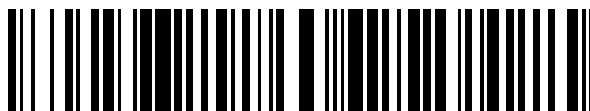


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 465 624**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4184 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2004 E 04739826 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 1643991**

54 Título: **Benzimidazol carboxamidas como inhibidores de RAF quinasa**

30 Prioridad:

11.07.2003 EP 03015583

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

06.06.2014

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
FRANKFURTER STRASSE 250
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:

**BUCHSTALLER, HANS-PETER;
WIESNER, MATTHIAS;
ZENKE, FRANK;
AMENDT, CHRISTIANE;
GRELL, MATTHIAS y
SIRRENBURG, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 465 624 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

Benzimidazol carboxamidas como inhibidores de RAF quinasa

La presente invención hace referencia a benzimidazol carboxamidas, benzimidazol carboxamidas como medicamentos, benzimidazol carboxamidas como inhibidores de una o más quinasas, preferiblemente de raf quinasa, el uso de benzimidazol carboxamidas para la fabricación de un producto farmacéutico, un método para la producción de una composición farmacéutica que contiene dichas benzimidazol carboxamidas, la composición farmacéutica que se puede obtener mediante dicho método que puede ser empleada en un método de tratamiento, que comprende la administración de dicha composición farmacéutica.

La fosforilación de proteínas es un proceso fundamental para la regulación de las funciones celulares. La acción coordinada de tanto las proteínas quinasas como las fosfatasa controla los niveles de fosforilación y, por lo tanto, la actividad de las proteínas diana específicas. Uno de los roles predominantes de la fosforilación de proteínas se encuentra en la transducción de señales, en donde las señales extracelulares se amplifican y se propagan mediante una cascada de eventos de fosforilación y desfosforilación de proteínas, por ejemplo en la vía p21^{ras}/raf.

El gen p21^{ras} fue descubierto como un oncogén de los virus del sarcoma de Harvey (rasH) y de Kirsten (rask) en ratas. En humanos, las mutaciones características en el gen ras celular (c-ras) se han asociado con muchos tipos diferentes de cáncer. Se ha demostrado que estos alelos mutantes, que hacen al Ras activo constitutivamente, transforman células, tales como la línea celular NIH 3T3, en cultivos.

El oncogén p21^{ras} es un factor fundamental que contribuye en el desarrollo y la progresión de los tipos de cáncer sólido humanos y muta en el 30 % de todos los tipos de cáncer humanos (Bolton et al. (1994) Ann. Rep. Med. Chem., 29, 165-74; Bos. (1989) Cancer Res., 49, 4682-9). En su forma normal, no mutada, la proteína ras es un elemento clave de la cascada de transducción de señales dirigida mediante receptores del factor de crecimiento en casi todos los tejidos (Avruch et al. (1994) Trends Biochem. Sci., 19, 279-83).

Bioquímicamente, ras es una proteína de unión al nucleótido guanina, y la alternancia entre una forma activada unida a GTP y una forma en reposo unida a GDP está controlada estrictamente por la actividad GTPasa endógena de Ras y otras proteínas reguladoras. El producto génico de Ras se une a trifosfato de guanina (GTP) y disfosfato de guanina (GDP), e hidroliza GTP a GDP. Es el estado de Ras unido a GTP el que es activo. En los mutantes de ras en células cancerígenas, la actividad de GTPasa endógena se encuentra atenuada y, por consiguiente, la proteína emite señales de crecimiento constitutivas a los efectores "downstream" (aguas abajo), como por ejemplo la enzima Raf-quinasa. Esto conduce al crecimiento canceroso de las células que portan estos mutantes (Magnuson et al. (1994) Semin. Cancer Biol., 5, 247-53). El proto-oncogén ras requiere un proto-oncogén C-Raf-1 funcionalmente intacto con el fin de transducir señales de crecimiento y diferenciación iniciadas mediante tirosina-quinasa receptoras y no receptoras en eucariotas superiores.

La Ras activada es necesaria para la activación del proto-oncogén C-raf1, pero las etapas bioquímicas a través de las cuales Ras activa la proteína (ser/Thr) quinasa Raf-1, se encuentran en la actualidad bien caracterizadas. Se ha demostrado que inhibir el efecto de ras activa mediante la inhibición de la vía de señalización de la raf quinasa mediante la administración de anticuerpos desactivantes a la raf quinasa, o mediante la co-expresión de la Raf quinasa negativa dominante o MEK negativa dominante (MAPKK), el sustrato de la Raf quinasa, conduce a la reversión de células transformadas hacia el fenotipo de crecimiento normal, véase: Daum et al. (1994) Trends Biochem. Sci., 19, 474-80; Fridman et al. (1994) J Biol. Chem., 269, 30105-8. Kolch et al. (1991) Nature, 349, 426-28) y para una reseña Weinstein-Oppenheim et al. Pharm. & Therap. (2000), 88, 229-279..

De manera similar, se ha relacionado la inhibición de la raf quinasa (mediante oligodesoxinucleótidos antisentido) in vitro e in vivo con la inhibición del crecimiento de una variedad de diferentes tipos de tumores humanos (Monia et al., Nat. Med. 1996, 2, 668-75).

Las proteína quinasas Raf específicas de serina y treonina son enzimas citosólicas que estimulan el crecimiento en una variedad de sistemas celulares (Rapp, U.R., et al. (1988) en The Oncogene Handbook; T. Curran, E.P. Reddy y A. Skalka (editores) Elsevier Science Publishers; Holanda, páginas 213-253; Rapp, U.R., et al. (1988) Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol. 53:173-184; Rapp, U.R., et al. (1990) Inv Curr. Top. Microbiol. Immunol. Potter y Melchers (editores), Berlín, editorial Springer-Verlag 166:129-139).

Tres isozimas han sido caracterizadas:

C-Raf (Raf-1) (Bonner, T.I., et al. (1986) Nucleic Acids Res. 14:1009-1015), A-Raf (Beck, T.W., et al. (1987) Nucleic Acids Res. 15:595-609), y B-Raf (Qkawa, S., et al. (1998) Mol. Cell. Biol. 8:2651-2654; Sithanandam, G. Et al. (1990) Oncogene:1775). Estas enzimas se diferencian por su expresión en diversos tejidos. Raf-1 se expresa en todos los

órganos y en todas las líneas celulares que han sido examinadas, y A- y B-Raf se expresan en tejidos urogenitales y del cerebro, respectivamente (Storm, S.M. (1990) *Oncogene* 5:345-351).

Los genes Raf son proto-oncogenes: pueden iniciar la transformación maligna de células cuando se expresan en formas específicamente modificadas. Las modificaciones genéticas que conducen a la activación oncogénica generan una proteína quinasa constitutivamente activa mediante eliminación o interferencia con un dominio regulador negativo N-terminal de la proteína (Heidecker, G., et al. (1990) *Mol. Cell. Biol.* 10:2503-2512; Rapp, U.R., et al. (1987) en *Oncogenes and Cancer*; S. A. Aaronson, J. Bishop, T. Sugimura, M. Terada, K. Toyoshima y P. K. Vogt (editores) Japan Scientific Press, Tokio). La microinyección en células NIH 3T3 de versiones activadas oncogénicamente, pero no de tipo silvestre de la proteína Raf, preparada con vectores de expresión de *Escherichia coli* obtienen como resultado la transformación morfológica y estimula la síntesis de ADN (Rapp, U.R., et al. (1987) en *Oncogenes and Cancer*; S. A. Aaronson, J. Bishop, T. Sugimura, M. Terada, K. Toyoshima, y P. K. Vogt (editores) Japan Scientific Press, Tokio; Smith, M. R., et al. (1990) *Mol. Cell. Biol.* 10:3828-3833). Se han identificado mutantes de activación de B-Raf en diferentes tipos de cáncer en humanos, por ejemplo de colon, de ovarios, melanomas y sarcomas (Davies, H. et al. (2002), *Nature* 417, 949-945; publicado online el 9 de junio de 2002, 10.1038/nature00766). La mutación preponderante es una única sustitución fosfomimética en el dominio de activación de quinasa (V599E), que conduce a una actividad de quinasa constitutiva y a una transformación de las células NIH3T3.

En consecuencia, la Raf-1 activada es un activador intracelular del crecimiento celular. La proteína serina quinasa Raf-1 es un candidato del efector "downstream" (aguas abajo) de la transducción de señales mitogénicas puesto que los oncogenes Raf superan la detención del crecimiento que es el resultado de un bloqueo de la actividad celular Ras debido a bien una mutación celular (células revertientes Ras) o bien a la microinyección de anticuerpos anti-Ras (Rapp, U.R., et al. (1988) en *The Oncogene Handbook*, T. Curran, E.P. Reddy y A. Skalka (editores), Elsevier Science Publishers; Holanda, S. 213-253; Smith, M.R., et al. (1986) *Nature (London)* 320:540-543).

La función C-Raf se requiere para la transformación de una variedad de oncogenes enlazados a la membrana y para la estimulación del crecimiento de mitógenos contenidos en sueros (Smith, M.R., et al. (1986) *Nature (London)* 320:540-543). La actividad de la proteína Raf-1 serina quinasa es regulada por mitógenos a través de la fosforilación (Morrison, D.K., et al. (1989) *Cell* 58:648-657), que también produce la distribución subcelular (Olah, Z., et al. (1991) *Exp. Brain Res.* 84:403; Rapp, U.R., et al. (1988) *Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol.* 53:173-184. Entre los factores de crecimiento activadores de Raf-1 se encuentra el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (Morrison, D.K., et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:8855-8859), el factor estimulante de colonias (Baccarini, M., et al. (1990) *EMBO J.* 9:3649-3657), la insulina (Blackshear, P.J., et al. (1990) *J. Biol. Chem.* 265:12115-12118), el factor de crecimiento epidérmico (EGF) (Morrison, R.K., et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:8855-8859), la interleucina 2 (Turner, B.C., et al. (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:1227) y la interleucina 3 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (Carroll, M.P., et al. (1990) *J. Biol. Chem.* 265:19812-19817).

Después del tratamiento de células con mitógenos, la proteína serina quinasa Raf-1 activada de manera transitoria se transloca hacia el área peri-nuclear y al núcleo (Olah, Z., et al. (1991) *Exp. Brain Res.* 84:403; Rapp, U.R., et al. (1988) *Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol.* 53:173-184). Las células que contienen la Raf activada se modifican en su patrón de expresión génica (Heidecker, G., et al. (1989) en *Genes and signal transduction in multistage carcinogenesis*, N. Colburn (editores), Marcel Dekker, Inc., New York, S. 339-374) y los oncogenes Raf activan la transcripción de promotores dependientes de Ap-I/PEA3 en ensayos de transfección transitoria (Jamal, S., et al. (1990) *Science* 344:463-466; Kaibuchi, K., et al. (1989) *J. Biol. Chem.* 264:20855-20858; Wasylyk, C., et al. (1989) *Mol. Cell. Biol.* 9:2247-2250).

Existen al menos dos vías independientes para la activación de Raf-1 mediante mitógenos extracelulares: una vía que implica a la proteína quinasa C (KC) y una segunda vía que se inicia por las proteínas tirosina-quinazas (Blackshear, P.J., et al. (1990) *J. Biol. Chem.* 265:12131-12134; Kovacina, K.S., et al. (1990) *J. Biol. Chem.* 265:12115-12118; Morrison, D.K., et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:8855-8859; Siegel, J.N., et al. (1990) *J. Biol. Chem.* 265: 18472-18480; Turner, B.C., et al. (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:1227). En cualquier caso, la activación implica la fosforilación de la proteína Raf-1. La fosforilación de Raf-1 puede ser una consecuencia de la cascada de quinazas amplificada mediante auto-fosforilación, o puede estar causada completamente por la auto-fosforilación que se inicia por la unión de un ligando de activación putativo al dominio regulador de Raf-1, de manera análoga a la activación de PKC por diacilglicerol (Nishizuka, Y. (1986) *Science* 233:305-312).

El proceso de angiogénesis es el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, por lo general capilares, a partir del sistema vascular que existe previamente. La angiogénesis se define como un proceso que implica las siguientes etapas: (i) la activación de células endoteliales; (ii) una permeabilidad vascular aumentada; (iii) posterior disolución de la membrana basal y extravasación de componentes del plasma que conduce a la formación de una matriz extracelular provisional de gel de fibrina; (iv) la proliferación y movilización de células endoteliales; (v) la reorganización de las células endoteliales movilizadas para la formación de capilares funcionales; (vi) la formación de asas capilares y (vii) depósito de una membrana basal así como el reclutamiento de células perivasculares hacia los vasos recién formados.

Una angiogénesis normal se activa durante el crecimiento del tejido, desde el desarrollo embrionario hasta la madurez, y luego entra en un período de tiempo de reposo relativo durante la vida adulta.

Una angiogénesis normal también se activa durante la cicatrización, y en estadios determinados del ciclo reproductor femenino. La angiogénesis inadecuada o patológica ha sido asociada con numerosos estados de enfermedad, incluyendo diversas retinopatías; enfermedad isquémica; aterosclerosis; trastornos inflamatorios crónicos; artritis reumatoide y cáncer. El rol de la angiogénesis en los estados de enfermedad se trata, por ejemplo, en Fan et al., *Trends in Pharmacol Sci.* 16:54-66; Shawver et al., *DOT* vol. 2, Nr. 2 Februar 1997; Folkmann, 1995, *Nature Medicine* 1:27-31.

En el caso del cáncer se ha demostrado que el crecimiento de tumores sólidos depende de la angiogénesis. (Véase Folkmann, J., *J. Nat'l. Cancer Inst.*, 1990, 82, 4-6). En consecuencia, el establecimiento de vías pro-angiogénicas como diana es una estrategia ampliamente seguida con el fin de proporcionar nuevos medios terapéuticos en estas áreas de una gran necesidad médica no satisfecha.

La Raf está implicada en el proceso de angiogénesis. Los factores de crecimiento endotelial (por ejemplo, el factor de crecimiento endotelial vascular VEGF) activa los receptores tirosina-quinasa (por ejemplo, VEGFR-2) y la señal a través de la cascada de quinasa Ras/Raf/Mek/Erk. La activación de VEGFR-2 por parte de VEGF es un paso decisivo en la vía de transducción de señales que inicia la angiogénesis tumoral. La expresión de VEGF puede ser constitutiva para las células tumorales y también ser aumentada de manera regulada en respuesta a determinados estímulos. Uno de tales estímulos es la hipoxia, en la que la expresión de VEGF es aumentada de manera regulada tanto en el tejido tumoral como también en los tejidos huéspedes asociados. El ligando VEGF activa VEGFR-2 uniéndose con sus sitios de unión a VEGF extracelulares. Esto conduce a la dimerización del receptor de los VEGFRs y a la autofosforilación de los residuos de tirosina en el dominio de quinasa intracelular de VEGFR-2. El dominio de quinasa trabaja para transferir un fosfato de ATP a los residuos de tirosina, proporcionando de este modo sitios de unión para proteínas de señalización aguas abajo de VEGFR-2, lo que finalmente conduce a la iniciación de la angiogénesis (McMahon, G., *The Oncologist*, vol. 5, Nr. 90001, 3-10, Abril 2000).

Los ratones con una interrupción dirigida en el gen Braf mueren por defectos vasculares durante su desarrollo (Wojnowski, L., et al., 1997, *Nature Genetics* 16, página 293-296). Estos ratones muestran deficiencias en la formación del sistema vascular y en la angiogénesis, por ejemplo vasos sanguíneos agrandados y muerte apoptótica aumentada de células endoteliales diferenciadas.

Para la identificación de una vía de transducción de señales y la detección de comunicación ("cross-talks") con otras vías de señalización, se han generado por parte de diversos científicos sistemas modelo o modelos adecuados, por ejemplo modelos de cultivos celulares (e.g. Khwaja et al., *EMBO*, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (e.g. White et al., *Oncogene*, 2001, 20, 7064-7072). Para el análisis de etapas concretas en la cascada de transducción de señales, pueden ser utilizadas sustancias interferentes para la modulación de la señal (e.g. Stephens et al., *Biochemical J.*, 2000, 351, 95-105). Los compuestos de acuerdo con la invención pueden además resultar útiles como reactivos para el análisis de las vías de transducción de señales dependientes de la quinasa en modelos de cultivo celular y/o animal o de cualquiera de los trastornos enunciados a lo largo de esta solicitud.

La medición de la actividad de la quinasa es una técnica viable para una persona experta en el arte. Los sistemas de ensayos genéricos para la detección de la actividad de la quinasa con sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo, en Alessi et al., *FEBS Lett.* 1996, 399, 3, page 333-8) o proteína básica de mielina, se encuentran bien descritos en la literatura (por ejemplo, en Campos-González, R. and Glenney, Jr., *J.R.* 1992 *J. Biol. Chem.* 267, Page 14535).

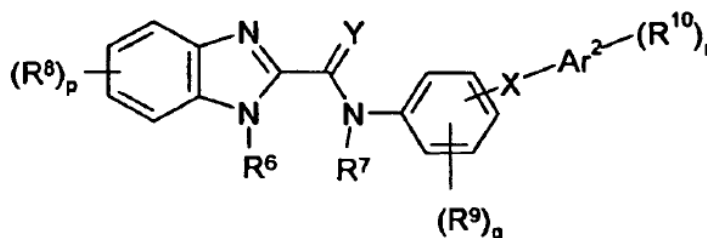
Para la identificación de inhibidores de la quinasa se encuentran disponibles diversos sistemas de ensayo (ver por ejemplo, Walters et al., *Nature Drug Discovery* 2003, 2; page 259-266). Por ejemplo, en los ensayos de proximidad de centelleo (Sorg et al., *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 7, 11-19) o en ensayos de placa instantánea (flashplate), se puede medir la fosforilación radioactiva de una proteína o de un péptido como sustrato con γ ATP. En presencia de un compuesto inhibidor sólo puede detectarse una señal radioactiva o una señal radioactiva reducida. Además, son útiles, como procedimientos de ensayo las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo homogéneo (HTR-FRET), y las tecnologías de polarización de la fluorescencia (FP) (por ejemplo Sills et al., *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 191-214).

Otros métodos de ensayo no radioactivos basados en ELISA utilizan fosfo-anticuerpos específicos (AB). El fosfo-AB se une solo al sustrato fosforilado. Esta unión puede detectarse con un anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa, medido por ejemplo mediante quimioluminiscencia (por ejemplo, Ross et al., 2002, *Biochem. J.*, 2002, 366,977-981).

La presente invención proporciona compuestos descritos en general como benzimidazol carboxamidas, incluyendo derivados de arilo y/o heteroarilo, que son preferiblemente inhibidores de quinasa y más preferiblemente inhibidores de la enzima raf quinasa. Debido a que la enzima es un efector aguas abajo de p21^{ras}, los inhibidores son de utilidad

en composiciones farmacéuticas para su utilización en humanos o en veterinaria, cuando esté indicada la inhibición de una o más vías de quinasa, preferiblemente de la vía de raf quinasa, por ejemplo en el tratamiento de tumores y/o en el crecimiento de células cancerígenas mediado por quinasas. En particular, los compuestos son de utilidad en el tratamiento de cáncer sólido en humanos animales, por ejemplo en cáncer en murinos, ya que la progresión de estos tipos de cáncer depende de la cascada de transducción de señales de la proteína Ras y, por lo tanto, es susceptible a tratamiento mediante la interrupción de la cascada, es decir, la inhibición de una o más quinasas, preferiblemente de la Raf-quinasa. Por consiguiente, se administra el compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de enfermedades mediadas por una o más vías de quinasas, preferiblemente por la vía de la Raf quinasa, especialmente el cáncer, incluyendo los tipos de cáncer sólido, tales como, por ejemplo, los carcinomas (por ejemplo de pulmón, páncreas, tiroides, de vejiga o de colon), trastornos mieloides (por ejemplo, leucemia mieloide) o adenomas (por ejemplo, adenoma veloso de colon), angiogénesis patológica y migración celular metastásica. Además, los compuestos son de utilidad en el tratamiento de la inflamación crónica, dependiente de la activación del complemento (Niculescu et al. (2002) Immunol. Res., 24:191-199) y de la inmunodeficiencia inducida por HIV-1 (virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1) (Popik et al. (1998) J Virol, 72: 6406-6413).

Por lo tanto, el objeto de la presente invención son las benzimidazol carboxamidas de la fórmula I



en donde

R^6 , R^7 son independientemente uno de otro H o A

A se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y alcoxialquilo,

Ar^2 es piridinilo,

R^8 se selecciona del grupo que consiste en alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 y $(CH_2)_nCN$,

R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en H, A, cicloalquilo que comprende 3 a 7 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, $C(Hal)_3$, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nOR^{11}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOOR^{12}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nNR^{11}COR^{13}$, $(CH_2)_nNR^{11}CONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nNR^{11}SO_2A$, $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$, $(CH_2)_nOC(O)R^{13}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nSR^{11}$, $CH=N-OA$, $CH_2CH=N-OA$, $(CH_2)_nNHOA$, $(CH_2)_nCH=N-R^{11}$, $(CH_2)_nOC(O)NR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nNR^{11}COOR^{12}$, $(CH_2)_nN(R^{11})CH_2CH_2OR^{13}$, $(CH_2)_nN(R^{11})CH_2CH_2OCF_3$, $(CH_2)_nN(R^{11})C(R^{13})HCOOR^{12}$, $C(R^{13})HCOOR^{12}$, $(CH_2)_nN(R^{11})CH_2CH_2N(R^{12})CH_2COOR^{12}$, $(CH_2)_nN(R^{11})CH_2CH_2NR^{11}R^{12}$, $CH=CHCOOR^{11}$, $CH=CHCH_2NR^{11}R^{12}$, $CH=CHCH_2NR^{11}R^{12}$, $CH=CHCH_2OR^{13}$, $(CH_2)_nN(COOR^{11})COOR^{12}$, $(CH_2)_nN(CONH_2)COOR^{11}$, $(CH_2)_nN(CONH_2)CONH_2$, $(CH_2)_nN(CH_2COOR^{11})COOR^{12}$, $(CH_2)_nN(CH_2CONH_2)COOR^{11}$, $(CH_2)_nN(CH_2CONH_2)CONH_2$, $(CH_2)_nCHR^{13}COR^{11}$, $(CH_2)_nCHR^{13}COOR^{11}$, $(CH_2)_nCHR^{13}CH_2OR^{14}$, $(CH_2)_nOCN$ y $(CH_2)_nNCO$, en donde

R^{11} , R^{12} se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en H, A, $(CH_2)_mAr^3$ y $(CH_2)_mHet$, o en $NR^{11}R^{12}$,

R^{11} y R^{12} forman, junto con el átomo de N al que están enlazados, un heterociclo de 5-, 6- o 7- miembros que contiene de manera opcional 1 o 2 heteroátomos adicionales, seleccionados de N, O y S,

R^{13} , R^{14} se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en H, Hal, A, $(CH_2)_mAr^4$ y $(CH_2)_mHet$,

Ar^3 , Ar^4 son independientemente uno del otro residuos de hidrocarburos aromáticos que comprenden 5 a 12 átomos de carbono que son opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, seleccionados de un grupo que consiste

en A, Hal, NO₂, CN, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, COOR¹⁵, CONR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵COR¹⁶, NR¹⁵CONR¹⁵R¹⁶, NR¹⁶SO₂A, COR¹⁵, SO₂R¹⁵R¹⁶, S(O)_uA y OOCR¹⁵,

5 Het es un residuo heterocíclico saturado, no saturado o aromático que es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados de un grupo que consiste en A, Hal, NO₂, CN, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, COOR¹⁵, CONR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵COR¹⁶, NR¹⁵CONR¹⁵R¹⁶, NR¹⁶SO₂A, COR¹⁵, SO₂R¹⁵R¹⁶, S(O)_uA y OOCR¹⁵,

R¹⁵, R¹⁶ se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en H, A, y (CH₂)_mAr⁶, en donde

Ar⁶ es un hidrocarburo aromático de 5- o 6- miembros que es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, 2-propilo, terc-butilo, Hal, CN, OH, NH₂ y CF₃,

k, m y n son independientemente uno del otro 0, 1, 2, 3, 4, o 5,

10 X es O,

Y es O,,

R²¹ se selecciona independientemente de los significados proporcionados por R¹³, R¹⁴ y

p, r son independientemente uno del otro 0, 1, 2, 3, 4, o 5,

q es 0, 1, 2, 3, o 4,

15 u es 0, 1, 2, o 3,

y

Hal se selecciona independientemente de un grupo que consiste en F, Cl, Br y I;

20 las formas tautoméricas de las mismas; y los solvatos, sales y esteroisómeros farmacéuticamente aceptables de las mismas, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, y más preferentemente las sales y/o solvatos de las mismas, y especialmente preferente las sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables de las mismas.

Aún más preferentes son los compuesto de la fórmula I

en donde

Ar² es piridinilo,

25 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH₂Hal, CH(Hal)₂, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO₂ y (CH₂)_nCN,

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo y halógeno,

q es 0 o 1,

30 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH₂Hal, CH(Hal)₂, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO₂, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nNR¹¹R¹², (CH₂)_nO(CH₂)_kNR¹¹R¹², (CH₂)_nCOR¹³, (CH₂)_nCOOR¹³, (CH₂)_nCONR¹¹R¹², (CH₂)_nSO₂NR¹¹R¹² y (CH₂)_nS(O)_uR¹³,

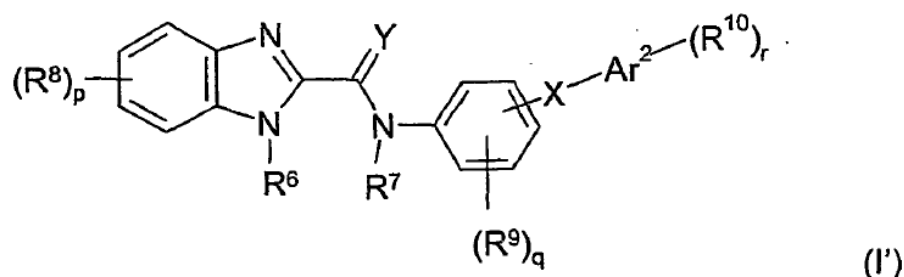
X es O,

p es 1, 2 o 3, y

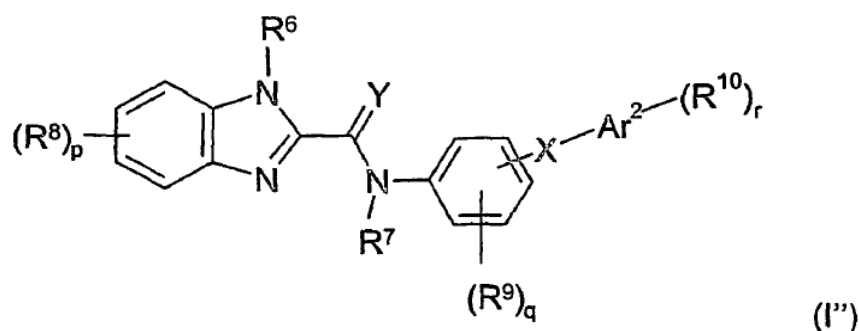
35 r es 0, 1 o 2;

las formas tautoméricas de los mismos; y los solvatos, sales y esteroisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, y más preferentemente las sales y/o solvatos de los mismos, y especialmente preferente las sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos.

Compuestos más preferentes de la fórmula I son los compuestos de la fórmula I',



y/o los compuestos de la fórmula I'',



5 en donde cada residuo R^8 , p , R^6 , R^7 , Y , X , Ar^2 , R^9 , q , R^{10} y r se seleccionan independientemente de los significados proporcionados anteriormente/más adelante. Debe entenderse que si R^6 es Hidrógeno (H) o cualquier otro grupo propenso a la disociación, las fórmulas I' y I'' describen formas tautoméricas del mismo compuesto, que se encuentran habitualmente en una relación de equilibrio entre sí y por tanto son habitualmente inseparables. El equilibrio puede depender de varias cuestiones, tales como el estado de agregación, el valor de pH, el disolvente en el que los compuestos están diluidos, etc. Sin embargo, el tautomerismo puede estar degenerado, dependiendo del patrón de sustitución, en especial en referencia al patrón de sustitución en el residuo benzimidazol y en especial dependiendo de los sustituyentes (R^8), y la cantidad y posición de los mismos. Por lo tanto, todas las formas tautoméricas son objeto de la presente invención, sin importar cuál de las formas tautoméricas esté representada en la fórmula respectiva.

15 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "cantidad efectiva" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provoca la respuesta médica o biológica de un tejido, sistema, animal o humano que se busca, por ejemplo, por un investigador o clínico. Además, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, da como resultado un tratamiento mejorado, alivio, prevención, o mejora de una enfermedad, trastorno, o efecto secundario, o una disminución en la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de este alcance cantidades efectivas para aumentar la función fisiológica normal.

25 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "alquilo" hace referencia, preferiblemente, a un hidrocarburo de cadena recta o ramificada de uno a doce átomos de carbono. Ejemplos de "alquilo" tal como se utiliza en la presente patente incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, y similares.

Tal como se utiliza en la presente patente, el término "alquilenos" preferiblemente hace referencia a un radical hidrocarburo divalente de cadena recta o ramificada que tiene de uno a 10 átomos de carbono. Ejemplos de "alquilenos" tal como se utilizan en la presente patente incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, n-propileno, n-butileno y similares.

30 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "halógeno" o "hal" preferiblemente hace referencia a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

Tal como se utiliza en la presente patente, el término "haloalquilo" preferiblemente hace referencia a un grupo alquilo tal como se define anteriormente, que preferiblemente contiene al menos 1 y como máximo 6 átomos de carbono,

sustituídos con al menos un halógeno, halógeno que es tal como se define en la presente patente. Ejemplos de grupos "haloalquilo" de cadena recta o ramificada de utilidad en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y n-butilo sustituídos independientemente con uno o más halógenos, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo.

- 5 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "cicloalquilo" preferiblemente hace referencia a un anillo de hidrocarburo cíclico no aromático, que tiene preferiblemente de tres a siete átomos de carbono, que opcionalmente incluye un conector alquilo, preferiblemente un conector alquilo C₁-C₆, a través del cual puede ser unido. El grupo alquilo o alquilo C₁-C₆ es tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos de grupos "cicloalquilo" incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.
- 10 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "cicloalquileno" preferiblemente hace referencia a un radical hidrocarburo divalente alicíclico no aromático, que tiene preferiblemente de tres a siete átomos de carbono. Ejemplos de "cicloalquileno" tal como se utiliza en la presente patente incluyen, pero no se limita a, ciclopropilo-1,1-diilo, ciclopropil-1,2-diilo, ciclobutil-1,2-diilo, ciclopentil-1,3-diilo, ciclohexil-1,4-diilo, cicloheptil-1,4-diilo, o ciclooctil-1,5-diilo, y similares.
- 15 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "heterocíclico" o el término "heterocíclico" preferiblemente hace referencia a un anillo heterocíclico con de tres a doce miembros que tiene uno o más grados de insaturación que contiene una o más sustituciones heteroatómicas seleccionadas de S, SO, SO₂, O o N, de manera opcional sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquilsulfanilo, haloalquilsulfanilo, alquilsulfenilo, alquilsulfonilo, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido por alquilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido por alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido por alquilo, nitro, ciano, halógeno, o perfluoroalquilo, siendo permitidos múltiples grados de sustitución. Un anillo tal puede opcionalmente fusionarse a uno o más anillo(s) "heterocíclico(s)" o anillo(s) cicloalquilo. Ejemplos de fracciones "heterocíclicas" incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, pirrolidina, piperidina, morfolina, tetrahidro-tiopirano, tetrahidrotiofeno, y similares.
- 20 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "heterocíclico" o el término "heterocíclico" preferiblemente hace referencia a un anillo heterocíclico con de tres a doce miembros que tiene uno o más grados de insaturación que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, SO, SO₂, O o N, opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que incluye alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilsulfenilo inferior, alquilsulfonilo inferior, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido por alquilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido por alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido por alquilo, nitro, ciano, halógeno, perfluoroalquilo inferior, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Un anillo de tales características puede fusionarse opcionalmente con uno o más anillos de benceno, o con uno o más anillos "heterocíclicos" o anillos cicloalquilo. Ejemplos de "heterocíclico" incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofuran-2,5-diilo, morfolin-2,3-diilo, piran-2, 4-diilo, 1, 4-dioxan-2, 3-diilo, 1, 3-dioxan-2,4-diilo, piperidin-2,4-diilo, piperidin-1, 4-diilo, pirrolidin-1,3-diilo, morfolin-2,4-diilo y similares.
- 25 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "arilo" hace referencia, preferiblemente, a un sistema de anillos de benceno opcionalmente sustituido fusionado con uno o más anillos de benceno opcionalmente sustituidos para formar, por ejemplo, sistemas de anillos de antraceno, fenantreno o naftaleno. Ejemplos de sustituyentes opcionales incluyen alquilo, alcoxi, alquilsulfanilo, alquilsulfenilo, alquilsulfonilo, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido por alquilo, carboxi, tetrazolilo, carbamoilo opcionalmente sustituido por alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido por alquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, aciloxi, aroiloxi, heteroariloxi, alcoxicarbonilo, nitro, ciano, halógeno, perfluoroalquilo, heteroarilo, o arilo, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Ejemplos de grupos "arilo" incluyen, pero no se limitan a, fenilo, 2-naftilo, 1-naftilo, bifenilo, además de derivados sustituídos de los mismos.
- 30 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "arileno" hace referencia, preferiblemente, a un dirradical de anillo de benceno o a un dirradical de sistema de anillos de benceno fusionado con uno o más anillos de benceno opcionalmente sustituidos, sustituido, de manera opcional, con sustituyentes seleccionados del grupo que incluye alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilsulfenilo inferior, alquilsulfonilo inferior, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido por alquilo, carboxi, tetrazolilo, carbamoilo opcionalmente sustituido por alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido por alquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, aciloxi, aroiloxi, heteroariloxi, alcoxicarbonilo, nitro, ciano, halógeno, perfluoroalquilo inferior, heteroarilo y arilo, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Ejemplos de "arileno" incluyen, pero no se limitan a, bencen-1,4-diilo, naftaleno-1,8-diilo, antraceno- 1,4-diilo, y similares.
- 35 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "aralquilo" hace referencia, preferiblemente, a un grupo arilo o heteroarilo, tal como se define en la presente memoria, unido mediante un conector alquilo, en donde alquilo es tal como se define en el presente documento. Ejemplos de "aralquilo" incluyen, pero no se limitan a, bencilo, fenilpropilo, 2-piridilmetilo, 3-isoxazolilmetilo, 5-metil-3-isoxazolilmetilo y 2-imidazolilmetilo.
- 40 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "aralquilo" hace referencia, preferiblemente, a un grupo arilo o heteroarilo, tal como se define en la presente memoria, unido mediante un conector alquilo, en donde alquilo es tal como se define en el presente documento. Ejemplos de "aralquilo" incluyen, pero no se limitan a, bencilo, fenilpropilo, 2-piridilmetilo, 3-isoxazolilmetilo, 5-metil-3-isoxazolilmetilo y 2-imidazolilmetilo.
- 45 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "aralquilo" hace referencia, preferiblemente, a un grupo arilo o heteroarilo, tal como se define en la presente memoria, unido mediante un conector alquilo, en donde alquilo es tal como se define en el presente documento. Ejemplos de "aralquilo" incluyen, pero no se limitan a, bencilo, fenilpropilo, 2-piridilmetilo, 3-isoxazolilmetilo, 5-metil-3-isoxazolilmetilo y 2-imidazolilmetilo.
- 50 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "aralquilo" hace referencia, preferiblemente, a un grupo arilo o heteroarilo, tal como se define en la presente memoria, unido mediante un conector alquilo, en donde alquilo es tal como se define en el presente documento. Ejemplos de "aralquilo" incluyen, pero no se limitan a, bencilo, fenilpropilo, 2-piridilmetilo, 3-isoxazolilmetilo, 5-metil-3-isoxazolilmetilo y 2-imidazolilmetilo.
- 55 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "aralquilo" hace referencia, preferiblemente, a un grupo arilo o heteroarilo, tal como se define en la presente memoria, unido mediante un conector alquilo, en donde alquilo es tal como se define en el presente documento. Ejemplos de "aralquilo" incluyen, pero no se limitan a, bencilo, fenilpropilo, 2-piridilmetilo, 3-isoxazolilmetilo, 5-metil-3-isoxazolilmetilo y 2-imidazolilmetilo.

Tal como se utiliza en la presente patente, el término "heteroarilo" hace referencia, preferiblemente, a un anillo aromático monocíclico de cinco a siete miembros, o a un sistema de anillo aromático bicíclico fusionado que comprende dos de tales anillos aromáticos monocíclicos de cinco a siete miembros. Estos anillos heteroarilo contienen uno o más heteroátomos de nitrógeno, azufre, y/u oxígeno, donde N-óxidos y óxidos y dióxidos de azufre son sustituciones de heteroátomos permisibles y pueden ser opcionalmente sustituidos con hasta tres miembros seleccionados de un grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquilsulfanilo, haloalquilsulfanilo, alquilsulfenilo, alquilsulfonilo, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido por alquilo, carboxi, tetrazolilo, carbamoilo opcionalmente sustituido por alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido por alquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, aciloxi, aroiloxi, heteroariloxi, alcocarbonilo, nitro, ciano, halógeno, perfluoroalquilo, heteroarilo o arilo, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Ejemplos de grupos "heteroarilo" utilizados en la presente memoria descriptiva incluyen furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxo-piridilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, indazolilo, y las versiones sustituidas de los mismos.

Tal como se usa en la presente patente, el término "heteroarileno" hace referencia, preferiblemente, a un dirradical de anillo aromático de cinco a siete miembros, o a un dirradical de anillo aromático heterocíclico policíclico que contiene uno o más heteroátomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre, donde N-óxidos y monóxidos de azufre y dióxidos de azufre son sustituciones de heteroátomos permisibles, opcionalmente sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilsulfenilo inferior, alquilsulfonilo inferior, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido por alquilo, carboxi, tetrazolilo, carbamoilo, opcionalmente sustituido por alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido por alquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, aciloxi, aroiloxi, heteroariloxi, alcocarbonilo, nitro, ciano, halógeno, perfluoroalquilo inferior, heteroarilo, o arilo, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Para los dirradicales de sistema de anillo policíclico, uno o más de los anillos pueden contener uno o más heteroátomos. Ejemplos de "heteroarileno" utilizados en la presente patente son furan-2,5-diilo, tiofen-2,4-diilo, 1,3,4-oxadiazol-2,5-diilo, 1,3,4-tiadiazol-2,5-diilo, 1,3-tiazol-2,5-diilo, piridin-2,4-diilo, piridin-2,3-diilo, piridin-2,5-diilo, pirimidin-2,4-diilo, quinolin-2,3-diilo, y similares.

Tal como se usa en la presente patente, el término "alcoxi" " hace referencia, preferiblemente, al grupo R_aO- , donde R_a es alquilo tal como se ha definido anteriormente y el término "alcoxi" hace referencia a un grupo alcoxi tal como se define en la presente memoria, en donde la fracción de alquilo contiene al menos 1 y como máximo 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alcoxi de utilidad en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y t-butoxi.

Tal como se usa en la presente patente, el término "haloalcoxi" " hace referencia, preferiblemente, al grupo R_aO- , donde R_a es haloalquilo tal como se ha definido anteriormente, y el término "haloalcoxi" hace referencia a un grupo haloalcoxi tal como se define en la presente memoria, en donde la fracción de haloalquilo contiene al menos 1 y como máximo 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos haloalcoxi de utilidad en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y t-butoxi sustituidos con uno o más grupos halo, por ejemplo trifluorometoxi.

Tal como se usa en la presente patente, el término "aralcoxi" hace referencia, preferiblemente, al grupo R_cR_bO- , donde R_b es alquilo y R_c es arilo, como se han definido anteriormente.

Tal como se utiliza en la presente patente, el término "ariloxi" hace referencia, preferiblemente, al grupo R_cO- , donde R_c es arilo, como se ha definido anteriormente.

Tal como se usa en la presente patente, el término "alquilsulfanilo" hace referencia, preferiblemente, al grupo R_aS- , donde R_a es alquilo como se ha definido anteriormente, y el término "alquilsulfanilo" hace referencia preferiblemente a un grupo alquilsulfanilo como se define en la presente memoria en donde la fracción de alquilo contiene al menos 1 y como máximo 6 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente patente, el término "haloalquilsulfanilo" hace referencia, preferiblemente, al grupo R_bS- , donde R_b es haloalquilo como se ha definido anteriormente, y el término "haloalquilsulfanilo" hace referencia preferiblemente a un grupo haloalquilsulfanilo como se define en la presente memoria en donde la fracción de alquilo contiene al menos 1 y como máximo 6 átomos de carbono.

Tal como se utiliza en la presente patente, el término "alquilsulfenilo" hace referencia, preferiblemente, al grupo $R_aS(O)-$, donde R_a es alquilo como se ha definido anteriormente, y el término "alquilsulfenilo" hace referencia preferiblemente a un grupo alquilsulfenilo como se define en la presente memoria en donde la fracción de alquilo contiene al menos 1 y como máximo 6 átomos de carbono.

Tal como se utiliza en la presente patente, el término "alquilsulfonilo" hace referencia, preferiblemente, al grupo R_aSO_2- , donde R_a es alquilo como se ha definido anteriormente, y el término "alquilsulfonilo" hace referencia

preferiblemente a un grupo alquilsulfonilo como se define en la presente memoria en donde la fracción de alquilo contiene al menos 1 y como máximo 6 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente patente, el término "oxo" hace referencia preferiblemente al grupo =O.

Tal como se usa en la presente patente, el término "mercapto" hace referencia preferiblemente al grupo -SH.

- 5 Tal como se usa en la presente patente, el término "carboxi" hace referencia preferiblemente al grupo -COOH.

Tal como se usa en la presente patente, el término "ciano" hace referencia preferiblemente al grupo -CN.

Tal como se usa en la presente patente, el término "cianoalquilo" hace referencia preferiblemente al grupo -R_BCN, en donde R_B es alquileo como se ha definido anteriormente. Ejemplos de grupos "cianoalquilo" de utilidad en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, cianometilo, cianoetilo y cianoisopropilo.

- 10 Tal como se usa en la presente patente, el término "aminosulfonilo" hace referencia preferiblemente al grupo -SO₂NH₂.

Tal como se usa en la presente patente, el término "carbamoilo" hace referencia preferiblemente al grupo -C(O)NH₂.

Tal como se usa en la presente patente, el término "sulfanilo" hará referencia al grupo -S-.

Tal como se usa en la presente patente, el término "sulfenilo" hará referencia al grupo -S(O)-.

