tienen los significados definidos anteriormente.

15 Los compuestos de la fórmula (I) según la presente invención pueden obtenerse p.ej., por métodos y procedimientos que se indican a continuación. Un procedimiento típico de obtención de compuestos de la fórmula I se ilustra en el esquema 1.

Esquema 1

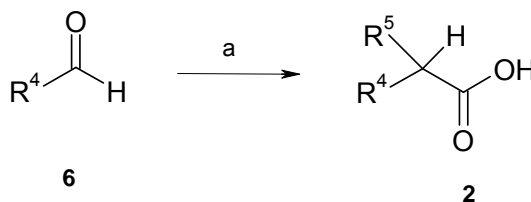


20 En un disolvente orgánico idóneo, p.ej. metanol, se condensan una 2-azidoarilamina 1, un ácido carboxílico 2, un isonitrilo 3 y un aldehído 4 para formar el compuesto 5 en una reacción multicomponente (MCR), también llamada reacción de tipo Ugi (esquema 1, paso a; los procedimientos típicos pueden encontrarse p.ej., en el manual "The Peptides" de Gross & Meienhofer, vol. 2, Academic Press, N.Y., 1980, pp. 365-381). En una reacción intramolecular posterior de tipo Staudinger con un reactivo idóneo, p.ej., PPh_3 , se convierte la azido-bisamida 5 en el bencimidazol I (esquema 1, paso b), que

25 opcionalmente puede N-alkilarse por desprotonación con una base fuerte (p.ej., NaH o LiHMMA) y posterior tratamiento

con un agente alquilante R^2-X , siendo X un grupo saliente típico, p.ej., Cl, Br, I, SO_2 alquilo, SO_2 fluoralquilo, SO_2 arilo (esquema 1, paso c). Muchos de los bloques de síntesis 2-4, en particular los ácidos carboxílicos 2, son productos comerciales. En caso contrario, pueden obtenerse a partir de materiales de partida que sean productos comerciales aplicando procedimientos descritos en la bibliografía técnica y que son familiares de los expertos en química orgánica. Por ejemplo, los ácidos α -alcoxiaril-acéticos 2 pueden sintetizarse mediante una condensación catalizada con una base de aldehídos 6 con haloformos (p.ej., cloroformo) y alcoholes (p.ej., metanol) del modo descrito por W. Reeve, C.W. Woods, J. Am. Chem. Soc. **82**, 4062-4066, 1960 y A. Carlsson, H. Corrodi, B. Waldeck, Helv. Chim. Acta **46**, 2271-2285, 1963 (esquema 2, paso a).

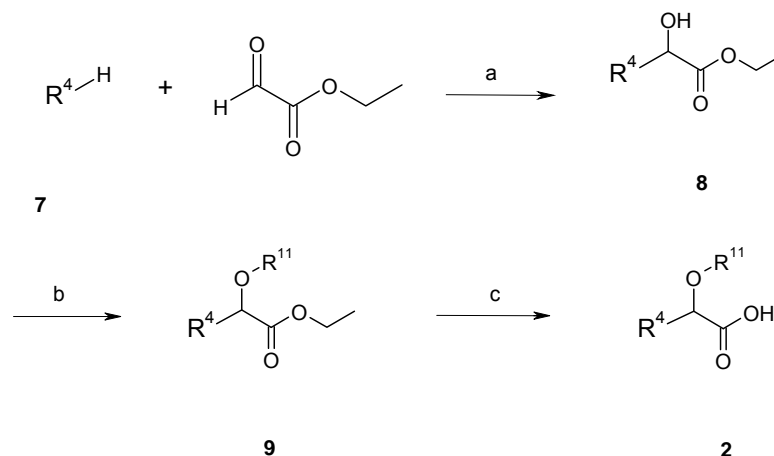
10 Esquema 2



R^4 = arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos

Una vía alternativa para la síntesis de los ácidos de α -alcoxiaril-acéticos 2 consiste en la litación de compuestos apropiados 7 con una base fuerte, por ejemplo el n-BuLi, en un disolvente inerte del tipo THF anhidro o éter, a temperaturas bajas (p.ej., -100°C), en atmósfera de nitrógeno o argón. La adición lenta de glioxilato de etilo a tal nucleófilo generado por litio genera los ácidos α -hidroxiaril-acéticos de la estructura general 8 (esquema 3, paso a). La alquilación de los hidroxí-ácidos 8 puede realizarse con haluros, mesilatos, tosilatos idóneos (o alcoholes transformados en cualquier otro grupo saliente X idóneo), en un disolvente del tipo DMF, diclorometano, dicloroetano o acetona, a temperatura ambiente o elevada, aplicando un calentamiento convencional o un calentamiento por irradiación de microondas, con adición de una base idónea de tipo amina terciaria (p.ej., trietilamina, N-etildisopropilamina) o una base inorgánica (p.ej., Cs_2CO_3 , K_2CO_3) u óxido de plata (I) (Ag_2O) o por reacciones de alquilación similares (esquema 3, paso b). Como alternativa, las estructuras deseadas de la fórmula 9 pueden obtenerse por una reacción de Mitsunobu (D.L. Hughes, The Mitsunobu Reaction, en: Organic Reactions, volumen 42, pp. 335-656, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992) empleando alcoholes activados con una mezcla de una fosfina del tipo trialquilfosfina, por ejemplo la tributilfosfina ($(n\text{-Bu})_3\text{P}$), trifenilfosfina (Ph_3P) o similares y un compuesto diazo del tipo azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o azodicarboxilato de di-tert-butilo o similares, en a disolvente empleado habitualmente para este tipo de transformaciones, por ejemplo el THF, tolueno, diclorometano o similares. No hay una limitación especial en la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no tenga un efecto negativo en la reacción ni en los reactivos que intervienen y de que pueda disolver a los reactivos, por lo menos en cierta medida. La reacción puede realizarse en un amplio intervalo de temperaturas, comprendidas entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente empleado. La hidrólisis de los ésteres de los compuestos 9 para obtener las estructuras deseadas 2 puede realizarse aplicando condiciones estándar de reacción para este tipo de conversiones, que los expertos en química orgánica ya conocen, por ejemplo la agitación con hidróxidos alcalinos (p.ej., LiOH, NaOH, KOH) en una mezcla de disolventes formada por ejemplo por THF y agua, a temperatura ambiente o temperaturas elevadas, pudiendo aplicarse un calentamiento convencional o un calentamiento por irradiación de microondas.

Esquema 3



R^4 = arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos
 R^{11} = hidrógeno, alquilo o fluor-alquilo inferior

- 5 Los isonitrilos 3 pueden obtenerse p.ej., por deshidratación de la formamida $\text{R}^1\text{-NH-CHO}$ correspondiente con un reactivo idóneo, p.ej., fosgeno, POCl_3 o $\text{Me}_2\text{N}=\text{CH}^+\text{Cl} \text{Cl}^-$ o por reacción de la amina $\text{R}^1\text{-NH}_2$ correspondiente con CHCl_3 y NaOH en un disolvente idóneo, por ejemplo el metanol.

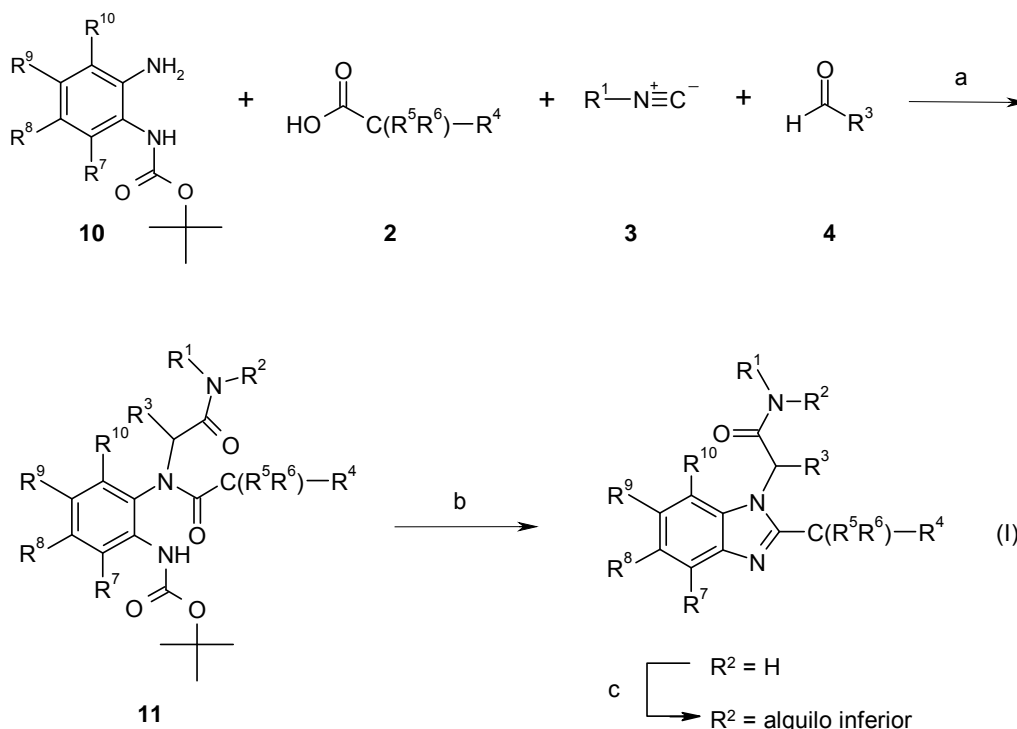
- 10 Los aldehídos 4 son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por numerosos métodos que los expertos en química orgánica ya conocen. Los métodos apropiados de síntesis incluyen p.ej., la reducción de los correspondientes ésteres de ácidos carboxílicos con un agente reductor adecuado (p.ej., hidruro de diisobutil-aluminio a temperatura baja o con LiAlH_4 a temperatura ambiente o elevada) en un disolvente y posterior oxidación del alcohol primario (p.ej., con perrutenato (VII) de tetrapropilamonio, MnO_2 activado o peryodinano de Dess-Martin) para obtener los aldehídos 4. La 2-azidoarilamina 1 se obtiene normalmente en tres pasos a partir del correspondiente ácido 2-aminoarilcarboxílico, que se convierte en un ácido 2-azidoarilcarboxílico por diazotación con NaNO_2 en un disolvente idóneo (p.ej., metanol) y posterior tratamiento con una sal azida apropiada, por ejemplo la NaN_3 o TMSN_3 . Después se convierte el ácido 2-azidoarilcarboxílico resultante en el compuesto 1 mediante un reordenamiento de Curtius de la azida del ácido 2-azidoarilcarboxílico obtenida a partir del ácido 2-azidoarilcarboxílico por su activación con un reactivo idóneo (p.ej., formiato de cloroetilo en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina) y posterior tratamiento con una fuente idónea de aniones azida (p.ej., NaN_3). Como alternativa, la 2-azidoaril-amina 1 puede obtenerse a través de una 2-azidoarilcarboxamida obtenida por activación del ácido 2-azidoarilcarboxílico con un reactivo idóneo (p.ej., formiato de cloroetilo en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina) y posterior tratamiento con amoníaco. Se convierte esta amida en el compuesto 1 mediante un reordenamiento de Hofmann por tratamiento con un reactivo apropiado, por ejemplo el NaOBr .

- 25 Si uno de los materiales de partida o de los compuestos de la fórmula (I) contiene uno o más grupos funcionales, que puedan no ser estables o son reactivos en las condiciones de reacción aplicadas en uno o más pasos, entonces se podrán introducir grupos protectores apropiados (descritos p.ej., en "Protective Groups in Organic Chemistry" de T.W. Greene y P.G.M. Wutts, 2^a ed., 1991, Wiley, Nueva York) antes de efectuar el paso crítico, aplicando métodos bien conocidos de la técnica. Dichos grupos protectores pueden eliminarse de nuevo en un estadio posterior de la síntesis, utilizando para ello métodos estándar descritos en la bibliografía técnica.

- 35 Si los compuestos 1, 2, 3 ó 4 contienen centro estereogénicos, los compuestos (I) podrán obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden separarse en sus antípodas p.ej. a través de las sales diastereómeras por cristalización con ácidos ópticamente puros o por separación de las antípodas por métodos cromatográficos específicos, empleando adsorbentes quirales o eluyentes quirales.

Una estrategia alternativa para la obtención de compuestos de la fórmula (I) se representa en el esquema 4.