- 15 Tal como se usa en la presente patente, el término "sulfonilo" hará referencia al grupo -S(O)₂- o -SO₂-.

Tal como se usa en la presente patente, el término "acilo" hace referencia preferiblemente al grupo R_FC(O)-, donde R_F es alquilo, cicloalquilo o heterocíclico tal como se define en la presente memoria.

Tal como se usa en la presente patente, el término "aroilo" hace referencia preferiblemente al grupo R_CC(O)-, donde R_C es arilo como se define en la presente memoria.

- 20 Tal como se usa en la presente patente, el término "heteroarilo" hace referencia preferiblemente al grupo R_EC(O)-, donde R_E es heteroarilo como se define en la presente memoria.

Tal como se usa en la presente patente, el término "alcoxicarbonilo" hace referencia preferiblemente al grupo R_AOC(O)-, donde R_A es alquilo como se define en la presente memoria.

- 25 Tal como se usa en la presente patente, el término "aciloxi" hace referencia preferiblemente al grupo R_FC(O)O-, donde R_F es alquilo, cicloalquilo o heterocíclico como se define en la presente memoria. Tal como se usa en la presente patente, el término "aroiloxi" hace referencia preferiblemente al grupo R_CC(O)O-, donde R_C es arilo como se define en la presente memoria.

Tal como se usa en la presente patente, el término "heteroariloxi" hace referencia preferiblemente al grupo R_EC(O)O-, donde R_E es heteroarilo como se define en la presente memoria.

- 30 Tal como se usa en la presente patente, el término "carbonilo" o "fracción de carbonilo" hace referencia preferiblemente al grupo C=O.

Tal como se usa en la presente patente, el término "tiocarbonilo" o "fracción de tiocarbonilo" hace referencia preferiblemente al grupo C=S.

- 35 Tal como se usa en la presente patente, el término "amino", "grupo amino" o "fracción de amino" hace referencia preferiblemente al grupo NR_GR_{G'}, en donde R_G y R_{G'} también se denominan "fracción de amino no sustituida" o "grupo amino no sustituido". Si R_G y/o R_{G'} son distintos a hidrógeno, NR_GR_{G'} también se denomina "fracción de amino sustituida" o "grupo amino sustituido".

- 40 Tal como se usa en la presente patente, el término "imino" o "fracción de imino" hace referencia preferiblemente al grupo C=NR_G, en donde R_G se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, cicloalquilo, alquilencicloalquilo, cianoalquilo, arilo, aralquilo, eteriarilo, acilo y aroilo. Si R_G es hidrógeno, C=NR_G también se denomina "fracción de imino no sustituida". Si R_G es un residuo distinto a hidrógeno, C=NR_G también se denomina "fracción de imino sustituida".

Tal como se usa en la presente patente, el término “fracción de eteno-1,1-diilo” hace referencia preferiblemente al grupo $C=CR_KR_L$, en donde R_K y R_L se seleccionan preferiblemente, independientemente uno del otro, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, alquenilo, cicloalquilo, nitro, alquilencicloalquilo, cianoalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, acilo y aroilo. Si tanto R_K como R_L son hidrógenos, $C=CR_KR_L$ también se denomina “fracción de eteno-1,1-diilo no sustituida”. Si uno de R_K o R_L o ambos son un residuo distinto de hidrógeno, $C=CR_KR_L$ también se denomina “fracción de eteno-1,1-diilo sustituida”.

Tal como se usa en la presente patente, el término “grupo”, “residuo” y “radical” o “grupos”, “residuos” y “radicales” se utilizan habitualmente como sinónimos, respectivamente, como es habitual en el arte.

Tal como se usa en la presente patente, el término “opcionalmente” significa que el(los) evento(s) descritos a continuación pueden ocurrir o no, e incluye tanto el(los) eventos que ocurre(n) como el(los) que no ocurre(n).

Tal como se usa en la presente patente, el término “derivado farmacéuticamente aceptable” hace referencia preferiblemente a cualquier derivado fisiológicamente funcional de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, un éster o una amida, que tras la administración a un mamífero es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la presente invención o un metabolito activo del mismo. Tales derivados son evidentes para los expertos en el arte, sin experimentación excesiva, y con referencia a la enseñanza de Burger Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5ª Edición, Vol 1: Principles and Practice, en cuanto que muestra derivados fisiológicamente funcionales. Tales derivados incluyen los así llamados compuestos pro-fármacos, por ejemplo compuestos de acuerdo a la invención que son derivatizados con grupos alquilo, grupos acilo, azúcares o péptidos, tales como oligopéptidos, y que se degradan o metabolizan fácilmente hacia los compuestos según la invención. Tales derivados preferiblemente incluyen derivados poliméricos biodegradables de los compuestos de acuerdo a la invención. Se conocen en el arte polímeros y métodos para la producción de derivados poliméricos biodegradables adecuados, por ejemplo de Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

Tal como se usa en la presente patente, el término “solvato” hace referencia preferiblemente a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de fórmula I o una sal del mismo) y un disolvente. Tales disolventes para el propósito de la invención no pueden interferir con la actividad biológica del soluto. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferiblemente, el disolvente utilizado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de disolventes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, sin limitación, agua, etanol y ácido acético. Más preferiblemente, el disolvente utilizado es agua. Ejemplos de solvatos adecuados son los mono- o di-hidratos o alcoholatos de los compuestos de acuerdo a la invención.

Tal como se utiliza en la presente patente, el término “sustituido” hace referencia preferiblemente a la sustitución con el sustituyente o sustituyentes mencionados, estando permitidos múltiples grados de sustitución salvo que se establezca de otro modo.

Ciertos compuestos descritos en la presente patente pueden contener uno o más átomos quirales, o de otro modo pueden ser capaces de existir como dos o más estereoisómeros, que son habitualmente enantiómeros y/o diastereómeros. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención incluyen mezclas de estereoisómeros, en especial mezclas de enantiómeros, además de estereoisómeros purificados, en especial enantiómeros purificados, o mezclas estereoisoméricamente enriquecidas, en especial mezclas enantioméricamente enriquecidas. También incluidos dentro del alcance de la invención están los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas I anteriores, además de cualquier mezcla total o parcialmente equilibrada de los mismos. La presente invención también cubre los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas anteriores como mezclas con isómeros de los mismos, en los que uno o más centros quirales están invertidos. Además, debe entenderse también que todos los tautómeros y mezclas de tautómeros de los compuestos de la fórmula I, se incluyen dentro del alcance de los compuestos de la fórmula I y preferiblemente las fórmulas y sub-fórmulas correspondientes a los mismos.

Se puede producir la resolución de los racematos obtenidos en isómeros mecánicamente o químicamente mediante métodos conocidos per se. Los diastereómeros se forman preferiblemente a partir de la mezcla racémica por reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Ejemplos de agentes de resolución adecuados son ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos tales como el ácido β -canforsulfónico. También es ventajosa la resolución de enantiómeros con la ayuda de una columna llena con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina); un ejemplo de un eluyente adecuado es una mezcla de hexano/ isopropanol/ acetonitrilo.

La resolución de diastereómeros puede también llevarse a cabo mediante procesos de purificación estándar, tales como, por ejemplo cromatografía o cristalización fraccionada.

Naturalmente es también posible obtener compuestos ópticamente activos de la fórmula I mediante los métodos descritos anteriormente utilizando materiales de partida que ya son ópticamente activos.

A menos que se indique de otro modo, debe entenderse que la referencia a los compuestos de la fórmula I preferiblemente incluye la referencia a las sub-fórmulas correspondientes de los mismos, por ejemplo las sub-fórmulas I.1 a I.18, y preferiblemente las sub-fórmulas Ia a Id. Debe también entenderse que los siguientes modos de realización, incluyendo usos y composiciones, aunque citados con respecto a la fórmula I son preferiblemente aplicables a las sub-fórmulas I.1 a I.18 y preferiblemente las fórmulas Ia a Id.

Objeto de la presente invención son especialmente los compuestos de la fórmula I en los que uno o más sustituyentes o grupos, preferiblemente la mayor parte de los sustituyentes o grupos tiene un significado que se indica como preferente, más preferente, incluso más preferente o especialmente preferente.

En los compuestos de la fórmula I, el término alquilo más preferiblemente hace referencia a un residuo alquilo ramificado o no ramificado, preferiblemente un residuo alquilo no ramificado que comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6, más preferente 1, 2, 3 o 4, y especialmente 1 o 2 átomos de carbono, o un residuo alquilo ramificado que comprende 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, preferiblemente 3, 4, 5 o 6, más preferente 3 o 4 átomos de carbono. Los residuos alquilo pueden ser sustituidos opcionalmente por uno o más átomos de halógeno, por ejemplo hasta perhaloalquilo. Si un residuo alquilo es sustituido por halógeno, comprende habitualmente 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de halógeno, dependiendo del número de átomos de carbono del residuo alquilo. Por ejemplo, un grupo metilo puede comprender, 1, 2 o 3 átomos de halógeno, un grupo etilo (un residuo alquilo que comprende 2 átomos de carbono) puede comprender 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de halógeno. De acuerdo a los compuestos de la fórmula I, el alquilo se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, isopropilo, terc-butilo, adicionalmente preferente del grupo que consiste en 2-butilo, n-pentilo, neopentilo, isopentilo, hexilo y n-decilo, más preferente de metilo, etilo, trifluorometilo, isopropilo y terc-butilo.

En los compuestos de la fórmula I, el alqueno se selecciona más preferiblemente del grupo que consiste en alilo, 2- o 3-butenilo, isobutenilo, sec-butenilo, de forma adicionalmente preferente 4-pentenilo, isopentenilo y 5-hexenilo.

En los compuestos de la fórmula I, el alqueno es más preferiblemente no ramificado y es aún más preferiblemente metileno o etileno, de manera adicionalmente preferente propileno o butileno.

En los compuestos de la fórmula I, el alquilencicloalquilo tiene más preferiblemente de 5 a 10 átomos de carbono y es incluso más preferiblemente metilenciclopropilo, metilenciclobutilo, de manera adicionalmente preferible metilenciclopentilo, metilenciclohexilo o metilencicloheptilo, de forma adicionalmente alternativa etilenciclopropilo, etilenciclobutilo, etilenciclopentilo, etilenciclohexilo o etilencicloheptilo, propilenciclopentilo, propilenciclohexilo, butilenciclopentilo o butilenciclohexilo.

En los compuestos de la fórmula I, el término "alcoxi" comprende más preferiblemente grupos de la fórmula O-alquilo, donde el alquilo es un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente. Incluso más preferente, alcoxi se selecciona del grupo que consiste en metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, 2-butoxi, terc-butoxi y derivados halogenados, especialmente perhalogenados, de los mismos. Derivados perhalogenados preferidos se seleccionan del grupo que consiste en O-CCl₃, O-CF₃, O-C₂Cl₅, O-C₂F₅, O-C(CCl₃)₃ y O-C(CF₃)₃.

En compuestos de la fórmula I el término "alcoxialquilo" incluye grupos alcoxialquilo tal como se ha definido anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno son sustituidos por halógeno, por ejemplo hasta perhaloalcoxialquilo.

En compuestos de la fórmula I el término "alcoxialquilo" incluye grupos alcoxialquilo tal como se ha definido anteriormente, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno son sustituidos por halógeno, por ejemplo hasta perhaloalcoxialquilo.

En los compuestos de la fórmula I, el cicloalquilo tiene más preferiblemente 3 – 7 átomos de carbono y es incluso más preferente ciclopropilo o ciclobutilo, de manera adicionalmente preferible ciclopentilo o ciclohexilo, adicionalmente también cicloheptilo, de forma particularmente preferible ciclopentilo.

En los compuestos de la fórmula I, Ar² se selecciona de piridinilo sustituido o no sustituido.

En los compuestos de la fórmula I, Ar³ a Ar⁶ se seleccionan más preferiblemente, independientemente uno del otro, de fenilo, naftilo y bifenilo que es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en A, Hal, NO₂, CN, OR¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, COOR¹⁵, CONR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵COR¹⁶, NR¹⁵CONR¹⁵R¹⁶, NR¹⁶SO₂A, COR¹⁵, SO₂R¹⁵R¹⁶, S(O)_uA y OOCR¹⁵.

En los compuestos de la fórmula I, het es más preferiblemente un residuo heterocíclico aromático y aún más preferiblemente un residuo heterocíclico saturado opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de A, CN y Hal. Aún más preferente, het se selecciona del grupo que consiste en 1-piperidilo, 1-piperazilo, 1-(4-metilo)-piperazilo, 4-metilpiperazin-1-il amina, 4-morfolinilo, 1-4pirrolidinilo, 1-pirazolidinilo 1-(2-metil)-pirazolidinilo, 1-imidazolidinilo o 1-(3-metil)-imidazolidinilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 2-piridazilo, 4-piridazilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, 2-pirazinilo y 3-pirazinilo.

Un aspecto preferente de la presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I, en donde n es 0 o 1 y especialmente 0.

- 10 Otro aspecto preferente de la presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I, en donde n es 0 en los residuos R^8 , R^9 y/o R^{10} y especialmente en R^{10} .

Otro aspecto preferente de la presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I, en donde X representa un grupo puente, seleccionado de $(CR^{11}R^{12})_h$ o $(CHR^{11})_h-Q-(CHR^{12})_i$.

- 15 Si el grupo puente X es $(CR^{11}R^{12})_h$, h se selecciona preferiblemente de 0, 1, 2, 3 y 4, más preferiblemente de 1, 2, 3 y 4 y especialmente de 1 o 2.

Si el grupo puente X es $(CHR^{11})_h-Q-(CHR^{12})_i$, h y/o i se seleccionan preferiblemente de 0, 1, 2, 3 y 4, más preferiblemente de 0, 1, 2 y 3 y especialmente de 0, 1 o 2, e incluso más preferiblemente, tanto h como i son 0. La invención hace referencia en particular a compuestos de la fórmula I I en los que al menos uno de dichos radicales tiene uno de los significados preferentes proporcionados anteriormente.

- 20 Algunos de los grupos de compuestos más preferentes pueden ser expresados mediante las siguientes sub-fórmulas I.1) a I.18), que corresponden a la fórmula I y en las que los radicales no representados en mayor detalle son tal como se definen en la fórmula I, pero en las que

I.1)

p es 1, 2 o 3;

- 25 I.2)

p es 1, 2 o 3,

R^8 se selecciona del grupo que consiste en alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$ y $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$;

- 30

I.3)

p es 1, 2 o 3,

R^8 se selecciona del grupo que consiste en alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$ y $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$;

- 35

n es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1;

I.4)

p es 1, 2 o 3,

- 40 R^8 se selecciona del grupo que consiste en alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$ y $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$;

n es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1, y

q es 0 o 1;

I.5)

p es 1, 2 o 3,

5 R^8 se selecciona del grupo que consiste en alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$ y $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$,

n es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1,

q es 0 o 1, y

10 X es O;

I.6)

p es 1, 2 o 3,

15 R^8 se selecciona del grupo que consiste en alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$ y $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$,

n es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1,

q es 0 o 1, y

X es O;

20 Ar^2 es piridinilo;

I.7)

p es 1, 2 o 3,

25 R^8 se selecciona del grupo que consiste en alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$ y $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$,

n es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1,

q es 0 o 1, y

X es O;

30 Ar^2 es piridinilo, y

35 R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$ y $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ y en especial $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$;

I.8)

p es 1, 2 o 3,

R^8 se selecciona del grupo que consiste en alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$ y $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$,

5 n es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1,

q es 0 o 1, y

X es O;

Ar^2 es piridinilo, y

10 R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$ y $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ y en especial $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$,

15 k es 0, 1 o 2, preferiblemente Q o 2;

I.9)

p es 1, 2 o 3,

20 R^8 se selecciona del grupo que consiste en alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$ y $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$,

n es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1,

q es 0 o 1, y

X es O;

25 Ar^2 es piridinilo, y

30 R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$ y $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ y en especial $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$,

k es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 2 y

r es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1;

I.10)

35 R^8 se selecciona del grupo que consiste en alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$ y $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$,

n es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1,

40 q es 0 o 1, y

X es O;

Ar² es piridinilo, y

5 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH₂Hal, CH(Hal)₂, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO₂, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nNR¹¹R¹², (CH₂)_nO(CH₂)_kNR¹¹R¹², (CH₂)_nCOR¹³, (CH₂)_nCOOR¹³, (CH₂)_nCONR¹¹R¹², (CH₂)_nSO₂NR¹¹R¹² y (CH₂)_nS(O)_uR¹³, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, (CH₂)_nNR¹¹R¹², (CH₂)_nO(CH₂)_kNR¹¹R¹², (CH₂)_nCOR¹³, (CH₂)_nCOOR¹³, (CH₂)_nCONR¹¹R¹² y en especial (CH₂)_nCONR¹¹R¹²,

k es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 2 y

r es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1;

10 I.11)

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH₂Hal, CH(Hal)₂, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO₂, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nNR¹¹R¹², (CH₂)_nO(CH₂)_kNR¹¹R¹², (CH₂)_nCOR¹³, (CH₂)_nCOOR¹³, (CH₂)_nCONR¹¹R¹², (CH₂)_nSO₂NR¹¹R¹² y (CH₂)_nS(O)_uR¹³,

15 q es 0 o 1, y

X es O;

Ar² es piridinilo, y

20 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH₂Hal, CH(Hal)₂, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO₂, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nNR¹¹R¹², (CH₂)_nO(CH₂)_kNR¹¹R¹², (CH₂)_nCOR¹³, (CH₂)_nCOOR¹³, (CH₂)_nCONR¹¹R¹², (CH₂)_nSO₂NR¹¹R¹² y (CH₂)_nS(O)_uR¹³, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, (CH₂)_nNR¹¹R¹², (CH₂)_nO(CH₂)_kNR¹¹R¹², (CH₂)_nCOR¹³, (CH₂)_nCOOR¹³, (CH₂)_nCONR¹¹R¹² y en especial (CH₂)_nCONR¹¹R¹²,

k es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 2 y

25 r es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1;

I.12)

30 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH₂Hal, CH(Hal)₂, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO₂, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nNR¹¹R¹², (CH₂)_nO(CH₂)_kNR¹¹R¹², (CH₂)_nCOR¹³, (CH₂)_nCOOR¹³, (CH₂)_nCONR¹¹R¹², (CH₂)_nSO₂NR¹¹R¹² y (CH₂)_nS(O)_uR¹³,

X es O;

Ar² es piridinilo, y

35 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH₂Hal, CH(Hal)₂, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO₂, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nNR¹¹R¹², (CH₂)_nO(CH₂)_kNR¹¹R¹², (CH₂)_nCOR¹³, (CH₂)_nCOOR¹³, (CH₂)_nCONR¹¹R¹², (CH₂)_nSO₂NR¹¹R¹² y (CH₂)_nS(O)_uR¹³, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, (CH₂)_nNR¹¹R¹², (CH₂)_nO(CH₂)_kNR¹¹R¹², (CH₂)_nCOR¹³, (CH₂)_nCOOR¹³, (CH₂)_nCONR¹¹R¹² y en especial (CH₂)_nCONR¹¹R¹²,

k es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 2 y

40 r es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1;

I.13)

R^8 se selecciona del grupo que consiste en alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$ y $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$,

5 q es 0 o 1, y

X es O;

Ar^2 es piridinilo, y

10 R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$ y $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ y en especial $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$,

k es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 2 y

15 r es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1;

I.14)

q es 0 o 1, y

X es O;

Ar^2 es piridinilo, y

20 R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$ y $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ y en especial $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$,

25

k es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 2 y

r es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1;

I.15)

X es O;

30 Ar^2 es piridinilo, y

35 R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$ y $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ y en especial $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$,

k es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 2 y

r es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1;

I.16)

40 Ar^2 es piridinilo, y

5 R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$ y $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ y en especial $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$,

k es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 2 y

r es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1;

I.17)

10 R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$ y $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ y en especial $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$,

k es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 2 y

r es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1;

I.18)

20 R^{10} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$ y $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ y en especial $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, y

25 r es 0, 1 o 2, preferiblemente 0 o 1.

Un modo de realización preferido de la presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I y preferiblemente a una o más de las sub-fórmulas I.1) a I.18), en donde p es 1, 2 o 3 y R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, F, Cl, Br, CF_3 , $C(CF_3)_3$, metoxi, etoxi, terc-butoxi, perfluoro-terc-butoxi ($OC(CF_3)_3$), metilsulfanilo (SCH_3), etilsulfanilo (SCH_2CH_3), acetilo ($COCH_3$), propionilo ($COCH_2CH_3$), butirilo ($COCH_2CH_2CH_3$) y SO_2CF_3 . Si p es 2 o 3, todos los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes.

35 Otro modo de realización preferido de la presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I, y preferiblemente a una o más de las sub-fórmulas I.1) a I.18), en donde r es 0 o 1, R^{10} es preferiblemente $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ y especialmente $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, en donde n es 0. En esta realización, R^{11} se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en H y A, más preferiblemente de H y alquilo, y especialmente es H, R^{12} se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en H y A y más preferiblemente de H y alquilo no sustituido y alquilo sustituido, que comprende preferiblemente 1 a 6 y especialmente 1 o 2 átomos de carbono. Grupos adecuados para sustituyentes incluyen grupos amino, tales como NH_2 , $NHCH_3$, $NHCH_2CH_3$, $N(CH_3)_2$ y $NH(CH_2CH_3)$, y grupos carboxilo y derivados de los mismos, tales como $COOH$, $COOCH_3$, $CONH_2$, y $CONHCH_3$. Especialmente

40 preferidos como residuo R^{10} son $CONHCH_3$, $CONHCH_2CH_2NH_2$, $CONHCH_2CH_2NHCH_3$, $CONHCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $CONHCH_2COOH$ y $CONHCH_2CH_2COOH$. R^{10} se encuentra preferiblemente enlazado en una posición vecinal al átomo de nitrógeno del residuo piridinilo, es decir en la posición 2- y/o 6- del residuo piridinilo.

Otro modo de realización preferido de la presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I, y preferiblemente a una o más de las sub-fórmulas I.1) a I.18), en donde la fracción de benzimidazol comprende dos o más sustituyentes R^8 , en donde uno o más, preferiblemente un sustituyente R^8 se selecciona del grupo que consiste en $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kOR^{12}$, $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kNR^{12}R^{12}$, $(CH_2)_nCOOR^{13}$ y $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$, en donde R^{11} , R^{12} y R^{13} son como se definen anteriormente y n es tal como se define anteriormente, preferiblemente n es 0, 1 o 2 y especialmente es 0, k es 1 a 4 y preferiblemente 1 o 2, y u es preferiblemente 2. En esta realización R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan preferiblemente, independientemente el uno del otro, del grupo que consiste en H, metilo y etilo. En esta realización, uno o más sustituyentes R^8 y preferiblemente un sustituyente R^8 se selecciona de manera especialmente preferible del grupo que consiste en NH_2 , $N(CH_3)_2$, $N(C_2H_5)_2$, $NHCH_2CH_2NH_2$, $N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$, $N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$,

SCH₃, SC₂H₅, SO₂CH₃, COOCH₃ y COOH. Por consiguiente, en esta realización la fracción de benzimidazol comprende, de manera especialmente preferible, al menos un sustituyente R⁸ distinto de (CH₂)_nNR¹¹R¹², (CH₂)_nO(CH₂)_kNR¹¹R¹², (CH₂)_nNR¹¹(CH₂)_kOR¹², (CH₂)_nNR¹¹(CH₂)_kNR¹²R¹², (CH₂)_nCOOR¹³ y (CH₂)_nS(O)_uR¹³ tal como se define en este párrafo y especialmente distinto de NH₂, N(CH₃)₂, N(C₂H₅)₂, NHCH₂CH₂NH₂, N(CH₃)CH₂CH₂NH₂, N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂, N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂, N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, OCH₂CH₂N(CH₃)₂, SCH₃, SC₂H₅, SO₂CH₃, COOCH₃ y COOH.

Otro modo de realización preferido de la presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I, y preferiblemente a una o más de las sub-fórmulas I.1) a I.18), en donde q es 1, es decir, la fracción fenileno enlazada al grupo benzimidazol carboxamida y el radical X se sustituye una vez, preferiblemente por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo y halógeno y más preferiblemente de metilo, etilo, F, Cl y Br.

Otro modo de realización preferido de la presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I, y preferiblemente a una o más de las sub-fórmulas I.1) a I.18), en donde q es 0, es decir, la fracción de la fracción fenileno enlazada al grupo benzimidazol carboxamida y el radical X no se sustituye.

Otro modo de realización preferido de la presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I, y preferiblemente a una o más de las sub-fórmulas I.1) a I.18), en donde la fracción de benzimidazol-(R⁸)_p es tal como se ha definido anteriormente, pero comprende uno o más residuos adicionales, preferiblemente un residuo adicional. Los residuos adicionales se seleccionan preferiblemente de los significados proporcionados por R⁸ y se seleccionan más preferiblemente del grupo que consiste en (CH₂)_nNR¹¹R¹², (CH₂)_nO(CH₂)_kNR¹¹R¹², (CH₂)_nNR¹¹(CH₂)_kOR¹², (CH₂)_nNR¹¹(CH₂)_kNR¹²R¹², (CH₂)_nCOOR¹³ y (CH₂)_nS(O)_uR¹³ en donde R¹¹, R¹² y R¹³ son como se han definido anteriormente y n es como se ha definido anteriormente, preferiblemente n es 0 o 2 y especialmente es 0, k es 1 a 4 y preferiblemente 1 o 2, y u es preferiblemente 2. En esta realización, R¹¹, R¹² y R¹³ se seleccionan más preferiblemente, independientemente uno del otro, del grupo que consiste en H, metilo y etilo. Incluso más preferente, el(los) residuo(s) adicional(es) se selecciona(n) del grupo que consiste en NH₂, N(CH₃)₂, N(C₂H₅)₂, NHCH₂CH₂NH₂, N(CH₃)CH₂CH₂NH₂, N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂, N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂, N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, OCH₂CH₂N(CH₃)₂, SCH₃, SC₂H₅, SO₂CH₃, COOCH₃ y COOH.

Otro modo de realización preferido de la presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I, y preferiblemente a una o más de las sub-fórmulas I.1) a I.18), en donde X está enlazado en la posición para- (p-) o meta- (m-) al residuo fenilo que está enlazado directamente a la fracción de benzimidazol carboxamida.

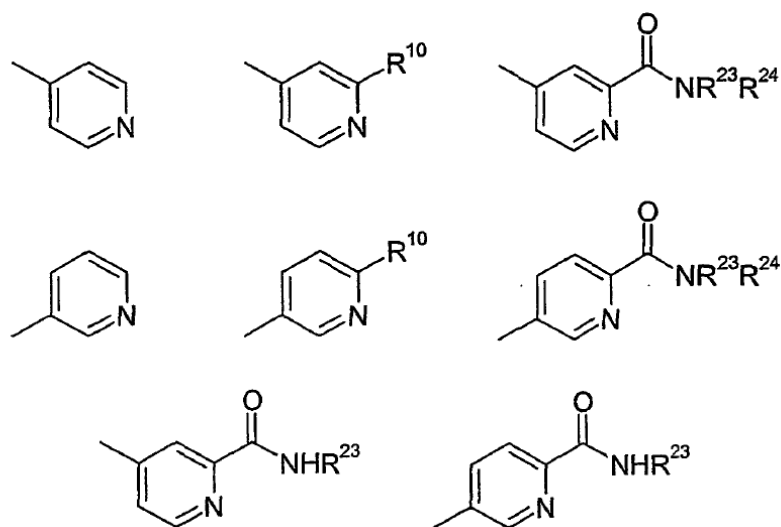
Otro modo de realización preferido de la presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I, y preferiblemente a una o más de las sub-fórmulas I.1) a I.18), en donde Ar² es un residuo piridinilo y en donde dicho residuo piridinilo está enlazado a X en la posición 3- o 4-, preferiblemente en la posición 4-, en relación al átomo de nitrógeno del residuo piridinilo.

Otro modo de realización preferido de la presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I, y preferiblemente a una o más de las sub-fórmulas I.1) a I.18), en donde Ar² comprende uno o más sustituyentes R¹⁰ y en donde uno o dos, preferiblemente un sustituyente R¹⁰ se selecciona de fracciones de carbamoilo sustituidas o no sustituidas. Las fracciones de carbamoilo sustituidas se seleccionan preferiblemente de CONHR²³ o CONR²³R²⁴, preferiblemente CONHR²³, en donde R²³ y R²⁴ se seleccionan independientemente de las definiciones proporcionadas por R⁸, más preferiblemente se seleccionan de alquilo, preferiblemente metilo, etilo, propilo y butilo, (CH₂)_nNR¹¹R¹² y (CH₂)_nOR¹², en donde R¹¹, R¹² y n son como se han definido anteriormente. En esta realización, n no es preferiblemente 0, y más preferiblemente 1 a 3 y en especial 1 o 2. Ejemplos preferidos para R²³ se seleccionan del grupo que consiste en metilo, etilo, CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂N(CH₃)₂, CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OCH₃ y CH₂CH₂OCH₂CH₃.

Otro modo de realización preferido de la presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I, y preferiblemente a una o más de las sub-fórmulas I.1) a I.18), en donde Ar² comprende uno o más sustituyentes R¹⁰ y en donde uno o dos, preferiblemente un sustituyente R¹⁰ se seleccionan de fracciones de carbamoilo sustituidas. Las fracciones de carbamoilo sustituidas se seleccionan preferiblemente de CONHR²³, en donde R²³ es preferiblemente alquilo C₁-C₄ no sustituido y especialmente metilo.

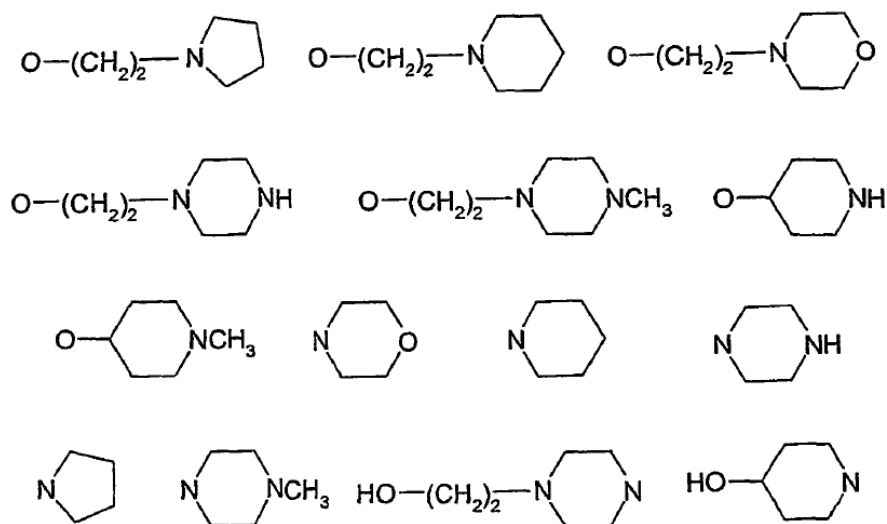
Otro modo de realización preferido de la presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I, y preferiblemente a una o más de las sub-fórmulas I.1) a I.18), en donde Ar² comprende uno o más sustituyentes R¹⁰ y en donde uno o dos, preferiblemente un sustituyente R¹⁰ se selecciona de fracciones de carbamoilo sustituidas. Las fracciones de carbamoilo sustituidas se seleccionan preferiblemente de CONHR²³, en donde R²³ se selecciona de (CH₂)_nNR¹¹R¹² y (CH₂)_nOR¹², en donde R¹¹, R¹² y n son tal como se ha definido anteriormente. En esta realización, n no es preferiblemente 0, y más preferiblemente 1 a 3 y especialmente 1 o 2. Ejemplos preferidos para R²³ se seleccionan del grupo que consiste en CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂N(CH₃)₂, CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OCH₃ y CH₂CH₂OCH₂CH₃.

Otro modo de realización preferido de la presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I, y preferiblemente a una o más de las sub-fórmulas I.1) a I.18), en donde $-Ar^2-(R^{10})$ se selecciona de las fórmulas



en donde R^{10} , R^{23} y R^{24} son tal como se define anteriormente y a continuación.

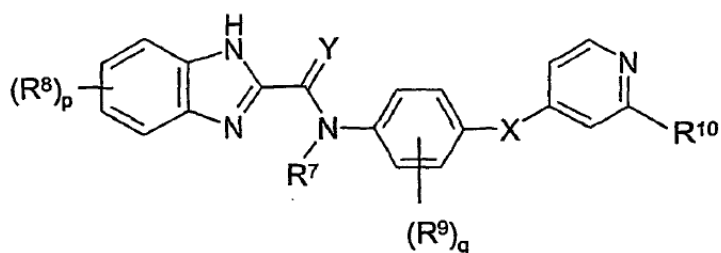
- 5 Otro modo de realización preferido de la presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I, y preferiblemente a una o más de las sub-fórmulas I.1) a I.18), en donde la fracción de benzimidazol comprende uno o más sustituyentes R^8 y en donde uno o dos, preferiblemente un sustituyente R^8 se selecciona del grupo que consiste en NH_2 , $N(CH_3)_2$, $NHCH_3$, $N(C_2H_5)_2$, $HNCH_2CH_2NH_2$, $OCH_2CH_2NH_2$, $HOCH_2CH_2NH$, $OCH_2CH_2NHCH_3$, $N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$, $HN(CH_3)CH_2CH_2NH$, $N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, SCH_3 , SC_2H_5 , y compuestos de las fórmulas
- 10



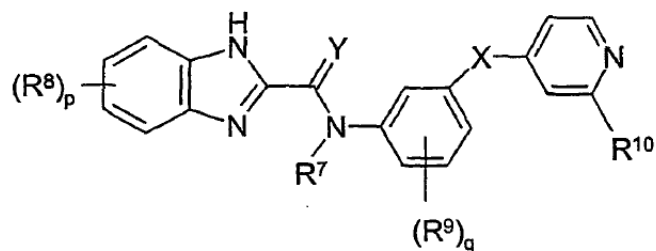
y/o Ar^2 comprende uno o más sustituyentes R^{10} y en donde uno o dos, preferiblemente un sustituyente R^{10} se selecciona independientemente de los significados proporcionados por R^8 en este párrafo.

- 15 Otro modo de realización especialmente preferido de la presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I, y preferiblemente a una o más de las sub-fórmulas I.1) a I.18), en donde una o más características de las realizaciones mencionadas anteriormente y a continuación se combinan en un compuesto.

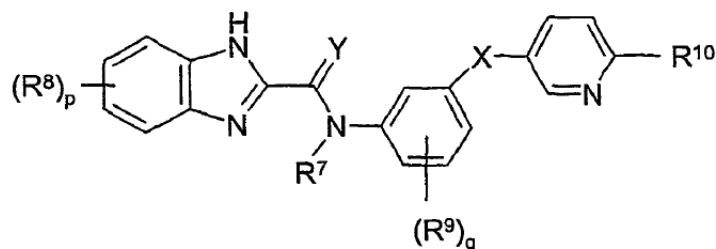
Son por tanto objeto de la presente invención los compuestos preferidos de la fórmula I de acuerdo a una o más de las fórmulas Ia, Ib, Ic y Id,



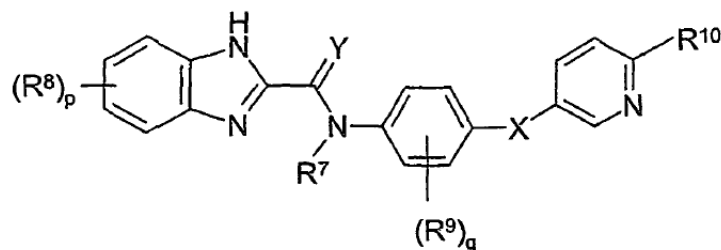
Ia



Ib



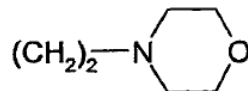
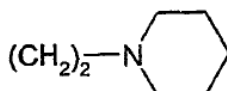
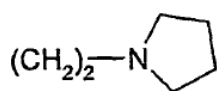
Ic

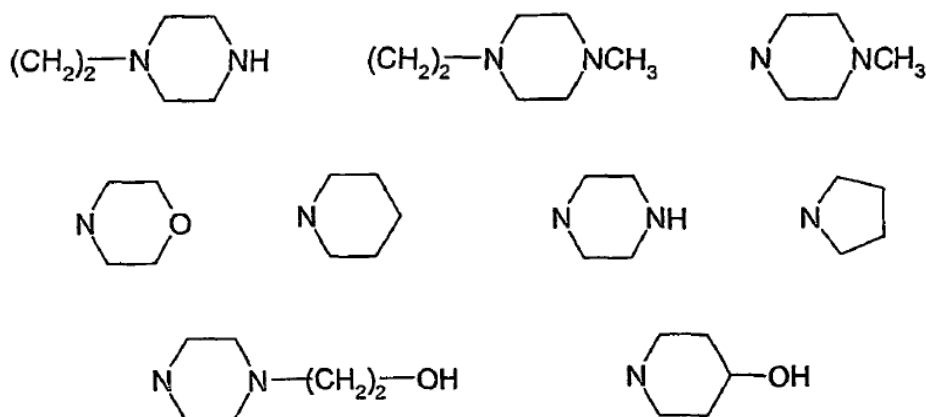


Id

en donde R^7 , R^8 , p , X , Y , R^9 y q son tal como se definen anteriormente y más adelante, y R^{10} es H o tal como se define anteriormente y más adelante, y preferiblemente todos son tal como se define en las sub-fórmulas I.1) a I.8) y/o los modos de realización relacionados con las mismas; las formas tautoméricas de las mismas; y los solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas sus relaciones, y más preferiblemente las sales y/o solvatos de los mismos, y especialmente preferente las sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos.

Otro modo de realización preferido de la presente invención hace referencia a compuestos de la fórmula I, y preferiblemente a una o más de las sub-fórmulas I.1) a I.18), y la hasta Id, en donde R^{10} es una fracción sustituida de carbamilo CONHR^{23} o $\text{CONR}^{23}\text{R}^{24}$, preferiblemente CONHR^{23} , en donde R^{23} y R^{24} se seleccionan independientemente de las definiciones proporcionadas por R^8 , más preferiblemente se seleccionan de $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ y $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{12}$, en donde R^{11} , R^{12} y n son tal como se definen anteriormente. En esta realización, n no es preferiblemente 0, y más preferiblemente 1 a 3 y especialmente 1 o 2. Ejemplos preferidos para R^{23} se seleccionan del grupo que consiste en $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ y de las fórmulas



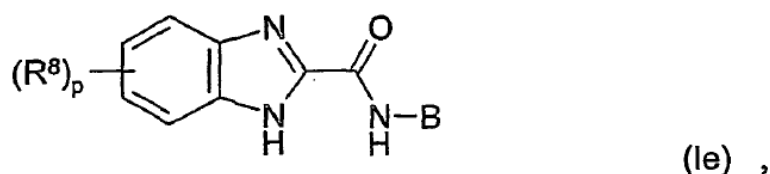


5 Debe entenderse que cuando un residuo, por ejemplo R^8 , R^9 , R^{10} o R^{14} o R^{23} , está comprendido dos o más veces en una o más de las fórmulas I y las sub-fórmulas correspondientes a las mismas, se seleccionan en cada caso, independientemente, de los significados proporcionados para el respectivo residuo. Por ejemplo, se define que R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en H, A, $(CH_2)_mAr^3$ y $(CH_2)_mHet$. Entonces, $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_mNR^{12}R^{12}$ puede ser $(CH_2)_nNA(CH_2)_mNA_2$ (si $R^{11} = A$, $R^{12} = A$ y $R^{12} = H$) además de $(CH_2)_nNA(CH_2)_mNHA$ (si $R^{11} = A$, $R^{12} = H$ y $R^{12} = A$ o $(CH_2)_nNA(CH_2)_mNH(CH_2)_mHet$ (si $R^{11} = A$, $R^{12} = H$ y $R^{12} = (CH_2)_mHet$). Por consiguiente, si un compuesto de la fórmula I comprende un residuo R^8 , R^9 y R^{10} , entonces por ejemplo R^8 , R^9 y R^{10} pueden todos ser $(CH_2)_nCOOR^{13}$, en donde todos los residuos R^{13} son los mismos (por ejemplo CH_2Hal , en donde Hal es Cl; entonces todos los residuos R^8 , R^9 y R^{10} son los mismos) o diferentes (por ejemplo, CH_2Hal , en donde en R^8 Hal es Cl; en R^9 Hal es F; y en R^{10} Hal es Br; entonces todos los residuos R^8 , R^9 y R^{10} son diferentes); o por ejemplo R^8 es $(CH_2)_nCOOR^{13}$, R^9 es NO_2 y R^{10} es $(CH_2)_nSR^{11}$, en donde R^{11} y R^{13} pueden ser los mismos (por ejemplo, ambos pueden ser H o ambos pueden ser A que es metilo) o diferentes (por ejemplo R^{11} puede ser H y R^{13} puede ser A que es metilo).

Si no se indica de otro modo, la referencia a los compuestos de la fórmula I también incluye las sub-fórmulas relacionadas con los mismos, especialmente las sub-fórmulas I.1) a I.18), y la a Id.

20 Son objeto de la presente invención en especial aquellos compuestos de la fórmula I en los que al menos uno de los residuos mencionados en dichas fórmulas tiene uno de los significados preferidos o especialmente preferidos proporcionados anteriormente y más adelante.

La presente invención además hace referencia a compuestos de la fórmula Ie



en donde

$(R^8)_p$ significa no sustituyente;

25 $(R^8)_p$ es 4- CH_3 ;

$(R^8)_p$ es 4- CF_3 ;

$(R^8)_p$ es 5-Cl;

$(R^8)_p$ es 5- CF_3 ;

$(R^8)_p$ es 4- CH_3 y 5- CH_3 ;

30 $(R^8)_p$ es 4- CH_3 y 5-Cl;

(R⁸)p es 4-Br y 6-CF₃;

(R⁸)p es 4-CF₃ y 6-Br;

(R⁸)p es 5-Cl and 6-CF₃;

(R⁸)p es 4-CH₃;

5 (R⁸)p es 4-Cl, 6-CF₃;

(R⁸)p es 4-CF₃, 6-Cl;

(R⁸)p es 5-Cl y 6-CH₃;

(R⁸)p es 5-Cl y 6-CF₃;

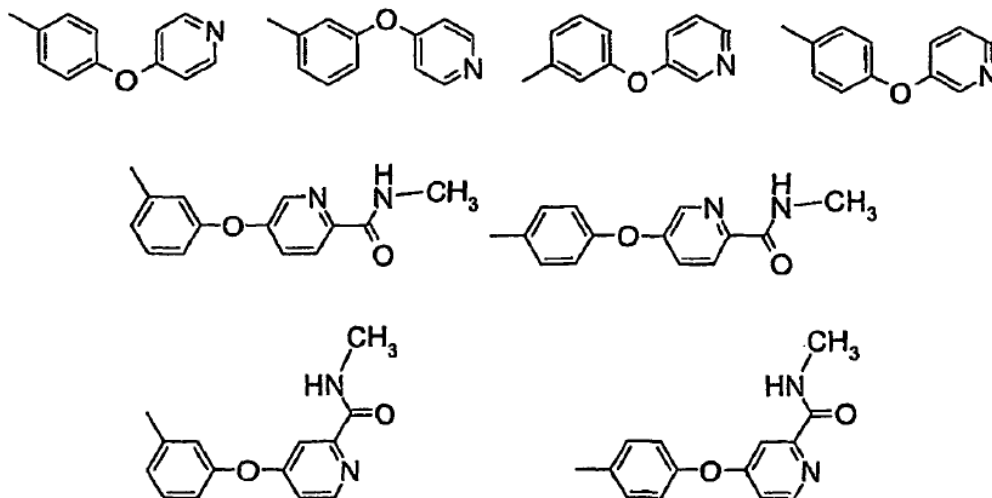
(R⁸)p es 4-CF₃ y 6-CF₃;

10 (R⁸)p es 5-Cl y 6-Cl;

y/o

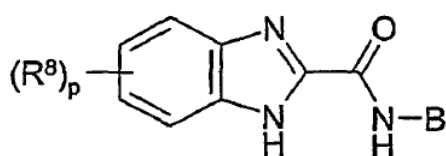
(R⁸)p es 5-CH₃;

y en donde B se selecciona del grupo como el que se proporciona a continuación:



15 las formas tautoméricas de los mismos; y los solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas sus relaciones, y de forma más preferida las sales y/o solvatos de los mismos, y de manera especialmente preferida las sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos.

La presente invención además hace referencia a compuestos de la fórmula If



(If),

en donde

(R⁸)p significa no sustituyente;

(R⁸)p es 5-Cl;

(R⁸)p es 5-CF₃;

5 (R⁸)p es 4-CH₃ y 5-Cl;

(R⁸)p es 4-Br y 6-CF₃;

(R⁸)p es 5-Cl y 6-CF₃;

(R⁸)p es 4-CH₃;

(R⁸)p es 4-Cl, 6-CF₃;

10 (R⁸)p es 5-Cl y 6-CH₃;

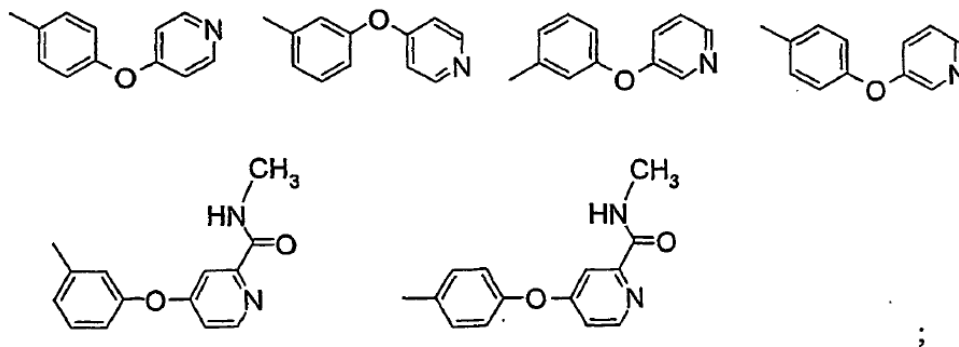
(R⁸)p es 4-CF₃ y 6-CF₃;

(R⁸)p es 5-Cl y 6-Cl;

y/o

(R⁸)p es 5-CH₃;

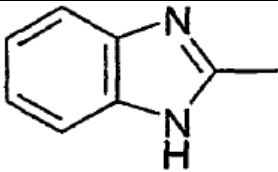
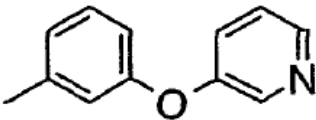
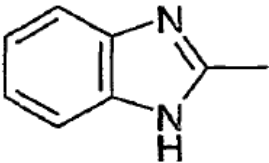
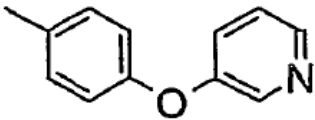
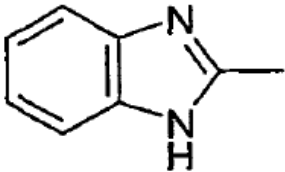
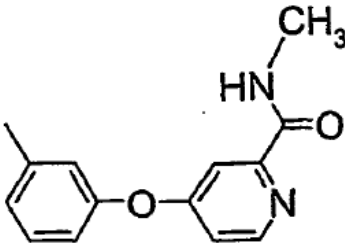
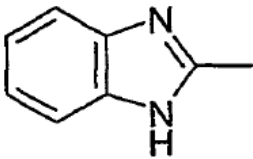
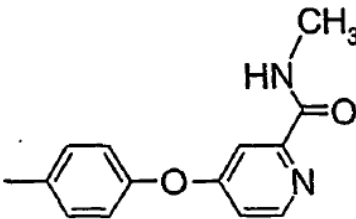
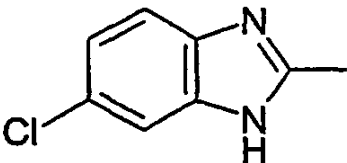
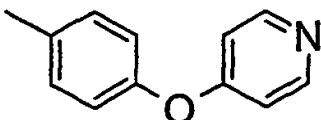
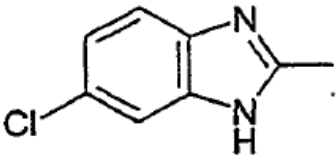
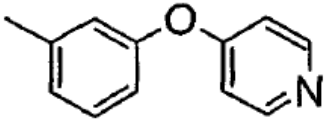
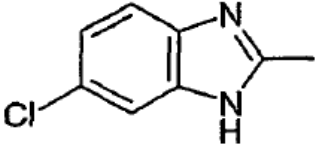
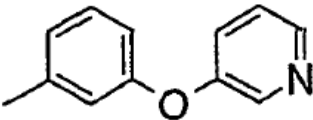
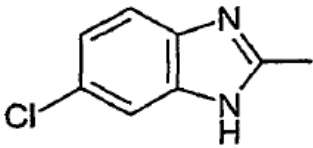
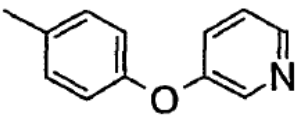
15 y en donde B se selecciona del grupo como el que se proporciona a continuación:



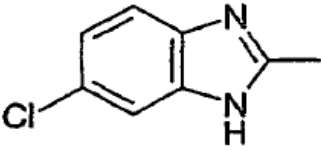
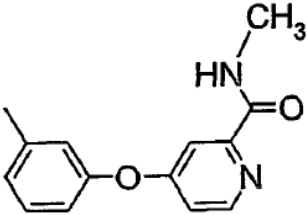
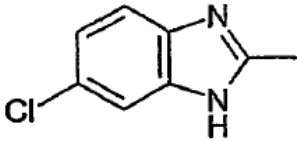
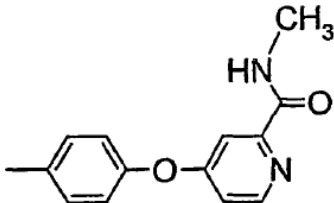
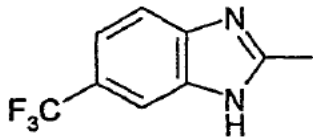
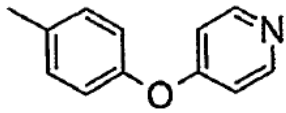
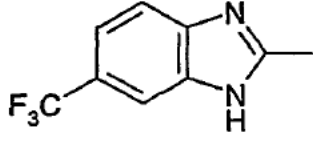
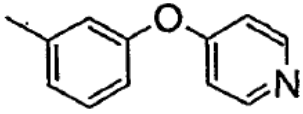
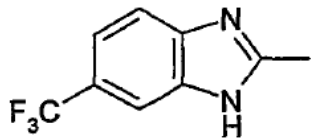
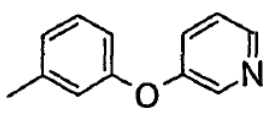
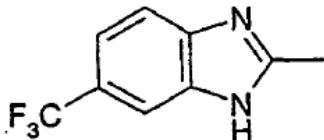
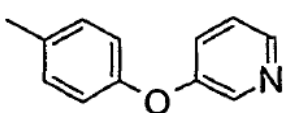
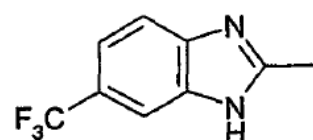
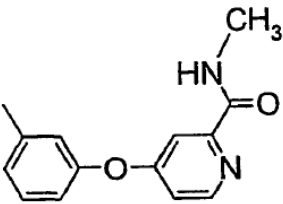
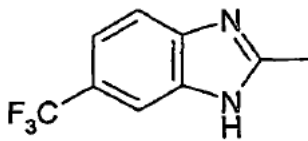
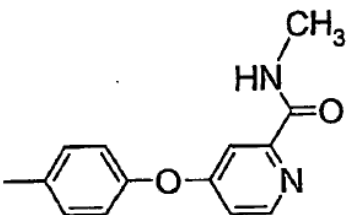
La presente invención además hace referencia a los compuestos (1) a (128) de la fórmula A-CO-NH-B, en donde A- y B- son tal como se proporcionan en la tabla a continuación

	A-	-B	Rt (min)
(1)			3,33 ^b
(2)			1,65

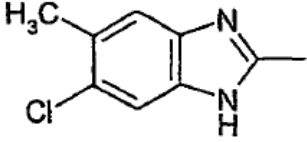
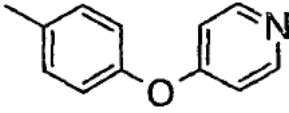
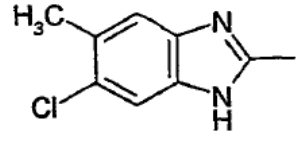
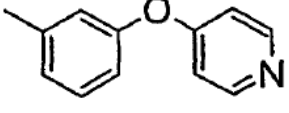
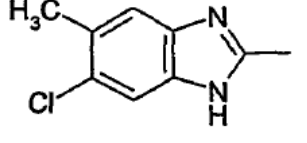
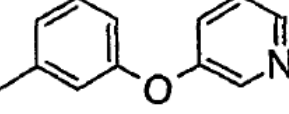
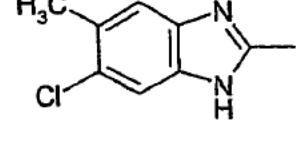
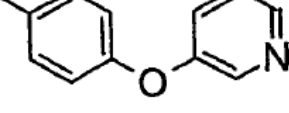
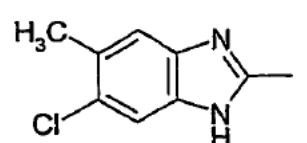
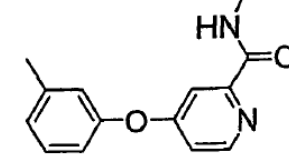
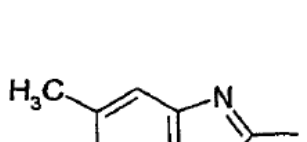
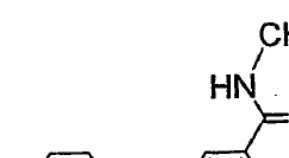
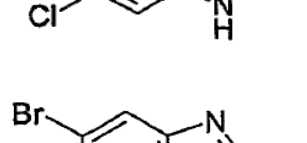
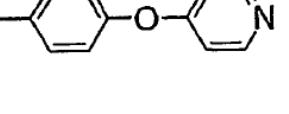
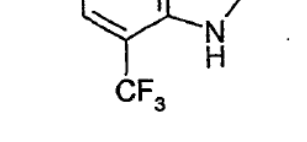
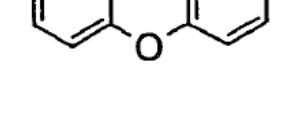
(continuación)

	A-	-B	Rt (min)
(3)			2,04
(4)			1,96
(5)			
(6)			
(7)			1,87
(8)			1,89
(9)			2,27
(10)			2,20

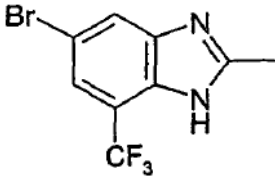
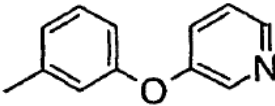
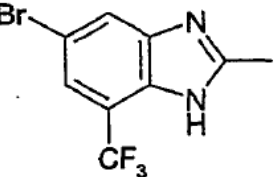
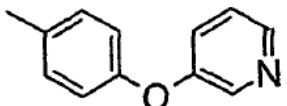
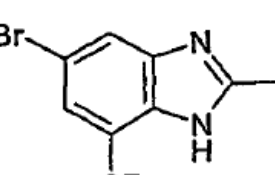
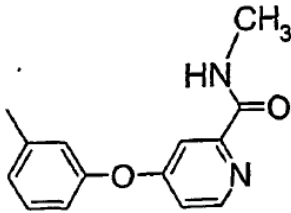
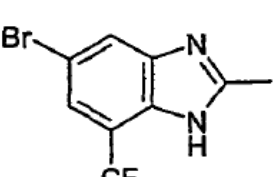
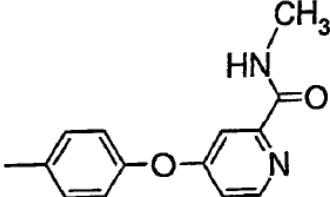
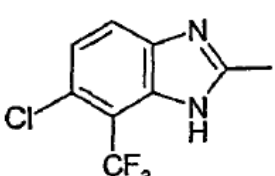
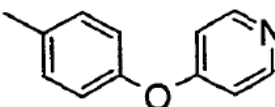
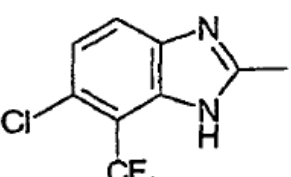
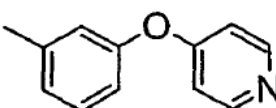
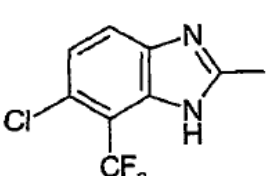
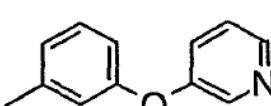
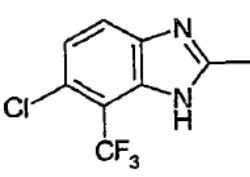
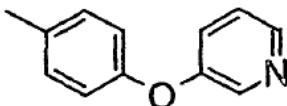
(continuación)

	A-	-B	Rt (min)
(11)			
(12)			
(13)			2,01
(14)			2,05
(15)			2,43
(16)			2,37
(17)			2,67
(18)			2,59

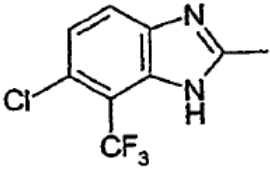
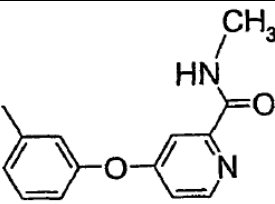
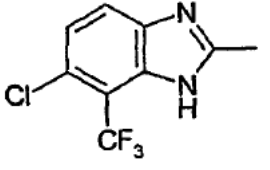
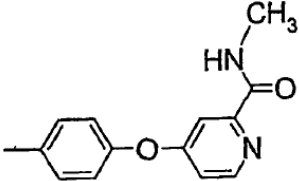
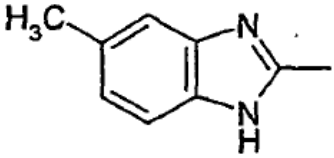
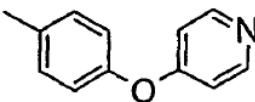
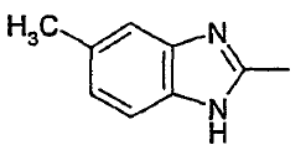
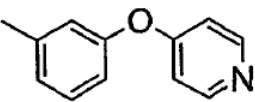
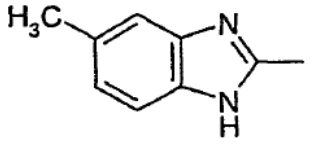
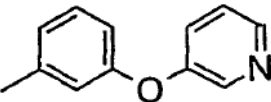
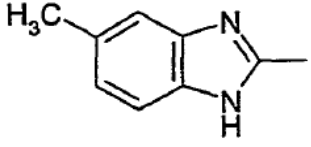
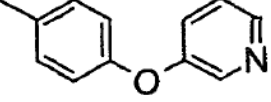
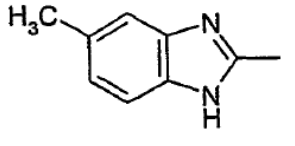
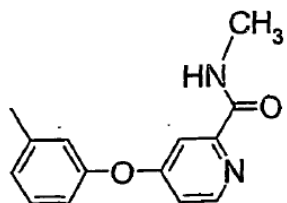
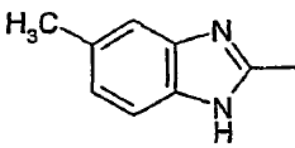
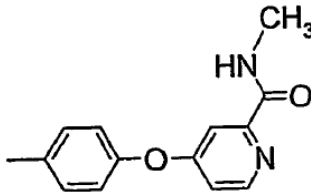
(continuación)

	A-	-B	Rt (min)
(19)			2,05
(20)			2,03
(21)			2,47
(22)			2,41
(23)			
(24)			
(25)			
(26)			

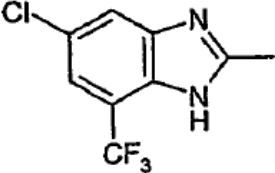
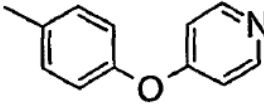
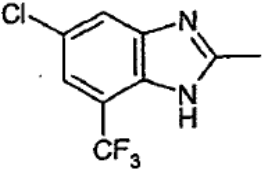
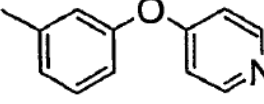
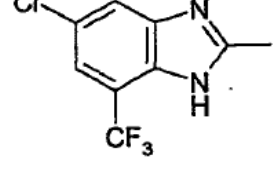
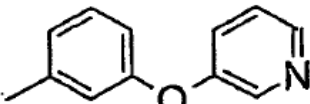
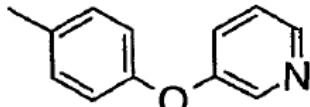
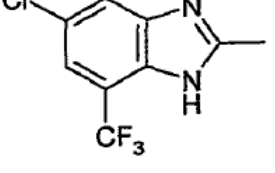
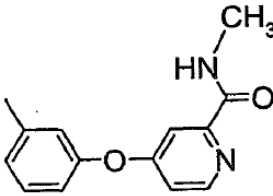
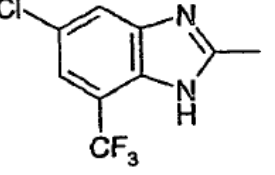
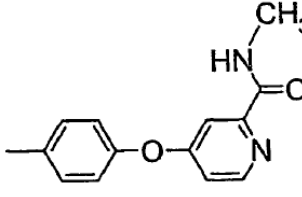
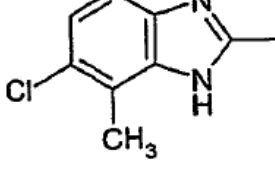
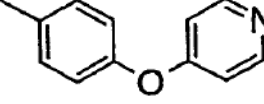
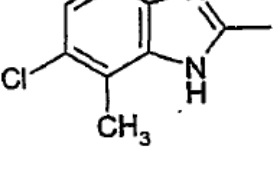
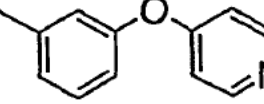
(continuación)

	A-	-B	Rt (min)
(27)			
(28)			
(29)			
(30)			
(31)			
(32)			
(33)			
(34)			

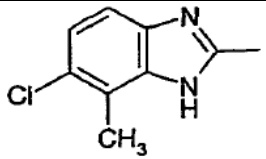
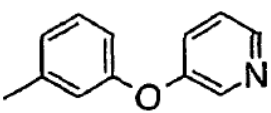
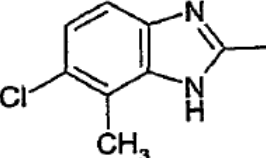
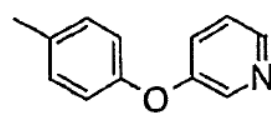
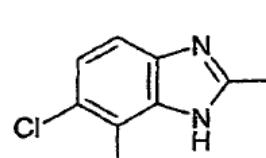
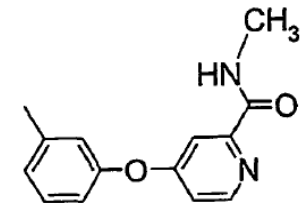
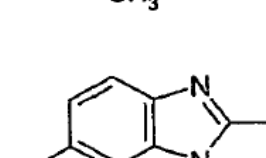
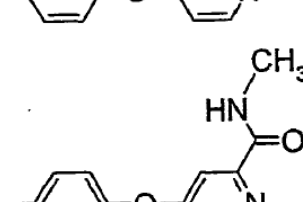
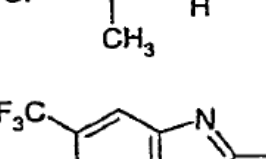
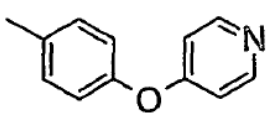
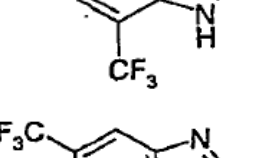
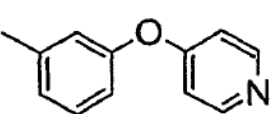
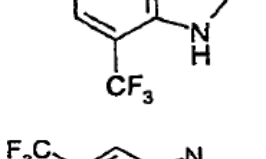
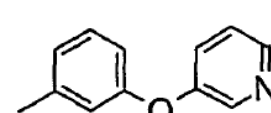
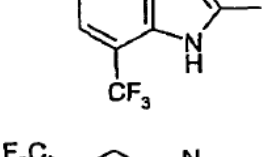
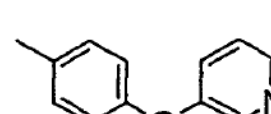
(continuación)

	A-	-B	Rt (min)
(35)			
(36)			
(37)			1,76
(38)			1,80
(39)			2,19
(40)			2,12
(41)			
(42)			

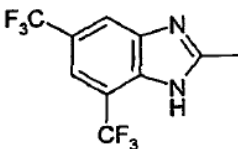
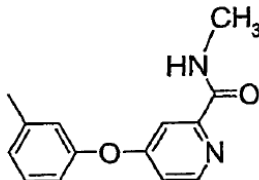
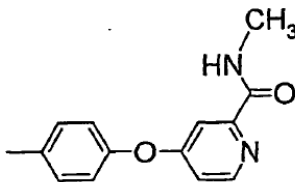
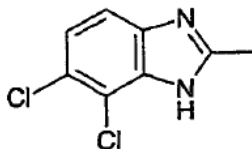
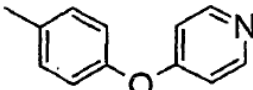
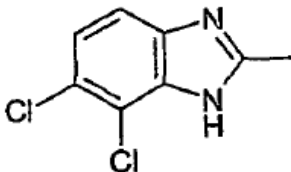
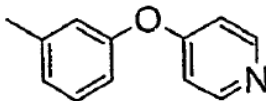
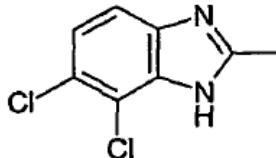
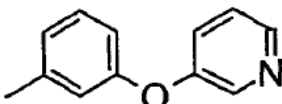
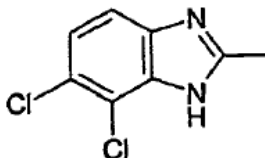
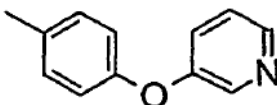
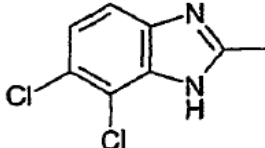
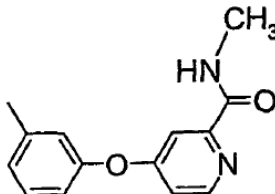
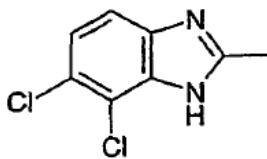
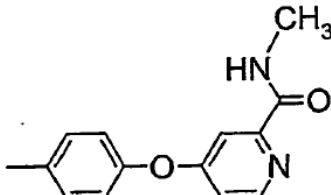
(continuación)

	A-	-B	Rt (min)
(43)			
(44)			
(45)			
(46)			
(47)			
(48)			
(49)			2,06
(50)			2,09

(continuación)

	A-	-B	Rt (min)
(51)			2,45
(52)			2,41
(53)			
(54)			
(55)			2,19
(56)			2,23
(57)			2,74
(58)			2,65

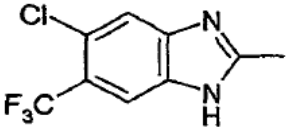
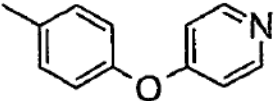
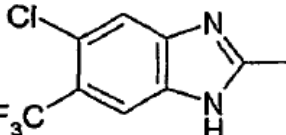
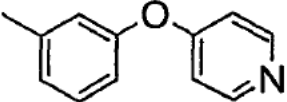
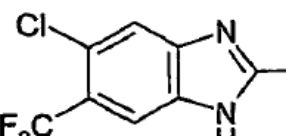
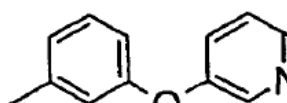
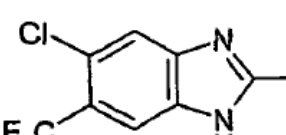
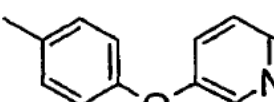
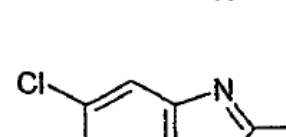
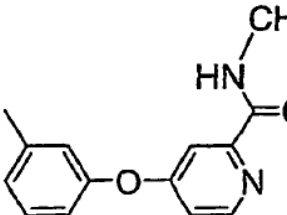
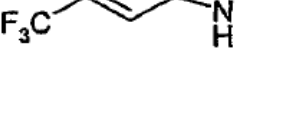
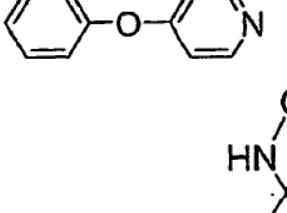
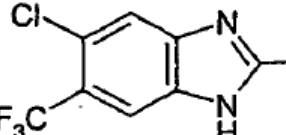
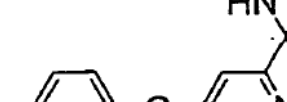
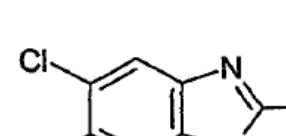
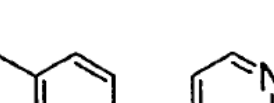
(continuación)

A-	-B	Rt (min)	
(59)			
(60)			
(61)			
(62)			
(63)			
(64)			
(65)			
(66)			

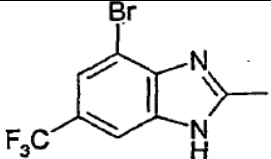
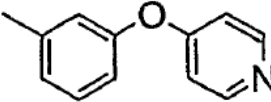
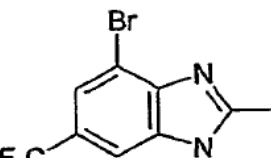
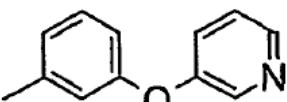
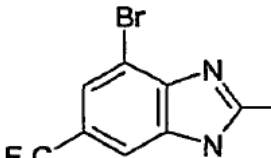
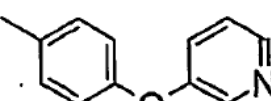
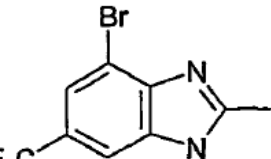
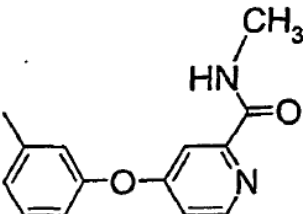
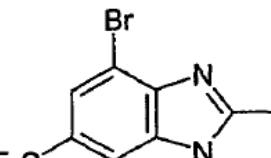
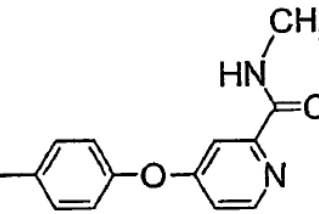
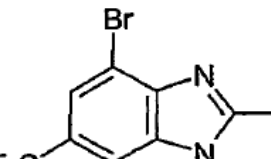
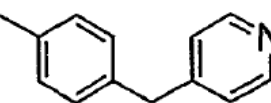
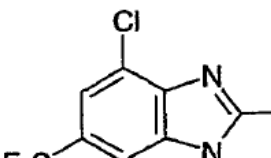
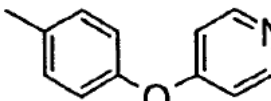
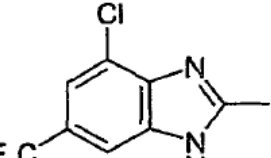
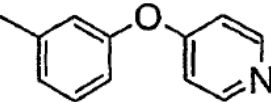
(continuación)

A-	-B	Rt (min)	
(67)			
(68)			
(69)			
(70)			
(71)			
(72)			
(73)			3,25 ^c
(74)			3,33 ^c

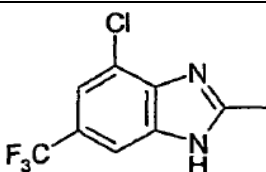
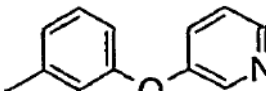
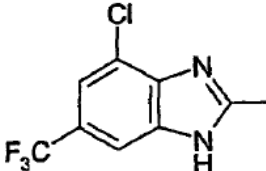
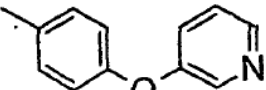
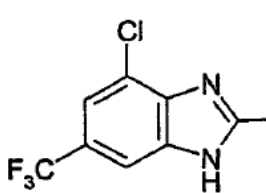
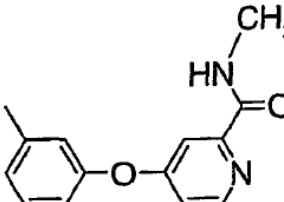
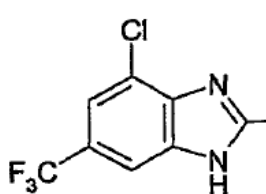
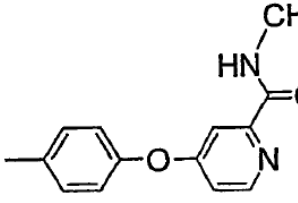
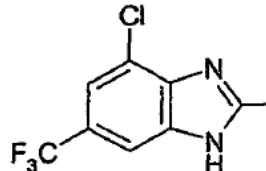
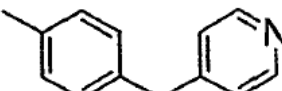
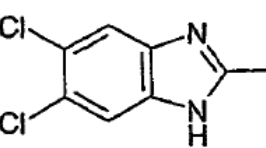
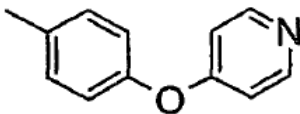
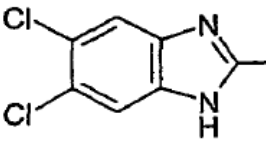
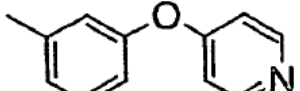
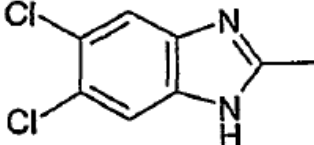
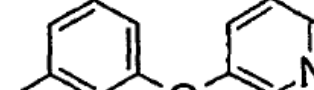
(continuación)

	A-	-B	Rt (min)
(75)			2,16
(76)			2,03
(77)			2,59
(78)			2,55
(79)			
(80)			
(81)			2,15
(82)			2,20

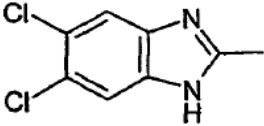
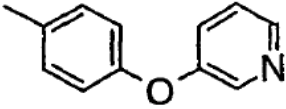
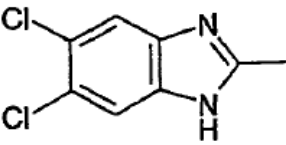
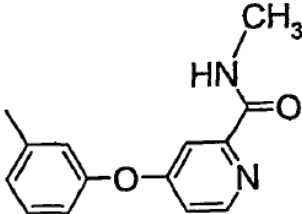
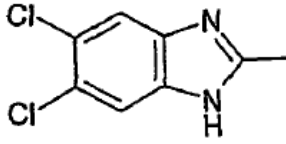
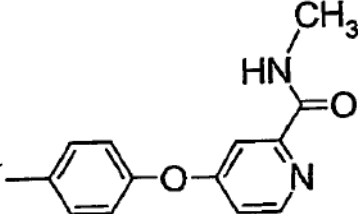
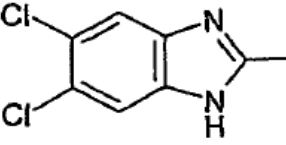
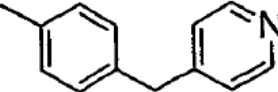
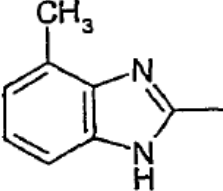
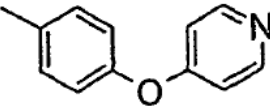
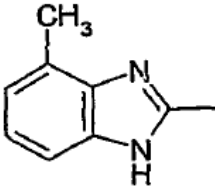
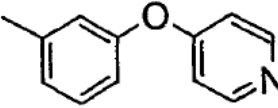
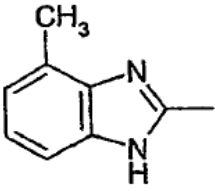
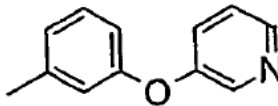
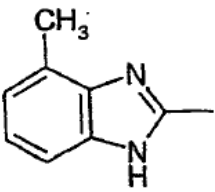
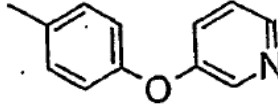
(continuación)

	A-	-B	Rt (min)
(83)			2,23
(84)			2,65
(85)			2,53
(86)			
(87)			
(88)			2,17
(89)			2,17
(90)			2,19

(continuación)

A-	-B	Rt (min)
(91)		 2,61
(92)		 2,55
(93)		
(94)		
(95)		 2,17
(96)		 2,11
(97)		
(98)		

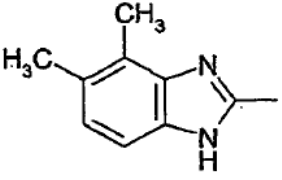
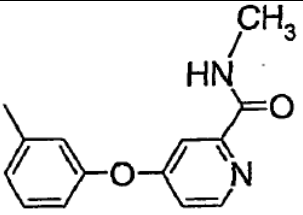
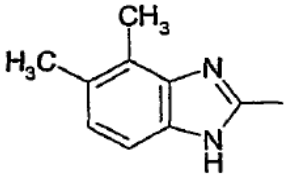
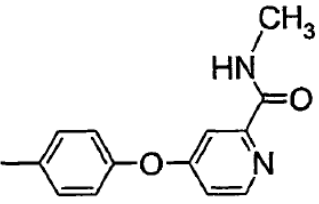
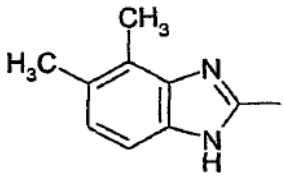
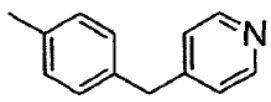
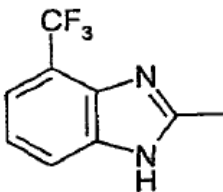
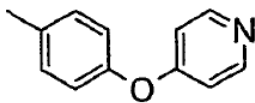
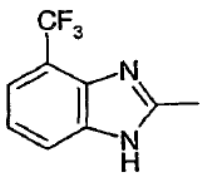
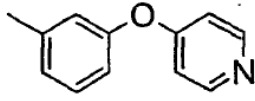
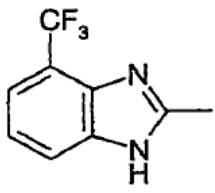
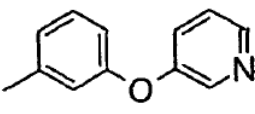
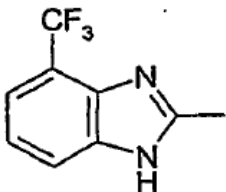
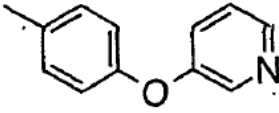
(continuación)

	A-	-B	Rt (min)
(99)			2,42
(100)			2,55
(101)			
(102)			2,09
(103)			1,78
(104)			
(105)			2,16
(106)			2,09

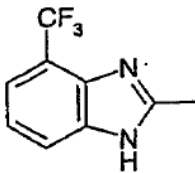
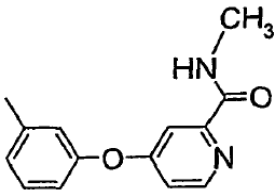
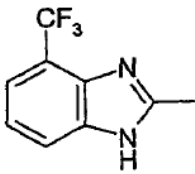
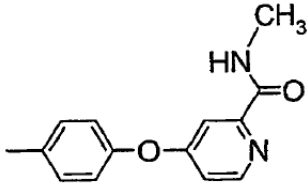
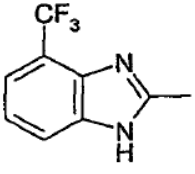
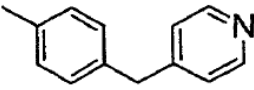
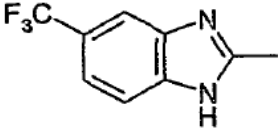
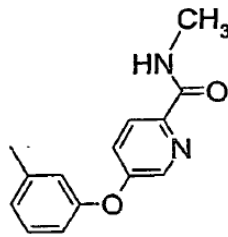
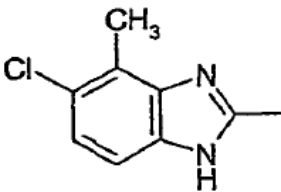
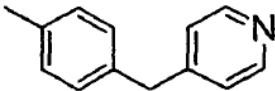
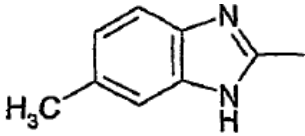
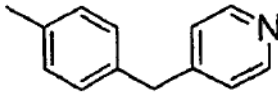
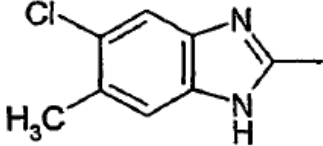
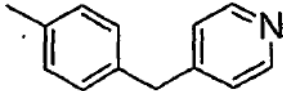
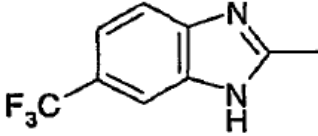
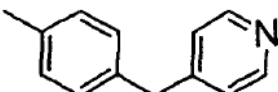
(continuación)

	A-	-B	Rt (min)
(107)			
(108)			
(109)			
(110)			1,79
(111)			
(112)			1,95
(113)			2,35

(continuación)

	A-	-B	Rt (min)
(114)			
(115)			
(116)			
(117)			
(118)			1,78
(119)			
(120)			1,95

(continuación)

	A-	-B	Rt (min)
(121)			2,57
(122)			
(123)			
(124)			2,67
(125)			2,02
(126)			1,79
(127)			2,05
(128)			2,04;

las formas tautoméricas de los mismos; y sus solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas sus relaciones, y de forma más preferida las sales y/o solvatos de los mismos, y de manera especialmente preferida las sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos.

En un modo de realización especial, las carboxamidas de benzimidazol de acuerdo a las sub-fórmulas Ia, Ib, Ic, y/o le comprenden adicionalmente uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $O(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $O(CH_2)_nOR^{12}$ y $NR^{11}(CH_2)_nOR^{12}$,

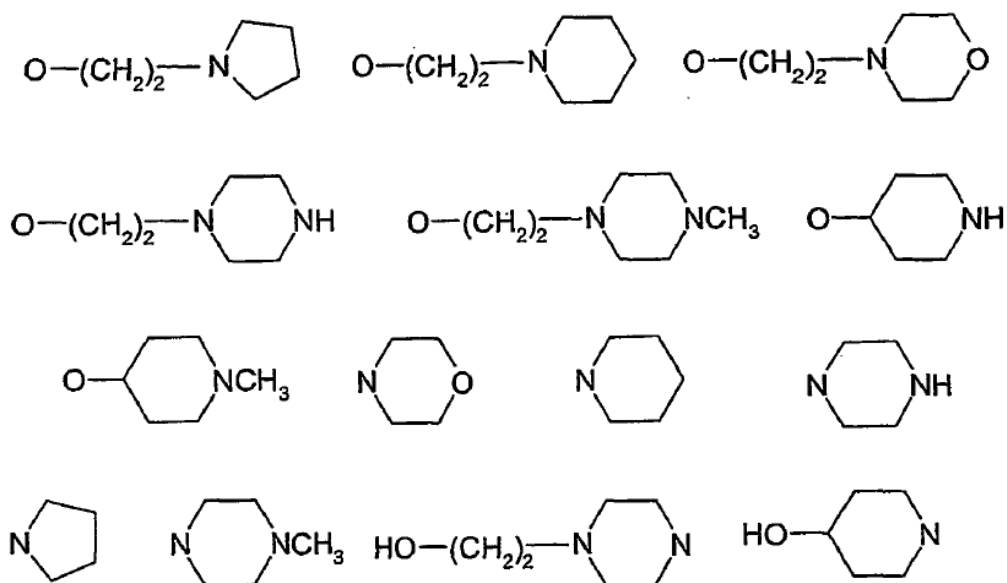
en donde

- 5 R^{11} , R^{12} se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en H, A, $(CH_2)_mAr^3$ y $(CH_2)_mHet$, o en $NR^{11}R^{12}$,

R^{11} , y R^{12} forman, junto con el átomo de N al que están enlazados, un heterociclo de 5-, 6- o 7- miembros que opcionalmente contiene 1 o 2 heteroátomos adicionales, seleccionados de N, O y S, y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

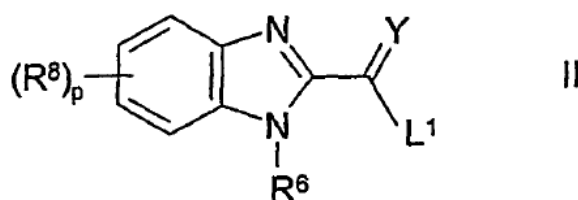
- 10 En este modo de realización, los sustituyentes se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en $HNCH_2CH_2NH_2$, $OCH_2CH_2NH_2$, $HOCH_2CH_2NH$, $OCH_2CH_2NHCH_3$, $N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$, $HN(CH_3)CH_2CH_2NH$, $N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ y compuestos de las fórmulas



- 15 La nomenclatura tal como se utiliza en la presente patente para definir los compuestos, en especial los compuestos de acuerdo a la invención, se basa en general en las reglas de la organización IUPAC para compuestos químicos y en especial compuestos orgánicos.