Esquema 4



- 5 En esta estrategia se condensan una ortoarileno-amina monoprottegida con Boc 10, un ácido carboxílico 2, un isonitrilo 3 y un aldehído 4 en un disolvente orgánico, p.ej. metanol, para obtener la bis-amida 11, una vez más por una condensación de tipo Ugi (esquema 4, paso a). Se desprotege la bisamida 11 con TFA o HCl, que se cicla espontáneamente para formar el bencimidazol deseado I (esquema 4, paso b), que puede opcionalmente alquilarse sobre N por desprotonación con una base fuerte (p.ej. NaH o LiHMMA) y tratarse posteriormente con un agente alquilante $\text{R}^2\text{-X}$, en el que X es un grupo saliente típico, p.ej. Cl, Br, I, SO_2 -alquilo, SO_2 -fluoralquilo, SO_2 -arilo (esquema 4, paso c). Los procedimientos típicos que pueden aplicarse a esta estrategia se describen p.ej. en P. Tempest, V. Ma, S. Thomas, Z. Hua, M.G. Kelly, C. Hulme, *Tetrahedron Lett.* **42**, 4959 – 4962, 2001 y P. Tempest, V. Ma, S. Thomas, Z. Hua, M.G. Kelly, C. Hulme, *Tetrahedron Lett.* **42**, 4963-4968, 2001; o en W. Zhang, P. Tempest, *Tetrahedron Lett.* **45**, 6757-6760, 2004. Las orto-
10 arilendiaminas 10 monoprottegidas con Boc son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse a partir de las diaminas no protegidas correspondientes por tratamiento con el dicarbonato de di-tert-butilo en un disolvente orgánico, p.ej. THF, en presencia de una base, p.ej. diisopropiletilamina.

Si se desea o requiere, los grupos funcionales presentes en la fórmula I (por ejemplo grupos $-\text{CO}_2$ -alquilo, amino, ciano y otros) pueden derivatizarse en otros grupos funcionales aplicando procedimientos estándar ya conocidos de los expertos en química orgánica (p.ej. reducción del grupo $-\text{CO}_2$ -alquilo a $-\text{CH}_2\text{OH}$ con LiAlH_4 , hidrólisis del $-\text{CO}_2$ -alquilo a CO_2H y posterior conversión opcional en amida, acilación de grupos amino).

Si uno de los materiales de partida o de los compuestos de la fórmula (I) contiene uno o más grupos funcionales que no son estables o son reactivos en las condiciones de uno o más pasos de reacción, entonces se podrán introducir grupos protectores apropiados (descritos p.ej. en "Protective Groups in Organic Chemistry" de T.W. Greene y P.G.M. Wutts, 2ª ed., 1991, Wiley, N.Y.) antes del paso crítico, aplicando métodos bien conocidos de la técnica. Dichos grupos protectores pueden eliminarse en un estadio posterior de la síntesis aplicando para ello métodos estándar ya descritos en la bibliografía técnica.

Si los compuestos 2, 3, 4 ó 10 contienen centros estereogénicos, entonces los compuestos (I) pueden obtenerse en forma de mezclas de diastereoisómeros o de enantiómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden separarse p.ej. para obtener los antípodos a través de sales diastereoisómeras por cristalización con ácidos ópticamente puros o por separación de los antípodos por métodos cromatográficos específicos, empleando ya sea un adsorbente quiral, ya sea un eluyente quiral.

El R^1 , que está presente en la fórmula (I) después de los pasos a, b y c de los esquemas anteriores, puede transformarse en o sustituirse por otro R^1 aplicando un paso o una secuencia de pasos de reacción. Dos ejemplos posibles se indican a continuación:

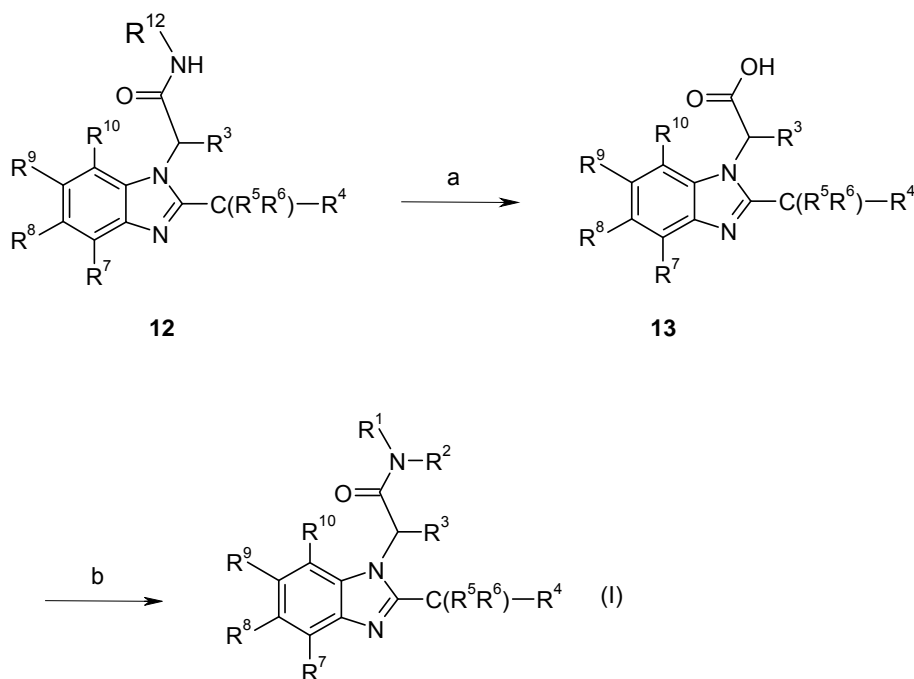
a) $R^1 = CH_2Ph$ puede eliminarse por ejemplo en condiciones de desbencilación (p.ej. hidrogenólisis en un disolvente del tipo metanol, en presencia de un catalizador del tipo Pd(0) sobre carbón en polvo) y puede introducirse un nuevo R^1 p.ej. por desprotonación de de la $CONHR^2$ resultante con una base fuerte (p.ej. LiHMDS) y tratamiento con un agente alquilante R^1-X (X es un grupo saliente típico, p.ej. Cl, Br, I, SO_2 -alquilo, SO_2 -fluoralquilo, SO_2 -arilo y R^1 es alquilo C_{1-10} , (alcoxi inferior)-alquilo inferior, (alcoxi inferior)-carbonil-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, aril-alquilo inferior, di-aril-alquilo inferior, heteroaril-alquilo inferior o heterociclicil-alquilo inferior) o como alternativa con una condensación promovida con Pd(II) con el R^1-X (R^1 es arilo o heteroarilo y X es Cl, Br, I o OSO_2CF_3).

b) La amidólisis del resto $-CR^3CONR^1R^2$ de la fórmula (I) para convertirse en el resto $-CR^3COOH$ puede realizarse aplicando condiciones apropiadas, por ejemplo el calentamiento en isopropanol en presencia de NaOH o LiOH. Entonces puede formarse un nuevo enlace amida utilizando una amina HNR^1R^2 y un reactivo típico de condensación de péptidos, p.ej. N,N'-carbonyldiimidazol (CDI), N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de la 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato del 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (TBTU) o similares. Los agentes de condensación preferidos son el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) y el N,N'-carbonyldiimidazol (CDI).

Los grupos funcionales presentes en la fórmula (I) que no son estables o son reactivos en las condiciones de uno o más pasos de reacción, entonces se podrán introducir grupos protectores apropiados (descritos p.ej. en "Protective Groups in Organic Chemistry" de T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 2ª ed., 1991, Wiley, N.Y.) antes del paso crítico, aplicando métodos bien conocidos de la técnica. Dichos grupos protectores pueden eliminarse en un estadio posterior de la síntesis aplicando para ello métodos estándar ya descritos en la bibliografía técnica.

Un método alternativo para la amidólisis de los productos de la reacción de Ugi es el tratamiento del bencilimidazol, por ejemplo el compuesto 12, con nitrito sódico en una mezcla de ácido acético y anhídrido acético, para obtener un producto de la reacción intermedia de diazotación, que, después del reordenamiento, puede descomponerse por reacción con una mezcla de hidróxidos alcalinos (p.ej., LiOH, NaOH, KOH) y peróxido de hidrógeno para obtener los correspondientes ácidos carboxílicos libres 13 (esquema 5, paso a; véase: E.H. White, J. Am. Chem. Soc. **77**, 6011-6014, 1955, D.A. Evans, P.H. Carter, C.J. Dinsmore, J.C. Barrow, J.L. Katz, D.W. Kung, Tetrahedron Lett. **38**, 4535-4538, 1997). La reacción de descomposición de la amida es amplia en lo respecta a la naturaleza de la amida que puede emplearse y es no está limitada en absoluto a las bencilamidas exclusivamente. La aplicación de ácidos quirales en el paso de la reacción de Ugi conduce a la formación de diastereoisómeros, que pueden ser separables por cromatografía estándar en gel de sílice normal en el paso de amida 12 o de ácido libre 13. Como alternativa, los ácidos quirales 13 pueden resolverse por métodos estándar ya conocidos de los expertos en la materia, por ejemplo cristalización con aminas quirales o por cromatografía quiral

Esquema 5



R^{12} = grupo protector, p.ej. bencilo opcionalmente sustituido

La conversión de un compuesto de la fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable puede llevarse a cabo por tratamiento de tal compuesto con un ácido inorgánico, por ejemplo un ácido halohídrico, por ejemplo el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico, u otros ácidos inorgánicos, tales como el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, etc., o con un ácido orgánico, por ejemplo el ácido acético, el ácido cítrico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido metanosulfónico o el ácido p-toluenosulfónico. Las sales de un ácido inorgánico u orgánico pueden obtenerse por métodos estándar, ya conocidos de los expertos en la materia, p.ej. disolviendo el compuesto de fórmula (I) en un disolvente idóneo, p.ej. dioxano o THF y añadiendo una cantidad adecuada del ácido correspondiente. Los productos pueden aislarse de modo conveniente por filtración o por cromatografía. Si está presente un grupo ácido, las correspondientes sales carboxilato pueden obtenerse a partir de los compuestos de la fórmula (I) por tratamiento con bases fisiológicamente compatibles. Uno de los métodos posibles para la obtención de dichas sales consiste p.ej. en la adición de 1/n equivalentes de una sal básica, p.ej. $M(OH)_n$, en la que M = catión metálico o amónico y n = número de aniones hidróxido, a una solución del compuesto en un disolvente idóneo (p.ej. etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y la eliminación del disolvente por evaporación o liofilización.

La conversión de los compuestos de la fórmula (I) en ésteres farmacéuticamente aceptables puede efectuarse p.ej. por tratamiento de los grupos hidroxilo presentes en las moléculas con un ácido carboxílico del tipo ácido acético, con un reactivo de condensación del tipo hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluorborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N,N-tetra-metiluronio (TPTU) para obtener éster o amida del ácido carboxílico. Además se pueden hacer reaccionar los grupos carboxi presentes en los compuestos de la fórmula (I) con alcoholes adecuados en condiciones similares a las descritas antes.

En el supuesto de que su obtención no se describa en los ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) así como todos los compuestos intermedios pueden obtenerse con arreglo a métodos similares o con arreglo a los métodos descritos antes. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos ya conocidos de la técnica o pueden prepararse con métodos análogos a los aquí descritos.

Tal como se ha descrito en párrafos anteriores, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención se fijan sobre y activan selectivamente al FXR. Pueden ser, pues, útiles para el tratamiento y profilaxis de enfermedades que pueden afectarse con moduladores del FXR, con preferencia con agonistas del FXR. Tales enfermedades incluyen los niveles altos de lípidos y de colesterol, en particular colesterol LDL alto, triglicéridos altos, colesterol HDL bajo, la dislipidemia, enfermedades de absorción de colesterol, enfermedad aterosclerótica, enfermedad oclusiva periférica, la apoplejía isquémica, la diabetes, en particular la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, el síndrome metabólico, la nefropatía diabética, la obesidad, la enfermedad de cálculos biliares de colesterol, la colestasis/ fibrosis del hígado, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), la psoriasis, el cáncer, en especial el cáncer gastrointestinal, la osteoporosis, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto definido antes y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

La invención abarca igualmente a los compuestos descritos antes para el uso como sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que pueden afectarse con moduladores del FXR, con preferencia con agonistas del FXR. Tales enfermedades incluyen los niveles altos de lípidos y de colesterol, en particular colesterol LDL alto, triglicéridos altos, colesterol HDL bajo, la dislipidemia, enfermedades de absorción de colesterol, enfermedad aterosclerótica, enfermedad oclusiva periférica, la apoplejía isquémica, la diabetes, en particular la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, el síndrome metabólico, la nefropatía diabética, la obesidad, la enfermedad de cálculos biliares de colesterol, la colestasis/fibrosis del hígado, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), la psoriasis, el cáncer, en especial el cáncer gastrointestinal, la osteoporosis, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer.

La invención abarca además el uso de los compuestos ya definidos antes para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que pueden afectarse con moduladores del FXR, con preferencia con agonistas del FXR. Tales enfermedades incluyen los niveles altos de lípidos y de colesterol, en particular colesterol LDL alto, triglicéridos altos, colesterol HDL bajo, la dislipidemia, enfermedades de absorción de colesterol, enfermedad aterosclerótica, enfermedad oclusiva periférica, la apoplejía isquémica, la diabetes, en particular la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, el síndrome metabólico, la nefropatía diabética, la obesidad, la enfermedad de cálculos biliares de colesterol, la colestasis/fibrosis del hígado, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), la psoriasis, el cáncer, en especial el cáncer gastrointestinal, la osteoporosis, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer.

La invención se refiere además al uso de los compuestos descritos antes para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que pueden modularse con agonistas del FXR, en particular para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de niveles altos de lípidos y de colesterol, en particular colesterol LDL alto, triglicéridos altos, colesterol HDL bajo, la dislipidemia, enfermedades de absorción de colesterol, enfermedad aterosclerótica, enfermedad oclusiva periférica, la apoplejía isquémica, la diabetes, en particular la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, el síndrome metabólico, la nefropatía diabética, la obesidad, la enfermedad de cálculos biliares

de colesterol, la colestasis/fibrosis del hígado, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), la psoriasis, el cáncer, en especial el cáncer gastrointestinal, la osteoporosis, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer. Tales medicamentos contienen un compuesto ya descrito en páginas anteriores.

5 Es preferida la prevención y/o el tratamiento de niveles altos de colesterol LDL, triglicéridos altos, la dislipidemia, la enfermedad de cálculos biliares de colesterol, el cáncer, la diabetes mellitus no dependiente de la insulina y el síndrome metabólico, en particular el colesterol LDL alto, los niveles altos de triglicéridos y la dislipidemia.

10 Los siguientes ensayos se efectúan para determinar la actividad de los compuestos de la fórmula (I). La información de base sobre el ensayo de fijación se puede encontrar en: Nichols, J.S. y col., "Development of a scintillation proximity assay for peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand binding domain", Anal. Biochem. 257, 112-119, 1998.

15 Los vectores de expresión en bacterias y mamíferos se construyen para producir la glutatona-s-transferasa (GST) y las proteínas (GAL) con dominio de fijación de DNA Gal4 fusionadas al dominio de fijación del ligando (LBD) del FXR humano (aminoácidos 193-473). Para conseguirlo se amplifican porciones de las secuencias que codifican al LBD del FXR por reacción en cadena de polimerasa (PCR) a partir de un clon de longitud completa por PCR y después se subclona en los vectores plásmidos. Se verifica el clon fina por análisis de secuencia de DNA.

20 La inducción, expresión y posterior purificación de la proteína de fusión GST-LBD se efectúan en células de la cepa BL21(pLysS) de *E. coli* por métodos estándar (Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Press, coordinado por Ausubel y col.).

Ensayo de fijación de radioligando

25 La fijación de las sustancia de ensayo al dominio de fijación del ligando de FXR se evalúa en un ensayo de desplazamiento de radioligando. Se lleva a cabo el ensayo en un tampón que consta de 50 mM Hepes, pH 7,4, 10 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 0,01 % de CHAPS. En cada hoyo de reacción de una placa de 96 hoyos se introducen 40 nM de la proteína de fusión de LBD de GST-FXR y se fijan sobre 10 µg de esferillas de SPA con glutatona-silicato de itrio (PharmaciaAmersham) en un volumen final de 50 µl, con agitación. Se añade un radioligando (p.ej. 40 nM) de 2,N-diciclohexil-2-[2-(2,4 dimetoxi-fenil)-benzimidazol-1-il]-acetamida) y se incuba la mezcla reaccionante a t.amb. durante 30 minutos en presencia de los compuestos de ensayo y después se realiza un recuento por centelleo de proximidad. Todos los ensayos de fijación se realizan en placas de 96 hoyos y la cantidad de ligando fijado se mide con un aparato Packard TopCount empleando OptiPlates (Packard). Las curvas de respuesta a la dosis se trazan para un intervalo de concentraciones comprendido entre 6×10^{-9} M y $2,5 \times 10^{-5}$ M.

35 Ensayos de gen informante transcripcional de luciferasa

40 Se cultivan células de riñón de hámster bebé (BHK21, ATCC CCL10) en medio DMEM que contiene un 10% de FBS a 37°C en una atmósfera de 95% de O₂ y 5% de CO₂. Se siembran las células en placas de 6 hoyos en una densidad de 10⁵ células/ hoyo y después se transfectan con el pFA-FXR-LBD o con un plásmido de expresión más un plásmido informante. La transfección se realiza con el reactivo Fugene 6 (Roche Molecular Biochemicals) con arreglo a las instrucciones del fabricante. Seis horas después de la transfección se recolectan las células por tripsinización y se siembran en placas de 96 hoyos en una densidad de 2x10⁵ células/hoyo. Después de 24 horas de dejar que las células se fijen, se quita el medio y se reemplaza por 100 µl de medio exento de rojo fenol que contiene las sustancias a ensayar o los ligandos de control (concentración final de DMSO: 0,4%). Después se efectúa la incubación de las células durante 24 horas con las sustancias, se desechan 50 µl del líquido sobrenadante y entonces se añaden 50 µl del reactivo llamado Luciferase Constant-Light (Roche Molecular Biochemicals) para lisar las células e iniciar la reacción de la luciferasa. La luminiscencia, como medida de la actividad de la luciferasa, se detecta con un aparato Packard TopCount. La activación transcripcional en presencia de una sustancia de ensayo se expresa como el cambio en múltiplos de luminiscencia con respecto a la que tienen las células en ausencia de dicha sustancia. Los valores EC₅₀ se calculan empleando el programa XLfit (ID Business Solutions Ltd., GB).

50 Los compuestos de la fórmula (I) tienen actividad por lo menos en uno de los ensayos anteriores (EC₅₀ o IC₅₀), comprendida con preferencia entre 0,1 nM y 10 µM, con mayor preferencia entre 0,1 nM y 100 nM.

55 Por ejemplo, los compuestos siguientes presentan los siguientes valores EC₅₀ y IC₅₀ en los ensayos recién descritos:

Ejemplo	fijación sobre SPA, IC ₅₀ [µM]
1	0,013
2	0,006

ES 2 403 592 T3

Ejemplo	fijación sobre SPA, IC ₅₀ [μM]
3	0,030
4	0,032
5	0,032
6	0,073
7	0,004
8	9,505
9	0,029
10	0,705
11	0,010
12	0,357
13	0,153
14	0,219
15	0,037
16	0,596
17	0,906
18	0,860
19	0,129
20	0,902
21	0,009
22	0,009
23	0,010
24	0,057

ES 2 403 592 T3

Ejemplo	fijación sobre SPA, IC ₅₀ [μM]
25	0,002
26	0,094
27	0,016
28	0,034
29	0,029
30	0,0002
31	0,009
32	0,026
33	0,055
34	0,006
35	0,440
36	0,259
37	0,064
38	0,165
39	0,005
40	0,014
41	0,018
42	0,007
43	0,014
44	0,003
45	0,086
46	0,012

ES 2 403 592 T3

Ejemplo	fijación sobre SPA, IC ₅₀ [μM]
47	0,096
48	1,740
49	0,404
50	0,046
51	0,440
52	0,029
53	0,068
54	0,003
55	0,002
56	0,006
57	0,002
58	0,005
59	0,007
60	0,002
61	0,003
62	0,019
63	0,013
64	0,069
65	0,005
66	0,012
67	0,007
68	0,037

ES 2 403 592 T3

Ejemplo	fijación sobre SPA, IC ₅₀ [μM]
69	0,002
70	0,011
71	0,002
72	0,016
73	0,005
74	0,006
75	0,005
76	0,013
77	0,003
78	0,044
79	0,080
80	0,115
81	0,018
82	0,027
83	0,005
84	0,077
85	0,010
86	0,002
87	3,985
88	0,190
89	0,006
90	0,003

Ejemplo	fijación sobre SPA, IC ₅₀ [μM]
91	3,035
92	0,027
93	0,010
94	0,007
95	2,523
96	0,007
97	0,030
98	4,613
99	0,525
100	1,760
101	3,445

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Estas preparaciones pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones; por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios; por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones o suspensiones inyectables o de soluciones para infusión; o por vía tópica, p.ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites. Es preferida la administración oral.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que resulta familiar a cualquier experto en la materia, mediante la incorporación de los compuestos descritos de la fórmula I y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con materiales vehículo idóneos, sólidos o líquidos, inertes, no tóxicos y terapéuticamente compatibles, y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos ordinarios.

Los materiales vehículo idóneos no son solamente los materiales vehículo inorgánicos, sino también los materiales vehículo orgánicos. Por ejemplo, la lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales pueden utilizarse como materiales vehículo para las tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los materiales vehículo idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, en función de la naturaleza del principio activo es posible que no sea necesario el uso de vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales vehículo idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido y similares. Los materiales vehículo idóneos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina y los aceites vegetales. Los materiales vehículo idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos o líquidos. Los materiales vehículo idóneos para las preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

Se toman en consideración como adyuvantes farmacéuticos los agentes estabilizantes, conservantes, humectantes y emulsionantes ordinarios, los agentes que mejoran la consistencia, los agentes que mejoran el sabor, las sales para variar

la presión osmótica, las sustancias tampón, los solubilizantes, los colorantes y los agentes enmascarantes así como los antioxidantes.

5 La dosificación de los compuestos de la fórmula I puede variar dentro de amplios límites, en función de la enfermedad a controlar, de la edad y del estado de salud individual del paciente y del modo de administración y deberá ajustarse, obviamente, a los requisitos individuales de cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosis diaria comprendida entre 1 y 1000 mg, en especial entre 1 y 300 mg. En función de la gravedad de la enfermedad y del perfil farmacocinético preciso de los compuestos y polimorfos de la presente invención, la dosis diaria podría administrarse dividida en una o varias subdosis, p.ej. en 1-3 subdosis.

10 Las preparaciones farmacéuticas contienen de forma conveniente 1-500 mg de un compuesto de la fórmula I, con preferencia 1-100 mg.

15 Los siguientes ejemplos tienen por finalidad ilustrar la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, no se pretende con ellos limitar en modo alguno el alcance de la misma.

Ejemplos

20 Abreviaturas

DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DMF = N,N-dimetilformamida, DMSO = sulfóxido de dimetilo, NaHCO₃ = hidrogenocarbonato sódico, Na₂SO₄ = sulfato sódico, h = hora, HATU = hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio, HCl = cloruro de hidrógeno, HPLC = cromatografía de líquidos de alta eficacia, ISP = (modo) positivo de spray iónico, ISN = (modo) negativo de spray iónico, min = minutos, LiOH = hidróxido de litio, EM = espectro de masas, NH₄Cl = cloruro amónico, RMN = resonancia magnética nuclear, PG = grupo protector, R = cualquier grupo, t.amb. = temperatura ambiente, SiO₂ = gel de sílice, THF = tetrahidrofurano, X = halógeno.

30 Observaciones generales

Las reacciones se llevan a cabo en atmósfera de nitrógeno o de argón, cuando se considere oportuno. Si no se indica otra cosa, los enantiómeros o las mezclas de diastereoisómeros se emplean para el perfilado "in vitro".