- 20 Otro aspecto de la invención hace referencia a un método para producir compuestos de la fórmula I, caracterizado porque

a) Un compuesto de la fórmula II

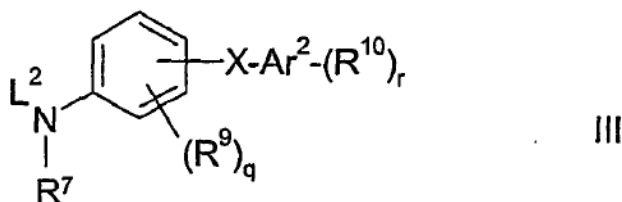


en donde

L^1 es Cl, Br, I, OH, un grupo OH esterificado o una fracción de diazonio, y R^6 , R^8 , p e Y son tal como se definen anteriormente y más adelante,

se hace reaccionar

b) con un compuesto de la fórmula III,



en donde

L^2 es H o un ion metálico, y R^7 , R^9 , q, X, Ar^2 , R^{10} y r son tal como se definen anteriormente y más adelante,

y de manera opcional

c) se aísla y/o trata el compuesto de la fórmula I obtenido mediante dicha reacción con un ácido, para obtener una sal del mismo.

Los compuestos de la fórmula I y también las sustancias de partida para la preparación de los mismos, se preparan, además, mediante métodos conocidos per se, tal como se describe en la literatura (por ejemplo en los trabajos estándar tales como Houben-Weil, Methoden der organischen Chemie [Métodos de la química orgánica], Georg-Tieme-Verlag, Stuttgart), que son precisos en condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso de variantes conocidas per se, las cuales no se mencionan aquí en mayor detalle.

Si se desea, las sustancias de partida también pueden formarse in situ, de tal modo que no se aíslan de la mezcla de reacción, sino que en lugar de ello convirtiéndolas inmediatamente en los compuestos de la fórmula I. Por otro lado, es posible llevar a cabo la reacción paso a paso.

Los compuestos de la fórmula I y en especial los compuestos de la fórmula I pueden ser obtenidos haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula II con compuestos de la fórmula III.

En detalle, la reacción de los compuestos de la fórmula II con los compuestos de la fórmula III se realiza en presencia o ausencia de un disolvente preferiblemente inerte a temperaturas entre aproximadamente -20° y aproximadamente 200°C , preferiblemente entre 0° y 100°C y en especial a aproximadamente la temperatura ambiente (25°C). En algunos casos, puede resultar ventajoso combinar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III en el extremo inferior del rango de temperatura proporcionado, preferiblemente entre -20° y 75°C , de forma más preferida entre 0° y 60°C y en especial entre 10° y 40°C , por ejemplo a aproximadamente la temperatura ambiente, y calentar la mezcla hasta una temperatura en el extremo superior del rango de temperatura proporcionado, preferiblemente entre 80° y 180°C , de manera más preferida entre 90° y 150° y especialmente entre 95° y 120° , por ejemplo a aproximadamente 100° o a aproximadamente 110° .

En general, los compuestos de la fórmula II y/o de la fórmula III son nuevos. En cualquier caso, pueden ser preparados de acuerdo a métodos conocidos en el arte.

En los compuestos de la fórmula II, L^1 es preferiblemente Cl, Br, I, OH, una fracción OH derivatizada reactiva, especialmente una fracción OH esterificada, por ejemplo una fracción OR' en donde R' es una fracción de alquilo, preferiblemente una fracción de alquilo tal como se define anteriormente/más adelante que comprende 1 a 10 y más preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono, o una fracción de OH esterificada reactiva, por ejemplo una fracción de alquilsulfoniloxi que comprende 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente metilsulfoniloxi) o una fracción de arilsulfoniloxi que comprende 6 a 10 átomos de carbono (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfoniloxi), o una fracción de diazonio, de manera más preferida Cl, Br o I y OR' , en donde R' es tal como se define anteriormente/más adelante, e incluso de forma más preferida OH y OR' , en donde R' se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo. De forma especialmente preferida L^1 es OH.

En los compuestos de la fórmula III, L^2 es preferiblemente H o una fracción que activa el grupo amino al que se encuentra enlazado, por ejemplo un ion metálico. Iones metálicos adecuados se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en iones metálicos alcalinos, iones metálicos alcalinotérreos e iones de aluminio. Son iones metálicos especialmente preferentes los iones metálicos alcalinos, de los cuales Li, Na y K son especialmente preferentes. En caso de iones metálicos multivalentes, los iones metálicos y los compuestos de la fórmula III forman un complejo que contiene uno o más compuestos de la fórmula III y uno o más iones metálicos en donde la relación entre los compuestos de la fórmula III y los iones metálicos depende de la valencia del(los) ion(es) metálico(s) de acuerdo con los principios de estequiometría y electroneutralidad.

La reacción entre los compuestos de la fórmula II y los compuestos de la fórmula III pueden, en muchos casos, ser realizados de manera ventajosa en presencia de un agente de unión a ácidos, por ejemplo una o más bases. Agentes de unión a ácidos adecuados son conocidos en el arte. Como agentes de unión a ácidos preferidos se encuentran las bases inorgánicas y en especial las bases orgánicas. Ejemplos de bases inorgánicas son los hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, o los carbonatos alcalinos o alcalinotérreos y los bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos u otras sales de un ácido débil o de metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio. Ejemplos de bases orgánicas son trietilamina, diisopropil etilamina (DIPEA), dimetilnilina, piridina o quinolina. Si se utiliza una base inorgánica, resulta ventajoso en general utilizar una base con un punto de ebullición que sea mayor que la temperatura de reacción más elevada empleada durante la reacción. Como base orgánica especialmente preferente se encuentra la DIPEA.

En muchos casos, resulta ventajoso realizar la reacción de un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III en presencia de uno o más compuestos que promuevan la reacción entre dichos compuestos, por ejemplo uno o más catalizadores y/o uno o más compuestos que actúen como agentes de condensación. En este sentido, compuestos adecuados son hexafluorofosfato o tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y 1-Hidroxil-1H-benzotriazol (HOBT).

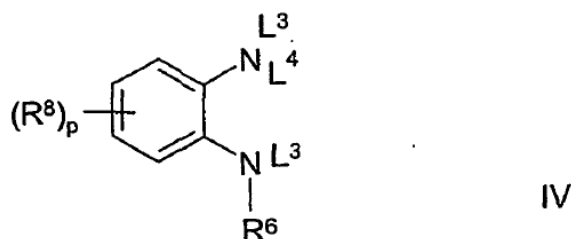
Los tiempos de reacción se encuentran generalmente en un rango entre algunos minutos y varios días, dependiendo de la reactividad de los respectivos compuestos y las respectivas condiciones de reacción. Tiempos de reacción adecuados se pueden determinar fácilmente mediante métodos conocidos en el arte, por ejemplo monitorización de la reacción. En base a las temperaturas de reacción proporcionadas anteriormente, los tiempos de reacción adecuados se encuentran en un rango entre 10 min y 48 horas, preferiblemente 30 min y 36 horas y especialmente entre 45 min y 24 horas, por ejemplo aproximadamente 4 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 15 horas o aproximadamente 20 horas.

Preferiblemente, la reacción de los compuestos de la fórmula II con los compuestos de la fórmula III se realiza en presencia de un disolvente adecuado, que es preferiblemente inerte bajo las respectivas condiciones de reacción. Ejemplos de disolventes adecuados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, tales como éter de dietilo, éter de diisopropilo, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tales como etilenglicol monometilo o éter de monoetilo o éter de etilenglicol dimetilo (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF) o N-metil pirrolidinona (NMP); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo (DMSO); compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes. Se prefieren los disolventes polares en general. Ejemplos de disolventes polares adecuados son los hidrocarburos clorados, alcoholes, éteres de glicol, nitrilos, amidas y sulfóxidos o mezclas de los mismos. Más preferentes son las amidas, en especial la dimetilformamida (DMF).

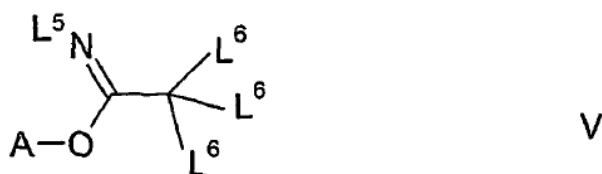
Si se desean compuestos de la fórmula I en donde Y es distinto a O, puede resultar ventajoso, sin embargo, realizar la reacción de un compuesto de la fórmula II en donde Y es O, y un compuesto de la fórmula III de acuerdo a la invención, para obtener un compuesto de la fórmula I en donde Y es O, y para modificar o convertir el correspondiente grupo C=O (es decir, grupo C=Y, en donde Y es O) en el compuesto de la fórmula I en un grupo $C=NR^{21}$, $C=C(R^{22})-NO_2$, $C=C(R^{22})-CN$ o $C=C(CN)_2$ de acuerdo a métodos conocidos en el arte, por ejemplo Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry.

Siendo especialmente preferente, la reacción entre un compuesto de la fórmula II, en donde Y es O y L^1 es OH, y un compuesto de la fórmula III, en donde preferiblemente L^2 es H, se lleva a cabo en presencia de una base orgánica, tal como DIPEA, un disolvente polar orgánico, tal como DMF, en presencia de TBTU y HOBT a una temperatura entre 0 °C y 60 °C, por ejemplo aproximadamente a temperatura ambiente. En muchos casos, puede resultar ventajoso añadir un ácido en una etapa posterior de la reacción, por ejemplo tras 2-5 h de tiempo de reacción, para completar la reacción y/o para facilitar el procedimiento de trabajo.

Los compuestos de la fórmula II pueden ser obtenidos de acuerdo a métodos conocidos en el arte. De forma ventajosa, pueden obtenerse fácilmente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IV

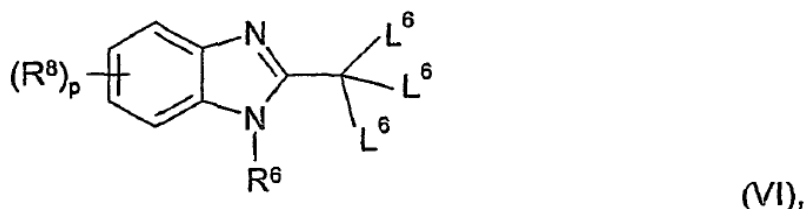


- 5 en donde R^6 , R^3 y p son tal como se define anteriormente/más adelante y L^3 y L^4 se seleccionan independientemente el uno del otro de los significados proporcionados para L^2 y de manera más preferente son hidrógeno, con un compuesto de la fórmula V



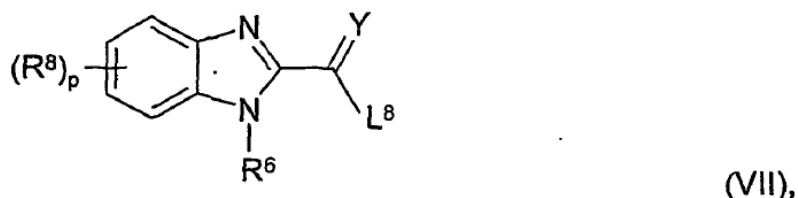
- 10 en donde A tiene el significado proporcionado anteriormente/más adelante, L^5 se selecciona independientemente de los significados proporcionados para L^2 , y cada L^6 se selecciona independientemente uno del otro de los significados proporcionados por L^1 ,

y transformando el compuesto obtenido de la fórmula VI,



en donde R^6 , R^8 y p son tal como se define anteriormente/más adelante y cada L^6 es tal como se define en la fórmula V,

- 15 en un compuesto de la fórmula VII,



En donde R^6 , R^8 , p e Y son tal como se definen anteriormente/más adelante y L^8 se selecciona independientemente de los significados proporcionados para L^1 , por ejemplo bajo condiciones de solvolización o preferiblemente hidrolización.

- 20 En compuestos de la fórmula V, L^5 es preferiblemente H.

En compuestos de la fórmula V, A es preferiblemente alquilo, de manera especialmente preferente alquilo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo, y es especialmente metilo.

En compuestos de la fórmula V y/o VI, L^6 es preferiblemente una fracción de OH y de manera más preferente una fracción de OH derivatizada. Preferiblemente, las fracciones de OH derivatizadas son fracciones OR' , en donde R' se selecciona de los significados proporcionados anteriormente/más adelante. De manera más preferente, cada L^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en Cl, Br y I. En compuestos de la fórmula V y/o VI cada L^6 es de manera especialmente preferente Cl.

En compuestos de la fórmula VII, L^8 es preferiblemente OH.

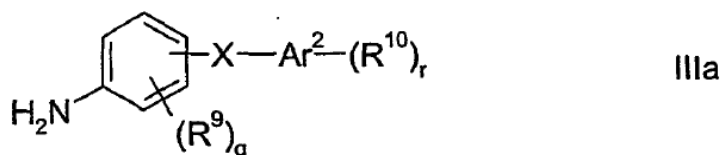
Algunos de los materiales de partida de la fórmula IV y/o la fórmula V son conocidos y se encuentran preferiblemente comercialmente disponibles. Si no son conocidos, pueden ser preparados mediante métodos conocidos per se.

Las condiciones de reacción adecuadas para llevar a cabo la reacción de un compuesto de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula V se conocen en el arte. En detalle, la reacción de los compuestos de la fórmula IV con los compuestos de la fórmula V se realiza en presencia o ausencia de un disolvente preferiblemente inerte, y en presencia o ausencia de una base adecuada a temperaturas entre aproximadamente -40° y aproximadamente 180° , preferiblemente entre -20° y 100° y en especial entre -10° y 50° , por ejemplo a aproximadamente 0° y/o a aproximadamente temperatura ambiente (25°). De manera especialmente preferente, la reacción entre un compuesto de la fórmula IV y un compuesto de la fórmula V se realiza en un medio de reacción polar, por ejemplo en un medio ácido, por ejemplo en ácido acético, preferiblemente a temperaturas inferiores, por ejemplo a temperaturas entre -20 y 50°C , por ejemplo a aproximadamente 0°C o a aproximadamente temperatura ambiente o en un rango en medio.

La transformación de un compuesto de la fórmula VI en un compuesto de la fórmula VII, bajo condiciones de solvolización o preferiblemente hidrolización, se realiza de manera ventajosa en un medio ácido o básico de acuerdo a métodos conocidos per se. Preferiblemente la transformación se lleva a cabo en un medio básico, por ejemplo en presencia de una o más bases, preferiblemente bases inorgánicas tales como hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, más preferiblemente NaOH o KOH, en un disolvente preferiblemente polar tal como agua o alcohol, por ejemplo alcoholes tal como se describen anteriormente/más adelante, o mezclas de los mismos. Temperaturas de reacción adecuadas habitualmente se encuentran en el rango entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente elegido y en especial a aproximadamente temperatura ambiente. Preferiblemente, la transformación bajo condiciones de hidrolización se lleva a cabo en agua/NaOH, preferiblemente a temperaturas inferiores, por ejemplo a temperaturas entre -20 y 50°C , por ejemplo a aproximadamente 0°C .

Los compuestos de la fórmula III pueden obtenerse de acuerdo a métodos conocidos en el arte.

Si el compuesto de la fórmula III es un compuesto de acuerdo con la fórmula IIIa,

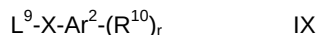


puede obtenerse fácilmente de una manera ventajosa haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula VIIIa,



en donde R^9 y q son tal como se define anteriormente/más adelante,

con un compuesto de la fórmula IX,

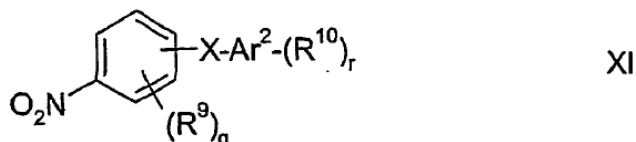


en donde L^9 es preferiblemente H o un ion metálico, preferiblemente un ion metálico seleccionado del grupo que consiste en iones metálicos alcalinos, iones metálicos alcalinotérreos e iones de aluminio, siendo especialmente preferentes los iones metálicos alcalinos, de los cuales Li, Na y K son especialmente preferentes, e incluso de forma

más preferente es H; y Ar^2 , R^{10} , r y X son tal como se define anteriormente/más adelante, y de forma más preferente en donde X es $(CHR^{11})_h-Q-(CHR^{12})_i$, en donde R^{11} , h , R^{12} e i son como se define anteriormente/más adelante, y preferiblemente en donde h y/o i son 0, y especialmente Q se selecciona de un grupo que consiste en O, S, N- R^{17} , $(CHR^{18}-O)_j$, $(CHR^{18}CHR^{19}-O)_j$, $CH=N-O$, $CH=NNR^{17}$, SO_2NR^{17} , en donde j , R^{17} , R^{18} y R^{19} son como se define anteriormente/más adelante;

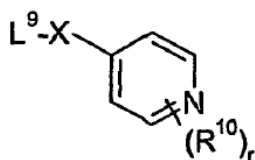
opcionalmente aislando el producto de reacción,

y transfiriendo el producto de reacción obtenido de la fórmula XI

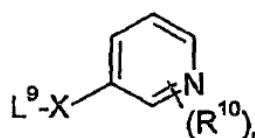


en un compuesto de la fórmula IIIa, preferiblemente mediante hidrogenización de la fracción de NO_2 del compuesto de la fórmula XI en una fracción de NH_2 . Los métodos y las condiciones de reacción para la hidrogenización de dicha fracción de NO_2 en una fracción de NH_2 se conocen en el arte. En general, resulta ventajoso realizar la reacción de hidrogenización en una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, preferiblemente un catalizador de Paladio, por ejemplo Pd/C. En general, tales reacciones de hidrogenización se llevan a cabo en un disolvente adecuado. Disolventes adecuados para las reacciones de hidrogenización se conocen en el arte. Disolventes adecuados, por ejemplo, son alcoholes, especialmente metanol y etanol y éteres, en especial THF, y mezclas de los mismos. En general, las reacciones de hidrogenización se llevan a cabo a una presión aproximadamente normal o a una presión ligeramente elevada, por ejemplo entre la presión normal y 3 bar de presión (aproximadamente 300 kPa). La reacción de hidrogenización se lleva a cabo habitualmente en el rango de temperatura entre -20° y 150° , preferiblemente entre 0° y 50° .

Ar^2 es piridinilo. Por consiguiente, el compuesto de la fórmula IX se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en las fórmulas IXa y IXb,

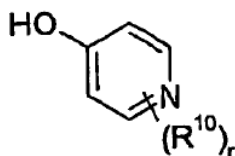


IXa

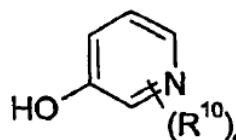


IXb

en donde L^9 , X , R^{10} y r son tal como se define anteriormente, y se seleccionan de forma especialmente preferente del grupo que consiste en las fórmulas IXc y IXd,



IXc



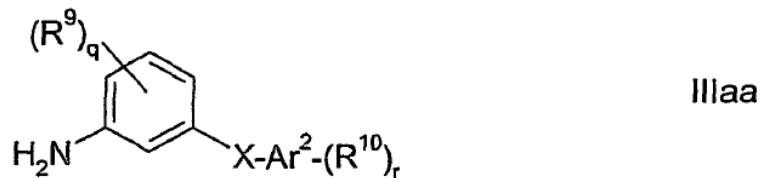
IXd

en donde R^{10} y r son como se define anteriormente, o las sales de metal alcalino y en especial las sales de sodio o potasio de los mismos.

Por consiguiente, en las fórmulas IIIa, IX, IXa, IXb y XI, el grupo de puente X es preferiblemente O, S, OCH_2 y OCH_2CH_2 y especialmente es O.

En las fórmulas IX, IXa y IXb, L^8 es preferiblemente H o se selecciona del grupo que consiste en Na, K y Cs y de forma especialmente preferente es H.

En general, esta reacción es ventajosa para producir compuestos de la fórmula IIIaa,



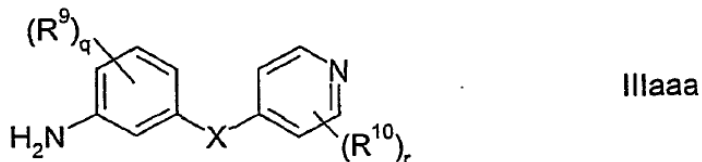
5 en donde R^9 , q, X, Ar^2 , R^{10} y r son tal como se define anteriormente/más adelante.

Para obtener compuestos de la fórmula IIIaa, es razonable emplear un compuesto de la fórmula VIII que se selecciona de los compuestos de la fórmula VIIIa,



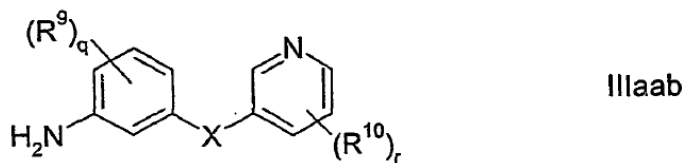
y proceder con la reacción tal como se describe anteriormente/más adelante.

10 Por consiguiente, comenzando a partir de un compuesto de la fórmula VIIIa y un compuesto de la fórmula IXa, la reacción preferiblemente conduce a compuestos de la fórmula IIIaaa,



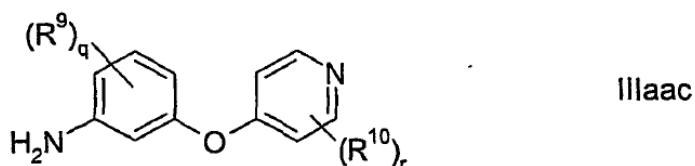
en donde R^9 , q, X, R^{10} y r son tal como se define anteriormente/más adelante.

15 Por consiguiente, comenzando a partir de un compuesto de la fórmula VIIIa y un compuesto de la fórmula IXb, la reacción preferiblemente conduce a compuestos de la fórmula IIIaab,



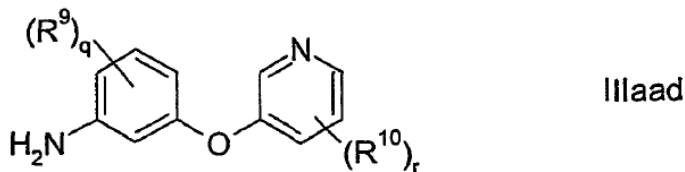
En donde R^9 , q, X, R^{10} y r son tal como se define anteriormente/más adelante.

Por consiguiente, comenzando a partir de un compuesto de la fórmula VIIIa y un compuesto de la fórmula IXc, la reacción preferiblemente conduce a los compuestos de la fórmula IIIaac,



en donde R^9 , q , R^{10} y r son tal como se define anteriormente/más adelante.

Por consiguiente, comenzando a partir de un compuesto de la fórmula VIIIa y un compuesto de la fórmula IXd, la reacción preferiblemente conduce a los compuestos de la fórmula



5 en donde R^9 , q , R^{10} y r son tal como se define anteriormente/más adelante.

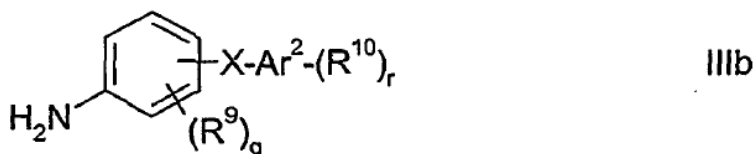
Algunos de los materiales de partida de la fórmula VIII y/o de la fórmula IX son conocidos y se encuentran comercialmente disponibles. Si no se conocen, pueden ser preparados mediante métodos conocidos per se.

10 La reacción entre el compuesto de la fórmula VIII y IX se lleva a cabo, preferiblemente, en el rango de temperatura entre 0° y 250° , más preferentemente entre la temperatura ambiente y 200° , por ejemplo a aproximadamente 120° , a aproximadamente 150° o aproximadamente a 180° . Los tiempos de reacción dependen de los respectivos reactantes y la respectiva temperatura de reacción, pero en general se encuentran en el rango entre 30 min y 36 horas, preferiblemente 3 horas y 24 horas, más preferiblemente 8 horas y 20 horas, por ejemplo aproximadamente 10 horas, aproximadamente 16 horas o aproximadamente 18 horas.

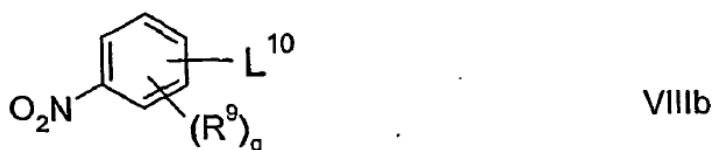
15 La reacción puede ser llevada a cabo en ausencia del disolvente o preferiblemente en presencia del disolvente, de manera preferente un disolvente que sea inerte bajo las respectivas condiciones de reacción. Disolventes inertes adecuados para llevar a cabo la reacción se conocen en el arte. Ejemplos de disolventes adecuados son los hidrocarburos alifáticos de alto punto de ebullición, carbonos aromáticos de alto punto de ebullición, por ejemplo tolueno, xilenos, hidrocarburos clorados de alto punto de ebullición, tricloroetileno, tetraclorometanos, pentacloroetanos y hexacloroetanos; éteres de alto punto de ebullición, tales como etilenglicol y propilenglicoles; 20 éteres de glicol, tales como etilenglicol monometilo o éter de monoetilo o éter de etilenglicol dimetilo (diglima); amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) o N-metil pirrolidona (NMP); sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo (DMSO); o mezclas de dichos disolventes. Se prefieren las amidas, en especial la dimetilformamida (DMF).

25 Preferiblemente, la reacción se realiza en presencia de una base. Bases adecuadas son conocidas en el arte. Bases preferentes son las bases orgánicas y en especial las bases inorgánicas. Ejemplos de bases inorgánicas son los hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, o los carbonatos alcalinos o alcalinotérreos y los bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos u otras sales de un ácido débil o de metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio. Bases inorgánicas preferidas son K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $MgCO_3$, $CaCO_3$, NaOH y KOH, siendo especialmente preferido K_2CO_3 . Ejemplos de bases orgánicas son trietilamina, diisopropil etilamina (DIPEA), 30 dimetilanilina, piridina o quinolina. Si se utiliza una base orgánica, resulta ventajoso en general utilizar una base con un punto de ebullición que sea mayor que la temperatura de reacción más elevada empleada durante la reacción.

De manera alternativa, si el compuesto de la fórmula III es un compuesto de acuerdo a la fórmula IIIb,



puede obtenerse fácilmente de manera ventajosa haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula VIIIb,



35

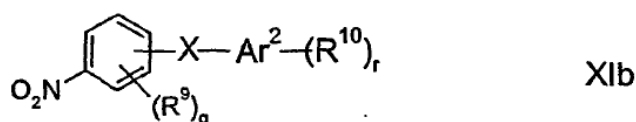
en donde R^9 y q son tal como se define anteriormente/más adelante y en donde L^{10} se selecciona independientemente de los significados proporcionados por L^1 . Preferiblemente, L^{10} es halógeno. De manera más preferente, L^{10} se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br y I. De manera especialmente preferente, L^{10} es Cl.

con un compuesto de la fórmula IXb,



en donde L^{11} es H o un ion metálico, preferiblemente un ion metálico, preferiblemente un ion metálico seleccionado del grupo que consiste en iones metálicos alcalinos, iones metálicos alcalinotérreos e iones de aluminio, siendo especialmente preferentes los iones metálicos alcalinos, de los cuales Li, Na y K son especialmente preferentes; y Ar^2 , R^{10} , r y X son tal como se define anteriormente/más adelante, y de forma especialmente preferente en donde X es $(CHR^{11})_h-Q-(CHR^{12})_i$, $CH=N-O$, $CH=NNR^{17}$, SO_2NR^{17} , en donde Q , R^{11} , R^{12} , h , i y R^{17} son como se define anteriormente/más adelante; opcionalmente, aislando el producto de reacción,

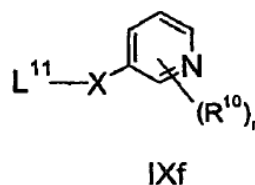
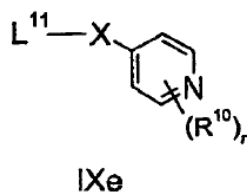
y transfiriendo el producto de reacción obtenido de la fórmula XIb



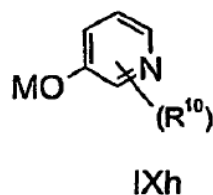
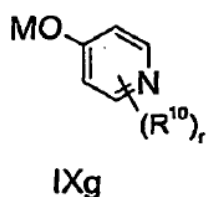
15 En un compuesto de la fórmula IIIa, preferiblemente mediante hidrogenación de la fracción de NO_2 del compuesto de la fórmula XI en una fracción de NH_2 . Los métodos y las condiciones de reacción para la hidrogenización de dicha fracción de NO_2 en una fracción de NH_2 se conocen en el arte. En general, resulta ventajoso realizar la reacción de hidrogenización en una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, preferiblemente un catalizador de Paladio, por ejemplo Pd/C. En general, tales reacciones de hidrogenización se llevan a cabo en un disolvente adecuado.

20 Las reacciones de hidrogenización se realizan en un disolvente adecuado. Disolventes adecuados para las reacciones de hidrogenización se conocen en el arte. Disolventes adecuados, por ejemplo, son alcoholes, especialmente metanol y etanol, éteres, en especial THF, y mezclas de los mismos. En general, las reacciones de hidrogenización se llevan a cabo a una presión aproximadamente normal o a una presión ligeramente elevada, por ejemplo entre la presión normal y 3 bar de presión (aproximadamente 300 kPa). La reacción de hidrogenización se lleva a cabo habitualmente en el rango de temperatura entre -20° y 150° , preferiblemente entre 0° y 50° .

Ar^2 es piridinilo. Por consiguiente, el compuesto de la fórmula IXb se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en las fórmulas IXe y IXf,



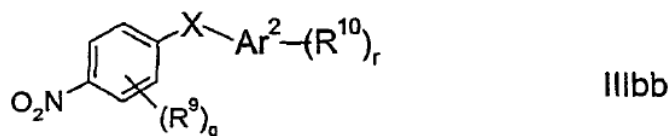
30 en donde L^{11} , X , R^{10} y r son tal como se define anteriormente, y de forma especialmente preferente, del grupo que consiste en las fórmulas IXg y IXh,



en donde R^{10} y r son tal como se define anteriormente, y en donde M es un ion metálico alcalino y especialmente sodio o potasio, o los correspondientes alcoholes de los mismos.

Por consiguiente, en las fórmulas IIIb, IXb, IXe, IXf y XIb, el grupo de puente X es preferiblemente O, S, OCH₂ y OCH₂CH₂ y especialmente es O.

En general, esta reacción alternativa es ventajosa para producir compuestos de la fórmula IIIbb,



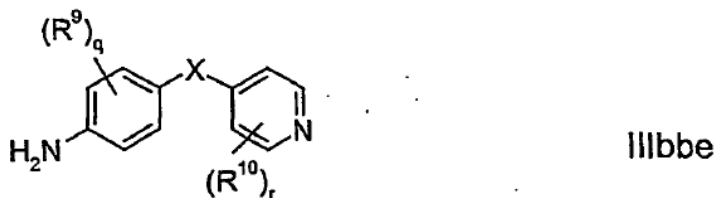
5 en donde R⁹, q, X, Ar², R¹⁰ y r son tal como se definen anteriormente/más adelante.

Para obtener compuestos de la fórmula IIIbb, es razonable emplear un compuesto de la fórmula VIIIb que se selecciona de los compuestos de la fórmula VIIIbb,



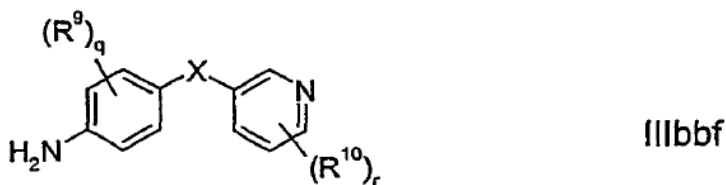
10 en donde hal es tal como se define anteriormente/más adelante, y especialmente es Cl, y se procede con la reacción alternativa tal como se describe anteriormente/más adelante.

Por consiguiente, comenzando a partir de un compuesto de una fórmula VIIIbb y un compuesto de la fórmula VIIIe, la reacción preferiblemente conduce a compuestos de la fórmula IIIbbe,



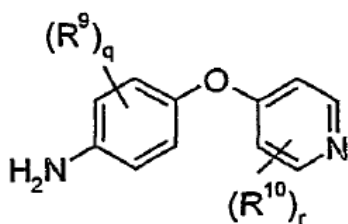
en donde R⁹, q, X, R¹⁰ y r son tal como se definen anteriormente/más adelante.

15 Por consiguiente, comenzando a partir de un compuesto de una fórmula VIIIbb y un compuesto de la fórmula IXf, la reacción preferiblemente conduce a compuestos de la fórmula IIIbbf,



en donde R⁹, q, X, R¹⁰ y r son tal como se definen anteriormente/más adelante.

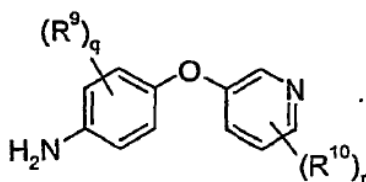
20 Por consiguiente, comenzando a partir de un compuesto de la fórmula VIIIbb y un compuesto de la fórmula IXg, la reacción preferiblemente conduce a compuestos de la fórmula IIIbbg,



IIIbbg

en donde R^9 , q , X , R^{10} y r son tal como se definen anteriormente/más adelante.

Por consiguiente, comenzando a partir de un compuesto de una fórmula VIIIb y un compuesto de la fórmula IXh, la reacción preferiblemente conduce a compuestos de la fórmula IIIbbh,



IIIbbh

5

en donde R^9 , q , X , R^{10} y r son tal como se definen anteriormente/más adelante.

Algunos de los materiales de partida de la fórmula VIIIb y/o de la fórmula IXb son conocidos y se encuentran comercialmente disponibles. Si no se conocen, pueden ser preparados mediante métodos conocidos per se.

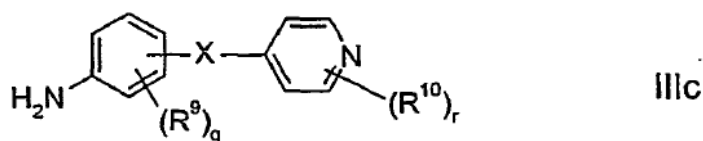
10 La reacción entre el compuesto de la fórmula VIIIb y IXb se lleva a cabo, preferiblemente, en el rango de temperatura entre 0° y 250° , más preferentemente entre 50° y 200° , por ejemplo a aproximadamente 90° , a aproximadamente 160° , aproximadamente a 180° o aproximadamente a 200° . Los tiempos de reacción dependen de los respectivos reactantes y la respectiva temperatura de reacción, pero en general se encuentran en el rango entre 10 min y 24 horas, preferiblemente 30 min y 12 horas, más preferiblemente 1 hora y 6 horas, por ejemplo aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 3 horas o aproximadamente 5 horas.

15 La reacción puede ser llevada a cabo en ausencia o en presencia de un disolvente, de manera preferente un disolvente que sea inerte bajo las respectivas condiciones de reacción. Disolventes inertes adecuados para llevar a cabo la reacción se conocen en el arte. Ejemplos de disolventes adecuados son los hidrocarburos alifáticos, carbonos aromáticos, por ejemplo tolueno y xilenos, hidrocarburos clorados, tales como diclorometano, trichlorometano, trichloroetileno, tetrachlorometanos, pentacloroetanos y hexacloroetanos; éteres, tales como dietiléter, metil terc-butil éter, etilenglicol y propilenglicoles; éteres de glicol, tales como etilenglicol monometilo o éter de monoetil o éter de etilenglicol dimetilo (diglima); nitrilos, tales como acetonitrilo, amidas, tales como acetamida, dimetilformamida (DMF) o N-metil pirrolidona (NMP); sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo (DMSO); o mezclas de dichos disolventes.

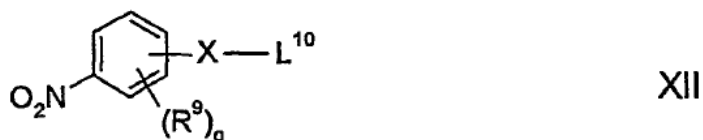
20 Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador. Catalizadores adecuados son conocidos en el arte. Son preferentes los metales activos catalíticos y especialmente el cobre.

25 Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo mediante el calentamiento de una mezcla de reacción que comprende un compuesto de la fórmula IXb a una temperatura de reacción adecuada, que preferiblemente se encuentra en el extremo superior de los rangos de temperatura proporcionados, y de manera más preferente se encuentra en el rango entre 150° y 200° , por ejemplo a aproximadamente 180° , preferiblemente en presencia del catalizador adecuado y especialmente en presencia de cobre. Los tiempos de reacción a esta temperatura son preferiblemente como se ha proporcionado anteriormente, y especialmente se encuentran en el rango entre 1 h y 5 horas, por ejemplo aproximadamente 3 horas. Preferiblemente, la mezcla de reacción se deja entonces enfriar a una temperatura en el rango inferior de la temperatura dada, más preferentemente en el rango entre 50° y 150° , por ejemplo hasta aproximadamente 90° . Preferiblemente, un disolvente adecuado, especialmente metil terc-butil éter, se añade entonces y la mezcla de reacción se mantiene preferiblemente a aproximadamente la misma temperatura durante algo más de tiempo, preferiblemente durante 30 min hasta 2 horas y de manera más preferente durante aproximadamente una hora.

Si el compuesto III es un compuesto de acuerdo con la fórmula IIIc,

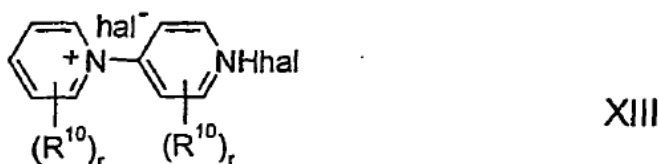


puede obtenerse fácilmente de manera ventajosa haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula XII



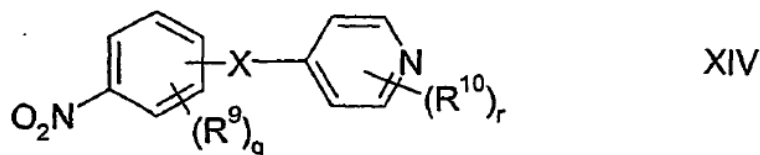
- 5 en donde L^{10} es H o un ion metálico, preferiblemente un ion metálico seleccionado del grupo que consiste en iones metálicos alcalinos, iones metálicos alcalinotérreos e iones de aluminio, siendo especialmente preferentes los iones metálicos alcalinos, de los cuales Li, Na y K son especialmente preferentes, e incluso más preferentemente es H; y R^9 , q y X son tal como se define anteriormente/más adelante, y de forma especialmente preferente en donde X es $(CHR^{11})_h-Q-(CHR^{12})_i$, en donde h y/o i son preferiblemente 0, y Q se selecciona de un grupo que consiste en O, S, N- R^{17} , $(CHR^{18}-O)_j$, $(CHR^{18}CHR^{19}-O)_j$, $CH=N-O$, $CH=N-NR^{17}$, SO_2NR^{17} , en donde j, R^{17} , R^{18} y R^{19} son como se define anteriormente/más adelante;
- 10

con un compuesto de la fórmula XIII,



- 15 en donde Hal se selecciona independientemente del grupo que consiste en Cl, Br y I, los residuos R^{10} son el mismo o diferentes y tienen los significados proporcionados anteriormente/más adelante y preferiblemente tienen ambos el mismo significado, y los índices r son los mismos o diferentes y tienen los significados proporcionados anteriormente/más adelante y preferiblemente son iguales,

aislando opcionalmente el producto de reacción, y transfiriendo el producto de reacción obtenido de la fórmula XIV



- 20 En un compuesto de la fórmula IIIc, preferiblemente mediante hidrogenización de la fracción de NO_2 del compuesto de la fórmula XIV en una fracción de NH_2 , por ejemplo tal como se ha descrito anteriormente para el compuesto de la fórmula XI.

En los compuestos IIIc, XIII y XIV, r es preferiblemente en cada caso idéntica e incluso de manera más preferente en cada caso 0.

- 25 En las fórmulas IIIc, XII y XIV, el grupo de puente X es preferiblemente O, S, OCH_2 y OCH_2CH_2 y especialmente es O.

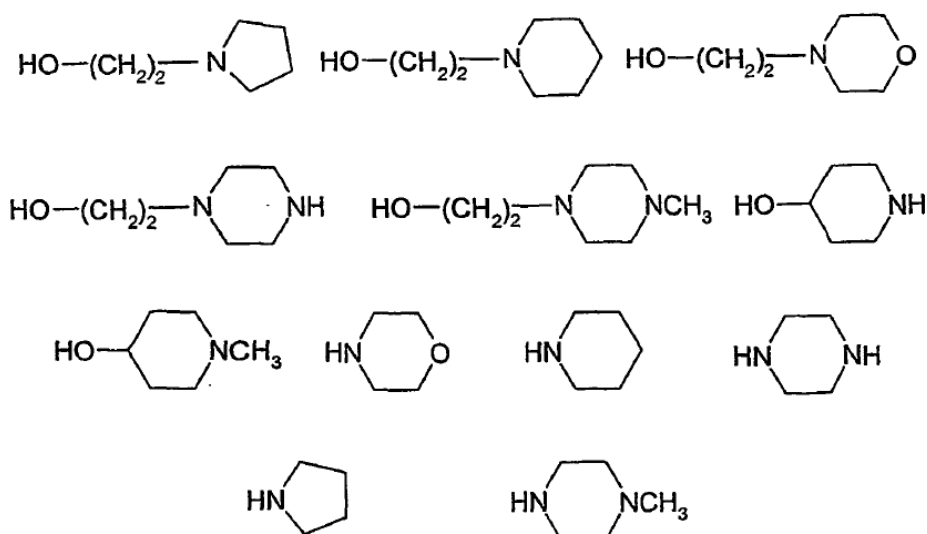
En la fórmula XII, L^{10} es preferiblemente H o se selecciona del grupo que consiste en Na y K y de manera especialmente preferente es H.