35 Ejemplo 1

2-[2-(3-cloro-bencil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2,N-diciclohexil-acetamida

Paso 1:

40 (2-amino-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo

A una solución de dicarbonato de di-tert-butilo (14,8 g, 67,8 mmoles, 2,0 equiv. [nº de reg. CAS: 24424-99-5]) y 4-dimetilaminopiridina (0,21 g, 1,7 mmoles, 0,05 equiv.), DMAP [nº de reg. CAS: 1122-58-3] en THF (100 ml) se le añade la 4,5-difluor-2-nitro-fenilamina (5,9 g, 33,9 mmoles, 1,0 equiv. [nº de reg. CAS: 78056-39-0]) y se agita la mezcla a t.amb. durante 72 h. Se evapora el disolvente a presión reducida y se extrae el producto de reacción en bruto de una solución sat. de NaHCO₃ con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄, se recoge el residuo en diclorometano y se enfría a 0°C. Se añade lentamente el ácido trifluoroacético (7,73 g, 67,8 mmoles, 2,0 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 48 h. Se añade una solución de NaOH 2 N para ajustar el pH de la solución a 7. Se separan las fases orgánicas y se concentran a presión reducida. Se recoge el residuo en acetato de etilo, se extrae el producto de una solución sat. de NaHCO₃, se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se aísla el compuesto intermedio mediante cromatografía a través de gel de sílice. Se disuelve el producto purificado (4,28 g, 15,6 mmoles, 1,0 equiv.) en DMF (50 ml) y se le añade una solución sat. de NH₄Cl (13 ml). Se añade cinc en polvo (5,10 g, 78,0 mmoles, 5,0 equiv.), se agita la suspensión a 80°C durante 30 min y a t.amb. durante un período adicional de 2 h. Se separa el sólido restante por filtración y se concentra la fase orgánica. Se extrae el producto de una solución sat. de NaHCO₃ con acetato de etilo, se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se purifica el producto de reacción en bruto por cromatografía a través de gel de sílice. RMN-H¹ (300 MHz, DMSO) δ = 1,46 (s, 9H), 5,03 (ancha s, 2H), 6,65 (dd, J = 8,2 Hz, J = 12,9 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,9 Hz, J = 12,3 Hz, 1H), 8,38 (ancha s, 1H). EM (ISN) = 243,4 [M-H].

Paso 2:

60 A una solución del (2-amino-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo (36,64 mg, 0,15 mmoles, 1,0 equiv.) en metanol (2,0 ml) se le añade el ciclohexanocarbaldehído (25,80 mg, 27,08 µl, 0,23 mmoles, 1,5 equiv. [2043-61-0]) y se agita la mezcla a t.amb. Pasados 30 min se añaden el ácido (3-cloro-fenil)-acético (34,12 mg, 0,20 mmoles, 1,33 equiv. [nº de reg. CAS: 1878-65-5]) e isocianuro de ciclohexilo (16,38 mg, 18,41 µl, 0,15 mmoles, 1,0 equiv. [931-53-3]) y se continúa la agitación a t.amb. durante 2 h. Se añade una solución 4 M de HCl en dioxano (0,2 ml) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Por eliminación de la mezcla de disolventes a presión reducida y purificación por HPLC preparativa en

fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo / agua se obtienen 15,7 mg (21%) del compuesto epigrafiado. EM (ISP) = 500,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

5 2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(4-isopropil-bencil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (4-isopropil-fenil)-acético ([n° de reg. CAS: 4476-28-2]). EM (ISP) = 508,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

10 2,N-diciclohexil-2-[2-(4-etoxi-bencil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (4-etoxi-fenil)-acético ([n° de reg. CAS: 4919-33-9]). EM (ISP) = 510,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

15 2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(3-metoxi-bencil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (3-metoxi-fenil)-acético ([n° de reg. CAS: 1798-09-0]). EM (ISP) = 496,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

25 2,N-diciclohexil-2-[2-(3,4-dimetoxi-bencil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (3,4-dimetoxi-fenil)-acético ([n° de reg. CAS: 93-40-3]). EM (ISP) = 526,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

30 2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(2-hidroxi-bencil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (3-hidroxi-fenil)-acético ([n° de reg. CAS: 621-37-4]). EM (ISP) = 482,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

35 2,N-diciclohexil-2-[2-(2,4-difluor-bencil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (2,4-difluor-fenil)-acético ([n° de reg. CAS: 81228-09-3]). EM (ISP) = 502,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

40 2-{2-[(4-cloro-fenil)-hidroxi-metil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il}-2,N-diciclohexil-acetamida
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (4-cloro-fenil)-hidroxi-acético ([n° de reg. CAS: 492-86-4]). EM (ISP) = 516,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

50 2-{2-[(R)-(4-cloro-fenil)-hidroxi-metil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il}-2,N-diciclohexil-acetamida
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (R)-(4-cloro-fenil)-hidroxi-acético ([n° de reg. CAS: 32189-36-9]). EM (ISP) = 516,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 10

55 2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((S)-hidroxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (S)-hidroxi-fenil-acético ([n° de reg. CAS: 17199-29-0]). EM (ISP) = 482,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 11

60 (+)-2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-hidroxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (R)-hidroxi-fenil-acético ([n° de reg. CAS: 611-71-2]). La separación de los estereoisómeros se realiza por HPLC quiral preparativa (Chiralcel OD) eluyendo con un gradiente de isopropanol / heptano. EM (ISP) = 482,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 12

2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((S)-hidroxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (S)-hidroxi-fenil-acético ([n° de reg. CAS: 17199-29-0]). EM (ISP) = 482,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

2-{2-[(R)-(3-cloro-fenil)-hidroxi-metil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il}-2,N-diciclohexil-acetamida

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (R)-(3-cloro-fenil)-hidroxi-acético ([n° de reg. CAS: 61008-98-8]). EM (ISP) = 516,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

15 2-{2-[(S)-(3-cloro-fenil)-hidroxi-metil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il}-2,N-diciclohexil-acetamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (S)-(3-cloro-fenil)-hidroxi-acético ([n° de reg. CAS: 32222-43-8]). EM (ISP) = 516,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

20 2,N-diciclohexil-2-{2-[(R)-(3,4-dicloro-fenil)-hidroxi-metil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il}-acetamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (R)-(3,4-dicloro-fenil)-hidroxi-acético ([n° de reg. CAS: 51359-76-3]). EM (ISP) = 550,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 16

25 2,N-diciclohexil-2-{2-[(2,3-dicloro-fenil)-hidroxi-metil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il}-acetamida

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (2,3-dicloro-fenil)-hidroxi-acético ([n° de reg. CAS: 35599-91-8]). EM (ISP) = 550,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 17

2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(hidroxi-piridin-2-il-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida

35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido hidroxi-piridin-2-il-acético ([n° de reg. CAS: 89791-91-3]). EM (ISP) = 483,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 18

40 2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(hidroxi-piridin-3-il-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido hidroxi-piridin-3-il-acético ([n° de reg. CAS: 49769-60-0]). EM (ISP) = 483,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

45 2,N-diciclohexil-2-{2-[1-(3,4-dicloro-fenil)-1-hidroxi-etil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il}-acetamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-propiónico ([n° de reg. CAS: 75122-96-2]). EM (ISP) = 564,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 20

50 2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(1-hidroxi-1-piridin-2-il-etil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido 2-hidroxi-2-piridin-2-il-propiónico ([n° de reg. CAS: 115919-16-9]). EM (ISP) = 497,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 21

55 2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida

60 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido metoxi-fenil-acético ([n° de reg. CAS: 7021-09-2]). EM (ISP) = 496,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

65 2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (R)-metoxi-fenil-acético ([n° de reg. CAS: 3966-32-3]). EM (ISP) = 496,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 23

(-)-2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (R)-metoxi-fenil-acético ([n° de reg. CAS: 3966-32-3]). La separación de los estereoisómeros se realiza por HPLC quirral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con un gradiente de isopropanol / heptano. EM (ISP) = 496,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 24

(+)-2-ciclohexil-N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida

- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (R)-metoxi-fenil-acético ([n° de reg. CAS: 3966-32-3]) y el isocianuro de ciclohexilo por el isocianuro de ciclopentilo ([n° de reg. CAS: 68498-54-4]). La separación de los estereoisómeros se realiza por HPLC quirral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con un gradiente de isopropanol / heptano. EM (ISP) = 482,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 25

(-)-(S)-2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((S)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida

- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (S)-metoxi-fenil-acético ([n° de reg. CAS: 26164-26-1]). La separación de los estereoisómeros se realiza por HPLC quirral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con un gradiente de isopropanol / heptano. EM (ISP) = 496,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 26

(-)-(R)-2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((S)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida

- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (S)-metoxi-fenil-acético ([n° de reg. CAS: 26164-26-1]). La separación de los estereoisómeros se realiza por HPLC quirral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con un gradiente de isopropanol / heptano. EM (ISP) = 496,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 27

(-)-(S)-2-ciclohexil-N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-((S)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida

- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (S)-metoxi-fenil-acético ([n° de reg. CAS: 26164-26-1]) y el isocianuro de ciclohexilo por el isocianuro de ciclopentilo ([n° de reg. CAS: 68498-54-4]). La separación de los estereoisómeros se realiza por HPLC quirral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con un gradiente de isopropanol / heptano. EM (ISP) = 482,4 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 28

(+)-(R)-2-ciclohexil-N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-((S)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida

- 45 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (S)-metoxi-fenil-acético ([n° de reg. CAS: 26164-26-1]) y el isocianuro de ciclohexilo por el isocianuro de ciclopentilo ([n° de reg. CAS: 68498-54-4]). La separación de los estereoisómeros se realiza por HPLC quirral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con un gradiente de isopropanol / heptano. EM (ISP) = 482,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 29

2-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2,N-diciclohexil-acetamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido benzo[1,3]dioxol-5-il-metoxi-acético ([n° de reg. CAS: 112579-50-7]). EM (ISP) = 540,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 30

(-)-2-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2,N-diciclohexil-acetamida

- 60 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido benzo[1,3]dioxol-5-il-metoxi-acético ([n° de reg. CAS: 112579-50-7]). La separación de los estereoisómeros se realiza por HPLC quirral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con un gradiente de isopropanol / heptano. EM (ISP) = 540,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 31

(+)-2-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2,N-diciclohexil-acetamida

65

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido benzo[1,3]dioxol-5-il-metoxi-acético ([n° de reg. CAS: 112579-50-7]). La separación de los estereoisómeros se realiza por HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con un gradiente de isopropanol / heptano. EM (ISP) = 540,5 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 32

2,N-diciclohexil-2-{5,6-difluor-2-[(2-fluor-5-metoxi-fenil)-metoxi-metil]-benzoimidazol-1-il}-acetamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (2-fluor-5-metoxi-fenil)-metoxi-acético (obtenido a partir del 2-fluor-3-metoxibenzaldehído [n° de reg. CAS: 105728-90-3] con arreglo a la descripción general de A. Carlsson, H. Corrodi, B. Waldeck, *Helv. Chim. Acta* **46**, 2271-2285, 1963). EM (ISP) = 544,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 33

15

2,N-diciclohexil-2-{5,6-difluor-2-[(2-fluor-4-metoxi-fenil)-metoxi-metil]-benzoimidazol-1-il}-acetamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (2-fluor-4-metoxi-fenil)-metoxi-acético ([n° de reg. CAS: 701263-54-9]). EM (ISP) = 544,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 34

20

2,N-diciclohexil-2-{2-[(3,5-difluor-fenil)-metoxi-metil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il}-acetamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (3,5-difluor-fenil)-metoxi-acético ([n° de reg. CAS: 253324-72-0]). EM (ISP) = 532,4 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 35

2,N-diciclohexil-2-{2-[(4-etoxi-2,6-difluor-fenil)-metoxi-metil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il}-acetamida

30 Paso 1:

1-etoxi-3,5-difluor-benceno [n° de reg. CAS: 144891-25-8]

A una solución de 3,5-difluor-fenol (10,0 g, 76,87 mmoles, 1,0 equiv.) e yodo-etano (28,77 g, 14,91 ml, 184,49 mmoles, 2,4 equiv.) en acetona (150 ml) se le añade en porciones el carbonato potásico (31,87 g, 230,6 mmoles, 3,0 equiv.) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 6 h. Se filtra la mezcla reaccionante, se vierte el líquido filtrado sobre agua-hielo y después se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na₂SO₄ y se concentra por evaporación a presión reducida, obteniéndose 7,60 g (63%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,41 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 3,99 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 6,36-6,43 (m, 3H).

40 Paso 2:

(4-etoxi-2,6-difluor-fenil)-hidroxi-acetato de etilo

A una solución de 1-etoxi-3,5-difluor-benceno (7,50 g, 47,42 mmoles, 1,0 equiv.) y N-(2-dimetilamino-etil)-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina (8,63 g, 10,40 ml, 49,80 mmoles, 1,05 equiv.) en THF anhidro (125 ml) se le añade a -100°C durante 1 h el n-BuLi (31,13 ml, 49,80 mmoles, 1,05 equiv., solución 1,6 M en hexano). Se añade lentamente durante un período de 45 min una solución de glioxilato de etilo (9,68 g, 94,85 mmoles, 2,0 equiv.) en tolueno (19 ml) y se continúa la agitación a -100°C durante 2 h. Se retira el baño de enfriamiento y se añade a -30°C una solución 2 M de HCl (105 ml). Se concentra la solución por evaporación a presión reducida y se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran por evaporación a presión reducida. Se purifica el material en bruto por cromatografía en columna de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano / acetato de etilo, obteniéndose 8,2 g (66%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,24 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,41 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 3,47 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,00 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 4,28 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 5,38 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,41-6,47 (m, 2H).

55 Paso 3:

(4-etoxi-2,6-difluor-fenil)-metoxi-acetato de etilo

A una solución del (4-etoxi-2,6-difluor-fenil)-hidroxi-acetato de etilo (4,0 g, 15,37 mmoles, 1,0 equiv.) en tolueno (50 ml) se le añaden el yodo-metano (21,82 g, 9,78 ml, 153,70 mmoles, 10,0 equiv.) y óxido de plata (I) (7,12 g, 30,74 mmoles, 2,0 equiv.) y se calienta la mezcla reaccionante a 60°C durante 18 h. Se filtra la mezcla reaccionante, se vierte el líquido filtrado sobre agua-hielo y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na₂SO₄ y se concentra por evaporación a presión reducida, obteniéndose 4,1 g (97%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,41 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 3,43 (s, 3H), 4,01 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 4,26 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 5,05 (s, 1H), 6,43-6,48 (m, 2H). EM (ISP) = 292,3 [M+NH₄]⁺.

65

Paso 4:

ácido (4-etoxi-2,6-difluor-fenil)-metoxi-acético

- 5 Al (4-etoxi-2,6-difluor-fenil)-metoxi-acetato de etilo (4,0 g, 14,58 mmoles, 1,0 equiv.), disuelto en THF (75 ml) y metanol (15 ml), se le añade una solución 1 M de LiOH (17,5 ml) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 4 h. Se añade una solución 1 M de HCl (25 ml), se eliminan los disolventes orgánicos por evaporación a presión reducida y se extrae el residuo con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca con Na₂SO₄ y se concentra por evaporación a presión reducida, obteniéndose 3,5 g (98%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, DMSO) δ = 1,31 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,06 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 4,97 (s, 1H), 6,73-6,76 (m, 2H). EM (ISP) = 245,3 [M-H]⁻.

Paso 5:

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (4-etoxi-2,6-difluor-fenil)-metoxi-acético. EM (ISP) = 576,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 36

20 2,N-diciclohexil-2-{2-[(2,6-difluor-fenil)-metoxi-metil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il}-acetamida

- Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (2,6-difluor-fenil)-metoxi-acético (obtenido a partir del 2,6-difluor-benzaldehído [n° de reg. CAS: 437-81-0] con arreglo a la descripción general de A. Carlsson, H. Corrodi, B. Waldeck, *Helv. Chim. Acta* **46**, 2271-2285, 1963). EM (ISP) = 532,3 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 37

2,N-diciclohexil-2-{2-[(2,3-difluor-fenil)-metoxi-metil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il}-acetamida

- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (2,3-difluor-fenil)-metoxi-acético (obtenido a partir del 2,3-difluor-benzaldehído [n° de reg. CAS: 2646-91-5] con arreglo a la descripción general de A. Carlsson, H. Corrodi, B. Waldeck, *Helv. Chim. Acta* **46**, 2271-2285, 1963). EM (ISP) = 532,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 38

2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida

- 40 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido 3-hidroxi-2-fenil-propiónico ([n° de reg. CAS: 552-63-6]). EM (ISP) = 496,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 39

45 2-[2-(3-cloro-bencil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-2,N-diciclohexil-acetamida

- A una solución del (2-amino-5-fluor-fenil)-carbamato de tert-butilo (33,94 mg, 0,15 mmoles, 1,0 equiv. obtenido del modo descrito en M.J. Bamford, M.J. Alberti, N. Bailey, S. Davies, D.K. Dean, A. Gaiba, S. Garland, J.D. Harling, D.K. Jung, T.A. Panchal, C.A. Parr, J.G. Steadman, A.K. Takle, J.T. Townsend, D.M. Wilson, J. Witherington, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15**, 3402-3406, 2005) en metanol (2,0 ml) se le añade el ciclohexanocarbaldehído (25,80 mg, 27,08 µl, 0,23 mmoles, 1,5 equiv. [2043-61-0]) y se agita la mezcla a t.amb. Pasados 30 min se le añaden el ácido (3-cloro-fenil)-acético (34,12 mg, 0,20 mmoles, 1,33 equiv. [n° de reg. CAS: 1878-65-5]) e isocianuro de ciclohexilo (16,38 mg, 18,41 µl, 0,15 mmoles, 1,0 equiv. [931-53-3]) y se continúa la agitación a t.amb. durante 2 h. Se añade una solución 4 M de HCl en dioxano (0,2 ml) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Por eliminación de la mezcla de disolventes a presión reducida y purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo / agua se obtienen 2,1 mg (3%) del compuesto epigrafiado. EM (ISP) = 482,3 [M+H]⁺.

55

Ejemplo 40

2,N-diciclohexil-2-[5-fluor-2-(4-isopropil-bencil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida

- 60 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 39, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (4-isopropil-fenil)-acético ([n° de reg. CAS: 4476-28-2]). EM (ISP) = 490,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 41

65 2,N-diciclohexil-2-[2-(4-etoxi-bencil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 39, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (4-etoxi-fenil)-acético ([n° de reg. CAS: 4919-33-9]). EM (ISP) = 492,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 42

5 2,N-diciclohexil-2-[5-fluor-2-(3-metoxi-bencil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 39, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (3-metoxi-fenil)-acético ([n° de reg. CAS: 1798-09-0]). EM (ISP) = 478,3 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 43

2,N-diciclohexil-2-[2-(3,4-dimetoxi-bencil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 39, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (3,4-dimetoxi-fenil)-acético ([n° de reg. CAS: 93-40-3]). EM (ISP) = 508,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 44

20 2,N-diciclohexil-2-[2-(2,4-difluor-bencil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 39, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (2,4-difluor-fenil)-acético ([n° de reg. CAS: 81228-09-3]). EM (ISP) = 484,3 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 45

2-{2-[(4-cloro-fenil)-hidroxi-metil]-5-fluor-benzoimidazol-1-il}-2,N-diciclohexil-acetamida

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 39, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (4-cloro-fenil)-hidroxi-acético ([n° de reg. CAS: 492-86-4]). EM (ISP) = 498,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 46

2,N-diciclohexil-2-[5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida

35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 39, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido metoxi-fenil-acético ([n° de reg. CAS: 7021-09-2]). EM (ISP) = 478,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 47

40 2-(2-bencil-6-cloro-5-fluor-benzoimidazol-1-il)-2,N-diciclohexil-acetamida

45 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando (2-amino-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 1, paso 1) por el (2-amino-4-cloro-5-fluor-fenil)-carbamato de tert-butilo ([n° de reg. CAS: 579474-50-3]; obtenido del modo descrito en WO 03/066 623 A1 (F. Hoffmann-La Roche AG)) y reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido fenil-acético ([n° de reg. CAS: 103-82-2]). EM (ISP) = 480,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 48

2-[6-cloro-5-fluor-2-(hidroxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2,N-diciclohexil-acetamida

50 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 47, reemplazando el ácido fenil-acético por el ácido hidroxi-fenil-acético ([n° de reg. CAS: 90-64-2]). EM (ISP) = 497,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 49

2-(2-bencil-benzoimidazol-1-il)-2,N-diciclohexil-acetamida

55 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el (2-amino-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 1, paso 1) por el (2-amino-fenil)-carbamato de tert-butilo ([n° de reg. CAS: 146651-75-4]; obtenido del modo descrito por C.T. Seto, J.P. Mathias, G. M. Whitesides, J. Am. Chem. Soc. 115, 1321-1329, 1993) y reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido fenil-acético ([n° de reg. CAS: 103-82-2]). EM (ISP) = 430,5.

Ejemplo 50

65 2-ciclohexil-2-[5-fluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida

Paso 1:

N-bencil-2-ciclohexil-2-[5-fluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida

- 5 A una solución del (2-amino-5-fluor-fenil)-carbamato de tert-butilo (4,0 g, 17,68 mmoles, 1,0 equiv. obtenido del modo descrito en M.J. Bamford, M.J. Alberti, N. Bailey, S. Davies, D.K. Dean, A. Gaiba, S. Garland, J.D. Harling, D.K. Jung, T.A. Panchal, C.A. Parr, J.G. Steadman, A.K. Takle, J.T. Townsend, D.M. Wilson, J. Witherington, Bioorg. Med. Chem. Lett. **15**, 3402-3406, 2005) en metanol (50 ml) se le añade el ciclohexanocarbaldehído (1,98 g, 2,13 ml, 17,68 mmoles, 1,0 equiv. [2043-61-0]) y se agita la mezcla a t.amb. Pasados 30 min se añaden el ácido (R)-metoxi-fenil-acético (2,94 g, 17,68
- 10 mmoles, 1,0 equiv. [n° de reg. CAS: 3966-32-3]) e isocianometil-benceno (2,07 g, 2,15 ml, 17,68 mmoles, 1,0 equiv. [931-53-3]) y se continúa la agitación a t.amb. durante 2 h. Se añade una solución 4 M de HCl en dioxano (18 ml) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Se concentra la solución por evaporación a presión reducida, se ajusta el pH a 9 por adición de una solución 1 M de NaHCO₃ y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran por evaporación a presión reducida. Se purifica el material en bruto por cromatografía en columna de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano (+ 1% trietilamina) / acetato de etilo, de este modo se obtienen 5,9 g (69%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,41 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 3,43 (s, 3H), 4,01 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 4,26 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 5,05 (s, 1H), 6,43-6,48 (m, 2H). EM (ISP) = 486,4 [M+H]⁺.

20 Paso 2:

ácido ciclohexil-[5-fluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acético

- 25 A una solución de la N-bencil-2-ciclohexil-2-[5-fluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida (5,91 g, 12,17 mmoles, 1,0 equiv.) en una mezcla de ácido acético (40 ml) y anhídrido acético (80 ml) se le añade a 0°C en varias porciones pequeñas durante 1 h el nitrito sódico (18,47 g, 267,76 mmoles, 22,0 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante durante una noche, dejando que se caliente a t.amb. Se concentra la solución por evaporación a presión reducida, se ajusta el pH a 9 por adición de una solución 1 M de NaHCO₃ y se extrae la fase acuosa con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran por evaporación a presión reducida. Se recoge el material en bruto
- 30 en una mezcla de THF:agua (3:1, 40 ml) y se le añade una solución preparada previamente de LiOH (2,91 g, 121,71 mmoles, 10,0 equiv.) en peróxido de hidrógeno (2,76 g, 24,84 ml, 243,42 mmoles, 20,0 equiv., solución al 30% en agua) y se agita a t.amb. durante 30 min. Se concentra la solución por evaporación a presión reducida, se ajusta el pH a 4 por adición de ácido acético y se extrae la fase acuosa con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran por evaporación a presión reducida. Por purificación mediante cromatografía de columna de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano (+ 1% de ácido acético) / acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de dos diastereómeros limpios en 1,52 g (32%, isómero A) y 1,50 g (31%, isómero B) junto con una fracción mixta de 0,90 g (19%). Isómero A: EM (ISP) = 397,3 [M+H]⁺. Isómero B: EM (ISP) = 397,1 [M+H]⁺. Fracción mixta: EM (ISP) = 397,1 [M+H]⁺.

40 Paso 3:

- A una solución del ácido ciclohexil-[5-fluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acético (100 mg, 0,25 mmoles, 1,0 equiv.) en DMF (1,5 ml) se le añade la trietilamina (51,1 mg, 70,0 µl, 0,50 mmoles, 2,0 equiv.) y HATU (124,7 mg, 0,33 mmoles, 1,3 equiv.) y se agita la mezcla a 40°C. Pasados 15 min se añade el cloruro de trans-4-amino-ciclohexanol
- 45 (50,03 mg, 0,33 mmoles, 1,3 equiv. [n° de reg. CAS: 50910-54-8]) y se continúa la agitación a 50°C durante 2 h. Por eliminación de la mezcla de disolventes a presión reducida y purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua se obtienen 50 mg (40%) del compuesto epigrafiado. EM (ISP) = 494,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 51

- 50 2-ciclohexil-2-[5-fluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 50, reemplazando el clorhidrato del trans-4-amino-ciclohexanol por cis-4-amino-ciclohexanol ([n° de reg. CAS: 40525-78-8]). EM (ISP) = 494,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 52

2-ciclohexil-N-ciclopentil-2-[5-fluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida

- 60 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 50, reemplazando el clorhidrato del trans-4-amino-ciclohexanol por la ciclopentilamina ([n° de reg. CAS: 1003-03-8]). EM (ISP) = 464,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 53

- 65 2-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida

Paso 1:

N-bencil-2-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 50, paso 1, reemplazando el (2-amino-5-fluor-fenil)-carbamato de tert-butilo por el (2-amino-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 1, paso 1) se obtiene dos diastereoisómeros limpios en un rendimiento de 0,725 g (21%, isómero A, isómero menos polar) y 0,695 g (20%, isómero B, isómero más polar). Isómero A: EM (ISP) = 504,4 [M+H]⁺. Isómero B: EM (ISP) = 504,4 [M+H]⁺.