La reacción entre el compuesto de la fórmula XII y XIII se lleva a cabo, preferiblemente, en el rango de temperatura entre 0° y 250° , más preferentemente entre la temperatura ambiente y 200° , por ejemplo a aproximadamente 120° , a

aproximadamente 150° o aproximadamente a 180°. Los tiempos de reacción dependen de los respectivos reactivos y la respectiva temperatura de reacción, pero en general se encuentran en el rango entre 30 min y 24 horas, preferiblemente una hora y 12 horas, por ejemplo aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas o aproximadamente 6 horas. La reacción puede ser realizada en ausencia de disolvente o en presencia de un disolvente, preferiblemente un disolvente que sea inerte bajo las respectivas condiciones de reacción. Disolventes inertes adecuados para llevar a cabo la reacción se conocen en el arte.

Algunos de los materiales de partida de la fórmula XII y/o de la fórmula XIII son conocidos y se encuentran, preferiblemente, comercialmente disponibles. Si no se conocen, pueden ser preparados mediante métodos conocidos per se.

Independientemente de la vía elegida, es en muchos casos posible o incluso viable introducir los residuos R^8 , R^9 y/o R^{10} en uno o más de los compuestos descritos anteriormente, o, si el compuesto ya comprende uno o más residuos R^8 , R^9 y/o R^{10} , para introducir residuos adicionales R^8 , R^9 y/o R^{10} en dicho compuesto. La introducción de residuos adicionales puede ser fácilmente realizada mediante métodos conocidos en el arte y en especial mediante sustitución aromática, por ejemplo sustitución aromática nucleofílica o sustitución aromática electrofílica. Por ejemplo, en compuestos, en donde la fracción de benzimidazol y/o Ar^2 comprende uno o más sustituyentes halógenos y preferiblemente flúor, uno o más de los sustituyentes halógeno/flúor pueden ser fácilmente sustituidos por hidrocarburos sustituidos con hidroxilo, tio y/o amino, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en $HO(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $HO(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $HO(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kOR^{12}$, $HO(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $HO(CH_2)_nCOOR^{13}$, $HO(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$, $HNR^{11}(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $HNR^{11}(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $HNR^{11}(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kOR^{12}$, $HNR^{11}(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $HNR^{11}(CH_2)_nCOOR^{13}$ y $HNR^{11}(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$ en donde R^{11} , R^{12} y R^{13} son como se definen anteriormente, preferiblemente n es 0, 1 o 2 y especialmente es 0, k es 1 a 4 y preferiblemente 1 o 2, y u es preferiblemente 2. En este modo de realización, R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan más preferiblemente independientemente uno del otro del grupo que consiste en H, metilo y etilo. Incluso más preferentemente, los hidrocarburos sustituidos con hidroxilo, tio y/o amino se seleccionan del grupo que consiste en NH_3 , $HN(CH_3)_2$, NH_2CH_3 , $HN(C_2H_5)_2$, $H_2NCH_2CH_2NH_2$, $HOCH_2CH_2NH_2$, $HOCH_2CH_2NHCH_3$, $HN(CH_3)CH_2CH_2NH_2$, $HN(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $HN(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $HN(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $HOCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $HOCH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $HSCH_3$, HSC_2H_5 , y compuestos de las fórmulas



o sales y en especial sales de metal de los mismos.

Por otro lado, es en muchos casos posible o incluso viable modificar o derivatizar uno o más de los residuos R^8 , R^9 y R^{10} en los residuos R^8 , R^9 y/o R^{10} distintos de los originalmente presente. Por ejemplo, los grupos CH_3 puede ser oxidados en grupos aldehídos o ácido carboxílico, grupos que contienen átomos de tio, por ejemplo grupos S-alquilo o S-arilo, pueden ser oxidados en grupos SO_2 -alquilo o SO_2 -arilo, respectivamente, grupos ácido carboxílico pueden ser derivatizados a grupos éster de ácido carboxílico o grupos amida de ácido carboxílico y grupos éster de ácido carboxílico o grupos amida de ácido carboxílico pueden ser hidrolizados en los correspondientes grupos ácido carboxílico. Métodos para llevar a cabo tales modificaciones o derivatizaciones se conocen en el arte, por ejemplo a partir de Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry.

Cada etapa de reacción descrita en la presente patente puede, opcionalmente, estar seguida por uno o más procedimientos de trabajo y/o procedimientos de aislamiento. Procedimientos de este tipo adecuados son conocidos

en el arte, por ejemplo a partir de trabajos estándar tales como Houben-Weil, Methoden der organischen Chemie [Métodos de la química orgánica], Georg-Tieme-Verlag, Stuttgart). Ejemplos de tales procedimientos incluyen, pero no se limitan a, evaporar un disolvente, destilar, cristalización, cristalización fraccionada, procedimientos de extracción, procedimientos de lavado, procedimientos de digestión, procedimientos de filtración, cromatografía, cromatografía mediante HPLC y procedimientos de secado, en especial procedimientos de secado en vacío y/o temperatura elevada.

Una base de un compuesto de la fórmula I puede ser convertida en la sal de adición ácida asociada utilizando un ácido, por ejemplo mediante reacción de cantidades equivalentes de la base y del ácido en un disolvente preferentemente inerte, tal como etanol, seguido de evaporación. Ácidos adecuados para esta reacción son, en particular, aquellos que proporcionan sales fisiológicamente aceptables. Por tanto, es posible utilizar ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido ditiónico, ácido nítrico, ácidos hidrogenados, tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos, tales como, por ejemplo, ácido ortofosfórico, ácido sulfámico, además ácidos orgánicos, en particular alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos monobásicos o polibásicos carboxílicos, ácidos sulfónicos o sulfúricos, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido hexadecanoico, ácido octadecanoico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano- o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido trimetoxibenzoico, ácido adamantanocarboxílico, ácido p-toluenosulfónico, ácido glicólico, ácido embónico, ácido clorofenoxiacético, ácido aspártico, ácido glutámico, prolina, ácido glioxílico, ácido palmítico, ácido paraclorofenoxisobutírico, ácido ciclohexanocarboxílico, glucosa- 1-fosfato, ácidos naftalenomono- y disulfónico o ácido laurilsulfúrico. Sales con ácidos fisiológicamente inaceptables, por ejemplo picratos, pueden ser utilizadas para aislar y/o purificar los compuestos de la fórmula I. Por otro lado, los compuestos de la fórmula I pueden ser convertidos en las correspondientes sales de metal, en particular sales de metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreos, o en las correspondientes sales de amonio, utilizando bases (por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato sódico o carbonato potásico). Sales adecuadas son además las sales de amonio sustituidas, por ejemplo las sales de demetil-, dietil- y diisopropilamonio, sales de monoetanol-, dietanol- y diisopropanolamonio, sales de ciclohexil- y diciohexilamonio, sales de dibenciletilendiamonio, además, por ejemplo, sales con arginina o lisina.

Por otro lado, si se desea, las bases libres de la fórmula I pueden ser liberadas de sus sales utilizando bases (por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato sódico o carbonato potásico).

La invención hace referencia a compuestos de la fórmula I, las formas tautoméricas y los solvatos, sales y esteroisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, y más preferentemente las sales y/o solvatos de los mismos, y de manera especialmente preferente las sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos, como medicamentos.

Más preferentemente, la invención hace referencia a los compuestos de la fórmula I y a las sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos como medicamentos.

La invención también hace referencia a compuestos de la fórmula I, las formas tautoméricas y los solvatos, sales y esteroisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones, y más preferentemente las sales y/o solvatos de los mismos, y de manera especialmente preferente las sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos, como inhibidores de la quinasa.

Más preferentemente, la invención hace referencia además a los compuestos de la fórmula I y a las sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos como inhibidores de la quinasa.

La invención adicionalmente hace referencia al uso de compuestos de la fórmula I y/o de los solvatos y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas, en particular mediante métodos no químicos. La invención hace referencia, además, al uso de compuestos de la fórmula I y/o sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos para la preparación de composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas, en particular mediante métodos no químicos. En estos casos, uno o más compuestos de acuerdo con la invención puede convertirse en una forma de dosificación adecuada junto con al menos un excipiente o coadyuvante sólido, líquido y/o semilíquido y, si se desea, en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales.

También se describe el uso de uno o más de los compuestos de acuerdo a la invención, seleccionados del grupo que consiste en compuestos de la fórmula I como bases libres, derivados farmacéuticamente aceptables, preferiblemente solvatos de los compuestos de la fórmula I, para la producción de composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas, en particular mediante una vía no química. En general, las vías no químicas para la producción de composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas comprenden etapas de procesamiento

en medios mecánicos conocidos en el arte que transfieren uno o más compuestos de acuerdo a la invención a una forma de dosificación adecuada para su administración a un paciente en necesidad de un tratamiento de esas características. Habitualmente, la transferencia de uno o más compuestos de acuerdo a la invención a una forma de dosificación de ese tipo, comprende la adición de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en soportes, excipientes, sustancias auxiliares e ingredientes farmacéuticos activos distintos a los compuestos de acuerdo a la invención. Etapas de procesamiento adecuadas incluyen, pero no se limitan a, la combinación, molturación, mezclado, granulado, disolución, dispersión, homogenización, moldeado y/o compresión de los respectivos ingredientes activos y no activos. A este respecto, los ingredientes activos son, preferiblemente, al menos un compuesto de acuerdo a la presente invención y uno o más compuestos adicionales distintos de los compuestos de acuerdo a la invención, que muestran propiedades farmacéuticas valiosas, de manera preferente aquellos agentes farmacéuticos activos distintos a los compuestos de acuerdo a la invención, que se revelan en la presente patente.

El proceso para preparar de las composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas preferiblemente comprende una o más etapas de procesamiento, seleccionadas del grupo que consiste en combinación, molturación, mezclado, granulado, disolución, dispersión, homogenización, moldeado y compresión. Dichas una o más etapas de procesamiento se realizan, preferiblemente, en uno o más de los ingredientes que van a formar la composición farmacéutica y/o preparación farmacéutica, donde dichos ingredientes comprenden uno o más compuestos de acuerdo con la invención y, adicionalmente, uno o más compuestos preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en ingredientes activos distintos de los compuestos de acuerdo a la invención, excipientes, sustancias auxiliares, adyuvantes y soportes. Los medios mecánicos para llevar a cabo dichas etapas de procesamiento son conocidos en el arte, por ejemplo a partir de la Enciclopedia Ullmann de Química Industrial, 5ª Edición.

De manera preferente, uno o más compuestos de acuerdo a la invención se convierten en una forma de dosificación adecuada junto con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en excipientes, adyuvantes y soportes, especialmente excipientes sólidos, líquidos y/o semi-líquidos, sustancias auxiliares, adyuvantes y soportes, y, si se desea, en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales.

Formas de dosificación adecuadas incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, cápsulas, semi-sólidos, supositorios, aerosoles, que pueden ser producidos de acuerdo a métodos conocidos en el arte, por ejemplo tal como se describe a continuación:

comprimidos, Mezcla de ingrediente/s activos y auxiliares, compresión de dicha mezcla en comprimidos (compresión directa), de manera opcional granulación de parte de la mezcla antes de la compresión.

cápsulas Mezcla de ingrediente/s activos y auxiliares para obtener un polvo fluido, de manera opcional un polvo granulado, rellenar las cápsulas abiertas con los polvos/granulado, cubrir las cápsulas.

Semi-sólidos (ungüentos, geles, cremas): Disolver/dispersar ingrediente/s activo/s en un soporte acuoso o graso; posterior mezcla de la fase acuosa/grasa con una fase complementaria acuosa/ grasa, homogenización (sólo cremas).

Supositorios (rectales y vaginales): Disolver/dispersar ingrediente/s activo/s en un material soporte licuado mediante calor (rectal: soporte material normalmente una cera; vaginal: soporte normalmente una solución calentada de un agente de gelificación), moldear dicha mezcla en forma de supositorios, recocado y retirada de los supositorios de los moldes.

Aerosoles: Dispersar/disolver agente/s activos en un agente propulsor, embotellando dicha mezcla en un atomizador.

La invención por tanto hace referencia a composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I y/o una de sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables, y especialmente a composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I y/o una de sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables.

Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas de acuerdo a la invención, contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de acuerdo a la invención. Dicha cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de acuerdo a la invención es conocida por el experto en el arte, o puede ser determinada fácilmente mediante métodos estándar conocidos en el arte. Por ejemplo, los compuestos de acuerdo a la invención pueden ser administrados a un paciente de manera análoga a otros

compuestos que son efectivos como inhibidores de la raf-quinasa, en especial de manera análoga a los compuestos descritos en WO 00/42012 (Bayer). Habitualmente, dosis adecuadas que son terapéuticamente efectivas se encuentran en el rango entre 0,0005 mg y 1000 mg, preferiblemente entre 0,005 mg y 500 mg, y especialmente entre 0,5 y 100 mg por unidad de dosificación. La dosis diaria comprende, preferiblemente, más de 0,001 mg, de manera más preferente más de 0,01 miligramos, incluso más preferente más de 0,1 mg y en especial más de 1,0 mg, por ejemplo más de 2,0 mg, más de 5 mg, más de 10 mg, más de 20 mg, más de 50 mg o más de 100 mg, y preferiblemente menos de 1500 mg, más preferente menos de 750 mg, incluso más preferente menos de 500 mg, por ejemplo menos de 400 mg, menos de 250 mg, menos de 150 mg, menos de 100 mg, menos de 50 mg o menos de 10 mg.

La dosis específica para el paciente individual depende, sin embargo, de multitud de factores, por ejemplo de la eficacia de los compuestos específicos empleados, de la edad, peso corporal, estado de salud general, el sexo, el tipo de dieta, del tiempo y la vía de administración, de la tasa de excreción, el tipo de administración y la forma de dosificación a ser administrada, la combinación farmacéutica y la gravedad del trastorno en particular con el que la terapia se relaciona. La dosis terapéutica efectiva específica para el paciente individual puede ser fácilmente determinada mediante experimentación rutinaria, por ejemplo por el doctor o médico, que aconseja o se ocupa del tratamiento terapéutico.

Sin embargo, la dosis específica para cada paciente depende de una amplia variedad de factores, por ejemplo de la eficacia del compuesto específico empleado, de la edad, peso corporal, estado de salud general, el sexo, el tipo de dieta, del tiempo y la vía de administración, de la tasa de excreción, la combinación de medicamentos y la gravedad de la enfermedad en particular a la que se aplica la terapia. Se prefiere la administración por vía parenteral. La administración por vía oral es especialmente preferente.

Estas composiciones y/o preparaciones pueden ser utilizadas como medicamentos en medicina humana o veterinaria. Excipientes adecuados son sustancias orgánicas o inorgánicas, que son adecuadas para su administración por vía enteral (por ejemplo oral), parenteral o tópica y no reaccionan con los compuestos nuevos, por ejemplo agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, carbohidratos, tales como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco o vaselina. Ejemplos de formas de dosificación adecuadas, que son especialmente adecuadas para su utilización por vía oral son, en particular, los comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, gránulos, jarabes, jugos o gotas. Ejemplos adicionales de formas de dosificación adecuadas, que son especialmente adecuadas para su utilización por vía rectal son los supositorios, ejemplos adicionales de formas de dosificación adecuadas, que son especialmente adecuados para su utilización por vía parenteral son las soluciones, de manera preferente soluciones a base de aceite o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes, y adecuados para su utilización por vía tópica son los ungüentos, cremas o polvos. Los compuestos nuevos pueden también ser liofilizados y los liofilizados resultantes pueden ser utilizados, por ejemplo, para la preparación de preparaciones de inyecciones. Las composiciones y/o preparaciones indicadas pueden ser esterilizadas y/o comprender coadyuvantes, tales como lubricantes, conservantes, agentes estabilizantes y/o agentes humectantes, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes y aromatizantes y/o uno o más ingredientes activos adicionales, por ejemplo una o más vitaminas.

Para su administración como un pulverizador de inhalación, es posible utilizar pulverizadores en los que el ingrediente activo se suspende o se disuelve en un gas propelente o en una mezcla de gas propelente (por ejemplo, CO₂ o clorofluorocarburos). El ingrediente activo es de manera ventajosa utilizado en este caso de forma micronizada, en cuyo caso uno o más disolventes fisiológicamente aceptables pueden estar presentes, por ejemplo etanol. Las soluciones de inhalación pueden ser administradas con la ayuda de inhaladores convencionales.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables y en especial los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables pueden ser empleados para combatir una o más enfermedades, por ejemplo enfermedades alérgicas, psoriasis y otras enfermedades de la piel, en especial melanoma, enfermedades autoinmunes, tales como, por ejemplo, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus o colitis ulcerosa.

En general, las sustancias de acuerdo a la invención se administran, preferiblemente, en dosis correspondientes al compuesto rolipram de entre 1 y 500 mg, en particular 5 y 100 mg por unidad de dosificación. La dosis diaria se encuentra, preferiblemente, entre aproximadamente 0,02 y 10 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, la dosis específica para cada paciente depende de una amplia variedad de factores, por ejemplo de la eficacia del compuesto específico empleado, de la edad, peso corporal, estado de salud general, el sexo, de la dieta, del tiempo y el método de administración, de la tasa de excreción, la combinación de medicamentos y la gravedad de la enfermedad en particular a la que la terapia se aplica.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente aceptables son también utilizados en procesos patológicos que se mantienen o se propagan por angiogénesis, en particular en tumores, reestenosis, retinopatía diabética, degeneración macular o artritis reumatoide.

5 Los expertos en el arte podrán apreciar fácilmente que los niveles de dosificación pueden variar en función del compuesto específico, la gravedad de los síntomas y la susceptibilidad del sujeto a los efectos secundarios. Algunos de los compuestos específicos son más potentes que otros. Las dosis preferentes para un compuesto dado se pueden determinar fácilmente por los expertos en el arte, a través de una variedad de medios. Un medio preferente es medir la potencia fisiológica de un compuesto dado.

10 Para su uso en los métodos tratados, los compuestos objeto de la invención pueden ser formulados con agentes farmacéuticamente activos distintos de los compuestos de acuerdo con la invención, en particular otros agentes anti-metastásicos, anti-tumorales o anti-angiogénicos. Los compuestos angiostáticos de interés incluyen angiostatina, enclostatina, ina, péptidos carboxi-terminales de colágeno alfa (XV), etc. Los agentes citotóxicos y citostáticos de interés incluyen adriamicina, alquerán Ara-C, BICNU, busulfano, CNNU, cisplatino, citoxano, daunorubicina, DTIC, 5-FU, hidrea, ifosfamida, metotrexato, mitramicina, mitomicina, mitoxantrona, mostaza nitrogenada, velbano, vincristina, vinblastina, VP-16, carboplatino, fludarabina, gemcitabina, idarubicina, irinotecán, leustatina, navelbina, taxol, taxótero, topotecán, etc.

20 Los compuestos de la invención muestran, preferiblemente, efectos antiproliferativos, por ejemplo en un modelo tumoral de xenotransplante in vivo. Los compuestos objeto de la invención pueden ser administrados a un paciente con un trastorno hiperproliferativo, por ejemplo para inhibir el crecimiento tumoral, para disminuir la inflamación asociada con un trastorno linfoproliferativo, para inhibir el rechazo al trasplante o el daño neurológico debido a reparación tisular, etc. Los presentes compuestos pueden ser de utilidad para propósitos profilácticos o terapéuticos. Tal como se utiliza en la presente patente, el término "tratar" se usa para hacer referencia tanto a la prevención de enfermedades como también al tratamiento de condiciones preexistentes. La prevención de la proliferación se logra mediante la administración de los compuestos objeto de la invención antes del desarrollo de la enfermedad evidente, 25 por ejemplo para prevenir que vuelva a producirse crecimiento tumoral, prevenir el crecimiento metastásico, disminuir la reestenosis asociada con cirugía cardiovascular, etc. De manera alternativa, los compuestos se utilizan para tratar enfermedades en curso mediante estabilización o mejoramiento de los síntomas clínicos del paciente.

Adicionalmente, los compuestos de acuerdo a la invención pueden utilizarse, preferiblemente, en el tratamiento de enfermedades infecciosas de génesis diversa.

30 Infecciones de acuerdo a la invención incluyen, pero no se limitan a, infecciones causadas por microorganismos patógenos, tales como bacterias, hongos, virus y protozoos, por ejemplo la influenza (Pleschka, S. et al. Nature Cell Biol. 2001, 3, página 301-305), retrovirus, por ejemplo infección por VIH (Yang, X. et al. J. Biol. Chem. 1999, 274, page 27981-27988; Popik, W et al Mol Cel Biol. 1996, 16, página 6532-6541), hepatitis B (Benn, J et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 1995, 92, página 11215-11219), hepatitis C (Aoki et al. J. Virol. 2000, 74, página 1736-1741), virus de los papilomas, parainfluenza, rinovirus, adenovirus, helicobacter pylori, e infecciones virales y bacterianas de la piel (por 35 ejemplo, herpes labial, verrugas, varicela, molusco contagioso, herpes zóster, forúnculos, celulitis, erisipela, impétigo, tinea, pie de atleta y dermatofitosis).

Adicionalmente, los compuestos de acuerdo a la invención muestran, preferiblemente, propiedades anti-angiogénicas.

40 Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden ser empleados de manera ventajosa en el tratamiento de una o más enfermedades que sufren los mamíferos que están caracterizadas por la proliferación celular en el área de trastornos asociados con la neovascularización y/o permeabilidad vascular, que incluyen trastornos proliferativos de vasos sanguíneos, incluyendo artritis y reestenosis; trastornos fibróticos que incluyen la cirrosis hepática y la aterosclerosis; los trastornos proliferativos de células mesangiales incluyen glomerulonefritis, nefropatía diabética, 45 nefrosclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo de órganos trasplantados y glomerulopatías; y los trastornos metabólicos incluyen psoriasis, diabetes mellitus, alivio de heridas crónicas, inflamación y enfermedades neurodegenerativas.

50 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamíferos, por ejemplo, a una especie de primates, particularmente a humanos; roedores, incluidos los ratones, las ratas y los hámsteres; conejos; equinos, bovinos, caninos, felinos; etc. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de una enfermedad en humanos.

55 La susceptibilidad de una célula en particular ante el tratamiento con los compuestos de la invención puede determinarse mediante ensayos in vitro. De manera habitual, un cultivo de la célula se combina con un compuesto de la invención en diferentes concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente para permitir que los agentes activos induzcan la muerte celular o inhiban la migración, habitualmente entre aproximadamente una hora y una

semana. Para ensayos in vitro, pueden utilizarse células cultivadas a partir de una muestra de biopsia. A continuación, se cuentan las células viables que quedan después del tratamiento.

La dosis varía dependiendo del compuesto específico utilizado, del trastorno específico, del estado del paciente, etc. De manera habitual, una dosis terapéutica es suficiente para disminuir sustancialmente la población celular no deseada en el tejido diana, a la vez que la viabilidad del paciente se mantiene. El tratamiento continúa en general hasta que exista una reducción considerable, por ejemplo, al menos de aproximadamente un 50% de disminución de carga celular, y puede ser continuado hasta que esencialmente no se detecten células no deseadas en el cuerpo.

Los compuestos de acuerdo a la invención se administran preferiblemente a animales humanos o no humanos, de manera más preferente a animales mamíferos y en especial a humanos.

Los compuestos también tienen utilidad en la inhibición específica de una vía de señalización mediada por las proteínas quinasas. Las proteínas quinasas están implicadas en las vías de señalización de actividades celulares tan importantes como las respuestas a las señales extracelulares y los puntos de control del ciclo celular. La inhibición de las proteínas quinasas proporciona un medio de intervención en estas vías de señalización, por ejemplo para bloquear el efecto de una señal extracelular, para liberar una célula de un punto de control del ciclo celular, etc. los defectos en la actividad de las proteínas quinasas están asociados a una variedad de condiciones patológicas o clínicas, en las que existe un defecto en la señalización mediada por las proteínas quinasas. Tales condiciones incluyen las asociadas con defectos en la regulación del ciclo celular o en la respuesta a señales extracelulares, por ejemplo, trastornos inmunológicos, enfermedades autoinmunes y de inmunodeficiencia; trastornos hiperproliferativos, que pueden incluir psoriasis, artritis, inflamación, endometriosis, cicatrizaciones, cáncer, etc. Los compuestos de la presente invención son activos en la inhibición de proteínas quinasas purificadas, preferiblemente raf quinasas, por ejemplo, se produce una disminución en la fosforilación de un sustrato específico en presencia del compuesto. Los compuestos de la invención pueden también ser de utilidad como reactivos para estudiar la transducción de señales o cualquiera de los trastornos clínicos enumerados a lo largo de esta solicitud.

Existen muchos trastornos asociados con una desregulación de la proliferación celular. Las condiciones de interés incluyen, pero no se limitan a, las siguientes condiciones. Los compuestos de la invención son de utilidad en el tratamiento de una variedad de diversas condiciones en las que existe proliferación y/o migración de las células de la musculatura lisa, y/o células inflamatorias en la capa íntima de un vaso, lo que resulta en un flujo sanguíneo restringido a través de ese vaso, por ejemplo lesiones oclusivas neointimales. Entre las condiciones vasculares oclusivas de interés se incluyen la aterosclerosis, la enfermedad vascular coronaria del injerto después del trasplante, estenosis de injerto venoso, estenosis de prótesis peri-anastomóticas, reestenosis después de angioplastia o colocación de stent, y similares.

La enfermedades en las que existe hiperproliferación y remodelación o reparación tisular o tejido reproductivo, por ejemplo, carcinomas de útero, testicular o de ovarios, endometriosis, carcinoma espinocelular o carcinoma epitelial glandular de cuello del útero, etc., se reducen en número de células mediante la administración de los compuestos de la invención. El crecimiento y la proliferación de células neurales también son de interés. Las células tumorales se caracterizan por el crecimiento descontrolado, invasión de tejidos circundantes, y extensión metastásica a sitios distantes. El crecimiento y la expansión requieren la capacidad no solo de proliferar, sino también de modular por disminución la muerte celular (apoptosis) y activar la angiogénesis para producir una neovascularización tumoral.

Tumores de interés para el tratamiento incluyen carcinomas, por ejemplo, de colon, duodenal, de próstata, de mama, melanoma, ductal, hepático, pancreático, renal, endometrial, de estómago, mucosa bucal displásica, poliposis, cáncer oral invasivo, carcinoma de pulmón de células no pequeñas o no microcítico, carcinoma urinario de células escamosas y transicionales, etc.; malignidades neurológicas, por ejemplo, neuroblastoma, gliomas, etc.; neoplasias malignas hematológicas, por ejemplo, leucemia aguda infantil, linfomas no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, linfocitos T cutáneos malignos, micosis fungoide, linfoma cutáneo de linfocitos T no MF, papulosis linfomatoide, hiperplasia linfoide cutánea rica en linfocitos T, penfigoide bulloso, lupus eritematoso discoide, liquen plano, etc.; y similares.

Los tumores de tejido neural son de particular interés, por ejemplo, gliomas, neuromas, etc. Algunos tipos de cáncer de particular interés incluyen los tipos de cáncer de mama, que son principalmente subtipos de adenocarcinomas. El carcinoma ductal in situ es el tipo más frecuente de cáncer de mama no invasivo. En el carcinoma ductal in situ (CDIS), las células malignas no han realizado metástasis a través de las paredes de los conductos hacia el interior del tejido adiposo de la mama. El carcinoma ductal infiltrante (o invasivo) (CDI) ha realizado metástasis a través de la pared del conducto y ha invadido el tejido adiposo de la mama. El carcinoma lobular infiltrante (o invasivo) (CLI) es similar al CDI en que tiene la posibilidad de realizar metástasis en cualquier sitio del organismo. Aproximadamente del 10 al 15% de los tipos de cáncer de mama invasivos son carcinomas lobulares invasivos.

También es de interés el carcinoma de pulmón no microcítico. El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) está constituido por tres subtipos generales de cáncer de pulmón. El carcinoma epidermoide (también denominado

carcinoma espinocelular) se inicia, habitualmente, en uno de los conductos bronquiales más grandes y crece de forma relativamente lenta. El tamaño de estos tumores puede oscilar desde muy pequeño a bastante grande. El adenocarcinoma empieza creciendo cerca de la superficie externa del pulmón y puede variar en cuanto a tamaño y tasa de crecimiento. Algunos de los adenocarcinomas que crecen lentamente se describen como cáncer de células alveolares. El carcinoma de células grandes se inicia cerca de la superficie del pulmón, crece rápidamente, y por lo general su crecimiento es bastante grande cuando se diagnostica. Otras formas menos frecuentes de cáncer de pulmón son carcinoide, cilindroma, mucoepidermoide y mesotelioma maligno.

El melanoma es un tumor maligno de melanocitos. Aunque la mayoría de los melanomas surge en la piel, también pueden originarse a partir de superficies mucosas o en otros sitios a los que las células de la cresta neural migran. Los melanomas se producen predominantemente en adultos, y más de la mitad de los casos se originan en áreas aparentemente normales de la piel. El pronóstico se ve afectado por factores clínicos e histológicos, así como por la localización anatómica de la lesión. El grosor y/o el nivel de invasión del melanoma, el índice mitótico, los linfocitos infiltrantes del tumor, y la ulceración o sangrado en el sitio primario afectan al pronóstico. La estadificación clínica se basa en si el tumor se ha diseminado a los ganglios linfáticos regionales o a sitios distantes. En el caso de enfermedades clínicamente confinadas al sitio primario, cuanto mayor es el grosor y la profundidad de la invasión local del melanoma, mayor es la posibilidad de metástasis de ganglios linfáticos y peor es el pronóstico. El melanoma puede extenderse por extensión local (a través de los vasos linfáticos) y/o por vías hematógenas a sitios distantes. Cualquier órgano puede verse implicado en la metástasis, pero los pulmones y el hígado son los sitios más frecuentes.

Otras enfermedades hiperproliferativas de interés hacen referencia a la hiperproliferación epidérmica, remodelación y reparación tisular. Por ejemplo, la inflamación cutánea crónica en la psoriasis se asocia con queratinocitos epidérmicos hiperplásicos, así como con células mononucleares infiltrantes, como linfocitos T CD4+ de memoria, neutrófilos y macrófagos.

La proliferación de células inmunes se asocia con una serie de trastornos auto-inmunes y linfoproliferativos. Entre las enfermedades de interés se incluyen la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide y la diabetes mellitus dependiente de insulina. La evidencia sugiere que las anomalías en la apoptosis juegan un papel en la patogénesis del lupus eritematoso sistémico (LES). Otras afecciones linfoproliferativas son el trastorno hereditario de apoptosis de linfocitos, que es un síndrome linfoproliferativo autoinmune, así como diversas leucemias y linfomas. Los síntomas de alergias a agentes medioambientales y alimentarios, así como la enfermedad inflamatoria intestinal, también pueden aliviarse mediante los compuestos de la invención.

De manera sorprendente, se ha encontrado que las benzimidazol carboxamidas según la invención son capaces de interaccionar con las vías de señalización, especialmente las vías de señalización descritas en la presente memoria, preferiblemente una o más vías de quinasas tal como se describe en el presente documento, y más preferiblemente, la vía de señalización de la raf quinasa. Las benzimidazol carboxamidas según la invención preferiblemente muestran actividad biológica ventajosa que puede demostrarse fácilmente según los métodos conocidos en el arte, por ejemplo, mediante ensayos basados en enzimas. Se conocen en el arte ensayos adecuados, por ejemplo, a partir de la literatura citada en la presente memoria o las referencias citadas en la literatura, o pueden desarrollarse y/o realizarse de forma análoga a los mismos. En estos ensayos basados en enzimas, las benzimidazol carboxamidas de acuerdo a la invención muestran un efecto, preferiblemente un efecto modulador y especialmente un efecto inhibitor, que habitualmente está documentado por valores de IC_{50} en un rango adecuado, preferiblemente en un rango de concentraciones micromolares y, más preferiblemente, en un rango de concentraciones nanomolares.

En general, los compuestos según la invención se consideran moduladores de quinasas adecuados y, especialmente, inhibidores de quinasas adecuados según la invención si muestran un efecto o una actividad frente a una o más quinasas, preferiblemente frente a una o más quinasas tal como se define en la presente patente, y más preferiblemente frente a una o más raf quinasas, que preferiblemente se encuentra dentro del rango, determinado como valor de IC_{50} , de 100 μmol o inferior, preferiblemente 10 μmol o inferior, más preferiblemente en el rango de 3 μmol o inferior, incluso más preferiblemente en el rango de 1 μmol o inferior, y más preferiblemente en un rango nanomolar. Se prefieren especialmente para su uso según la invención los inhibidores de quinasas tal como se define anteriormente/más adelante, que muestran una actividad, determinada como valor de IC_{50} , frente a una o más quinasas, preferiblemente quinasas tal como se define en este documento y, más preferiblemente, frente a una o más raf quinasas, preferiblemente incluyendo A-raf, B-raf y c-raf1 o que consisten en A-raf, B-raf y c-raf1, y más preferiblemente, que incluyen c-raf1 o que consiste en c-raf1, en el rango de 0, 5 μmol o inferior y especialmente en el rango de 0,1 μmol o inferior. En muchos casos resulta ventajoso un valor de IC_{50} en el extremo inferior de los rangos dados y, en algunos casos, es muy deseable que el valor de IC_{50} sea lo menor posible o los valores de IC_{50} sean los menores posible, pero en general, los valores de IC_{50} que encuentran entre los límites superiores dados anteriormente y un límite inferior en el rango de 0,0001 μmol , 0,001 μmol , 0,01 μmol o incluso por encima de 0,1 μmol , son suficientes para indicar la actividad farmacéutica deseada. Sin embargo, las actividades medidas pueden variar dependiendo del sistema de análisis o ensayo respectivo elegido.

De manera alternativa, la actividad biológica ventajosa de los compuestos según la invención puede demostrarse fácilmente en ensayos *in vitro*, tal como en los ensayos de proliferación *in vitro* o en los ensayos de crecimiento *in vitro*. Ensayos *in vitro* adecuados son conocidos en el arte, por ejemplo, a partir de la literatura citada en el presente documento y en las referencias citadas en la literatura, o pueden ser realizados tal como se describe más adelante, o pueden desarrollarse y/o realizarse de forma análoga a estos.

Como ejemplo de un ensayo de crecimiento *in vitro*, las líneas celulares tumorales humanas, por ejemplo HCT116, DLD-1 o MiaPaCa, que contienen genes K-ras mutados pueden ser utilizadas en ensayos de proliferación estándar, por ejemplo, para crecimiento dependiente de anclaje en plástico o crecimiento independiente de anclaje en agar blando. Las líneas de células tumorales humanas están disponibles en el mercado, por ejemplo, en ATCC (Rockville MD) y pueden cultivarse según los métodos conocidos en el arte, por ejemplo, en RPMI con suero bovino fetal inactivado por calor al 10% y 200 mM de glutamina. Los medios de cultivo celular, el suero bovino fetal y los aditivos están disponibles en el mercado, por ejemplo en Invitrogen/Gibco/BRL (Karlsruhe, Alemania) y/o QRH Biosciences (Lenexa, KS). En un ensayo de proliferación estándar para el crecimiento dependiente de anclaje, pueden sembrarse 3×10^3 células en placas de cultivo tisular de 96 pocillos y permitir que se adhieran, por ejemplo, durante la noche a 37° C en un incubador de CO₂ al 5%. Los compuestos pueden ser titulados en los medios en diluciones en serie y ser añadidos a los cultivos celulares en placas de 96 pocillos. Se dejan crecer las células, por ejemplo durante 1 a 5 días, habitualmente suministrando medios que contengan el compuesto fresco aproximadamente a la mitad del periodo de crecimiento, por ejemplo en el día 3, si se deja que las células crezcan durante 5 días. La proliferación puede monitorizarse mediante métodos conocidos en el arte, tales como midiendo la actividad metabólica, por ejemplo con un ensayo colorimétrico XTT estándar (Boehringer Mannheim) medido con un lector de placas de ELISA estándar a D.O. 490/560, midiendo la incorporación de ³H-timidina en el ADN tras un cultivo de 8 h con 1 μCi de ³H-timidina, recogiendo las células sobre filtros de fibra de vidrio usando un colector de células y midiendo la incorporación de ³H-timidina mediante conteo con líquido de centelleo, o mediante técnicas de tinción, tales como tinción con cristal violeta. En el arte se conocen otros sistemas de ensayo celular adecuados.

De manera alternativa, para el crecimiento celular independiente de anclaje, las células pueden disponerse en placas de 1×10^3 a 3×10^3 en agarosa Seaplaque al 0,4% en medio RPMI completo, superpuesta sobre una capa inferior que contenga solo agar al 0,64% en medio RPMI completo, por ejemplo en placas de cultivo tisular de 24 pocillos. Pueden añadirse medio completo más diluciones en serie de los compuestos a los pocillos y luego incubarse, por ejemplo, a 37° C en un incubador de CO₂ al 5% durante el tiempo suficiente, por ejemplo de 10 a 14 días, preferiblemente suministrando repetidamente medio nuevo que contenga el compuesto, habitualmente en intervalos de 3-4 días. Puede controlarse la formación de colonias y la masa celular total, puede cuantificarse el tamaño medio de la colonia y el número de colonias según métodos conocidos en el arte, por ejemplo, utilizando tecnología de captura de imágenes y software de análisis de imágenes. Una tecnología de captura de imágenes y software de análisis de imágenes tal como Image Pro Plus y Media Cybernetics.

Tal como se describe en la presente memoria, estas vías de señalización son relevantes para diversos trastornos. Por consiguiente, al interactuar con una o más de dichas vías de señalización, las benzimidazol carboxamidas son de utilidad para la prevención y/o el tratamiento de trastornos que dependen de dichas vías de señalización.

Los compuestos según la invención son preferiblemente moduladores de quinasas y, más preferiblemente, inhibidores de quinasas. Según la invención, entre las quinasas se incluyen, pero sin limitarse a, una o más quinasas Raf, una o más quinasas Tie, una o más quinasas VEGFR, una o más quinasas PDGFR, quinasa p38 y/o SAPK2alfa.

Preferiblemente, las quinasas según la invención se seleccionan de serina/treonina quinasas (STK) y receptores tirosina quinasas (RTK).

Las serina/treonina quinasas según la invención se seleccionan, preferiblemente, de una o más Raf-quinasas, quinasa p38 y SAPK2alfa.

Los receptores tirosina quinasas según la invención se seleccionan preferiblemente de una o más quinasas PDGFR, una o más quinasas VEGFR y una o más quinasas Tie.

Preferiblemente, las quinasas según la invención se seleccionan de una o más Raf-quinasas, una o más quinasas Tie, una o más quinasas VEGFR, una o más quinasas PDGFR, quinasa p38 y/o SAPK2alfa.

A este respecto, las quinasas Raf preferiblemente incluyen o consisten en A-Raf, B-Raf y c-Raf1.

A este respecto, las quinasas Tie preferiblemente incluyen o consisten en la quinasa Tie-2.

A este respecto, las quinasas VEGFR preferiblemente incluyen o consisten en la quinasa VEGFR-2.

Las vías de señalización preferentes según la invención son vías de señalización, en donde están implicadas una o más de las quinasas proporcionadas anteriormente.

Debido a las propiedades de modulación o inhibición de las quinasas de los compuestos de la invención, los compuestos según la invención interaccionan preferiblemente con una o más vías de señalización que son preferiblemente vías de señalización celular, preferiblemente mediante disminución de manera regulada o inhibición de dichas vías de señalización. Entre los ejemplos de dichas vías de señalización se incluyen, pero sin limitarse a, la vía de la quinasa raf, la vía de la quinasa Tie, la vía de la quinasa VEGFR, la vía de la quinasa PDGFR, la vía de la quinasa p38, la vía de SAPK2alfa y/o la vía de Ras.

La modulación de la vía raf de la quinasa tiene una función importante en diversos trastornos cancerígenos y no cancerígenos, preferiblemente trastornos cancerígenos, tales como tumores dermatológicos, tumores hematológicos, sarcomas, cáncer epinocelular, cáncer gástrico, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer esofágico, linfoma, cáncer de ovario, cáncer uterino y/o cáncer de próstata. La modulación de la vía de la quinasa raf tiene una función incluso más importante en diversos tipos de cáncer que muestran una activación constitutiva de la vía de señalización dependiente de la raf-quinasa, como el melanoma, el cáncer colorrectal, el cáncer de pulmón, el cáncer de cerebro, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer ginecológico, cáncer de ovario, cáncer de tiroides, leucemia crónica y leucemia aguda, cáncer de vejiga, cáncer hepático y/o cáncer renal. La modulación de la vía de la raf-quinasa tiene también una función importante en las enfermedades infecciosas, preferiblemente las enfermedades infecciosas mencionadas anteriormente/más adelante, y especialmente en infecciones por *Helicobacter pylori*, tal como la infección por *Helicobacter pylori* durante una úlcera péptica.

Una o más de las vías de señalización mencionadas anteriormente/más adelante, y especialmente la vía de la quinasa VEGFR, juegan un papel importante en la angiogénesis. Por consiguiente, debido a las propiedades de modulación o inhibición de la quinasas de los compuestos de acuerdo a la invención, los compuestos según la invención son adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de procesos patológicos o trastornos causados, mediados y/o propagados por la angiogénesis, por ejemplo, induciendo la anti-angiogénesis. Entre los procesos patológicos o trastornos causados, mediados y/o propagados por la angiogénesis se incluyen, pero sin limitarse a, tumores, especialmente tumores sólidos, artritis, especialmente artritis reumática o reumatoide, retinopatía diabética, psoriasis, reestenosis; trastornos fibróticos; trastornos proliferativos de células mesangiales, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo de trasplantes de órganos, glomerulopatías, trastornos metabólicos, inflamación y enfermedades neurodegenerativas, y especialmente tumores sólidos, artritis reumática, retinopatía diabética y psoriasis.

La modulación de la vía de señalización de p38 juega una importante función en diversos trastornos cancerígenos e incluso en diversos trastornos no cancerígenos, como fibrosis, aterosclerosis, reestenosis, enfermedad vascular, enfermedad cardiovascular, inflamación, enfermedad renal y/o angiogénesis, y en especial enfermedades no cancerígenas tales como artritis reumatoide, inflamación, enfermedad autoinmune, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y/o enfermedad inflamatoria intestinal.

La modulación de la vía de señalización de PDGF juega una importante función en diversos trastornos cancerígenos e incluso en diversos trastornos no cancerígenos, tales como artritis reumatoide, inflamación, enfermedad autoinmune, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y/o enfermedad inflamatoria intestinal, y en especial en trastornos no cancerígenos tales como fibrosis, aterosclerosis, reestenosis, enfermedad vascular, enfermedad cardiovascular, inflamación, enfermedad renal y/o angiogénesis.