Paso 2:

10

ácido ciclohexil-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acético

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 50, paso 2. Ácido del isómero A: EM (ISP) = 415,3 [M+H]⁺. Ácido del isómero B: EM (ISP) = 415,3 [M+H]⁺.

15 Paso 3:

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 50, paso 3 empleando el ácido obtenido a partir del isómero B. EM (ISP) = 512,5 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 54

N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida

Paso 1:

25

2-amino-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo [n° de reg. CAS: 1000698-88-3] (véase también una obtención alternativa en el ejemplo 1, paso 1)

30 A una mezcla enfriada en un baño de hielo de 1,2-diamino-4,5-difluorobenceno (10,00 g, 69 mmoles, 1,0 equiv., [n° de reg. CAS: 76179-40-3]) y dicarbonato de di-tert-butilo (12,87 g, 59 mmoles, 0,85 equiv. [n° de reg. CAS: 24424-99-5]) en etanol absoluto (150 ml) se le añade yodo (0,18 g, 0,007 mmoles, 0,01 equiv. [n° de reg. CAS: 7553-56-2]). Se mantiene la mezcla en el frigorífico durante una noche. Se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice (500 g, eluyente: 1:0 → 19:1 diclorometano / acetato de etilo) obteniéndose, por orden de elución, el derivado bis-boc en forma de sólido anaranjado (1,58 g, 6,6 %) y el compuesto deseado en forma de sólido blanco (12,58 g, 74,2%).

35

Paso 2:

40 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ciclohexanocarbaldehído por el anisaldehído ([n° de reg. CAS: 123-11-5]) y el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL-α-metoxifenilacético ([n° de reg. CAS: 7021-09-2]). EM (ISP) = 520,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 55

45 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ciclohexanocarbaldehído por el piperonal ([n° de reg. CAS: 120-57-0]) y el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL-α-metoxifenilacético ([n° de reg. CAS: 7021-09-2]). EM (ISP) = 534,3 [M+H]⁺.

50

Ejemplo 56

N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-3-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-propionamida

55 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ciclohexanocarbaldehído por el tetrahydro-2H-tiopirano-4-acetaldehído ([n° de reg. CAS: 372159-78-9]) y el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL-α-metoxifenilacético ([n° de reg. CAS: 7021-09-2]). EM (ISP) = 528,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 57

60

2-(3-cloro-fenil)-N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ciclohexanocarbaldehído por el 3-clorobenzaldehído ([n° de reg. CAS: 587-04-2]) y el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL-α-metoxifenilacético ([n° de reg. CAS: 7021-09-2]). EM (ISP) = 524,3 [M+H]⁺.

65

Ejemplo 58

N-ciclohexil-2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ciclohexanocarbaldehído por el anisaldehído ([n° de reg. CAS: 123-11-5]) y el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL-ciclohexil-metoxi-acético ([n° de reg. CAS: 15540-18-8]). EM (ISP) = 526,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 59

10

2-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-ciclohexil-2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ciclohexanocarbaldehído por el piperonal ([n° de reg. CAS: 120-57-0]) y el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL-ciclohexil-metoxi-acético ([n° de reg. CAS: 15540-18-8]). EM (ISP) = 540,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 60

20

N-ciclohexil-2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-3-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-propionamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ciclohexanocarbaldehído por el tetrahydro-2H-tiopirano-4-acetaldehído ([n° de reg. CAS: 372159-78-9]) y el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL-ciclohexil-metoxi-acético ([n° de reg. CAS: 15540-18-8]). EM (ISP) = 534,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 61

25

2-(3-cloro-fenil)-N-ciclohexil-2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida

- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ciclohexanocarbaldehído por el 3-clorobenzaldehído ([n° de reg. CAS: 587-04-2]) y el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL-ciclohexil-metoxi-acético ([n° de reg. CAS: 15540-18-8]). EM (ISP) = 530,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 62

35

N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida

- 40 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ciclohexanocarbaldehído por el anisaldehído ([n° de reg. CAS: 123-11-5]), el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL- α -metoxifenilacético ([n° de reg. CAS: 7021-09-2]) y el isocianuro de ciclohexilo por el isocianuro de ciclopentilo ([n° de reg. CAS: 68498-54-4]). EM (ISP) = 506,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 63

45

2-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida

- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ciclohexanocarbaldehído con piperonal ([n° de reg. CAS: 120-57-0]), el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL- α -metoxifenilacético ([n° de reg. CAS: 7021-09-2]) y el isocianuro de ciclohexilo por el isocianuro de ciclopentilo ([n° de reg. CAS: 68498-54-4]). EM (ISP) = 520,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 64

55

N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-3-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-propionamida

- Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ciclohexanocarbaldehído por el tetrahydro-2H-tiopirano-4-acetaldehído ([n° de reg. CAS: 372159-78-9]), el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL- α -metoxifenilacético ([n° de reg. CAS: 7021-09-2]) y el isocianuro de ciclohexilo por el isocianuro de ciclopentilo ([n° de reg. CAS: 68498-54-4]). EM (ISP) = 514,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 65

60

2-(3-cloro-fenil)-N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida

- 65 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ciclohexanocarbaldehído con 3-clorobenzaldehído ([n° de reg. CAS: 587-04-2]), el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL- α -metoxi-

fenilacético ([n° de reg. CAS: 7021-09-2]) y el isocianuro de ciclohexilo por el isocianuro de ciclopentilo ([n° de reg. CAS: 68498-54-4]). EM (ISP) = 510,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 66

5 2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ciclohexanocarbaldehído por el anisaldehído ([n° de reg. CAS: 123-11-5]), el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL-ciclohexil-metoxi-acético ([n° de reg. CAS: 15540-18-8]) y el isocianuro de ciclohexilo por el isocianuro de ciclopentilo ([n° de reg. CAS: 68498-54-4]). EM (ISP) = 512,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 67

15 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-acetamida

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ciclohexanocarbaldehído por el piperonal ([n° de reg. CAS: 120-57-0]), el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL-ciclohexil-metoxi-acético ([n° de reg. CAS: 15540-18-8]) y el isocianuro de ciclohexilo por el isocianuro de ciclopentilo ([n° de reg. CAS: 68498-54-4]). EM (ISP) = 526,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 68

25 2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-3-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-propionamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ciclohexanocarbaldehído por el tetrahydro-2H-tiopirano-4-acetaldehído ([n° de reg. CAS: 372159-78-9]), el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL-ciclohexil-metoxi-acético ([n° de reg. CAS: 15540-18-8]) y el isocianuro de ciclohexilo por el isocianuro de ciclopentilo ([n° de reg. CAS: 68498-54-4]). EM (ISP) = 520,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 69

35 2-(3-cloro-fenil)-2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-acetamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ciclohexanocarbaldehído con 3-clorobenzaldehído ([n° de reg. CAS: 587-04-2]), el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL-ciclohexil-metoxi-acético ([n° de reg. CAS: 15540-18-8]) y el isocianuro de ciclohexilo por el isocianuro de ciclopentilo ([n° de reg. CAS: 68498-54-4]). EM (ISP) = 516,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 70

40 2-[6-cloro-5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-N-ciclohexil-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida

45 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el (2-amino-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo por el (2-amino-4-cloro-5-fluor-fenil)-carbamato de tert-butilo ([n° de reg. CAS: 579474-50-3]), ejemplo 47), el ciclohexanocarbaldehído por el anisaldehído ([n° de reg. CAS: 123-11-5]) y el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL- α -metoxifenilacético ([n° de reg. CAS: 7021-09-2]). EM (ISP) = 536,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 71

50 2-(6-cloro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-[6-cloro-5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-N-ciclohexil-acetamida

55 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el (2-amino-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo por el (2-amino-4-cloro-5-fluor-fenil)-carbamato de tert-butilo ([n° de reg. CAS: 579474-50-3]), ejemplo 47), el ciclohexanocarbaldehído por el piperonal ([n° de reg. CAS: 120-57-0]) y el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL- α -metoxifenilacético ([n° de reg. CAS: 7021-09-2]). EM (ISP) = 584,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 72

2-[6-cloro-5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-N-ciclohexil-3-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-propionamida

60 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el (2-amino-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo por el (2-amino-4-cloro-5-fluor-fenil)-carbamato de tert-butilo ([n° de reg. CAS: 579474-50-3]), ejemplo 47), el ciclohexanocarbaldehído por el tetrahydro-2H-tiopirano-4-acetaldehído ([n° de reg. CAS: 372159-78-9]) y el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL- α -metoxifenilacético ([n° de reg. CAS: 7021-09-2]). EM (ISP) = 544,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 73

2-[6-cloro-5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzimidazol-1-il]-2-(3-cloro-fenil)-N-ciclohexil-acetamida

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el (2-amino-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo por el (2-amino-4-cloro-5-fluor-fenil)-carbamato de tert-butilo ([n° de reg. CAS: 579474-50-3]), ejemplo 47), el ciclohexanocarbaldehído por el 3-clorobenzaldehído ([n° de reg. CAS: 587-04-2]) y el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL- α -metoxifenilacético ([n° de reg. CAS: 7021-09-2]). EM (ISP) = 540,2 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 74

2-[6-cloro-2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5-fluor-benzimidazol-1-il]-N-ciclohexil-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el (2-amino-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo por el (2-amino-4-cloro-5-fluor-fenil)-carbamato de tert-butilo ([n° de reg. CAS: 579474-50-3]), ejemplo 47), el ciclohexanocarbaldehído por el anisaldehído ([n° de reg. CAS: 123-11-5]) y el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL-ciclohexil-metoxi-acético ([n° de reg. CAS: 15540-18-8]). EM (ISP) = 542,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 75

2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[6-cloro-2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5-fluor-benzimidazol-1-il]-N-ciclohexil-acetamida

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el (2-amino-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo por el (2-amino-4-cloro-5-fluor-fenil)-carbamato de tert-butilo ([n° de reg. CAS: 579474-50-3]), ejemplo 47), el ciclohexanocarbaldehído por el piperonal ([n° de reg. CAS: 120-57-0]) y el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL-ciclohexil-metoxi-acético ([n° de reg. CAS: 15540-18-8]). EM (ISP) = 556,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 76

30 2-(6-cloro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-[6-cloro-2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5-fluor-benzimidazol-1-il]-N-ciclohexil-acetamida

35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el (2-amino-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo por el (2-amino-4-cloro-5-fluor-fenil)-carbamato de tert-butilo ([n° de reg. CAS: 579474-50-3]), ejemplo 47), el ciclohexanocarbaldehído por el tetrahidro-2H-tiopirano-4-acetaldehído ([n° de reg. CAS: 372159-78-9]) y el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL-ciclohexil-metoxi-acético ([n° de reg. CAS: 15540-18-8]). EM (ISP) = 590,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 77

40 2-[6-cloro-2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5-fluor-benzimidazol-1-il]-2-(3-cloro-fenil)-N-ciclohexil-acetamida

45 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el (2-amino-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo por el (2-amino-4-cloro-5-fluor-fenil)-carbamato de tert-butilo ([n° de reg. CAS: 579474-50-3]), ejemplo 47), el ciclohexanocarbaldehído por el 3-clorobenzaldehído ([n° de reg. CAS: 587-04-2]) y el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL-ciclohexil-metoxi-acético ([n° de reg. CAS: 15540-18-8]). EM (ISP) = 546,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 78

50 2-[6-cloro-5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzimidazol-1-il]-N-ciclopentil-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida

55 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el (2-amino-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo por el (2-amino-4-cloro-5-fluor-fenil)-carbamato de tert-butilo ([n° de reg. CAS: 579474-50-3]), ejemplo 47), el ciclohexanocarbaldehído por el anisaldehído ([n° de reg. CAS: 123-11-5]), el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL- α -metoxifenilacético ([n° de reg. CAS: 7021-09-2]) y el isocianuro de ciclohexilo por el isocianuro de ciclopentilo ([n° de reg. CAS: 68498-54-4]). EM (ISP) = 522,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 79