Tal como se describe en el presente documento, estas vías de señalización son relevantes para diversos trastornos. Por consiguiente, al interaccionar con una o más de estas vías de señalización, las benzimidazol carboxamidas son de utilidad en la prevención y/o el tratamiento de trastornos que dependen de dichas vías de señalización.

Por tanto, son objeto de la presente invención, por lo tanto, las benzimidazol carboxamidas de acuerdo a la invención para su uso como promotores o inhibidores, preferiblemente como inhibidores, de las vías de señalización descritas en la presente patente. Es un objeto preferido de la invención, por tanto, las benzimidazol carboxamidas de acuerdo a la invención para su uso como promotores o inhibidores, preferiblemente como inhibidores, de una o más vías de quinasas, preferiblemente una o más vías de quinasas tal como se define en la presente patente, y más preferiblemente de la vía de la raf-quinasa. Más preferiblemente, son objeto de la presente invención, por lo tanto, las benzimidazol carboxamidas de acuerdo a la invención para su uso como promotores o inhibidores, preferiblemente como inhibidores, de la quinasa raf. Son objeto incluso más preferente de la invención las benzimidazol carboxamidas de acuerdo a la invención para su uso como promotores o inhibidores, preferiblemente como inhibidores de una o más quinasas raf, seleccionadas del grupo que consiste en A-raf, B-raf y c-raf1. Son objeto especialmente preferente de la presente invención las benzimidazol carboxamidas de acuerdo a la invención para su uso como promotores o inhibidores, preferiblemente como inhibidores, de la c-raf1.

Por tanto, son objeto de la presente invención las benzimidazol carboxamidas de acuerdo a la invención como para su uso como medicamentos. Son objeto de la presente invención las benzimidazol carboxamidas de acuerdo a la invención para su uso como principios activos de medicamentos. También se encuentra descrito el uso de una o más benzimidazol carboxamidas de acuerdo a la invención como producto farmacéutico.

5 Son objeto adicional de la presente invención una o más benzimidazol carboxamidas de acuerdo a la invención para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos, preferiblemente los trastornos descritos en la presente patente, más preferiblemente trastornos que están causados, mediados y/o propagados por las vías de señalización
10 descritas en la presente patente, incluso más preferiblemente trastornos que están causados, mediados y/o propagados por quinasas raf y en especial trastornos que están causados, mediados y/o propagados por quinasas raf seleccionadas del grupo que consiste en A-raf, B-raf y c-raf1.

Habitualmente, los trastornos descritos en el presente documento se dividen en dos grupos, trastornos hiperproliferativos y no hiperproliferativos.

15 En este contexto, infección o enfermedades infecciosas, psoriasis, artritis, inflamación, endometriosis, cicatrización, hiperplasia benigna de próstata, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades de inmunodeficiencia se denominan trastornos no cancerígenos, de los cuales la infección, artritis, inflamación, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades de inmunodeficiencia se denominan habitualmente trastornos no hiperproliferativos.

20 En este contexto, el cáncer de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer espinocelular, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer hepático, cáncer renal, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer esofágico, cáncer ginecológico, cáncer de tiroides, linfoma, leucemia crónica y leucemia aguda se consideran trastornos cancerígenos, todos los cuales son considerados habitualmente como trastornos hiperproliferativos. Especialmente el crecimiento de células cancerígenas, y en especial el crecimiento de células cancerígenas mediado por la quinasa raf, es un trastorno que es una diana de la presente invención. Por tanto, son
25 objeto de la presente invención las benzimidazol carboxamidas de acuerdo a la invención como medicamentos y/o principios activos de medicamentos para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de dichos trastornos, y el uso de las benzimidazol carboxamidas según la invención para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la profilaxis de dichos trastornos.

30 Por consiguiente, son objeto de la presente invención composiciones farmacéuticas que contienen una o más benzimidazol carboxamidas de acuerdo a la invención. Son en especial un objeto de la presente invención composiciones farmacéuticas que contienen una o más benzimidazol carboxamidas según la invención, y uno o más compuestos adicionales (distintos a los compuestos de la presente invención), seleccionados preferiblemente del grupo que consiste en excipientes, auxiliares, adyuvantes, soportes e ingredientes farmacéuticamente activos distintos a los compuestos de la invención.

35 Por consiguiente, es objeto de la presente invención un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica, en donde una o más benzimidazol carboxamidas de acuerdo a la invención y uno o más compuestos (distintos a los compuestos de la presente invención), seleccionados preferiblemente del grupo que consiste en soportes, excipientes, auxiliares, adyuvantes e ingredientes farmacéuticamente activos distintos a los compuestos de la invención.

40 Por consiguiente, son un objeto de la presente invención los compuestos de acuerdo a la invención para su uso en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos.

Por consiguiente, es objeto de la presente invención el uso de los compuestos según la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos.

45 Los compuestos de acuerdo a la presente invención pueden ser empleados, preferiblemente, en un método para el tratamiento del crecimiento de células cancerígenas mediado por una o más quinasas, en especial el crecimiento de células cancerígenas mediado por una o más raf-quinasas.

50 Anteriormente y a continuación, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos siguientes "trabajo convencional" significa que la fase orgánica se lava con una solución saturada de NaHCO₃, si se desea con agua y una solución saturada de NaCl, las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora, y el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, mediante HPLC preparativa y/o mediante cristalización.

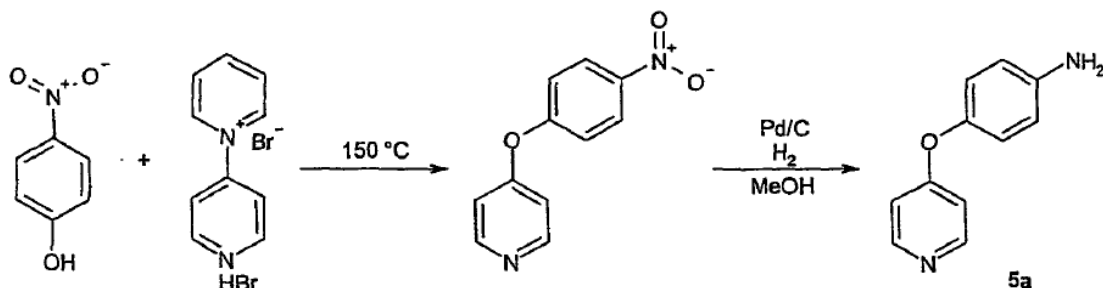
La presente invención hace referencia a benzimidazol carboxamidas de la fórmula I, el uso de los compuestos de la fórmula I como inhibidores de la raf-quinasa, el uso de los compuestos de la fórmula I para la fabricación de una composición farmacéutica.

Ejemplos

Entre los siguientes ejemplos, aquellos que no se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones anexas no forman parte de la invención y son únicamente ejemplos a modo de referencia.

Síntesis de fracciones de fenilamina

5 4-(4-Piridiniloxi)fenilamina



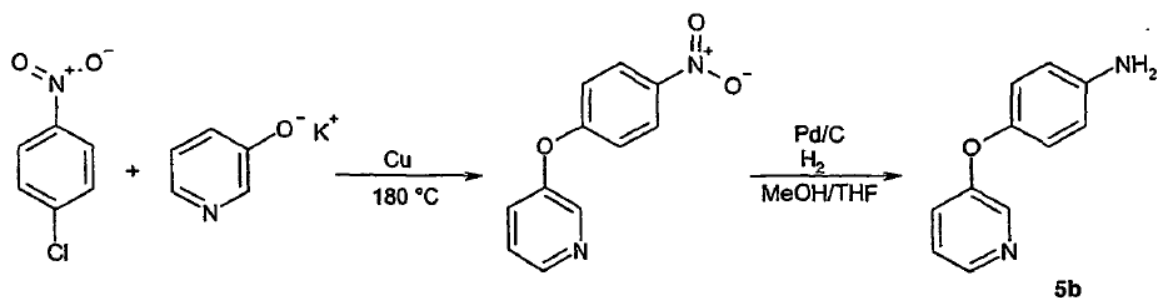
10 a) se mezclaron bien 195 g (1,4 mol) de 4-nitrofenol y 445,2 g (1,4 mol) de bipyridina y se calentaron lentamente hasta 150°C. Después de que el lote fue agitado a 150°C durante 3 horas, se vertió mientras aún seguía caliente en 5 l de agua helada. La mezcla fue acidificada utilizando ácido clorhídrico, y la fase acuosa se lavó 2x con 3 l de metil-terc-butil éter. La fase acuosa se volvió básica (pH 12) utilizando una solución concentrada de hidróxido de sodio y se extrajo 2x con 3 l de metil-terc-butil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron 4x con 1 l de agua, se secaron utilizando Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo fue disuelto en 100 ml de éter, y el producto se llevó a cristalización en el baño de hielo mediante adición de 200 ml de éter de petróleo. Los cristales se filtraron con succión y se secaron bajo presión reducida.

15 Rendimiento: 75g (25%), cristales marrones

20 b) El compuesto nitro así obtenido fue hidrogenado a temperatura ambiente utilizando Pd/C en MeOH. La solución de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se enjuagó con MeOH, y el filtrado fue posteriormente evaporado. El residuo fue digerido con dietiléter:éter de petróleo = 2:1, se filtró con succión, se enjuagó con éter de petróleo y se secó durante la noche a 40°C bajo presión reducida.

Rendimiento: 50,94 g (76%) de **5a**, cristales marrones

4-(3-Piridiniloxi)fenilamina



25 a) 125 g (0,94 mol) de 3-hidroxipiridina, sal de potasio, 300 g de 1-cloro-4-nitrobenceno y 15 g de cobre se homogeneizaron y se calentaron a 180 °C. La mezcla de reacción fue agitada a 180°C durante 6 horas y se enfrió a 90°C, y se añadió rápidamente metil-terc-butil éter posteriormente. La suspensión se agitó durante 1 hora y se filtró con succión. El filtrado se extrajo 3x con 1 l de una solución de HCl al 10%. La fase acuosa se volvió alcalina utilizando una solución de NH₄OH y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron

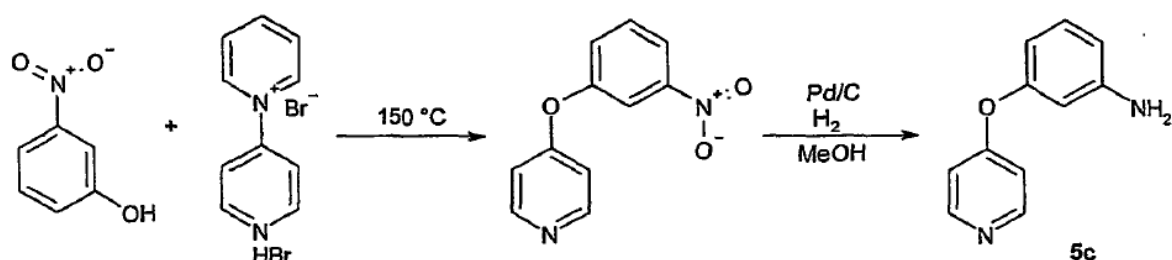
utilizando Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (1 kg de gel de dilicio, eluyente: diclorometano), se recuperó en una solución de HCl al 10% y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se volvió alcalina utilizando una solución de NH_4OH , y los cristales depositados se filtraron con succión, se lavaron con agua un poco fría y se secaron en aire durante 4 días.

5 Rendimiento: 44,7 g (22%), cristales marrones

b) El compuesto nitro así obtenido fue hidrogenado a temperatura ambiente utilizando Pd/C en MeOH/THF. La solución de reacción fue filtrada a través de tierra de diatomeas y se enjuagó con MeOH, y el filtrado fue evaporado posteriormente. El residuo fue digerido con dietiléter, se filtró con succión, se enjuagó con dietiléter y se secó durante la noche a 40°C bajo presión reducida.

10 Rendimiento: 37,14 g (95%) de **5b**, cristales de marrón claro

3-(4-Piridiniloxi)fenilamina



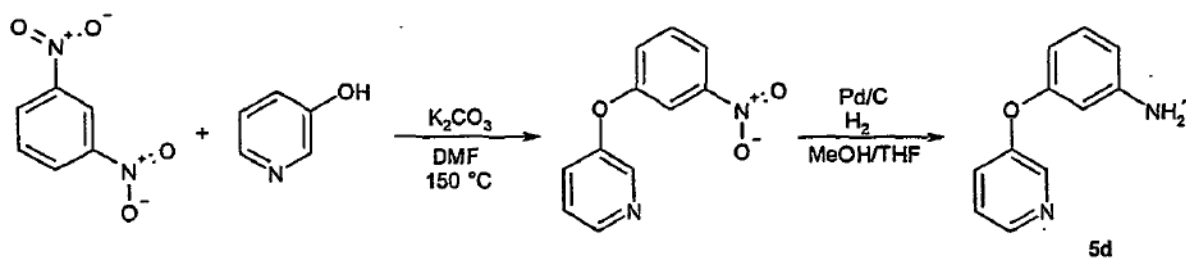
15 a) 200 g (1,44 mol) de 3-nitrofenol y 457,93 g (1,44 mol) de bipyridina se mezclaron bien y se calentaron lentamente a 150°C. Después de que el lote se hubiera agitado a 150°C durante 3 horas, se vertió mientras aún seguía caliente en 5 l de agua helada. La mezcla fue acidificada utilizando ácido clorhídrico, y la fase acuosa se lavó 2x con 3 l de metil-terc-butil éter. La fase acuosa se volvió básica (pH 12) utilizando una solución concentrada de hidróxido de sodio y se extrajo 2x con 3 l de metil-terc-butil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron 4x con 1 l de agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo fue disuelto en 2 l de dietiléter, se añadieron 20g de carbono activado, y la mezcla se agitó durante 1 hora y se filtró. El filtrado se evaporó hasta aproximadamente 200 ml, y el producto se llevó a cristalización en el baño de hielo mediante adición de 500 ml de éter de petróleo. Los cristales se filtraron con succión y se secaron bajo presión reducida.

Rendimiento: 131 g (42%), cristales de color beige

25 b) El compuesto nitro así obtenido fue hidrogenado a temperatura ambiente utilizando Pd/C en MeOH. La solución de reacción fue filtrada a través de tierra de diatomeas y se enjuagó con MeOH, y el filtrado se evaporó posteriormente. El residuo fue digerido con dietiléter, filtrado con succión, enjuagado con dietiléter y se secó durante la noche a 40°C bajo presión reducida.

Rendimiento: 98,08 g (87%) **5c**, cristales de color marrón claro

3-(3-Piridiniloxi)fenilamina



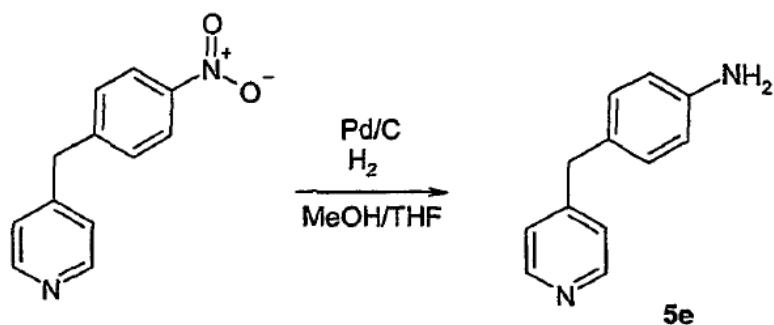
30

a) 50 g (0,53 mol) de 3-hidroxipiridina, 178,8 g (1,05 mol) de 1,3-dinitrobenzeno y 159,9 g (1,16 mol) de K_2CO_3 se suspendieron en 1,4 l de DMF, y la suspensión se calentó a 150 °C. Después de que la mezcla de reacción fuera agitada a 150°C durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se recuperó en 1,5 l de acetato de etilo, se agitó durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se extrajo con una solución de HCl al 10%. La fase acuosa se volvió alcalina utilizando una solución de NH_4OH y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron utilizando Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (1 kg de gel de sílice, eluyente: diclorometano), se recuperó en una solución de HCl al 10% y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se volvió alcalina utilizando una solución de NH_4OH y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó utilizando Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó.

10 Rendimiento: 98 g (86%), aceite de color marrón

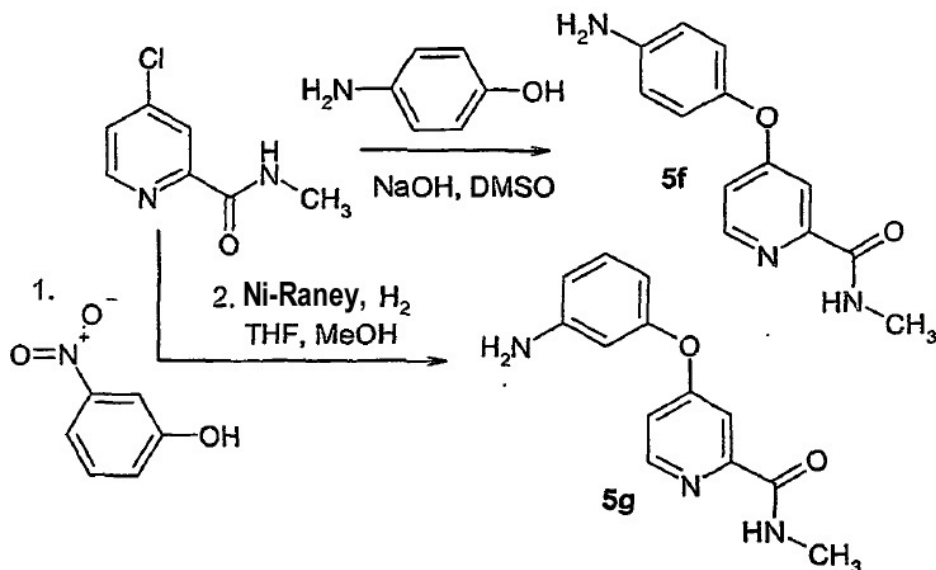
b) El compuesto nitro así obtenido fue hidrogenado a temperatura ambiente utilizando Pd/C en MeOH/THF. La solución de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se enjuagó con MeOH, y el filtrado fue posteriormente evaporado. El residuo fue digerido con 50 ml de dietiléter:éter de petróleo = 1:1, se filtró con succión y se enjuagó con éter de petróleo. El agua madre fue evaporada hasta secarse, y el residuo se almacenó durante la noche en el refrigerador. Los cristales formados fueron digeridos con éter de petróleo: dietiléter = 9:1 y se filtraron con succión. Los lotes de cristales combinados se secaron durante la noche a 40°C bajo presión reducida.

Rendimiento: 77,7 g (91%) de **5d**, cristales de color marrón claro



20 10 g (46,7 mmol) de 4-(4-Nitrobenzyl)-piridina se hidrogenan a temperatura ambiente durante la noche utilizando Pd/C en MeOH/THF – 2/1. La solución de reacción fue filtrada a través de tierras de diatomea y se enjuagó con MeOH, y el filtrado se concentró posteriormente.

Rendimiento: 7,96 g (93%) **5e**, cristales de color beige



50 g (0,293 mol) de metilamida del ácido 4-cloro-2-piridin carboxílico y 32,6 g (0,293) de 4-aminofenol se disuelven en DMSO y se tratan lentamente con 29,3 g (0,733 mol) de hidróxido de sodio. La solución se calienta a continuación a 100 °C durante la noche. Después de la adición de 29,3 g (0,733 mol) de hidróxido de sodio adicionales, la mezcla de reacción se agitó una vez más a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se trata con agua helada y se extrae varias veces con dietiléter. Las fases agonistas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan.

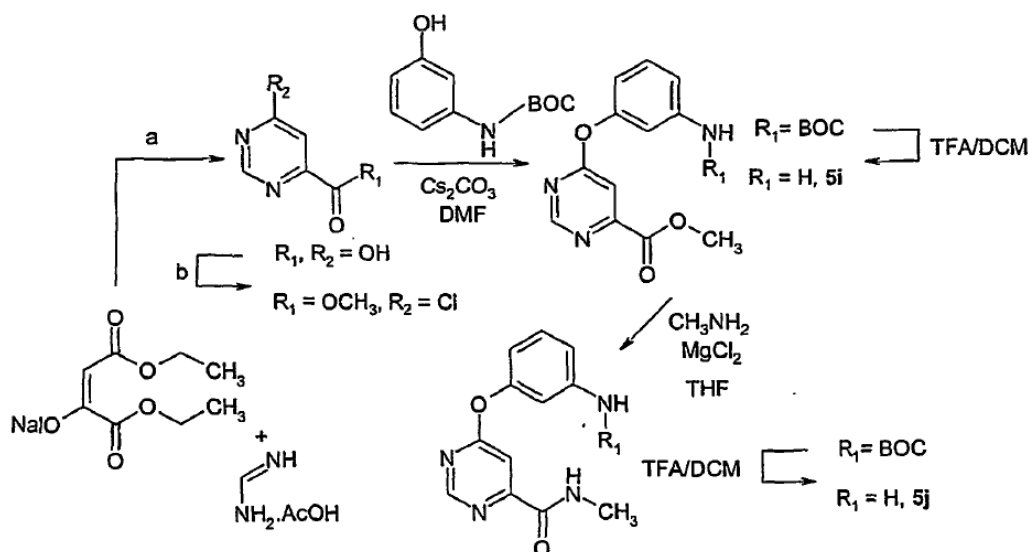
Rendimiento: 36 g (51%) **5f**, aceite marrón

2,8 g (16,41 mol) de metilamida del ácido 4-cloro-2-piridin carboxílico y 4,6 g (32,83 mmol) de 3-nitrofenol se agitan juntos a 150 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se trata con acetato de etilo y una solución de 2N NaOH. La fase orgánica se separa. La fase acuosa se extrae adicionalmente 2x con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan 2x con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan. El residuo se pone en gel de silicio y se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente: n-heptano/acetato de etilo).

Rendimiento: 2,88 g (62 %), cristales de color amarillo claro

El producto así obtenido es hidrogenado a temperatura ambiente utilizando níquel-Raney en MeOH/THF. La solución de reacción se filtra a través de un filtro Seitz, se enjuaga con MeOH y el filtrado se evapora posteriormente. El residuo se recupera en diclorometano, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora.

Rendimiento: 2,29 g (92%) **5g**, aceite marrón



a: Daves et al., J. Org. Chem. 26, 1961, 2755; b: Daves et al., J. Heterocycl. Chem. 1, 1964, 130

868 mg (4,763 mmol) de éster metílico del ácido 6-Cloro-pirimidina-4-carboxílico se suspenden en 10 ml de DMF junto con 1 g (4,763 mmol) de ácido (3-Hidroxi-fenil)-carbámico, éster de terc-butilo (S. J. Gould, R. L. Eisenberg, J. Org. Chem. 56(23), 1991, 6666) y 1,54 g (4,763 mmol) de carbonato de cesio y se agitan durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en hielo y se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora.

Rendimiento: 1,58 g (93%) aceite marrón

500 mg (1,39 mmol) del compuesto protegido con BOC se disuelven en 4 ml de diclorometano /ácido trifluoro acético – 3/1 y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora, el residuo se recupera en diclorometano y se extrae varias veces con una solución saturada de NaHCO₃. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan. El producto crudo obtenido de esta forma se purifica mediante cromatografía en columna (10 g de gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/PE – 1/1).

Rendimiento: 202 mg (59%) **5i**, sólido incoloro

432 mg (1,25 mmol) del compuesto protegido con BOC se disuelven en 5 ml de THF junto con 59,6 mg (0,63 mmol) de MgCl_2 libre de agua. Después de 5 min, 1,88 ml de solución de metilamina (2M en THF) se añaden gota a gota dentro de un periodo de 10 min y la mezcla resultante se agita durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trata con aproximadamente 15 ml de agua, se hace ácida con 1 M de solución de HCl (pH 3-4) y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se evaporan.

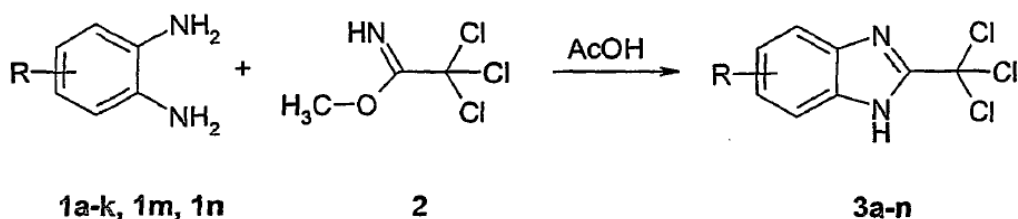
Rendimiento: 286 mg (64%) sólido de color beige

Para retirar el grupo protector BOC, se disuelven 286 mg (0,81 mmol) de la amida en 2,2 ml de diclorometano /ácido trifluoroacético – 3/1 y se agitan durante 2,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora hasta que se seca, el residuo se recupera en diclorometano y se extrae varias veces con solución saturada de NaHCO_3 . Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se evaporan.

Rendimiento: 201 mg (95%) **5j**, sólido de color naranja

Síntesis de los ácidos benzimidazolcarboxílicos

Etapas 1



24,55 mmol de fenilendiamina **1a-k, 1m, 1n** se disolvieron en 50 ml de ácido acético, y 27 mmol de 2,2,2-tricloroacetimidato de metilo **2** se añadió a 0°C en el transcurso de 0,5 horas bajo una atmósfera de N_2 . Cuando la adición se completó, la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, y el precipitado resultante se filtró con succión, se lavó con un poco de agua y se secó a 40°C bajo presión reducida.

3a: R = 5-Cl; sólido de color marrón, rendimiento: 82%

3b: R = 5- CF_3 ; sólido de color marrón-gris, rendimiento: 85%

3c: R = 4- CH_3 , 5-Cl; sólido de color marrón claro, rendimiento: 83%

3d: R = 4-Br, 6- CF_3 ; sólido de color amarillo pálido, rendimiento: 73%

3e: R = 5-Cl, 6- CF_3 ; sólido de color amarillo, rendimiento: 77%

3f: R = 4- CH_3 ; sólido de color amarillo claro, rendimiento: 83%

3g: R = 4-Cl, 6- CF_3 ; sólido de color beige claro, rendimiento: 70%

3h: R = 5-Cl, 6- CH_3 ; sólido de color beige, rendimiento: 96%

3i: R = 4- CF_3 , 6- CF_3 ; sólido de color beige claro, rendimiento: 47%

3j: R = 5-Cl, 6-Cl; sólido de color marrón claro, rendimiento: 94.5%

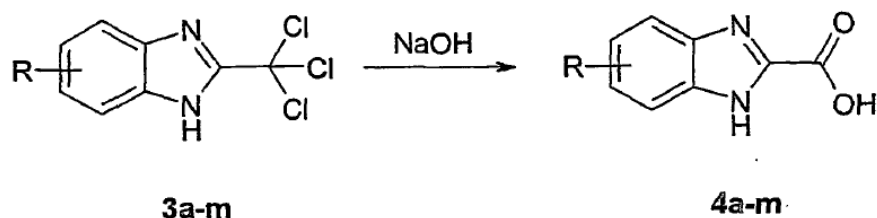
3k: R = 5- CH_3 ; sólido de color marrón, rendimiento: 64%

3l: R = H; comercialmente disponible

3m: R = 4-CH₃, 5-CH₃; sólido de color marrón claro, rendimiento: 23%

3n: R = 4-CF₃; sólido de color beige claro, rendimiento: 52%

Etapa 2



5

0,5 g de 2-triclorometilbenzimidazol **3a-m** se introdujeron en partes a 0°C en 30 ml de solución de 2N NaOH. La solución resultante fue acidificada (pH 3) utilizando una solución de 2N HCl y se agitó durante 1 hora. La mezcla se enfrió, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó 2x con agua/acetonitrilo (3:1) y 2x con dietiléter.

4a: R = 5-Cl; sólido de color marrón, rendimiento: 97%

10 **4b:** R = 5-CF₃; sólido de color rojo claro, rendimiento: 86%

4c: R = 4-CH₃, 5-Cl; sólido de color beige claro, rendimiento: 63%

4d: R = 4-Br, 6-CF₃; sólido de color beige claro, rendimiento: 85%

4e: R = 5-Cl, 6-CF₃; sólido incoloro, rendimiento: 87%

4f: R = 4-CH₃; sólido de color beige, rendimiento: 84%

15 **4g:** R = 4-Cl, 6-CF₃; sólido incoloro, rendimiento: 53%

4h: R = 5-Cl, 6-CH₃; sólido amarilloso, rendimiento: 95%

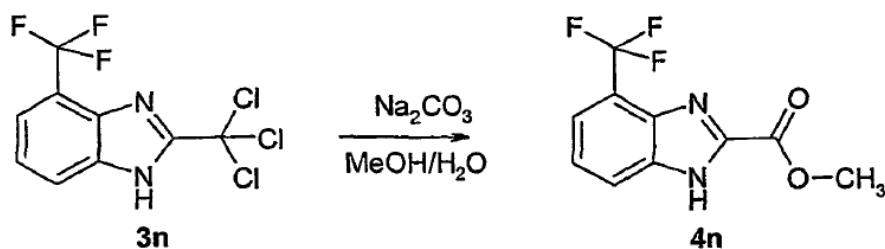
4i: R = 4-CF₃, 6-CF₃; sólido incoloro, rendimiento: 76%

4j: R = 5-Cl, 6-Cl; sólido de color beige, rendimiento: 100%

4k: R = 5-CH₃; sólido de color marrón claro, rendimiento: 48%

20 **4l:** R = H; sólido de color beige claro, rendimiento: 67%

4m: 4-CH₃, 5-CH₃; sólido de color beige claro, rendimiento: 49%



1 g (2,99 mmol) de 2-triclorometil-4-trifluorometil-benzimidazol **3n** se disuelven en 31,5 ml de metanol, tratado con la solución de 318 mg (2,99 mmol) de Na₂CO₃ en 2,9ml de agua y se calienta a reflujo durante 17 h. La mezcla de reacción se vierte en agua y el precipitado obtenido se extrae mediante filtración. El agua madre se concentra y se

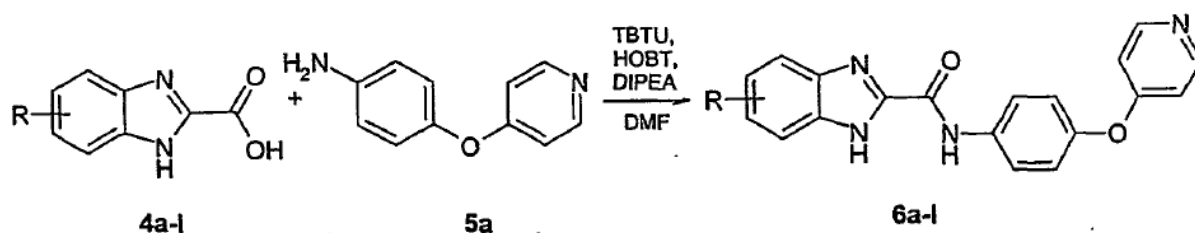
25

extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se evaporan.

Rendimiento: 703 mg (93%) **4n**, cristales de color beige

Síntesis de las benzimidazolcarboxamidas

5



N-[4-(piridin-4-iloxi)fenil]-5-cloro-1H-benzimidazol-2-carboxamida **6a**

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4a** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5a**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2,5 horas, se añadió 0,2 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante la noche. Después de una adición adicional de 0,16 eq. de ácido, la mezcla de reacción se diluyó con agua después de 1,5 horas, y el precipitado resultante se filtró con succión, se lavó con agua y fue digerido con dietiléter.

Rendimiento: 75%, sólido de color marrón claro

15 N-[4-(piridin-4-iloxi)fenil]-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-carboxamida **6b**

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4b** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5a**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió 0,4 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua.

N-[4-(piridin-4-iloni)fenil]-5-cloro-4-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida **6c**

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4c** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5a**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió 0,3 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Después de una adición adicional de 0,3 eq. de ácido, la mezcla de reacción se diluyó con agua después de 2 horas, y el precipitado resultante se filtró con succión, se lavó con agua y fue digerido con dietiléter y acetato de etilo.

Rendimiento: 96%, sólido de color beige claro

N-[4-(piridin-4-iloxi)fenil]-4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-carboxamida **6d**

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4d** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5a**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió adicionalmente 0,2 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua.

35 Rendimiento: 68%, sólido de color beige claro

N-[4-(piridin-4-iloxi)fenil]-5-cloro-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-carboxamida **6e**

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4e** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5a**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió adicionalmente 0,2 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua.

Rendimiento: 61%, sólido de color beige

N-[4-(piridin-4-iloxi)fenil]-4-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida 6f

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4f** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5a**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se añadió adicionalmente 0,3 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua.

Rendimiento: 73%, sólido de color beige

N-[4-(piridin-4-iloxi)fenil]-4-cloro-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-carboxamida 6g

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4g** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5a**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua.

Rendimiento: 65%, sólido de color beige claro

N-[4-(piridin-4-iloxi)fenil]-5-cloro-6-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida 6h

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4h** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5a**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua. El sólido resultante se digirió una cantidad de veces con acetato de etilo, y los filtrados combinados se evaporaron.

Rendimiento: 26%, sólido de color marrón

N-[4-(piridin-4-iloxi)fenil]-4,6-bis(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-carboxamida 6i

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4i** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5a**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua.

Rendimiento: 72%, sólido de color beige claro

N-[4-(piridin-4-iloxi)fenil]-5,6-dicloro-1H-benzimidazol-2-carboxamida 6j

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4j** se suspendieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5a**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua.

Rendimiento: 51%, sólido de color marrón claro

N-[4-(piridin-4-iloxi)fenil]-5-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamidas 6k

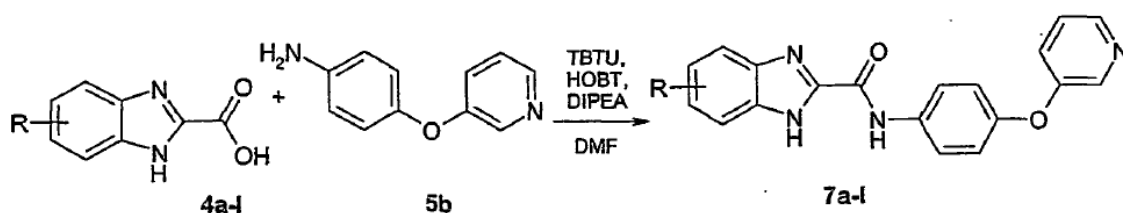
0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4k** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5a**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 horas, se añadió 0,3 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante la noche. Después de una adición adicional de 0,3 eq. de ácido, la mezcla de reacción se diluyó con agua después de 2 horas, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua. El producto crudo resultante fue purificado mediante cromatografía (acetato de etilo/n-heptano: 9/1).

Rendimiento: 39,5%, sólido de color beige

N-[4-(piridin-4-iloxi)fenil]-1H-benzimidazol-2-carboxamida 6l

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4l** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5a**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBt (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió adicionalmente 0,25 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo una cantidad de veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron 2x con agua, se secaron y evaporaron.

Rendimiento: 99%, sólido incoloro



10 N-[4-(piridin-3-iloxi)fenil]-5-cloro-1H-benzimidazol-2-carboxamida 7a

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4a** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5b**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBt (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2,5 horas, se añadió 0,2 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión, se lavó con agua y fue digerido con dietiléter.

Rendimiento: 69%, sólido de color marrón claro

N-[4-(piridin-3-iloxi)fenil]-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-carboxamida 7b

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4b** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5b**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBt (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió adicionalmente 0,4 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión, se lavó con agua y fue digerido con dietiléter.

Rendimiento: 57%, sólido incoloro

N-[4-(piridin-3-iloxi)fenil]-5-cloro-4-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida 7c

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4c** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5b**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBt (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió adicionalmente 0,3 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión, se lavó con agua y fue digerido con dietiléter y acetato de etilo.

30 Rendimiento: 95%, sólido de color amarillo

N-[4-(piridin-3-iloxi)fenil]-4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-carboxamida 7d

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4d** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5b**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBt (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió adicionalmente 0,2 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua.

Rendimiento: 93%, sólido de color beige claro

N-[4-(piridin-3-iloxi)fenil]-5-cloro-6-trifluorometil-4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-carboxamida 7e

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4e** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5b**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió adicionalmente 0,1 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua.

Rendimiento: 75,5%, sólido incoloro

N-[4-(piridin-3-iloxi)fenil]-4-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida 7f

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4f** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5b**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se añadió adicionalmente 0,3 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua.

Rendimiento: 73,5%, sólido de color beige

N-[4-(piridin-3-iloxi)fenil]-4-cloro-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-carboxamida 7g

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4g** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5b**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua.

Rendimiento: 73%, sólido de color beige claro

N-[4-(piridin-3-iloxi)fenil]-5-cloro-6-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida 7h

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4h** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5b**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua. El sólido resultante fue digerido una cantidad de veces con acetato de etilo, y los filtrados combinados fueron evaporados.

Rendimiento: 36%, sólido de color marrón

N-[4-(piridin-3-iloxi)fenil]-4,6-bis(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-carboxamida 7i

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4i** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5b**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua.

Rendimiento: 67%, sólido de color beige claro

N-[4-(piridin-3-iloxi)fenil]-5,6-dicloro-1H-benzimidazol-2-carboxamida 7j

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4j** se suspendieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5b**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua.

Rendimiento: 46%, sólido de color marrón claro

N-[4-(piridin-3-iloxi)fenil]-5-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida 7k

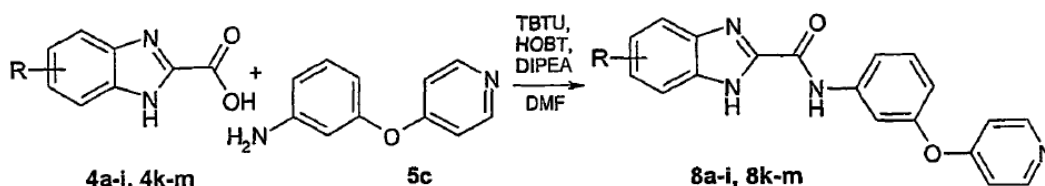
0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4k** se suspendieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5b**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 horas, se añadió 0,3 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante la noche. Después de una adición adicional de 0,3 eq. de ácido, la mezcla de reacción se diluyó con agua después de 2 horas, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua. El producto crudo resultante fue purificado mediante cromatografía (acetato de etilo/n-heptano: 6/4).

Rendimiento: 57%, sólido de color naranja claro

N-[4-(piridin-3-iloxi)fenil]-1H-benzimidazol-2-carboxamida 7l

5 0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4l** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5b**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2,5 horas, se añadió 0,2 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo una cantidad de veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron 2x con agua, se secaron y evaporaron.

Rendimiento: 92%, sólido de color beige claro



10 N-[3-(piridin-4-iloxi)fenil]-5-cloro-1H-benzimidazol-2-carboxamida 8a

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4a** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5c**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2,5 horas, se añadió 0,2 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante la noche. Después de una adición adicional de 0,3 eq. de ácido, la mezcla de reacción se diluyó con agua después de 5 horas, y el precipitado resultante se filtró con succión, se lavó con agua y fue digerido con dietiléter.

Rendimiento: 49,5%, sólido de color marrón claro

N-[3-(piridin-4-iloxi)fenil]-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-carboxamida 8b

20 0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4b** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5c**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió adicionalmente 0,4 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión, se lavó con agua y fue digerido con dietiléter.

Rendimiento: 41%, sólido de color rosa

25 N-[3-(piridin,4-iloxi)fenil]-5-cloro-4-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida 8c

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4c** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5c**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió 0,3 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se realizó una adición adicional de 0,3 eq. de ácido, y la mezcla de reacción se agitó durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión, se lavó con agua y fue digerido con dietiléter y acetato de etilo.

Rendimiento: 24%, sólido incoloro

N-[3-(piridin-4-iloxi)fenil]-4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-carboxamida 8d

35 0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4d** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5c**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió adicionalmente 0,2 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua.

Rendimiento: 25%, sólido de color beige claro

N-[3-(piridin-4-iloxi)fenil]-5-cloro-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-carboxamida 8e

5 0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4e** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5c**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió adicionalmente 0,3 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua.

Rendimiento: 37%, sólido de color amarillo claro

N-[3-(piridin-4-iloxi)fenil]-4-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida 8f

10 0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4f** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5c**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se añadió adicionalmente 0,3 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua.

Rendimiento: 46%, sólido amarilloso

15 N-[3-(piridin-4-iloxi)fenil]-4-cloro-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-carboxamida 8g

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4g** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5c**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua.

20 Rendimiento: 24,5%, sólido incoloro

N-[3-(piridin-4-iloxi)fenil]-5-cloro-6-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida 8h

25 0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4h** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5c**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua. El sólido resultante fue digerido una cantidad de veces con acetato de etilo, y los filtrados combinados se evaporaron.

Rendimiento: 16%, sólido de color marrón

N-[3-(piridin-4-iloxi)fenil]-4,6-bis(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-carboxamida 8i

30 0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4i** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5c**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua.

Rendimiento: 26%, sólido incoloro

N-[3-(piridin-4-iloxi)fenil]-5-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida 8k

35 0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4k** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5c**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 horas, se añadió 0,3 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante la noche. Después de una adición adicional de 0.3 eq. de ácido, la mezcla de reacción se diluyó con agua después de 2 horas, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua. El producto
40 crudo resultante se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo).

Rendimiento: 28%, sólido de color beige

N-[3-(piridin-4-iloxi)fenil]-1H-benzimidazol-2-carboxamida 8l

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4l** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5c**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol

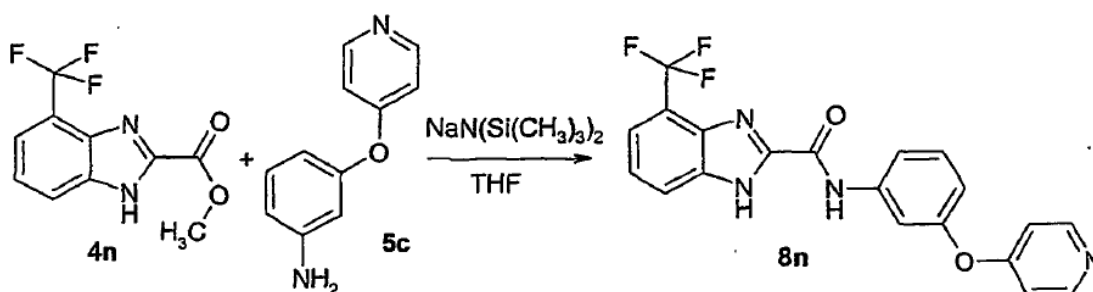
de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2,5 horas, se añadió 0,2 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante la noche. Después de añadir adicionalmente 0,5 eq. de ácido, la mezcla de reacción se diluyó con agua después de 16 horas, y se extrajo una cantidad de veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron 2x con agua, se secaron y evaporaron. El residuo fue digerido con acetato de etilo/metanol (un poco).

Rendimiento: 31%, sólido de color beige claro

Amida del ácido N-[3-(piridin-4-iloxi)fenil]-4,5-dimetil-1H-benzimidazol-2-carboxílico 8m

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4m** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5c**, tratado consecutivamente una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua después de 2 horas, y el precipitado obtenido se retiró mediante filtración con succión y se enjuagó con agua. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo/PE).

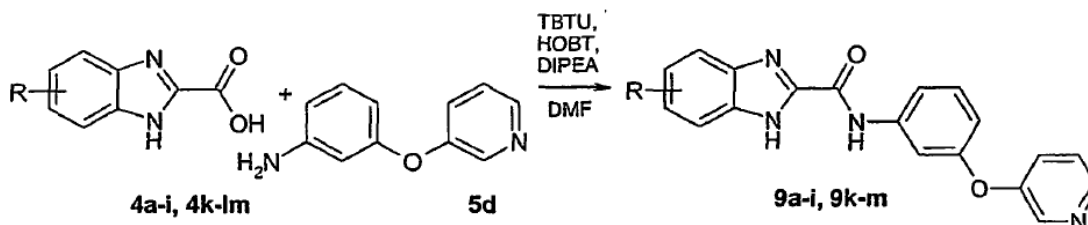
Rendimiento: 29%, sólido incoloro



Amida del ácido N-[3-(piridin-4-iloxi)fenil]-4-trifluoro metil-1H-benzimidazol-2-carboxílico 8n

A una solución de 100 mg (0,41 mmol) de éster metílico del ácido benzimidazol carboxílico **4n** y 91,6 mg (0,49 mmol) de amina **5c** en THF libre de agua, se añaden 0,62 ml (0,06 mmol) de Bis-(trimetilsilil)-amida de sodio (solución de 1 M en THF), gota a gota a 0°C y la mezcla de reacción se agita durante 10 min a 0 °C tras completar la adición. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante otras 2,5 horas. La mezcla de reacción se trata con aproximadamente 2 ml de solución saturada de NH₄Cl y un poco de agua, y se extrae 2x con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan. El residuo es digerido con un poco de acetonitrilo, se filtra mediante succión y se seca.

Rendimiento: 58%, sólido de color beige



N-[3-(piridin-3-iloxi)fenil]-5-cloro-1H-benzimidazol-2-carboxamida 9a

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4a** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5d**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2,5 horas, se añadió 0,2 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante la noche. Después de una adición adicional de 0,2 eq. de ácido, la mezcla de reacción se diluyó con agua después de 1,5 horas, y el precipitado resultante se filtró con succión, se lavó con agua y fue digerido con dietiléter.

Rendimiento: 34,5%, sólido de color marrón claro

N-[3-(piridin-3-iloxi)fenil]-5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-carboxamida 9b

- 5 0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4b** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5d**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBt (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió adicionalmente 0,4 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión, se lavó con agua y fue digerido con dietiléter.

Rendimiento: 57%, sólido de color rosa

N-[3-(piridin-3-iloxi)fenil]-5-cloro-4-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida 9c

- 10 0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4c** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5d**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBt (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió adicionalmente 0,3 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se realizó una adición adicional de 0,3 eq., y la mezcla se agitó durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión, se lavó con agua y fue digerido con dietiléter y acetato de etilo.
- 15

Rendimiento: 18%, sólido de color amarillo

N-[3-(piridin-3-iloxi)fenil]-4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-carboxamida 9d

- 20 0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4d** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5d**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBt (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió adicionalmente 0,2 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua.

Rendimiento: 13% sólido de color rosa

N-[3-(piridin-3-ifoxi)fenil]-5-cloro-6-trifluorometil-1 H-benzimidazol-2-carboxamida 9e

- 25 0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4e** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5d**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBt (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió adicionalmente 0,3 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua.

- 30 Rendimiento: 31%, sólido de color beige

N-[3-(piridin-3-iloxi)fenil]-4-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida 9f

- 35 0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4f** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5d**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBt (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se añadió adicionalmente 0,3 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua.

Rendimiento: 56%, sólido de color beige

N-[3-(piridin-3-iloxi)fenil]-4-cloro-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-carboxamida 9g

- 40 0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4g** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5d**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBt (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua.

Rendimiento: 19,5%, sólido incoloro

N-[3-(piridin-3-iloxi)fenil]-5-cloro-6-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida 9h

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4h** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5d**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua. El sólido resultante fue digerido una cantidad de veces con acetato de etilo, y los filtrados combinados se evaporaron.

Rendimiento: 16%, sólido de color marrón

N-[3-(piridin-3-iloxi)fenil]-4,6-bis(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-carboxamida **9i**

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4i** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5d**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua.

Rendimiento: 32%, sólido de color beige claro

N-[3-(piridin-3-iloxi)fenil]-5-metil-1H-benzimidazol-2-carboxamida **9k**

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4k** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5d**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 horas, se añadió 0,3 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante la noche. Tras una adición adicional de 0,3 eq. de ácido, la mezcla de reacción se diluyó con agua durante 2 horas, y el precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con agua. El producto crudo resultante fue purificado mediante cromatografía (acetato de etilo/n-heptano: 4/6).

Rendimiento: 56%, sólido de color naranja

N-[3-(piridin-3-iloxi)fenil]-1H-benzimidazol-2-carboxamida **9l**

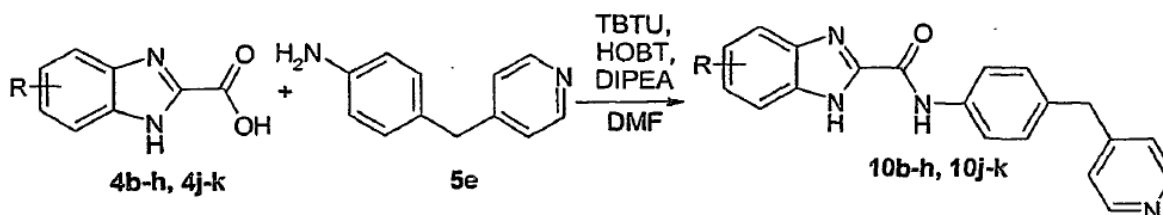
0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4l** se disolvieron en DMF junto con 0,064 mmol de la amina **5d**, se añadió de forma sucesiva una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2,5 horas, se añadió 0,2 eq. de ácido, y la mezcla se agitó durante la noche. Tras una adición adicional de 0,2 eq. de ácido, la mezcla de reacción se diluyó con agua después de 3 horas, y el precipitado resultante se filtró con succión, y se lavó con agua y fue digerido con dietiléter.

Rendimiento: 76%, sólido de color beige claro

Amida del ácido N-[3-(piridin-3-iloxi)fenil]-4,5-dimetil-1H-benzimidazol-2-carboxílico **9m**

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4m** y 0,064 mmol de la amina **5d** se disolvieron juntos en DMF, se trataron consecutivamente con una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, una solución de HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua después de 2 horas, y el precipitado formado se separó mediante filtración con succión y se enjuagó con agua. El producto crudo así obtenido es purificado mediante cromatografía (acetato de etilo/PE).

Rendimiento: 22%, sólido incoloro



Amida del ácido N-[4-(piridin-4-ilmetil)fenil]-5-trifluoro metil-1H-benzimidazol-2-carboxílico **10b**

0,064 mmol de ácido benzimidazolcarboxílico **4b** y 0,064 mmol de la amina **5e** se disolvieron juntos en DMF, se trataron consecutivamente con una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, una solución de HOBT (0,026 mmol)

en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y se agitaron a temperatura ambiente. Después de 4 horas, se añadió 0,4 eq. de ácido, y la mezcla de reacción se agitó durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el precipitado formado se separó mediante filtración con succión, se enjuagó con agua y se secó. El producto crudo así obtenido es digerido con acetato de etilo y se filtra mediante succión.

- 5 Rendimiento: 16%, sólido incoloro

Amida del ácido N-[4-(piridin-4-ilmetil)fenil]-5-cloro-4-metil-1H-benzimidazol-2-carboxílico 10c

- 10 0,064 mmol de ácido benzimidazol carboxílico **4c** y 0,064 mmol de la amina **5e** se disolvieron juntos en DMF, se trataron consecutivamente con una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, una solución de HOBt (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y se agitaron a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió adicionalmente 0,3 eq. de ácido, la mezcla de reacción se agitó durante otras 2 horas. Después de la adición adicional de 0,3 eq. de ácido, la mezcla de reacción se diluyó con agua después de 2 horas, el precipitado formado se separó mediante filtración con succión, se enjuagó con agua y se secó. El producto crudo así obtenido es digerido con acetato de etilo y se filtra mediante succión.

Rendimiento: 89%, sólido amarillo

- 15 Amida del ácido N-[4-(piridin-4-ilmetil)fenil]-4-brom-6-trifluoro metil-1H-benzimidazol-2-carboxílico 10d

- 20 0,064 mmol de ácido benzimidazol carboxílico **4d** y 0,064 mmol de la amina **5e** se disolvieron juntos en DMF, se trataron consecutivamente con una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, una solución de HOBt (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y se agitaron a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió adicionalmente 0,2 eq. de ácido, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, el precipitado formado se separó mediante filtración con succión, se enjuagó con agua y se secó. El producto crudo así obtenido es digerido con acetato de etilo y se filtra mediante succión.

Rendimiento: 48%, sólido de color amarillo claro

Amida del ácido N-[4-(piridin-4-ilmetil)fenil]-5-cloro-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-carboxílico 10e

- 25 0,064 mmol de ácido benzimidazol carboxílico **4e** y 0,064 mmol de la amina **5e** se disolvieron juntos en DMF, se trataron consecutivamente con una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, una solución de HOBt (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y se agitaron a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió adicionalmente 0,3 eq. de ácido, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, el precipitado formado se separó mediante filtración con succión, se enjuagó con agua y se secó. El producto crudo así obtenido es digerido con acetato de etilo y se filtra mediante succión.

- 30 Rendimiento: 49%, sólido incoloro

Amida del ácido N-[4-(piridin-4-ilmetil)fenil]-4-metil-1H-benzimidazol-2-carboxílico 10f

- 35 0,064 mmol de ácido benzimidazol carboxílico **4f** y 0,064 mmol de la amina **5e** se disolvieron juntos en DMF, se trataron consecutivamente con una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, una solución de HOBt (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y se agitaron a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se añadió adicionalmente 0,3 eq. de ácido, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, el precipitado formado se separó mediante filtración con succión, se enjuagó con agua y se secó. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo).

Rendimiento: 23%, sólido incoloro

Amida del ácido N-[4-(piridin-4-ilmetil)fenil]-5-cloro-4-trifluoro metil-1H-benzimidazol-2-carboxílico 10g

- 40 0,064 mmol de ácido benzimidazol carboxílico **4g** y 0,064 mmol de la amina **5e** se disolvieron juntos en DMF, se trataron consecutivamente con una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, una solución de HOBt (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, el precipitado formado se separó mediante filtración con succión, se enjuagó con agua y se secó. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo/éter de petróleo – 7/3).

- 45 Rendimiento: 27%, sólido incoloro

Amida del ácido N-[4-(piridin-4-ilmetil)fenil]-5-cloro-6-metil-1H-benzimidazol-2-carboxílico 10h

0,064 mmol de ácido benzimidazol carboxílico **4h** y 0,064 mmol de la amina **5e** se disolvieron juntos en DMF, se trataron consecutivamente con una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, una solución de HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, el precipitado formado se separó mediante filtración con succión, se enjuagó con agua y se secó. El producto crudo así obtenido se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo/éter de petróleo – 1/1).

Rendimiento: 29%, sólido incoloro

Amida del ácido N-[4-(piridin-4-ilmetil)fenil]-5,6-dicloro-1H-benzimidazol-2-carboxílico 10j

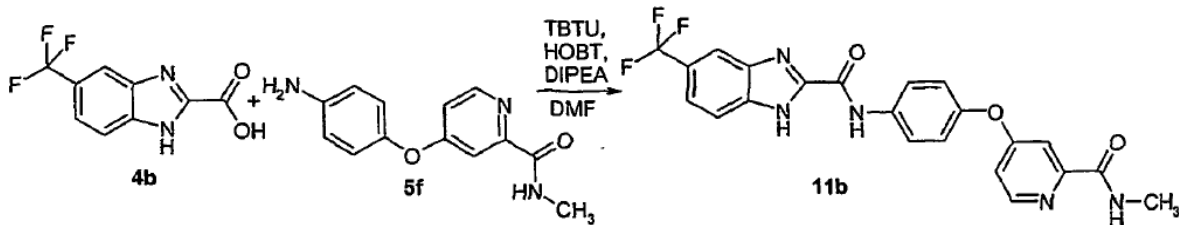
0,064 mmol de ácido benzimidazol carboxílico **4j** y 0,064 mmol de la amina **5e** se suspendieron juntos en DMF, se trataron consecutivamente con una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, una solución de HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, el precipitado formado se retiró mediante filtración con succión y se secó.

Rendimiento: 26%, sólido de color beige

Amida del ácido N-[4-(piridin-4-ilmetil)fenil]-5-metil-1H-benzimidazol-2-carboxílico 10k

0,064 mmol de ácido benzimidazol carboxílico **4k** y 0,064 mmol de la amina **5e** se disolvieron juntos en DMF, se trataron consecutivamente con una solución de TBTU (0,096 mmol) en DMF, una solución de HOBT (0,026 mmol) en DMF y 0,32 mmol de DIPEA, y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Después de 4 horas se añadió adicionalmente 0,3 eq. del ácido y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Finalmente, 2 horas después de una adición adicional de 0,3 eq. de ácido, la mezcla de reacción se diluye con agua, el precipitado formado se separa mediante filtración con succión, se enjuaga con agua y se seca. El producto crudo así obtenido se purifica mediante cromatografía (acetato de etilo/n-heptano – 8/2).

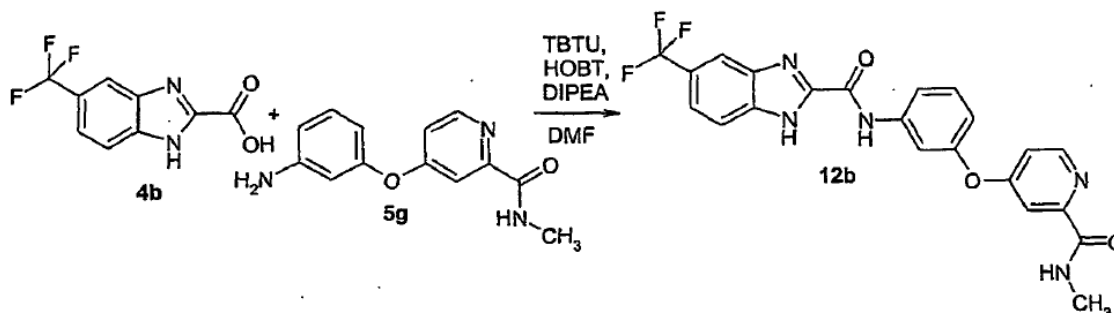
Rendimiento: 22%, sólido de color beige



Amida del ácido N-[4-(2-Metil-carbamoi-piridin-4-iloxi)fenil]-5-trifluoro metil-1H-benzimidazol-2-carboxílico 11b

0,59 mmol de ácido benzimidazol carboxílico **4b** y 0,49 mmol de la amina **5f** se disolvieron juntos en DMF, se trataron consecutivamente con una solución de TBTU (0,74 mmol) en DMF, una solución de HOBT (0,2 mmol) en DMF y 2,47 mmol de DIPEA, y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con agua, el precipitado formado se separa mediante filtración con succión, se enjuaga con agua y se seca. El producto crudo así obtenido es digerido con dietiléter y se filtra por succión.

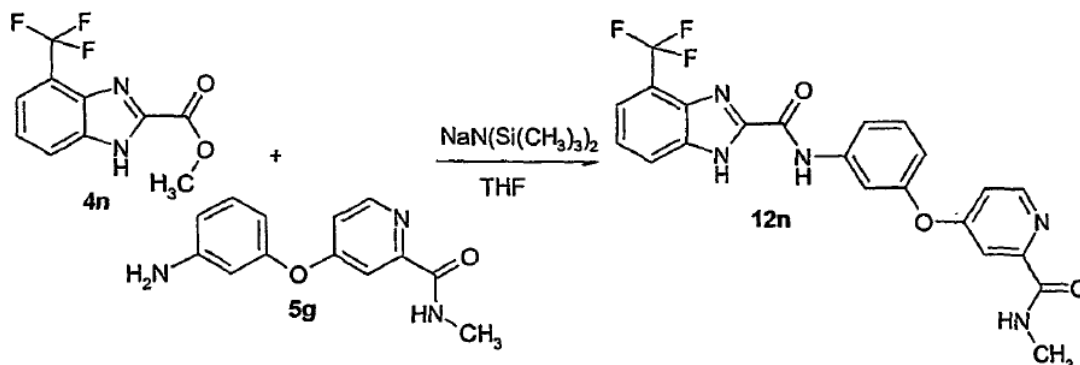
Rendimiento: 68%, cristales de color beige



Amida del ácido N-[3-(2-Metilcarbamoilpiridin-4-iloxi)fenil]-5-trifluoro metil-1H-benzimidazol-2-carboxílico 12b

0,13 mmol de ácido benzimidazol carboxílico **4b** y 0,11 mmol de la amina **5g** se disolvieron juntos en DMF, se trataron consecutivamente con una solución de TBTU (0,16 mmol) en DMF, una solución de HOBT (0,043 mmol) en DMF y 0,54 mmol de DIPEA, y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con agua, el precipitado formado se separa mediante filtración con succión, se enjuaga con agua y se seca.

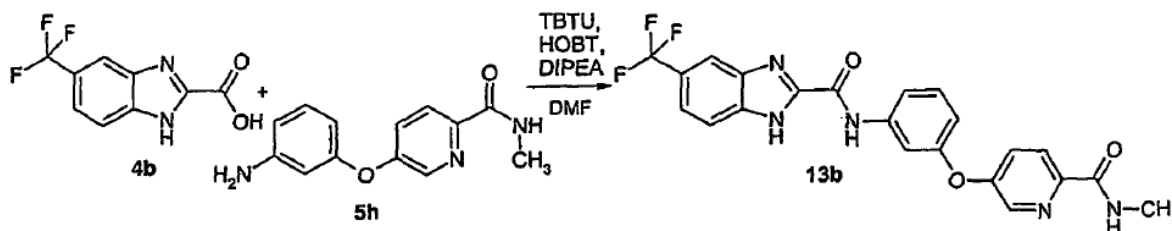
Rendimiento: 34%, cristales incoloros



Amida del ácido N-[3-(2-Metilcarbamoil piridin-4-iloxi)fenil]-4-trifluoro metil-1H-benzimidazol-2-carboxílico 12n

A una solución de 100 mg (0,41 mmol) de éster metílico del ácido benzimidazol carboxílico **4n** y 121 mg (0,49 mmol) de la amina **5g** en THF libre de agua, se añaden 0,62 ml (0,06 mmol) de Bis-(trimetilsilil)-amida de sodio (solución de 1 M en THF), gota a gota a 0°C y se agitan durante 10 min a 0 °C tras completar la adición. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se trata con aproximadamente 2 ml de solución saturada de NH₄Cl y un poco de agua, y se extrae 2x con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan. El residuo es digerido con un poco de acetonitrilo, se filtra mediante succión y se seca.

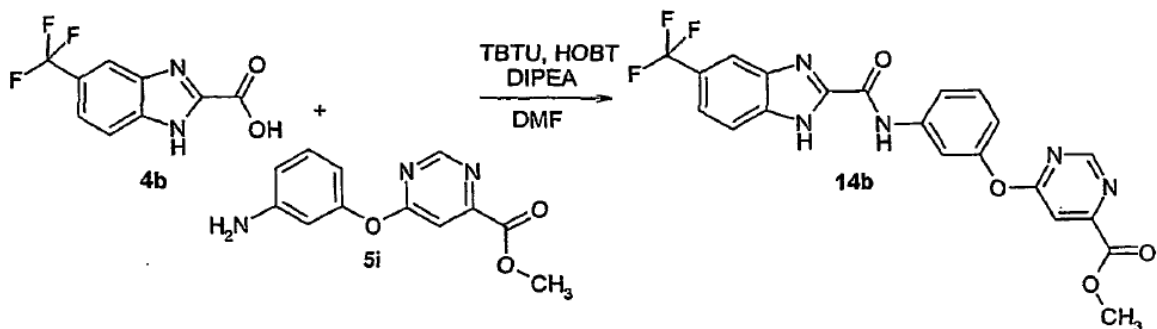
Rendimiento: 45%, sólido de color beige



Amida del ácido N-[3-(6-Metilcarbamoil piridin-3-iloxi)fenil]-5-trifluoro metil-1H-benzimidazol-2-carboxílico 13b

0,13 mmol de ácido benzimidazol carboxílico **4b** y 0,11 mmol de la metil amida del ácido 5-(3-amino-fenoxi)piridin-2-carboxílico **5h** se disolvieron juntos en DMF, se trataron consecutivamente con una solución de TBTU (0,16 mmol) en DMF, una solución de HOBT (0,043 mmol) en DMF y 0,54 mmol de DIPEA, y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con agua, el precipitado formado se separa mediante filtración con succión, se enjuaga con agua y se seca. El producto crudo así obtenido se purifica mediante cromatografía (acetato de etilo/éter de petróleo – 4/1).

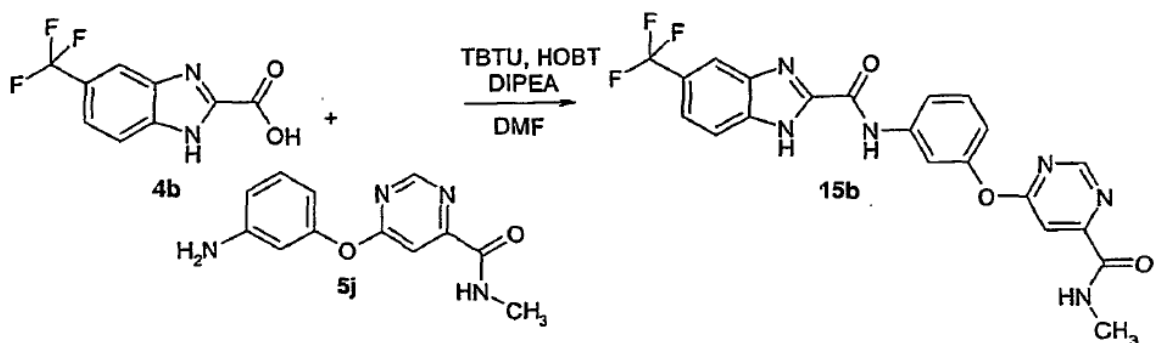
Rendimiento: 25%, cristales incoloros



Éster metílico del ácido 6-[3[(5-trifluoro metil-1H-benzimidazol-2-carbonil)amino]fenoxi]-pirimidin-4-carboxílico 14b

5 0,082 mmol de ácido benzimidazol carboxílico **4b** y 0,068 mmol de la amina **5i** se disolvieron juntos en DMF, se trataron consecutivamente con una solución de TBTU (0,102 mmol) en DMF, una solución de HOBT (0,027 mmol) en DMF y 0,34 mmol de DIPEA, y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con agua, el precipitado formado se separa mediante filtración con succión, se enjuaga con agua y se seca. El producto crudo así obtenido se purifica mediante cromatografía (diclorometano/acetona – 9/1).

Rendimiento: 6%, sólido incoloro



10 Amida del ácido N-[3-(6-Metilcarbamoylpirimidin-4-iloxi)fenil]-5-trifluoro metil-1H-benzimidazol-2-carboxílico 15b

15 1,03 mmol de ácido benzimidazol carboxílico **4b** y 0,86 mmol de amina **5j** se disolvieron juntos en DMF, se trataron consecutivamente con una solución de TBTU (1,28 mmol) en DMF, una solución de HOBT (0,34 mmol) en DMF y 4,28 mmol de DIPEA, y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con agua, el precipitado formado se separa mediante filtración con succión, se enjuaga con agua y se seca. El producto crudo así obtenido se purifica mediante cromatografía (acetato de etilo/éter de petróleo – 1/1).

Rendimiento: 16%, sólido incoloro

Los compuestos (1) a (128) tal como se describen anteriormente pueden ser producidos, preferiblemente, de acuerdo a los procedimientos descritos en la presente patente o de manera análoga a los mismos.

Ejemplo A: viales de inyección

20 Una solución de 100 g de un compuesto activo de la fórmula I y 5 g de hidrogenofosfato se ajusta a un pH 6,5 en 3 l de agua bidestilada utilizando 2N de ácido clorhídrico, se filtró estéril, se dispensó en los viales de inyección, se liofilizó bajo condiciones estériles y se selló asépticamente. Cada vial de inyección contiene 5 mg de compuesto activo.

Ejemplo B: Supositorios

25 Una mezcla de 20 g de un compuesto activo de la fórmula I se fusionó con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vertió en moldes y se dejó enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg del compuesto activo.

Ejemplo C: Solución

Se prepara una solución de 1 g de un compuesto activo de la fórmula I, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta a un pH 6,8, se prepara hasta 1 l y se esteriliza mediante irradiación. Esta solución puede ser utilizada en forma de gotas oculares.

5 **Ejemplo D: Ungüento**

500 mg de un compuesto activo de la fórmula I se mezcla con 99,5 g de vaselina bajo condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

10 Una mezcla de 1 kg de un compuesto activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se comprime para obtener comprimidos de una manera habitual, de tal forma que cada comprimido contiene 10 mg de compuesto activo.

Ejemplo F: Comprimidos recubiertos

De forma análoga al ejemplo E, los comprimidos se prensan y se recubren a continuación de forma habitual utilizando un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

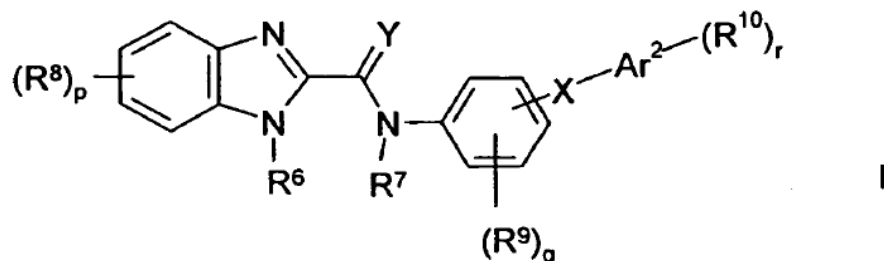
15 Se dispensaron 2 kg del compuesto activo de la fórmula I en cápsulas de gelatina duras, de forma habitual de tal manera que cada cápsula contenga 20 mg del compuesto activo.

Ejemplo H: Ampollas

20 Una solución de 1 kg de principio activo de la fórmula I en 60 l de agua bidestilada se filtra de manera estéril, se dispensa en ampollas, en condiciones estériles se liofiliza y se sellan de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg del compuesto activo.

REIVINDICACIONES

1. Benzimidazol carboxamidas de la fórmula I



en donde

5 R^6, R^7 son independientemente uno de otro H o A

A se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y alcoxialquilo,

Ar^2 es piridinilo,

10 R^8 se selecciona del grupo que consiste en alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 y $(CH_2)_nCN$,

15 R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en H, A, cicloalquilo que comprende 3 a 7 átomos de carbono, Hal, CH_2Hal , $CH(Hal)_2$, $C(Hal)_3$, NO_2 , $(CH_2)_nCN$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nOR^{11}$, $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nCOOR^{12}$, $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nNR^{11}COR^{13}$, $(CH_2)_nNR^{11}CONR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nNR^{11}SO_2A$, $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$, $(CH_2)_nOC(O)R^{13}$, $(CH_2)_nCOR^{13}$, $(CH_2)_nSR^{11}$, $CH=N-OA$, $CH_2CH=N-OA$, $(CH_2)_nNHOA$, $(CH_2)_nCH=N-R^{11}$, $(CH_2)_nOC(O)NR^{11}R^{12}$, $(CH_2)_nNR^{11}COOR^{12}$, $(CH_2)_nN(R^{11})CH_2CH_2OR^{13}$, $(CH_2)_nN(R^{11})CH_2CH_2OCF_3$, $(CH_2)_nN(R^{11})C(R^{13})HCOOR^{12}$, $C(R^{13})HCOOR^{12}$, $(CH_2)_nN(R^{11})CH_2CH_2N(R^{12})CH_2COOR^{12}$, $(CH_2)_nN(R^{11})CH_2CH_2NR^{11}R^{12}$, $CH=CHCOOR^{11}$, $CH=CHCH_2NR^{11}R^{12}$, $CH=CHCH_2NR^{11}R^{12}$, $CH=CHCH_2OR^{13}$, $(CH_2)_nN(COOR^{11})COOR^{12}$, $(CH_2)_nN(CONH_2)COOR^{11}$, $(CH_2)_nN(CONH_2)CONH_2$, $(CH_2)_nN(CH_2COOR^{11})COOR^{12}$, $(CH_2)_nN(CH_2CONH_2)COOR^{11}$, $(CH_2)_nN(CH_2CONH_2)CONH_2$, $(CH_2)_nCHR^{13}COR^{11}$, $(CH_2)_nCHR^{13}COOR^{11}$, $(CH_2)_nCHR^{13}CH_2OR^{14}$, $(CH_2)_nOCN$ y $(CH_2)_nNCO$,

en donde

R^{11}, R^{12} se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en H, A, $(CH_2)_mAr^3$ y $(CH_2)_mHet$, o en $NR^{11}R^{12}$,

25 R^{11} y R^{12} forman, junto con el átomo de N al que están enlazados, un heterociclo de 5-, 6- o 7- miembros que contiene de manera opcional 1 o 2 heteroátomos adicionales, seleccionados de N, O y S,

R^{13}, R^{14} se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en H, Hal, A, $(CH_2)_mAr^4$ y $(CH_2)_mHet$,

30 Ar^3, Ar^4 son independientemente uno del otro residuos de hidrocarburos aromáticos que comprenden 5 a 12 átomos de carbono que son opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, seleccionados de un grupo que consiste en A, Hal, NO_2 , CN, OR^{15} , $NR^{15}R^{16}$, $COOR^{15}$, $CONR^{15}R^{16}$, $NR^{15}COR^{16}$, $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$, $NR^{16}SO_2A$, COR^{15} , $SO_2R^{15}R^{16}$, $S(O)_uA$ y $OOCR^{15}$,

Het es un residuo heterocíclico saturado, no saturado o aromático que es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados de un grupo que consiste en A, Hal, NO_2 , CN, OR^{15} , $NR^{15}R^{16}$, $COOR^{15}$, $CONR^{15}R^{16}$, $NR^{15}COR^{16}$, $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$, $NR^{16}SO_2A$, COR^{15} , $SO_2R^{15}R^{16}$, $S(O)_uA$ y $OOCR^{15}$,

35 R^{15}, R^{16} se seleccionan independientemente de un grupo que consiste en H, A, y $(CH_2)_mAr^6$, en donde

Ar⁶ es un hidrocarburo aromático de 5- o 6- miembros que es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, 2-propilo, terc-butilo, Hal, CN, OH, NH₂ y CF₃,

k, m y n son independientemente uno del otro 0, 1, 2, 3, 4, o 5,

5 X es O,

Y es O,,

R²¹ se selecciona independientemente de los significados proporcionados por R¹³, R¹⁴ y

p, r son independientemente uno del otro 0, 1, 2, 3, 4, o 5,

q es 0, 1, 2, 3, o 4,

10 u es 0, 1, 2, o 3,

y

Hal se selecciona independientemente de un grupo que consiste en F, Cl, Br y I;

las formas tautoméricas de las mismas; y los solvatos, sales y esteroisómeros farmacéuticamente aceptables de las mismas.

15 2. Benzimidazol carboxamida según la reivindicación 1, en donde

Ar² es piridinilo,

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH₂Hal, CH(Hal)₂, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO₂ y (CH₂)_nCN,

20 R⁹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo y halógeno,

q es 0 o 1,

25 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que comprende 1 a 4 átomos de carbono, Hal, CH₂Hal, CH(Hal)₂, perhaloalquilo que comprende 1 a 4 átomos de carbono, NO₂, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nNR¹¹R¹², (CH₂)_nO(CH₂)_kNR¹¹R¹², (CH₂)_nCOR¹³, (CH₂)_nCOOR¹³, (CH₂)_nCONR¹¹R¹², (CH₂)_nSO₂NR¹¹R¹² y (CH₂)_nS(O)_uR¹³,

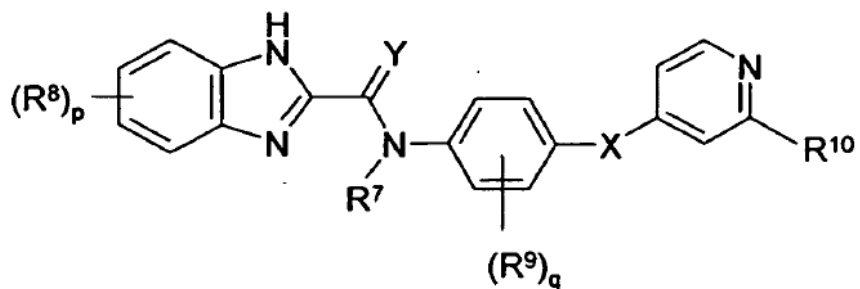
X es O,

p es 1, 2 o 3, y

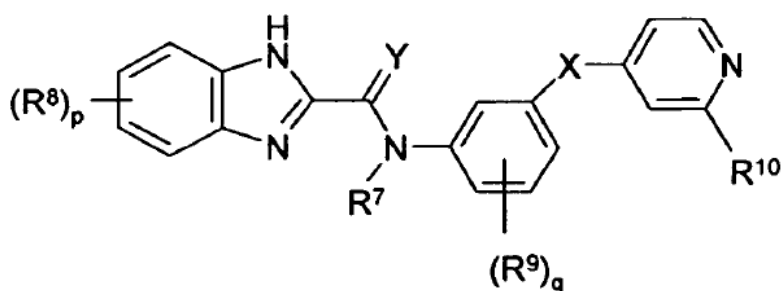
r es 0, 1 o 2;

30 las formas tautoméricas de los mismos; y los solvatos, sales y esteroisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

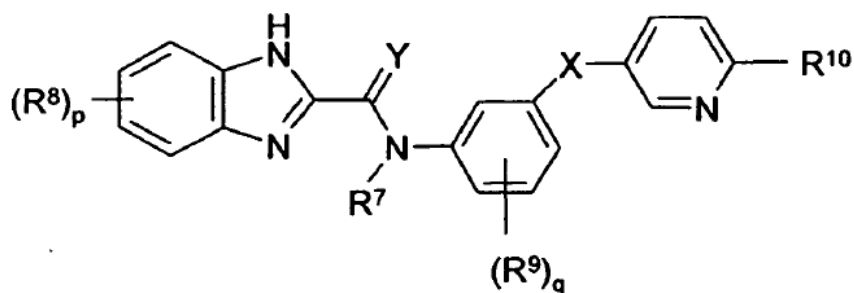
3. Benzimidazol carboxamida según la reivindicación 1 o 2, seleccionada de los compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ic y Id,



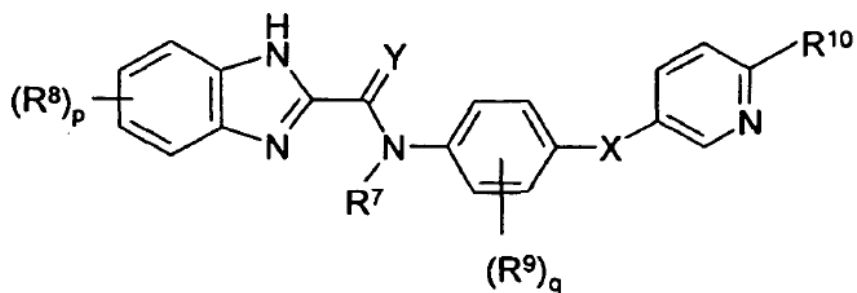
Ia



Ib



Ic



Id

en donde

- 5 R^8 , p , X , Y , R^9 y q son tal como se definen en las reivindicaciones 1 o 2, y R^{10} es H o tal como se define en las reivindicaciones 1 o 2;

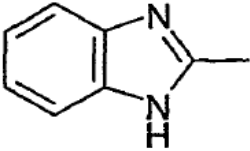
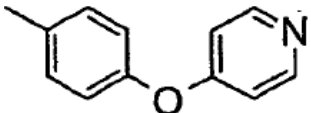
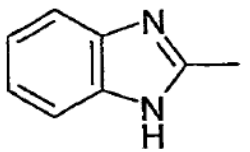
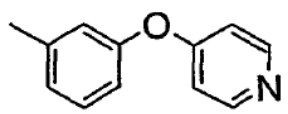
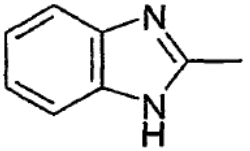
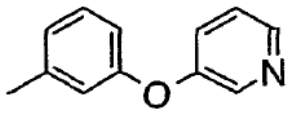
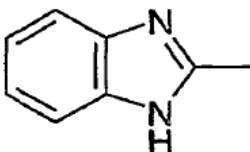
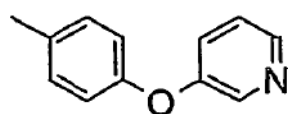
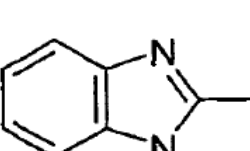
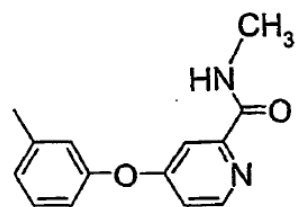
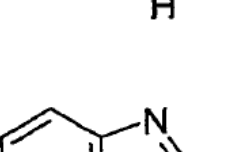
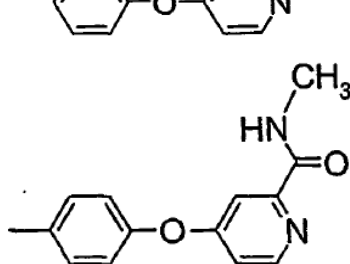
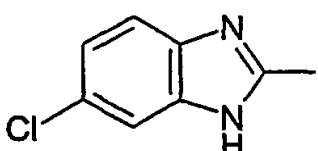
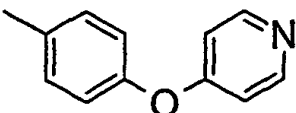
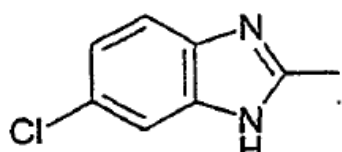
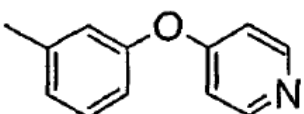
las formas tautoméricas de los mismos; y los solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. Benzimidazol carboxamida según la reivindicación 1, 2 o 3, en donde

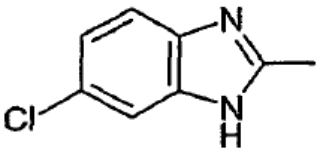
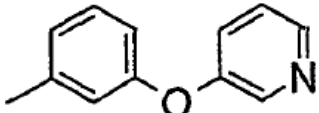
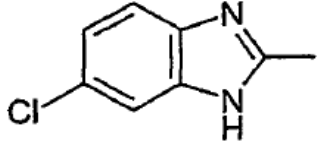
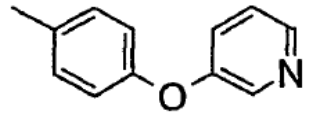
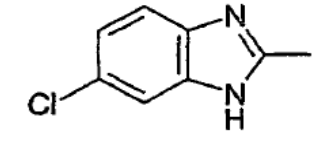
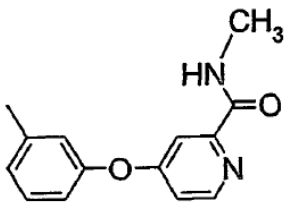
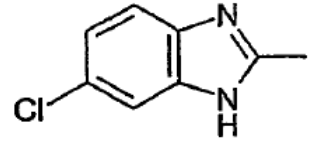
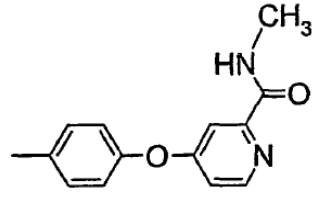
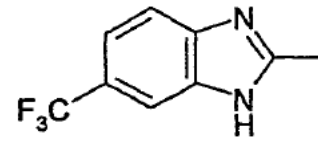
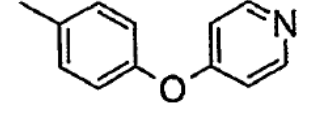
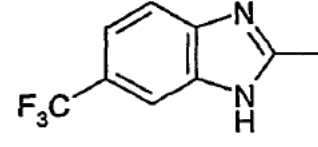
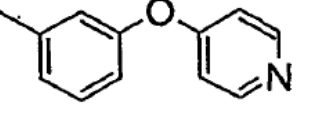
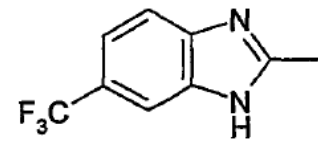
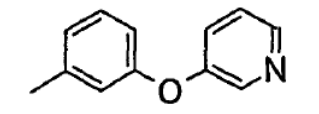
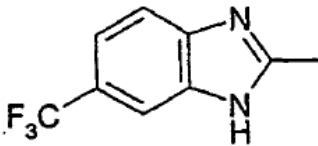
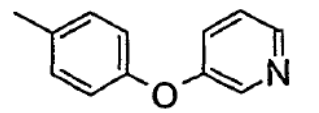
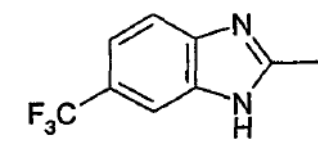
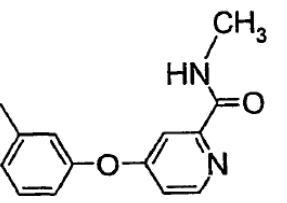
- 10 R^{10} es $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$, y
r es 0 o 1,

y las sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos, y las sales y solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos.

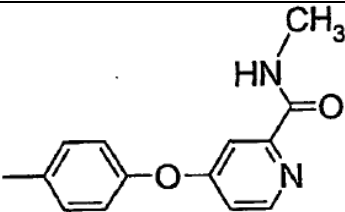
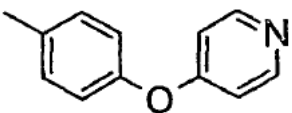
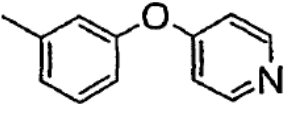
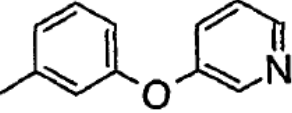
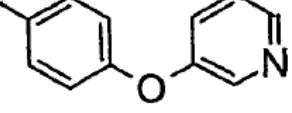
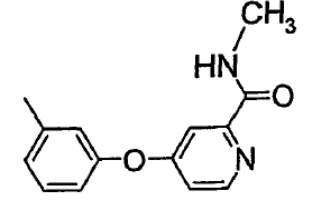
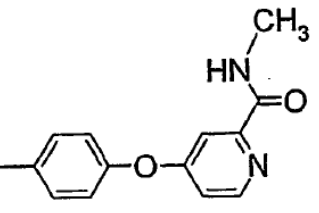
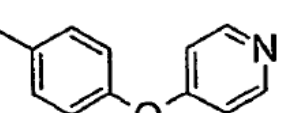
5. Benzimidazol carboxamida según una de las reivindicaciones 1 a 4, seleccionada de los compuestos (1) a (128) de la fórmula A-CO-NH-B, en donde A- y B- son tal como se proporciona a continuación:

	A-	-B
(1)		
(2)		
(3)		
(4)		
(5)		
(6)		
(7)		
(8)		

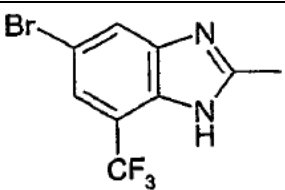
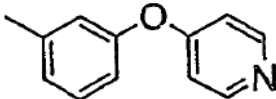
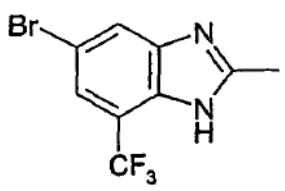
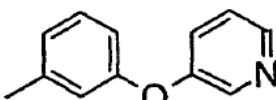
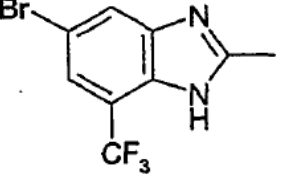
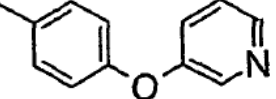
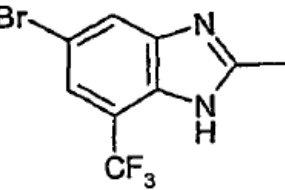
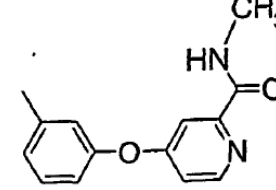
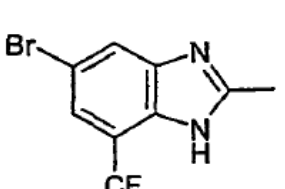
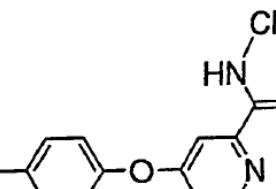
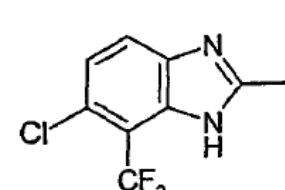
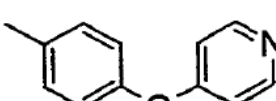
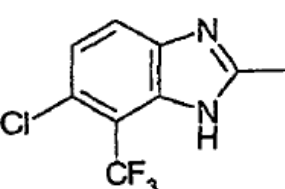
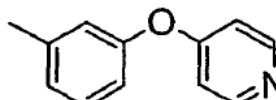
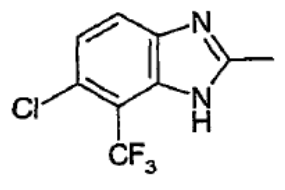
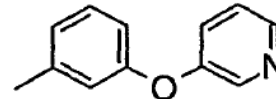
(continuación)

A-	-B
(9) 	
(10) 	
(11) 	
(12) 	
(13) 	
(14) 	
(15) 	
(16) 	
(17) 	

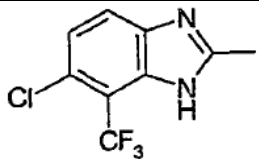
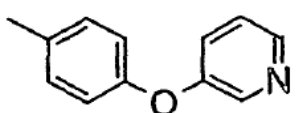
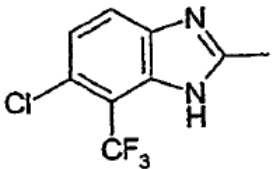
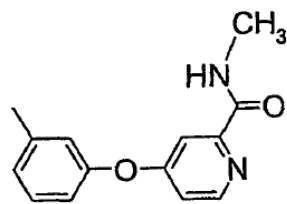
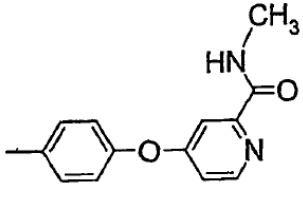
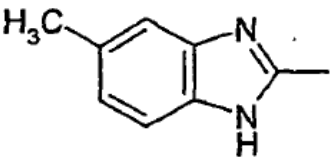
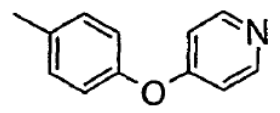
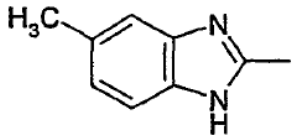
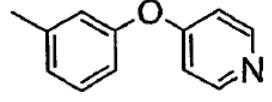
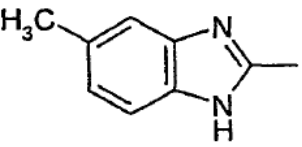
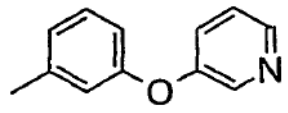
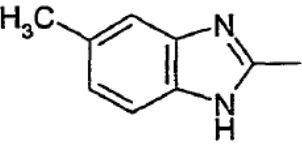
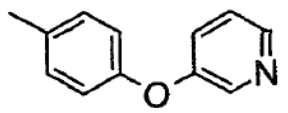
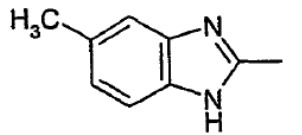
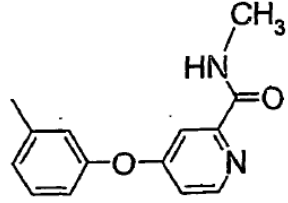
(continuación)

A-	-B
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	
(22)	
(23)	
(24)	
(25)	

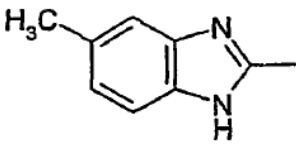
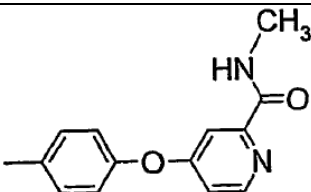
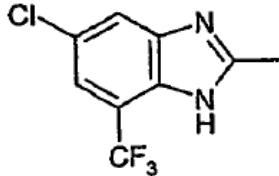
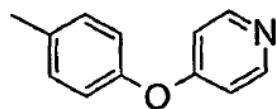
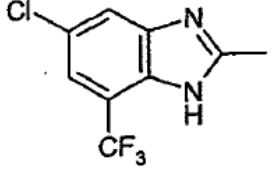
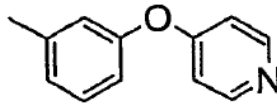
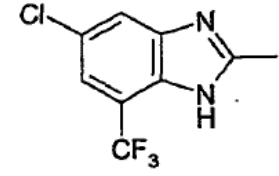
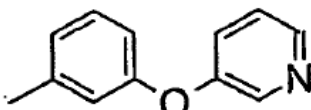
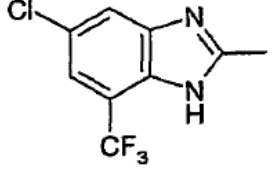
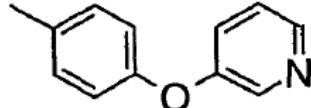
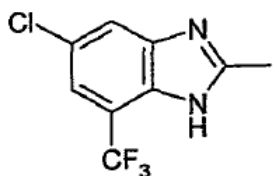
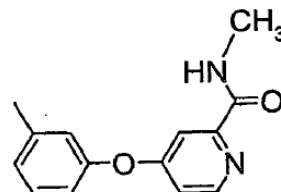
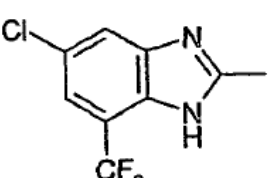
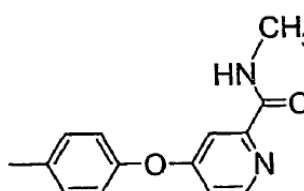
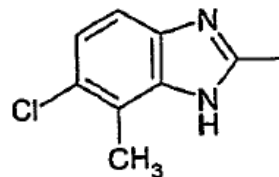
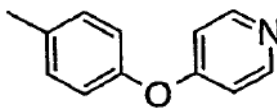
(continuación)

A-	-B
(26) 	
(27) 	
(28) 	
(29) 	
(30) 	
(31) 	
(32) 	
(33) 	

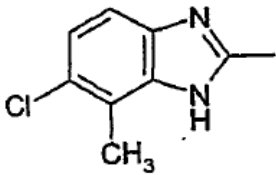
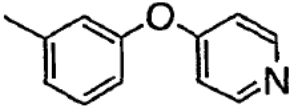
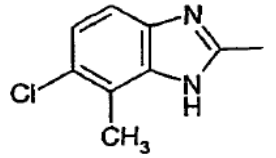
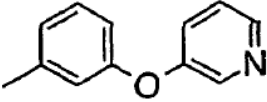
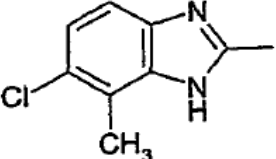
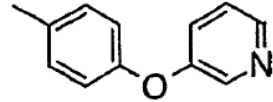
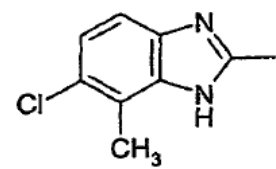
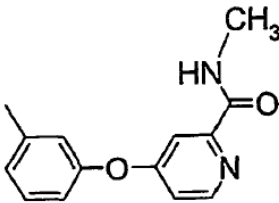
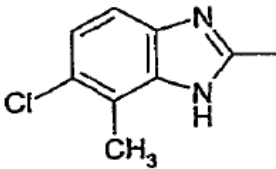
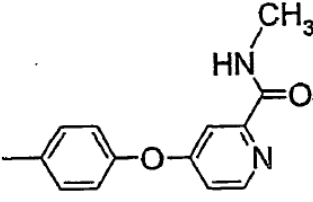
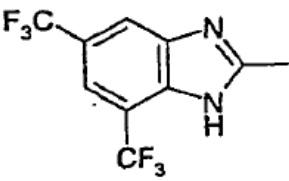
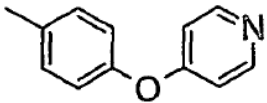
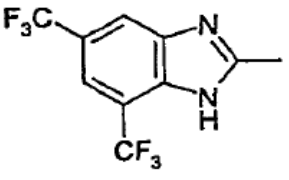
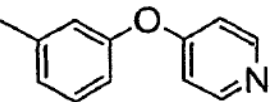
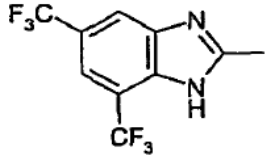
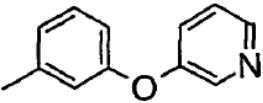
(continuación)

A-	-B
(34) 	
(35) 	
(36) 	
(37) 	
(38) 	
(39) 	
(40) 	
(41) 	

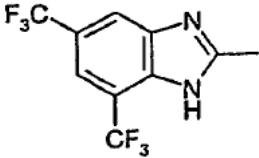
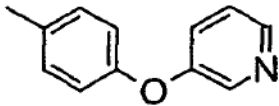
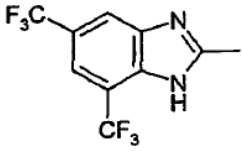
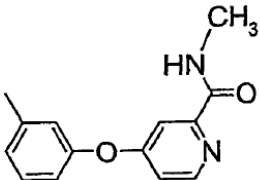
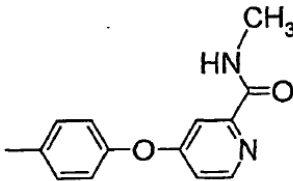
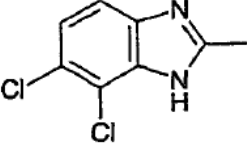
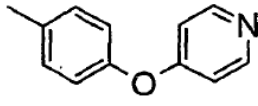
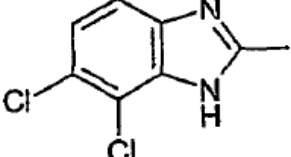
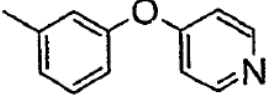
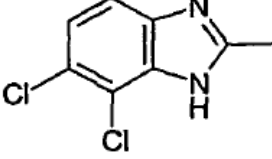
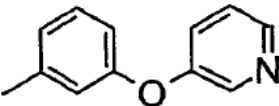
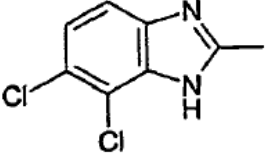
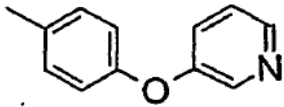
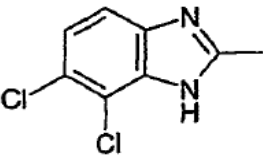
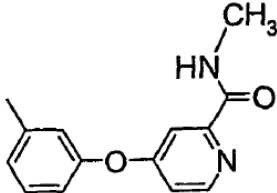
(continuación)

A-	-B	
(42)		
(43)		
(44)		
(45)		
(46)		
(47)		
(48)		
(49)		

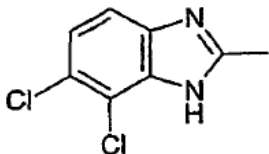
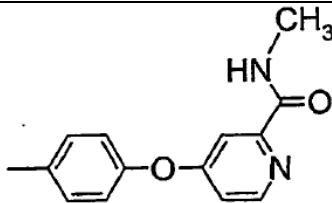
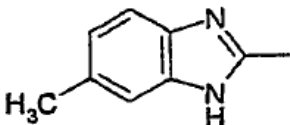
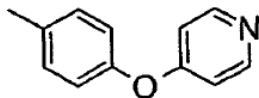
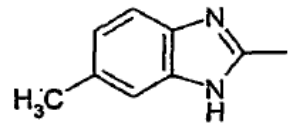
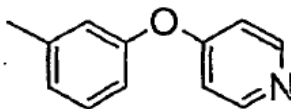
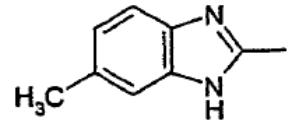
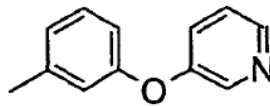
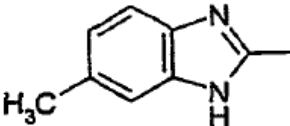
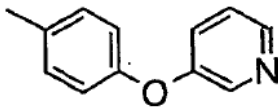
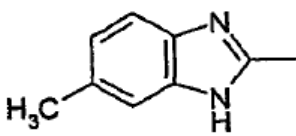
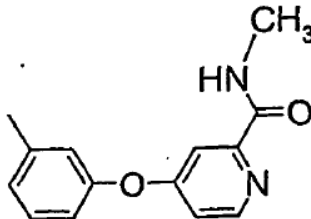
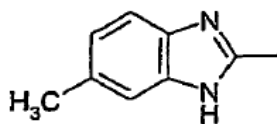
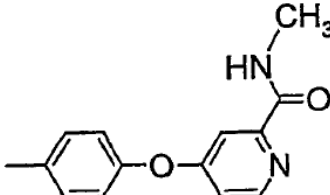
(continuación)

A-	-B
(50) 	
(51) 	
(52) 	
(53) 	
(54) 	
(55) 	
(56) 	
(57) 	

(continuación)

A-	-B
(58) 	
(59) 	
(60) 	
(61) 	
(62) 	
(63) 	
(64) 	
(65) 	

(continuación)

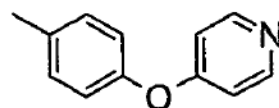
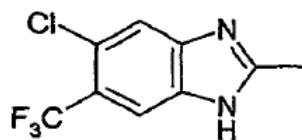
A-	-B	
(66)		
(67)		
(68)		
(69)		
(70)		
(71)		
(72)		

(continuación)

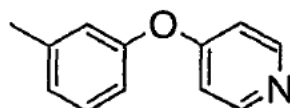
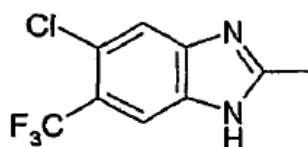
A-

-B

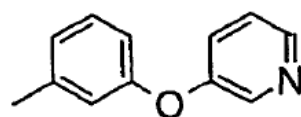
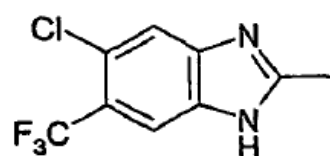
(75)



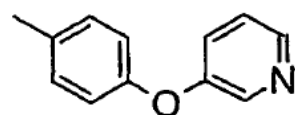
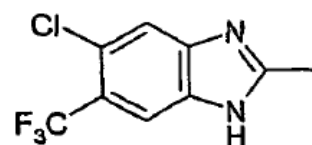
(76)



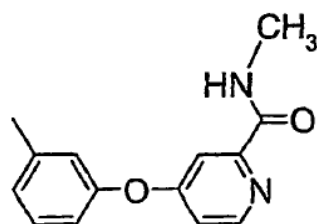
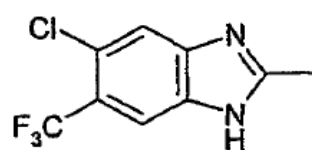
(77)



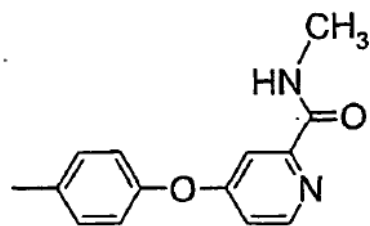
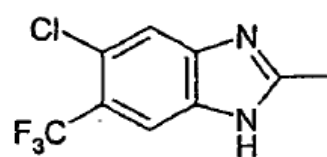
(78)



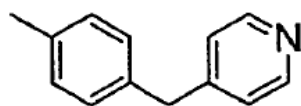
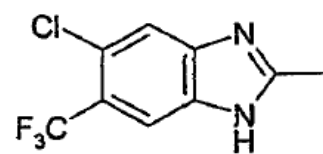
(79)



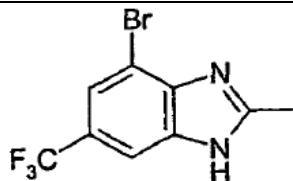
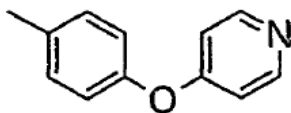
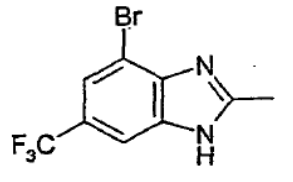
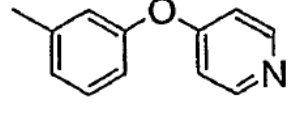
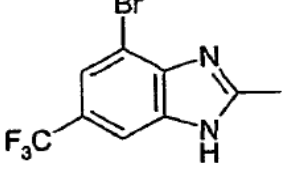
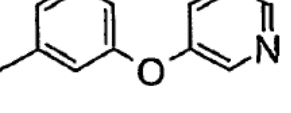
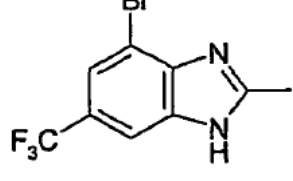
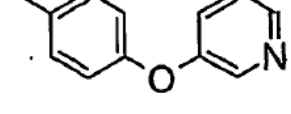
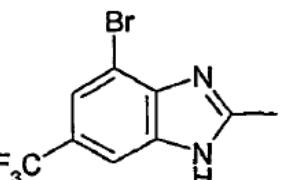
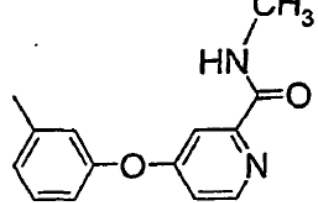
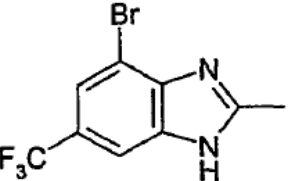
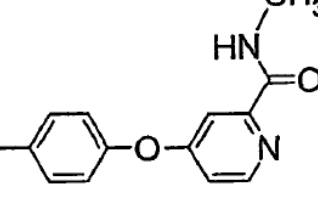
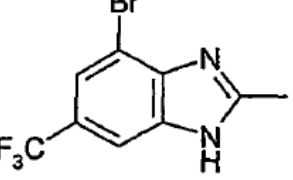
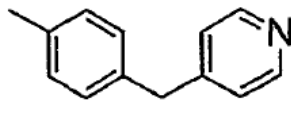
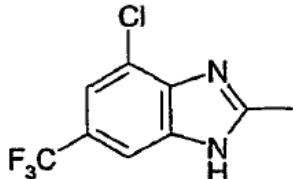
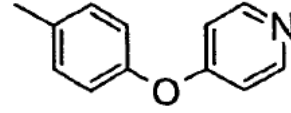
(80)



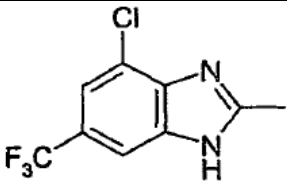
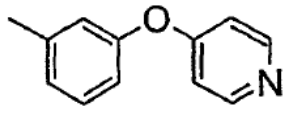
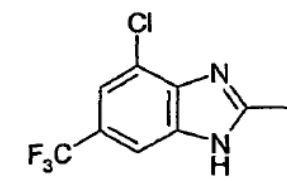
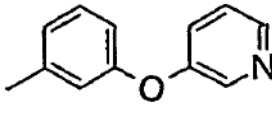
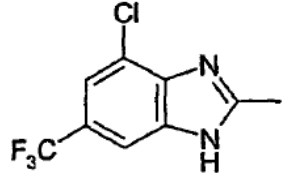
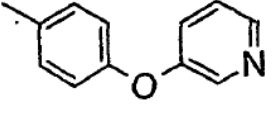
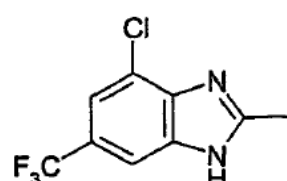
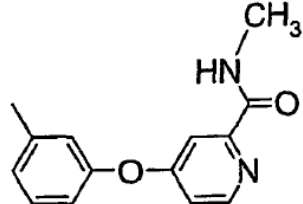
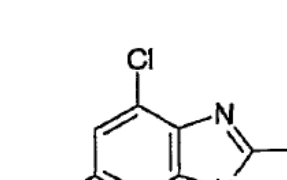
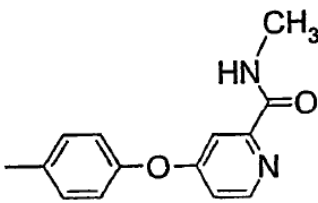
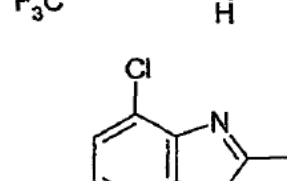
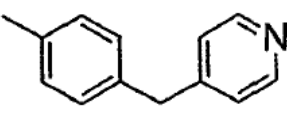
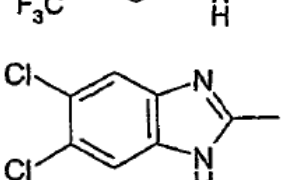
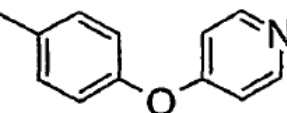
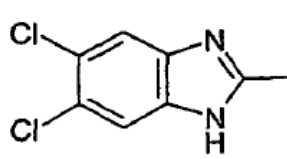
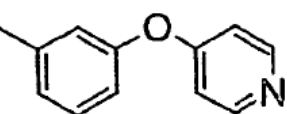
(81)



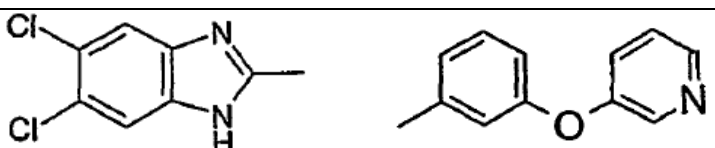
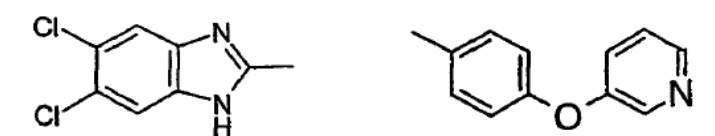
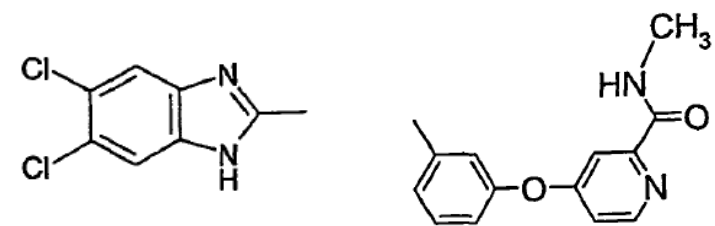
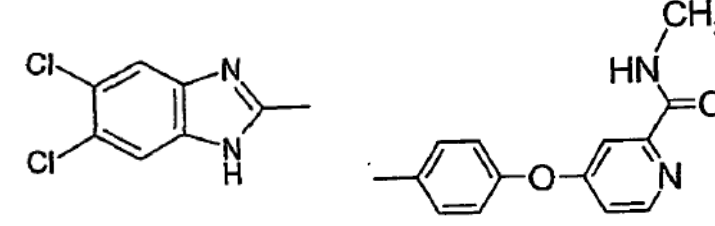
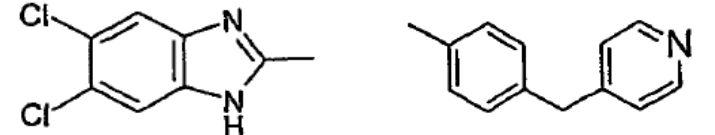
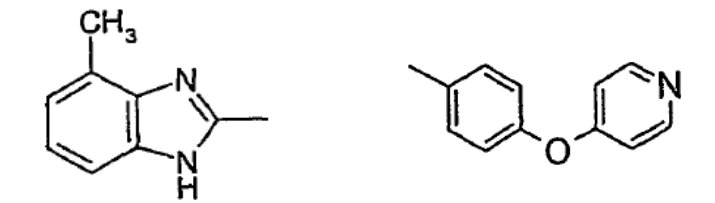
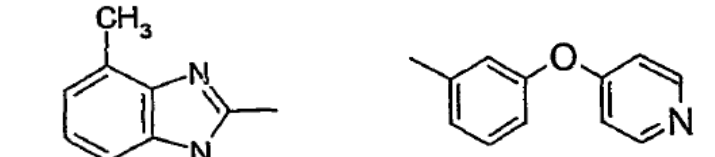
(continuación)

A-	-B	
(82)		
(83)		
(84)		
(85)		
(86)		
(87)		
(88)		
(89)		

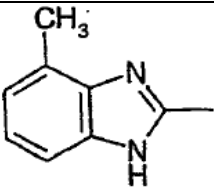
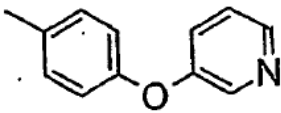
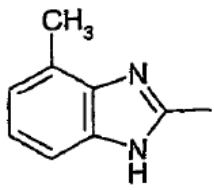
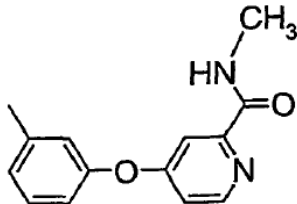
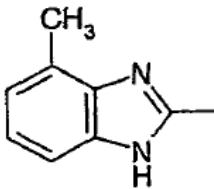
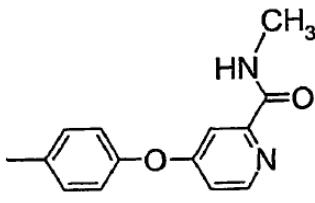
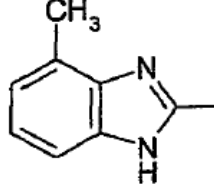
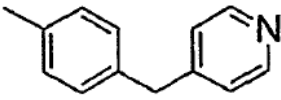
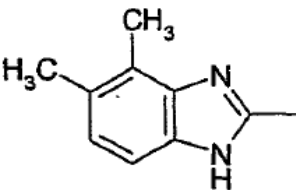
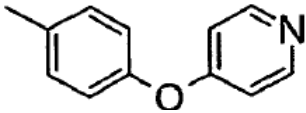
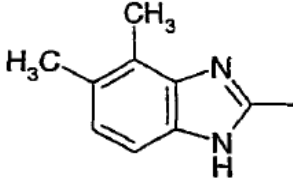
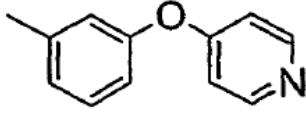
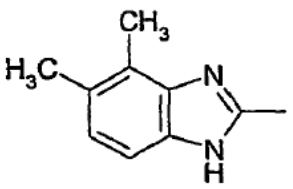
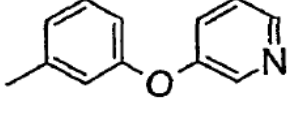
(continuación)

A-	-B
(90) 	
(91) 	
(92) 	
(93) 	
(94) 	
(95) 	
(96) 	
(97) 	

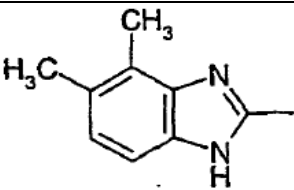
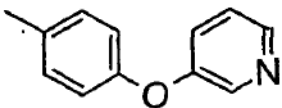
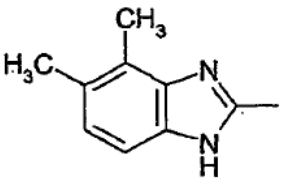
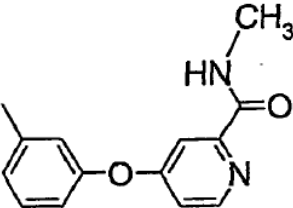
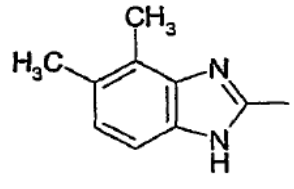
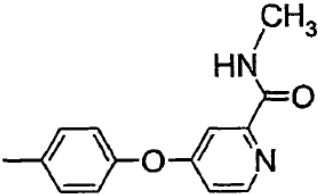
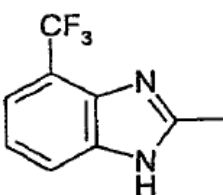
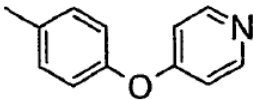
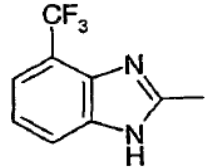
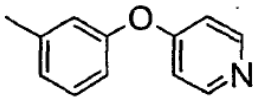
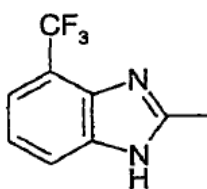
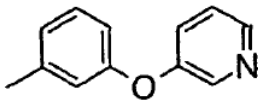
(continuación)

A-	-B
(98)	
(99)	
(100)	
(101)	
(102)	
(103)	
(104)	
(105)	

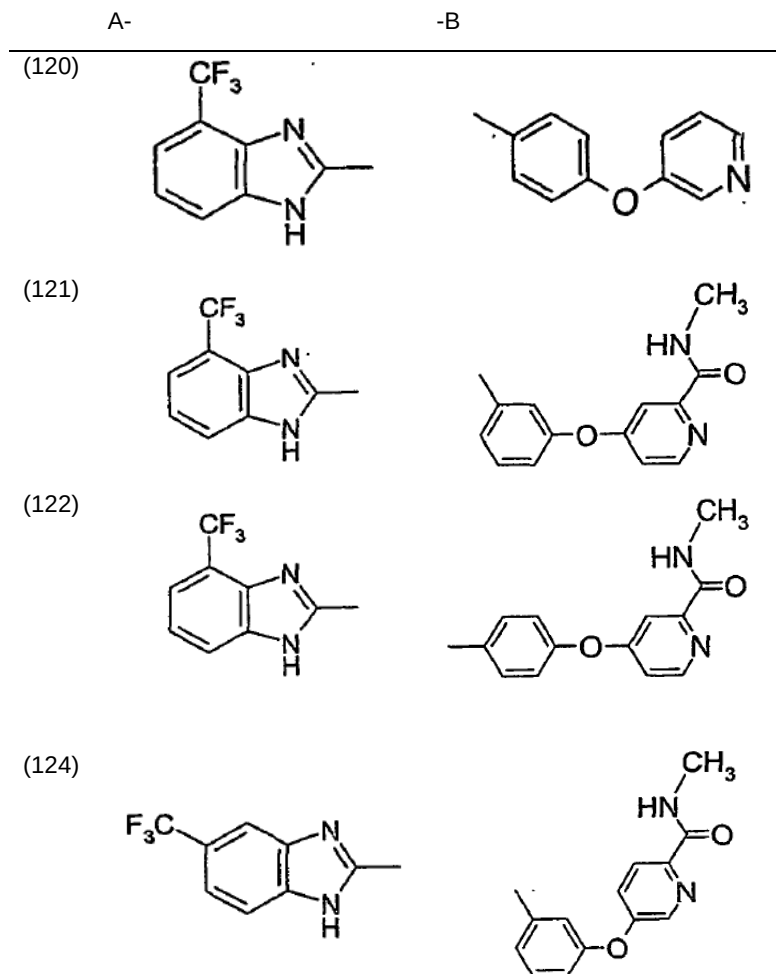
(continuación)

	A-	-B
(106)		
(107)		
(108)		
(109)		
(110)		
(111)		
(112)		

(continuación)

A-	-B
(113)	
	
(114)	
	
(115)	
	
(117)	
	
(118)	
	
(119)	
	

(continuación)



las formas tautoméricas de los mismos; y los solvatos, sales y esteroisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. Benzimidazol carboxamida según una de las reivindicaciones 1 a 5 como medicamento.

5 7. Benzimidazol carboxamida según una de las reivindicaciones 1 a 5 como inhibidor de quinasas.

8. Benzimidazol carboxamida según la reivindicación 7, **caracterizada porque** las quinasas se seleccionan de entre raf-quinasas y quinasas VEGFR.

9. Composición farmacéutica, **caracterizada porque** contiene uno o más compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 5.

10 10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, **caracterizada porque** contiene uno o más compuestos adicionales, seleccionados del grupo que consiste en excipientes, sustancias auxiliares, adyuvantes, soportes fisiológicamente aceptables e ingredientes farmacéuticos activos distintos de los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 5.

15 11. Proceso para la fabricación de una composición farmacéutica, **caracterizado porque** uno o más compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 5 y uno o más compuestos, seleccionados del grupo que consiste en soportes, sustancias auxiliares e ingredientes farmacéuticos activos distintos de los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 5, es procesado mediante medios mecánicos en una composición farmacéutica que es adecuada como una forma de dosificación para su aplicación y/o administración a un paciente.

12. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5 para producir una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos.

13. Uso según la reivindicación 12, **caracterizado porque** los trastornos son causados, mediados y/o propagados por quinasa seleccionadas de entre raf-quinasas y quinasa VEGFR.

5 14. Uso según la reivindicación 12 o 13, **caracterizado porque** los trastornos se seleccionan del grupo que consiste en trastornos hiperproliferativos y no hiperproliferativos.

15. Uso según la reivindicación 12, 13 o 14, **caracterizado porque** el trastorno es cáncer.

16. Uso según la reivindicación 12, 13 o 14 **caracterizado porque** el trastorno es no cancerígeno.

10 17. Uso según la reivindicación 12, 13, 14 o 16, **caracterizado porque** los trastornos no cancerígenos se seleccionan del grupo que consiste en infecciones, psoriasis, artritis, inflamación, endometriosis, cicatrización, hiperplasia benigna de próstata, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades de inmunodeficiencia.

15 18. Uso según una de las reivindicaciones 12 a 15, **caracterizado porque** los trastornos se seleccionan del grupo que consiste en cáncer de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer espinocelular, cáncer de vejiga, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer hepático, cáncer renal, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer esofágico, cáncer ginecológico, cáncer de tiroides, linfoma, leucemia crónica y leucemia aguda.

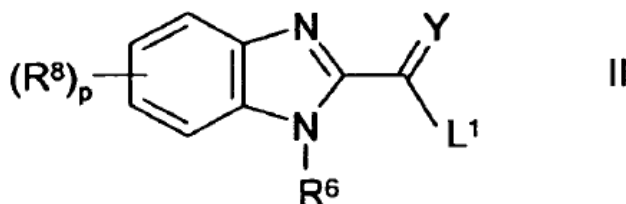
20 19. Uso según una de las reivindicaciones 12 a 14 y 16, **caracterizado porque** los trastornos se seleccionan del grupo que consiste en artritis, reestenosis; trastornos fibróticos; trastornos proliferativos de células mesangiales, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo de trasplantes de órganos, glomerulopatías, trastornos metabólicos, inflamación y enfermedades neurodegenerativas.

20. Uso según una de las reivindicaciones 12 a 17, **caracterizado porque** los trastornos se seleccionan del grupo que consiste en artritis reumatoide, inflamación, enfermedad autoinmune, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis, aterosclerosis, reestenosis, enfermedad vascular, enfermedad cardiovascular, inflamación, enfermedad renal y angiogénesis.

25 21. Uso según la reivindicación 12, **caracterizado porque** los trastornos son crecimiento celular cancerígeno mediado por una o más quinasa.

22. Método para producir compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, **caracterizado porque**

a) un compuesto de la fórmula II

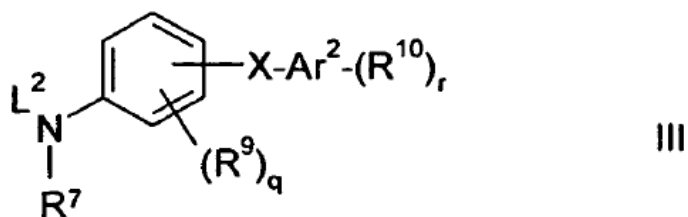


30 en donde

L^1 es Cl, Br, I, OH, un grupo OH esterificado o una fracción de diazonio, y R^6 , R^8 , p e Y son tal como se definen en la reivindicación 1

se hace reaccionar

b) con un compuesto de la fórmula III,



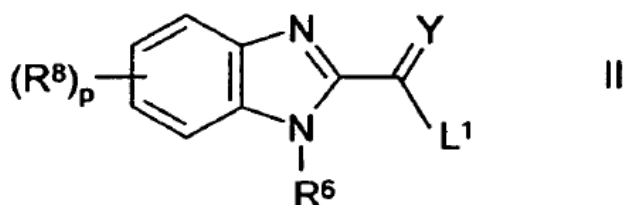
en donde

L^2 es H o un ion metálico, y R^7 , R^9 , q , X , Ar^2 , R^{10} y r son tal como se definen en la reivindicación 1,

y opcionalmente

- 5 c) aislando y/o tratando el compuesto de la fórmula I obtenido mediante dicha reacción con un ácido, para obtener la sal del mismo.

23. Uso de un compuesto de la fórmula II,

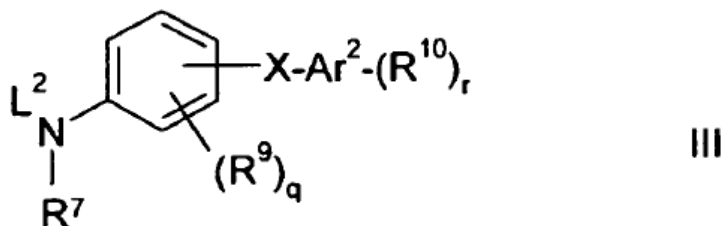


en donde

- 10 L^1 es Cl, Br, I, OH, un grupo OH esterificado o una fracción de diazonio, y R^6 , R^8 , p e Y son tal como se definen en la reivindicación 1,

para la fabricación de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4.

24. Uso de un compuesto de la fórmula III,

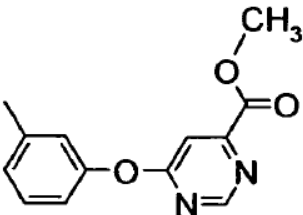
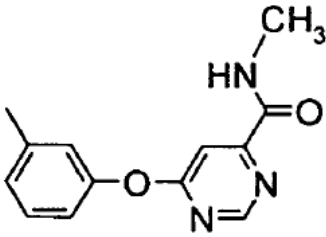
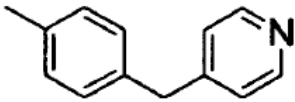
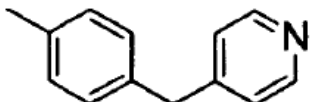
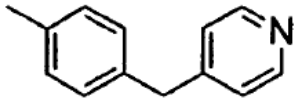
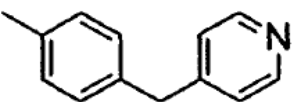
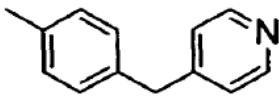
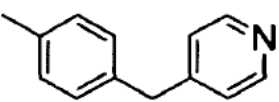


- 15 en donde

L^2 es H o un ion metálico, y R^7 , R^9 , q , X , Ar^2 , R^{10} y r son tal como se definen en la reivindicación 1,

para la fabricación de un compuesto de según una de las reivindicaciones 1 a 4.

25. Benzimidazol carboxamida según la fórmula A-CO-NH-B, en donde A- y B- son como se proporcionan a continuación:

A-	-B
(73)	
(74)	
(116)	
(123)	
(125)	
(126)	
(127)	
(128)	

sus formas tautoméricas; y sus solvatos, sales y esteroisómeros farmacéuticamente aceptables.

26. Benzimidazol carboxamida según la reivindicación 25 como medicamento.

27. Benzimidazol carboxamida según la reivindicación 25 como inhibidor de quinasas.

5 28. Benzimidazol carboxamida según la reivindicación 27, **caracterizada porque** las quinasas se seleccionan de entre raf-quinasas y quinasas VEGFR.

29. Composición farmacéutica, **caracterizada porque** contienen uno o más compuestos según la reivindicación 25.