60 2-(6-cloro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-[6-cloro-5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzimidazol-1-il]-N-ciclopentil-acetamida

65 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el (2-amino-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo por el (2-amino-4-cloro-5-fluor-fenil)-carbamato de tert-butilo ([n° de reg. CAS: 579474-50-3]), ejemplo 47), el ciclohexanocarbaldehído por el piperonal ([n° de reg. CAS: 120-57-0]), el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL- α -metoxifenilacético ([n° de reg. CAS: 7021-09-2]) y el isocianuro de ciclohexilo por el isocianuro de ciclopentilo ([n° de reg. CAS: 68498-54-4]). EM (ISP) = 570,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 80

2-[6-cloro-5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-3-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-propionamida

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el (2-amino-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo por el (2-amino-4-cloro-5-fluor-fenil)-carbamato de tert-butilo ([n° de reg. CAS: 579474-50-3]), ejemplo 47), el ciclohexanocarbaldehído por el tetrahydro-2H-tiopirano-4-acetaldehído ([n° de reg. CAS: 372159-78-9]), el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL- α -metoxifenilacético ([n° de reg. CAS: 7021-09-2]) y el isocianuro de ciclohexilo por el isocianuro de ciclopentilo ([n° de reg. CAS: 68498-54-4]). EM (ISP) = 530,3 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 81

2-[6-cloro-5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(3-cloro-fenil)-N-ciclopentil-acetamida

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el (2-amino-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo por el (2-amino-4-cloro-5-fluor-fenil)-carbamato de tert-butilo ([n° de reg. CAS: 579474-50-3]), ejemplo 47), el ciclohexanocarbaldehído por el 3-clorobenzaldehído ([n° de reg. CAS: 587-04-2]), el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL- α -metoxifenilacético ([n° de reg. CAS: 7021-09-2]) y el isocianuro de ciclohexilo por el isocianuro de ciclopentilo ([n° de reg. CAS: 68498-54-4]). EM (ISP) = 526,2 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 82

2-[6-cloro-2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida

- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el (2-amino-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo por el (2-amino-4-cloro-5-fluor-fenil)-carbamato de tert-butilo ([n° de reg. CAS: 579474-50-3]), ejemplo 47), el ciclohexanocarbaldehído por el anisaldehído ([n° de reg. CAS: 123-11-5]), el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL-ciclohexil-metoxi-acético ([n° de reg. CAS: 15540-18-8]) y el isocianuro de ciclohexilo por el isocianuro de ciclopentilo ([n° de reg. CAS: 68498-54-4]). EM (ISP) = 528,3 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 83

2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[6-cloro-2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-acetamida

- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el (2-amino-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo por el (2-amino-4-cloro-5-fluor-fenil)-carbamato de tert-butilo ([n° de reg. CAS: 579474-50-3]), ejemplo 47), el ciclohexanocarbaldehído por el piperonal ([n° de reg. CAS: 120-57-0]), el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL-ciclohexil-metoxi-acético ([n° de reg. CAS: 15540-18-8]) y el isocianuro de ciclohexilo por el isocianuro de ciclopentilo ([n° de reg. CAS: 68498-54-4]). EM (ISP) = 542,3 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 84

2-[6-cloro-2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-3-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-propionamida

- 45 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el (2-amino-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo por el (2-amino-4-cloro-5-fluor-fenil)-carbamato de tert-butilo ([n° de reg. CAS: 579474-50-3]), ejemplo 47), el ciclohexanocarbaldehído por el tetrahydro-2H-tiopirano-4-acetaldehído ([n° de reg. CAS: 372159-78-9]), el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL-ciclohexil-metoxi-acético ([n° de reg. CAS: 15540-18-8]) y el isocianuro de ciclohexilo por el isocianuro de ciclopentilo ([n° de reg. CAS: 68498-54-4]). EM (ISP) = 536,3 [M+H]⁺.

50

Ejemplo 85

2-[6-cloro-2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-2-(3-cloro-fenil)-N-ciclopentil-acetamida

- 55 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el (2-amino-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo por el (2-amino-4-cloro-5-fluor-fenil)-carbamato de tert-butilo ([n° de reg. CAS: 579474-50-3]), ejemplo 47), el ciclohexanocarbaldehído por el 3-clorobenzaldehído ([n° de reg. CAS: 587-04-2]), el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL-ciclohexil-metoxi-acético ([n° de reg. CAS: 15540-18-8]) y el isocianuro de ciclohexilo por el isocianuro de ciclopentilo ([n° de reg. CAS: 68498-54-4]). EM (ISP) = 532,3 [M+H]⁺.

60

Ejemplo 86

2,N-diciclohexil-2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida

- 65 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL-ciclohexil-metoxi-acético ([n° de reg. CAS: 15540-18-8]). EM (ISP) = 502,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 87

5 N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metoxi-1-fenil-etil)-benzoimidazol-1-il]-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ciclohexanocarbaldehído por el anisaldehído ([n° de reg. CAS: 123-11-5]) y el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (R)-(+)-α-metoxi-α-(trifluormetil)fenilacético ([n° de reg. CAS: 20445-31-2]). EM (ISP) = 588,3 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 88

N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metoxi-1-fenil-etil)-benzoimidazol-1-il]-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ciclohexanocarbaldehído con anisaldehído ([n° de reg. CAS: 123-11-5]) y el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (S)-(-)-α-metoxi-α-(trifluormetil)fenilacético ([n° de reg. CAS: 17257-71-5]). EM (ISP) = 588,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 89

20 2-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclohexil-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ciclohexanocarbaldehído por el anisaldehído ([n° de reg. CAS: 123-11-5]) y el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido benzo[1,3]dioxol-5-il-metoxi-acético ([n° de reg. CAS: 112579-50-7]). EM (ISP) = 564,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 90

2-ciclohexil-2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-acetamida

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido DL-ciclohexil-metoxi-acético ([n° de reg. CAS: 15540-18-8]) y el isocianuro de ciclohexilo por el isocianuro de ciclopentilo ([n° de reg. CAS: 68498-54-4]). EM (ISP) = 488,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 91

35 N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metoxi-1-fenil-etil)-benzoimidazol-1-il]-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida

40 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ciclohexanocarbaldehído por el anisaldehído ([n° de reg. CAS: 123-11-5]), el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (S)-(-)-α-metoxi-α-(trifluormetil)fenilacético ([n° de reg. CAS: 17257-71-5]) y el isocianuro de ciclohexilo por el isocianuro de ciclopentilo ([n° de reg. CAS: 68498-54-4]). EM (ISP) = 574,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 92

45 2-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida

50 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ciclohexanocarbaldehído por el anisaldehído ([n° de reg. CAS: 123-11-5]), el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido benzo[1,3]dioxol-5-il-metoxi-acético ([n° de reg. CAS: 112579-50-7]) y el isocianuro de ciclohexilo por el isocianuro de ciclopentilo ([n° de reg. CAS: 68498-54-4]). EM (ISP) = 550,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 93

N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((S)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-acetamida

55 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ciclohexanocarbaldehído por el tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxaldehído ([n° de reg. CAS: 50675-19-9]) y el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (S)-metoxi-fenil-acético ([n° de reg. CAS: 26164-26-1]). EM (ISP) = 514,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 94

60 N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((S)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-3-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-propionamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ciclohexanocarbaldehído por el tetrahidro-2H-tiopirano-4-acetaldehído ([n° de reg. CAS: 372159-78-9]) y el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (S)-metoxi-fenil-acético ([n° de reg. CAS: 26164-26-1]). EM (ISP) = 528,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 95

2-{ciclohexilcarbamoil-[5,6-difluor-2-((S)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-metil}-ciclopropanocarboxilato de etilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ciclohexanocarbaldehído por el 2-formil-1-ciclopropanocarboxilato de etilo ([n° de reg. CAS: 20417-61-2]) y el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (S)-metoxi-fenil-acético ([n° de reg. CAS: 26164-26-1]). EM (ISP) = 526,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 96

N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-acetamida
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ciclohexanocarbaldehído por el tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxaldehído ([n° de reg. CAS: 50675-19-9]) y el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (R)-metoxi-fenil-acético ([n° de reg. CAS: 3966-32-3]). EM (ISP) = 514,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 97

N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-3-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-propionamida
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ciclohexanocarbaldehído por el tetrahidro-2H-tiopirano-4-acetaldehído ([n° de reg. CAS: 372159-78-9]) y el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (R)-metoxi-fenil-acético ([n° de reg. CAS: 3966-32-3]). EM (ISP) = 528,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 98

2-{ciclohexilcarbamoil-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-metil}-ciclopropanocarboxilato de etilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 1, reemplazando el ciclohexanocarbaldehído por el 2-formil-1-ciclopropanocarboxilato de etilo ([n° de reg. CAS: 20417-61-2]) y el ácido (3-cloro-fenil)-acético por el ácido (R)-metoxi-fenil-acético ([n° de reg. CAS: 3966-32-3]). EM (ISP) = 526,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 99

N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((S)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-acetamida
A una solución de la N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((S)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-acetamida (16 mg, 0,03 mmoles, 1 equiv. ejemplo 93) en acetato de etilo (0,5 ml) se le añade una solución del ácido peracético al 39% en ácido acético (0,12 ml, 20 equiv.). Se agita la solución a t.amb. durante una noche y se elimina el disolvente a presión reducida. Se añade tolueno (0,5 ml) y se concentra de nuevo la solución. Se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo / agua, de este modo se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de goma amarilla: 16 mg (94%). EM (ISP) = 546,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 100

N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-acetamida
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 99, reemplazando la N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((S)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-acetamida por la N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-acetamida (Ejemplo 96). EM (ISP) = 546,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 101

N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-3-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-propionamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 99, reemplazando la N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((S)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-acetamida por la N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-3-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-propionamida (Ejemplo 97). EM (ISP) = 560,4 [M+H]⁺.

Ejemplo A

Pueden fabricarse por métodos convencionales tabletas recubiertas de película que contengan los siguientes ingredientes:

Ingredientes

por tableta

núcleo:		
compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg

estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
capa de película:		
hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
talco	1,3 mg	2,6 mg
óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime, obteniéndose núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución/suspensión acuosa de la composición de capa de película recién descrita.

5

Ejemplo B

Por métodos convencionales pueden fabricarse cápsulas que contengan los siguientes ingredientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>por cápsula</u>
compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas de tamaño 2.

10

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
polietilenglicol 400	150,0 mg
ácido acético, cantidad suficiente hasta	pH = 5,0
agua para soluciones inyectables, hasta	1,0 ml

15

Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml por adición de la cantidad restante del agua. Se filtra la solución, se envasa en viales empleando un exceso apropiado y se esteriliza.

Ejemplo D

20 Por métodos convencionales se pueden fabricar cápsulas de gelatina blanda que contengan los ingredientes siguientes.

Contenido de la cápsula	
compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
cera amarilla	8,0 mg
aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34,0 mg
aceite de soja	110,0 mg
peso del contenido de la cápsula	165,0 mg
cápsula de gelatina	
gelatina	75,0 mg
glicerina 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg
	(materia seca)
dióxido de titanio	0,4 mg
óxido de hierro amarillo	1,1 mg

Se disuelve el ingrediente activo en una masa fundida de los demás ingredientes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda y su contenido se tratan con arreglo a los procedimientos usuales.

25 Ejemplo E

De un modo convencional pueden fabricarse bolsitas que contengan los ingredientes siguientes:

ES 2 403 592 T3

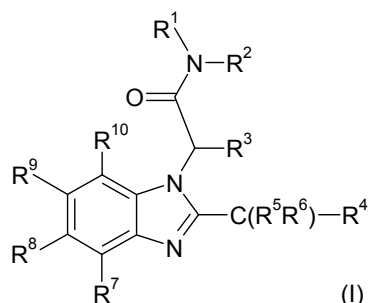
compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
lactosa, polvo fino	1015,0 mg
celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
carboximetil-celulosa sódica	14,0 mg
polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
estearato magnésico	10,0 mg
aditivos saborizantes	1,0 mg

Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la celulosa microcristalina y la carboximetil-celulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona y agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y los aditivos saborizantes y se envasa en bolsitas.

5

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I)



en la que

- 5
- R¹ es cicloalquilo, alquilo inferior, cicloalquil-alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, heteroarilo, heteroaril-alquilo inferior, heterociclilo o heterocicliil-alquilo inferior, dichos cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 - 4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior y fluor-alcoxi inferior;
- 10
- R² es hidrógeno o alquilo inferior;
- R³ es cicloalquilo, alquilo inferior, cicloalquil-alquilo inferior, arilo, heteroaril-alquilo inferior, heterociclilo o heterocicliil-alquilo inferior dichos cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 - 4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior y alcoxi inferior-carbonilo;
- 15
- R⁴ es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, dichos arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 - 4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, dioxo-alquileno inferior, fluor-alquilo inferior y fluor-alcoxi inferior;
- 20
- R⁵ y R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxilo, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior o fluor-alcoxi inferior;
- R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior o fluor-alcoxi inferior;
- 25
- y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde "inferior" se refiere a un grupo de uno a siete átomos de carbono.
2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R³ es cicloalquilo, alquilo inferior, cicloalquil-alquilo inferior, arilo, heteroaril-alquilo inferior, heterociclilo o heterocicliil-alquilo inferior, dichos cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 - 4 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior y fluor-alcoxi inferior;
- 30
3. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2, en los que R¹ es cicloalquilo o arilo, dicho arilo puede estar opcionalmente sustituido por hidroxilo.
- 35
4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en los que R¹ es ciclopentilo, ciclohexilo o 4-hidroxifenilo.
- 40
5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en los que R² es hidrógeno.
6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en los que R³ es cicloalquilo.
7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en los que R³ es ciclohexilo, etoxi-fenilo, cloro-fenilo, benzodioxolilo, cloro-benzodioxolilo, tetrahidro-tiopiraniilo, tetrahidro-tiopiraniil-metilo, dioxo-hexahidro-tiopiraniilo, dioxo-hexahidro-tiopiraniil-metilo, clorofenilo o etoxi-carboxi-ciclopropilo.
- 45
8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en los que R⁴ es arilo o piridinilo, dicho arilo puede estar opcionalmente sustituido por 1 - 3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo y dioxo-alquileno inferior.
- 50
9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en los que R⁴ es fenilo que puede estar opcionalmente sustituido por 1 - 2 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, alcoxi inferior y dioxo-alquileno inferior.

10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en los que R⁴ es 3-cloro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 2,4-difluor-fenilo, fenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo o 3,5-difluor-fenilo.
- 5 11. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, en los que R⁵ y R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxilo, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi inferior o alquilo inferior.
12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11, en los que R⁵ es hidrógeno o alcoxi inferior.
- 10 13. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, en los que R⁵ es hidrógeno o metoxi.
14. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13, en los que R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior.
15. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en los que R⁶ es hidrógeno.
- 15 16. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 15, en los que R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ con independencia entre sí son hidrógeno o halógeno.
17. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16, en los que R⁷ es hidrógeno.
18. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 17, en los que R⁸ es flúor.
- 20 19. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 18, en los que R⁹ es hidrógeno o flúor.
20. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19, en los que R¹⁰ es hidrógeno.
- 25 21. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 20, elegidos entre el grupo formado por:
- 2-[2-(3-cloro-bencil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2,N-diciclohexil-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(4-isopropil-bencil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[2-(4-etoxi-bencil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(3-metoxi-bencil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 30 2,N-diciclohexil-2-[2-(3,4-dimetoxi-bencil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(2-hidroxil-bencil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[2-(2,4-difluor-bencil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2-{2-[(4-cloro-fenil)-hidroxil-metil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il}-2,N-diciclohexil-acetamida,
 2-{2-[(R)-(4-cloro-fenil)-hidroxil-metil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il}-2,N-diciclohexil-acetamida,
 35 2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((S)-hidroxil-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 (+)-2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-hidroxil-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((S)-hidroxil-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2-{2-[(R)-(3-cloro-fenil)-hidroxil-metil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il}-2,N-diciclohexil-acetamida,
 2-{2-[(S)-(3-cloro-fenil)-hidroxil-metil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il}-2,N-diciclohexil-acetamida,
 40 2,N-diciclohexil-2-[2-[(R)-(3,4-dicloro-fenil)-hidroxil-metil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[2-[(2,3-dicloro-fenil)-hidroxil-metil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(hidroxil-piridin-2-il-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(hidroxil-piridin-3-il-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[2-[1-(3,4-dicloro-fenil)-1-hidroxil-etil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 45 2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(1-hidroxil-1-piridin-2-il-etil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(metoxil-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxil-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 (-)-2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxil-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 (+)-2-ciclohexil-N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxil-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 50 (-)-2-ciclohexil-N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-((S)-metoxil-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 (-)-2-ciclohexil-N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-((S)-metoxil-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 (-)-2-ciclohexil-N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-((S)-metoxil-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 (+)-2-ciclohexil-N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-((S)-metoxil-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-metoxil-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2,N-diciclohexil-acetamida,
 55 (-)-2-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-metoxil-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2,N-diciclohexil-acetamida,
 (+)-2-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-metoxil-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2,N-diciclohexil-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-[(2-fluor-5-metoxil-fenil)-metoxil-metil]-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-[(2-fluor-4-metoxil-fenil)-metoxil-metil]-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[2-[(3,5-difluor-fenil)-metoxil-metil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 60 2,N-diciclohexil-2-[2-[(4-etoxil-2,6-difluor-fenil)-metoxil-metil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[2-[(2,6-difluor-fenil)-metoxil-metil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[2-[(2,3-difluor-fenil)-metoxil-metil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(2-hidroxil-1-fenil-etil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2-[2-(3-cloro-bencil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-2,N-diciclohexil-acetamida,
 65 2,N-diciclohexil-2-[5-fluor-2-(4-isopropil-bencil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[2-(4-etoxil-bencil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,

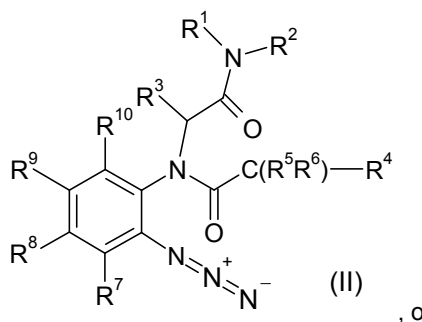
- 2,N-diciclohexil-2-[5-fluor-2-(3-metoxi-bencil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[2-(3,4-dimetoxi-bencil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[2-(2,4-difluor-bencil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2-{2-[(4-cloro-fenil)-hidroxi-metil]-5-fluor-benzoimidazol-1-il}-2,N-diciclohexil-acetamida,
 5 2,N-diciclohexil-2-[5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2-(2-bencil-6-cloro-5-fluor-benzoimidazol-1-il)-2,N-diciclohexil-acetamida,
 2-[6-cloro-5-fluor-2-(hidroxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2,N-diciclohexil-acetamida,
 2-(2-bencil-benzoimidazol-1-il)-2,N-diciclohexil-acetamida,
 2-ciclohexil-2-[5-fluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida,
 10 2-ciclohexil-2-[5-fluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida,
 2-ciclohexil-N-ciclopentil-2-[5-fluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida,
 N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida,
 15 N-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-3-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-propionamida,
 2-(3-cloro-fenil)-N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 N-ciclohexil-2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida,
 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-ciclohexil-2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 N-ciclohexil-2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-3-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-propionamida,
 20 2-(3-cloro-fenil)-N-ciclohexil-2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida,
 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-3-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-propionamida,
 25 2-(3-cloro-fenil)-N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida,
 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-acetamida,
 2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-3-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-propionamida,
 2-(3-cloro-fenil)-2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-acetamida,
 2-[6-cloro-5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-N-ciclohexil-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida,
 30 2-(6-cloro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-[6-cloro-5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-N-ciclohexil-acetamida,
 2-[6-cloro-5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-N-ciclohexil-3-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-propionamida,
 2-[6-cloro-5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(3-cloro-fenil)-N-ciclohexil-acetamida,
 2-[6-cloro-2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclohexil-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida,
 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[6-cloro-2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclohexil-acetamida,
 35 2-(6-cloro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-[6-cloro-2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclohexil-acetamida,
 2-[6-cloro-2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-2-(3-cloro-fenil)-N-ciclohexil-acetamida,
 2-[6-cloro-5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida,
 2-(6-cloro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-[6-cloro-5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-acetamida,
 2-[6-cloro-5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-3-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-propionamida,
 40 2-[6-cloro-5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(3-cloro-fenil)-N-ciclopentil-acetamida,
 2-[6-cloro-2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida,
 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[6-cloro-2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-acetamida,
 2-[6-cloro-2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-3-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-propionamida,
 2-[6-cloro-2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-2-(3-cloro-fenil)-N-ciclopentil-acetamida,
 45 2,N-diciclohexil-2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-2,2,2-trifluor-1-metoxi-1-fenil-etil)-benzoimidazol-1-il]-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida,
 N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metoxi-1-fenil-etil)-benzoimidazol-1-il]-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida,
 2-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclohexil-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida,
 2-ciclohexil-2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-acetamida,
 50 N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-((S)-2,2,2-trifluor-1-metoxi-1-fenil-etil)-benzoimidazol-1-il]-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida,
 2-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida,
 N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((S)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-acetamida,
 N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((S)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-3-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-propionamida,
 2-{ciclohexilcarbamoil-[5,6-difluor-2-((S)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-metil}-ciclopropanocarboxilato de etilo,
 55 N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-acetamida,
 N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-3-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-propionamida,
 2-{ciclohexilcarbamoil-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-metil}-ciclopropanocarboxilato de etilo,
 N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((S)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-acetamida,
 N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-acetamida,
 60 N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-3-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-pro-
 pionamida,
 y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

22. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 21, elegidos entre el grupo formado por:
 65 2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(3-metoxi-bencil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[2-(2,4-difluor-bencil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,

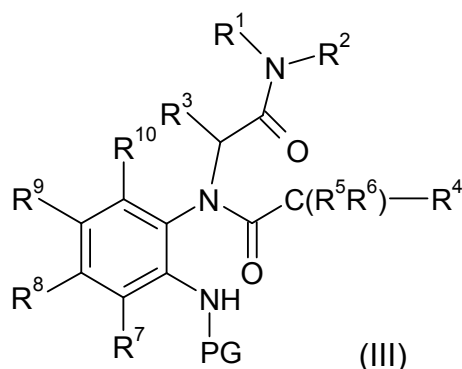
- 2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 (-)-2,N-diciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 (-)-(S)-2-ciclohexil-N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-((S)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 (-)-2-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2,N-diciclohexil-acetamida,
 5 2,N-diciclohexil-2-[2-[(3,5-difluor-fenil)-metoxi-metil]-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2-[2-(3-cloro-bencil)-5-fluor-benzoimidazol-1-il]-2,N-diciclohexil-acetamida,
 2,N-diciclohexil-2-[5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2-ciclohexil-2-[5-fluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida y
 2-ciclohexil-N-ciclopentil-2-[5-fluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 10 2-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida,
 2-(3-cloro-fenil)-N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2-(3-cloro-fenil)-N-ciclopentil-2-[5,6-difluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 2-(3-cloro-fenil)-2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-N-ciclopentil-acetamida,
 2-[6-cloro-5-fluor-2-(metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(3-cloro-fenil)-N-ciclohexil-acetamida,
 15 2,N-diciclohexil-2-[2-(ciclohexil-metoxi-metil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida,
 N-ciclohexil-2-[5,6-difluor-2-((R)-metoxi-fenil-metil)-benzoimidazol-1-il]-2-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-acetamida,
 y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

23. Un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1
 20 - 22, dicho proceso consiste en:

a) ciclación de un compuesto de la fórmula (II)



b) ciclación de un compuesto de la fórmula (III)



25 en las que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 21 y PG es un grupo protector.

24. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 22 y un
 30 vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

25. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 22 para el uso como sustancias terapéuticamente
 activas.

35 26. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 22 para la fabricación de medicamentos
 destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de niveles altos de lípidos y de colesterol, en particular colesterol LDL
 alto, triglicéridos altos, colesterol HDL bajo, la dislipidemia, enfermedades de absorción de colesterol, enfermedad
 aterosclerótica, enfermedad oclusiva periférica, la apoplejía isquémica, la diabetes, en particular la diabetes mellitus no
 dependiente de la insulina, el síndrome metabólico, la nefropatía diabética, la obesidad, la enfermedad de cálculos biliares
 40 de colesterol, la colestasis/fibrosis del hígado, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la enfermedad de hígado graso

no alcohólico (NAFLD), la psoriasis, el cáncer, en especial el cáncer gastrointestinal, la osteoporosis, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer.