

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 484 169**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 405/14</b>	(2006.01) <b>A61P 1/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 409/14</b>	(2006.01) <b>A61P 3/10</b>	(2006.01)
<b>C07D 413/14</b>	(2006.01) <b>A61P 7/02</b>	(2006.01)
<b>C07D 417/04</b>	(2006.01) <b>A61P 7/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 417/14</b>	(2006.01) <b>A61P 9/08</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4184</b>	(2006.01) <b>A61P 9/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/428</b>	(2006.01) <b>A61P 13/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/454</b>	(2006.01)	
<b>A61P 1/02</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2010 E 10780309 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014 EP 2436683**

54 Título: **Agente para el tratamiento o la prevención de enfermedades asociadas a la actividad de factores neurotróficos**

30 Prioridad:

**29.05.2009 JP 2009131333**

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

**11.08.2014**

73 Titular/es:

**SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED  
(100.0%)  
27-1, Shinkawa 2-chome Chuo-ku  
Tokyo 104-8260, JP**

72 Inventor/es:

**ISHIKAWA, JUNICHI;  
SAITO, KOICHI;  
OHE, NORIHISA y  
KOBAYASHI, KENTARO**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 484 169 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

Agente para el tratamiento o la prevención de enfermedades asociadas a la actividad de factores neurotróficos

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con actividad de factores neurotróficos.

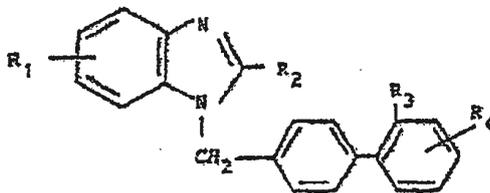
10 **Técnica antecedente**

Los factores neurotróficos tales como BDNF, NGF y similares son proteínas que desempeñan un papel importante en la diferenciación de células en el sistema nervioso central y periférico, en el mantenimiento de la función y en la formación de sinapsis, y en la regeneración y reparación durante lesiones, y se sabe que son eficaces en terapias tales como para enfermedades neurodegenerativas, neuropatía diabética, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad isquémica cerebral, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, depresión, neuropatía periférica debida a quimioterapia contra el cáncer y similares (documentos no de patente 2, 3, 4, y 5). Sin embargo, los factores neurotróficos son proteínas macromoleculares cuyo peso molecular en número es por encima de 10000, y como se sabe que existen limitaciones y problemas de seguridad cuando se usan dichas proteínas macromoleculares como agentes terapéuticos (documentos no de patente 6 y 7), existe una necesidad apremiante de compuestos de pequeño peso molecular que potencien los efectos de los factores neurotróficos con pocos efectos secundarios no deseados.

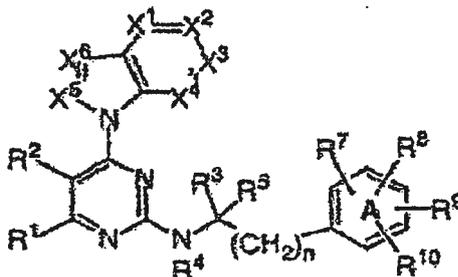
Al mismo tiempo, se sabe que la expresión de algunos tipos de factores reguladores de la transcripción se controla por factores neurotróficos (véase el documento no de patente 1), y se sabe que NXF es uno de los factores reguladores de la transcripción cuya expresión se controla por factores neurotróficos (véase documento no de patente 1).

Además, como aparece toxicidad neuronal inducida por glutamato más grave en ratones NXF deficientes, se sabe que NXF soporta un papel importante en la acción neuroprotectora (véase el documento no de patente 2).

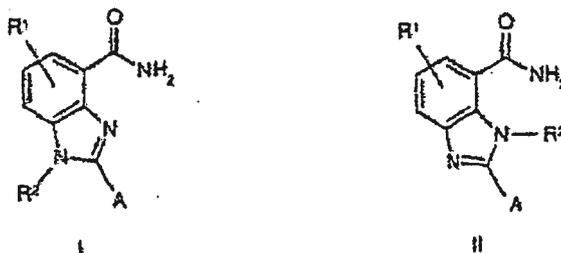
Además, el documento de patente 3 describe compuestos representados por la estructura genérica:



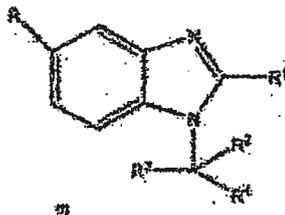
Además, el documento de patente 4 describe compuestos representados por la estructura genérica:



35 Además, el documento de patente 5 describe compuestos representados por la estructura genérica:



Además, el documento de patente 6 describe compuestos representados por la estructura genérica:



El documento de patente 7 se refiere a compuestos de imidazol sustituidos con heteroarilo bicíclico que son útiles como moduladores del receptor H4. Dichos compuestos se pueden usar en composiciones farmacéuticas y métodos para la modulación de la actividad del receptor de histamina H4 y para el tratamiento de patologías, trastornos, y afecciones mediadas por la actividad del receptor H4, tales como alergia, asma, enfermedades autoinmunes, y prurito.

El documento de patente 8 describe bencimidazoles específicos, la producción de los mismos y su utilización como inhibidores de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa o PARP (EC 2.4.2.30) para producir medicamentos.

### Bibliografía de la técnica previa

#### BIBLIOGRAFÍA DE PATENTES

- Documento de patente 1: solicitud de patente no examinada publicada japonesa N° 2007 – 282502  
 Documento de patente 2: solicitud de patente no examinada publicada japonesa N° 2007 – 282501  
 Documento de patente 3: EP 468470, memoria descriptiva  
 Documento de patente 4: WO 01/00213  
 Documento de patente 5: DE 19920936, publicación abierta a inspección pública, memoria descriptiva  
 Documento de patente 6: WO 2008/153701  
 Documento de patente 7: WO 2009/079001 A1  
 Documento de patente 8: WO 00/68206 A1

#### BIBLIOGRAFÍA NO DE PATENTES

- Documento no de patente 1: Nature 1986 322 552-555  
 Documento no de patente 2: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics 2005 2120-128  
 Documento no de patente 3: Annual Review of Neuroscience 2001 24 1217-2281  
 Documento no de patente 4: Brain Research Reviews 1999 30 176-188  
 Documento no de patente 5: Progress in Brain Research 2004 146 387-401  
 Documento no de patente 6: Current Medicine Japan (saishin igaku) 1999 54(7) 88-94  
 Documento no de patente 7: Studies on Intervention Periods for Stroke (2ª Ed revisada) Vol. 1 - From the hyperacute phase to prevention 2006, pág. 649-654

### Sumario de la invención

#### Problema a resolver por la invención

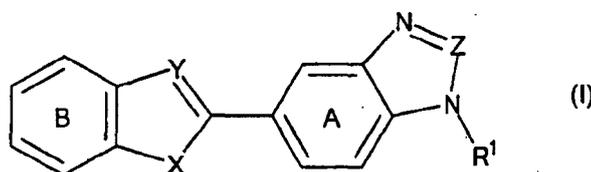
Como se ha indicado anteriormente, existe una necesidad apremiante de compuestos de pequeño peso molecular que potencien la actividad de factores neurotróficos con pocos efectos no deseados.

#### Medio para resolver el problema

Usando la inducción de la expresión de NXF como indicador, una búsqueda de compuestos que potencien la actividad de factores neurotróficos de los presentes inventores produjo los compuestos descritos a continuación.

La presente invención proporciona:

[1] Un compuesto representado por la fórmula:



en la que,  $R^1$  representa:

(1) un grupo alquilo  $C_{3-6}$ ,  
 (2) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con uno o más grupos de sustituyentes seleccionados entre aquellos que consisten en:

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo  $R^a-O-$ ,
- (c) un grupo  $R^a-O-CO-$ ,
- (d) un grupo  $R^a-O-CO-NR^a-$ ,
- (e) un grupo  $R^a-O-CO-C_2H_4-CO-NH-$ ,
- (f) un grupo  $R^a-S-$ ,
- (g) un grupo  $R^a-SO_2-$ ,
- (h) un grupo  $R^a-CO-O-$ ,
- (i) un grupo  $R^a-CO-NR^a-$ , (j) un grupo  $R^a-NR^a-$ ,
- (k) un grupo  $R^a-NR^a-CS-NR^a-$ ,
- (l) un grupo anular de 5 a 6 miembros,
- (m) un grupo carboxi,
- (n) un grupo hidroxilo,
- (o) un grupo amino,
- (p) un grupo carbonilo heterocíclico,
- (q) un grupo  $HO-CO-C_2H_4-CO-NH-$

(en la que, cada  $R_a$  es igual o diferente, y representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con halógeno), o

(3) un grupo hidrocarburo  $C_{3-10}$  cíclico no aromático o un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 6 miembros que respectivamente está opcionalmente sustituido con uno o más grupos de sustituyentes seleccionados entre aquellos que consisten en:

- (a) un grupo oxo, y
- (b) un grupo alcóxicarbonilo  $C_{1-4}$ ,

o,

(4) un grupo hidrocarburo cíclico aromático sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alcóxi  $C_{1-4}$ ,

X representa NH, O, o S,

Y representa CH o N,

Z representa N o un grupo  $C-R^2$ ,

$R^2$  representa:

(1) un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo alqueno  $C_{2-6}$  o un grupo alquino  $C_{2-6}$  que respectivamente está opcionalmente sustituido con uno o más grupos de sustituyentes seleccionados entre aquellos que consisten en:

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo  $R^b-O-$ ,
- (c) un grupo  $R^b-O-CO-$ ,
- (d) un grupo  $R^b-O-CO-NR^b-$ ,
- (e) un grupo  $R^b-S-$ ,
- (f) un grupo  $R^b-SO_2-$ ,
- (g) un grupo  $R^b-CO-O-$ ,
- (h) un grupo  $R^b-CO-NR^b-$ ,
- (i) un grupo  $R^b-NR^b-$ ,
- (j) un grupo  $R^b-CO-NR^b-R^b-S(O)_n-$ ,
- (k) un grupo fenilo,
- (l) un grupo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros,
- (m) un grupo hidroxilo, y
- (n) un grupo amino

(en la que, cada  $R^b$  es igual o diferente, y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, y n representa un número entero de 0 a 2),

o,

(2) un grupo hidrocarburo  $C_{5-6}$  cíclico no aromático o un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos de sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo  $R^c-O-$ ,
- (c) un grupo  $R^c-O-CO-$ , y
- (d) un grupo  $R^c-CO-NR^c-$ ,

5

(en la que, cada  $R^c$  es igual o diferente, y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ), el anillo A representa un anillo de benceno opcionalmente sustituido con uno o más grupos de sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

10

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo hidroxilo,
- (c) un grupo carboxilo,
- (d) un grupo ciano,
- (e) un grupo sulfamilo,
- (f) un grupo monoalquilamida,
- (g) un grupo dialquilamida,
- (h) un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno,
- (i) un grupo nitro, y
- (j) un grupo arilo,

15

20

el anillo B representa un anillo de benceno opcionalmente sustituido con uno o más grupos de sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

25

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo hidroxilo,
- (c) un grupo carboxilo,
- (d) un grupo ciano,
- (e) un grupo sulfamilo,
- (f) un grupo monoalquilamida,
- (g) un grupo dialquilamida,
- (h) un grupo amida,
- (i) un grupo éster,
- (j) un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, (k) un grupo nitro, y
- (l) un grupo arilo,

30

35

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[2] El compuesto de acuerdo con el elemento [1], en el que Z es un grupo  $C-R^2$ , e Y es N.

40

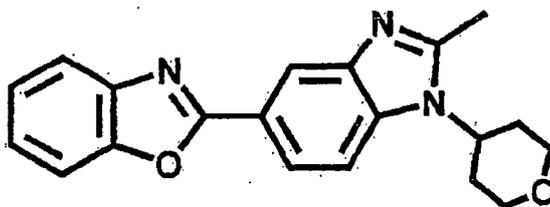
[3] El compuesto de acuerdo con el elemento [1], en el que  $R^1$  es un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 6 miembros.

[4] El compuesto de acuerdo con el elemento [1] o [2], en el que  $R^2$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$ .

45

[5] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los elementos [1] a [3], en el que Z es un grupo  $C-R^2$ , Y es N,  $R^1$  es un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 6 miembros, y  $R^2$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$ .

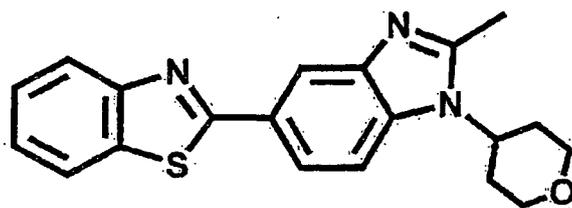
[6] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los elementos [1] a [4], que es un compuesto de la siguiente fórmula:



50

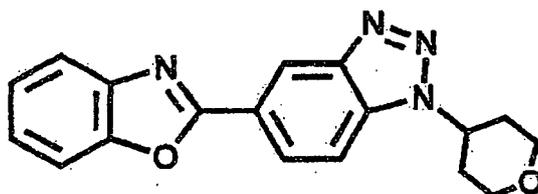
o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

[7] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los elementos [1] a [4], que es un compuesto de la siguiente fórmula:



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 [8] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los elementos [1] a [4], que es un compuesto de la siguiente fórmula:



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

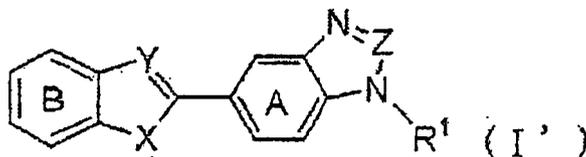
10 [9] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de uno cualquiera de los elementos [1] a [8].

[10] La composición farmacéutica de acuerdo con el elemento [9], en la que la composición es para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad que está relacionada con la actividad del factor neurotrófico, o para su uso al promover un efecto fisioterapéutico.

15 [11] La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con el elemento [9] o [10], en la que el uso es para la prevención o tratamiento de enfermedad isquémica cerebral o neuropatía diabética

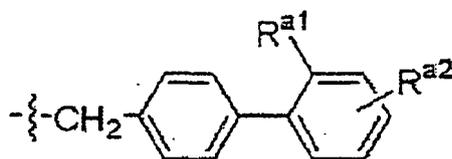
Además, la presente invención también proporciona los siguientes elementos [1'] a [4'].

20 [1'] Un compuesto representado en la fórmula:

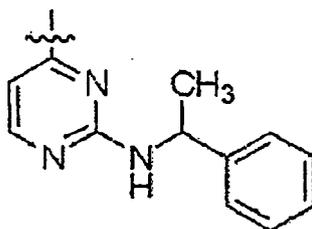


en la que

25 R<sup>1</sup>, X, Y, Z, el anillo A y el anillo B se definen como anteriormente.  
R<sup>1</sup> no es un grupo representado por la fórmula que se muestra a continuación:



30 en la que, R<sup>a1</sup> representa un grupo carboxi, un grupo ciano, un grupo 1H-tetrazolilo, un grupo 1-trifenilmetil-tetrazolilo, o un grupo alcóxicarbonilo, y  
R<sup>a2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo. Además, R<sup>1</sup> no es un grupo representado por la fórmula que se muestra a continuación:



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.  
(Además se excluyen

- 5 ácido [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-5-carboxílico, 1-butil-1'-(3-fenilpropil)-, éster metílico,  
 ácido [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-5-carboxílico, 1-butil-1'-(2-furanilmetil)-, éster metílico,  
 ácido [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-5-carboxílico, 1-butil-1'-ciclopentil)-, éster metílico,  
 ácido [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-5-carboxílico, 1'-(2-furanilmetil)-1-(1-metiletil)-, éster metílico,  
 10 ácido [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-5-carboxílico, 1'-[(4-metoxifenil)metil]-1-(1-metiletil)-, éster metílico,  
 ácido [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-5-carboxílico, 1'-ciclopentil-1-(2-furanilmetil)-2'-fenil-, éster metílico,  
 ácido [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-5-carboxílico, 1'-ciclopentil-1-(2-furanilmetil)-2'-[4-(metiltio)fenil]-, éster  
 metílico,  
 ácido [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-5-carboxílico, 2'-ciclohexil-1'-ciclopentil-1-(2-furanilmetil)-, éster metílico,  
 15 ácido [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-5-carboxílico, 1'-ciclopentil-1-(2-furanilmetil)-2'-(3-tienil)-, éster metílico,  
 ácido [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-5-carboxílico, 1'-ciclopentil-2'-[4-(metiltio)fenil]-1-[3-(4-morfolinil)propil]-, éster  
 metílico,  
 ácido [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-5-carboxílico, 2'-(4-clorofenil)-1'-ciclopentil-1-[3-(4-morfolinil)propil]-, éster  
 metílico,  
 20 2,5'-bi-1H-benzimidazol, 6-fenil-1,1'-bis(fenilmetil)-,  
 2,5':2',5"-ter-1H-benzimidazol, 6-fenil-1,1',1"-tris(fenilmetil)-,  
 2,5'-bi-1H-benzimidazol, 1,1',2'-tris(fenilmetil)-,  
 2,5'-bi-1H-benzimidazol, 2'-(3-clorofenil)-1'-[(2,5-difluorofenil)metil]-1-(fenilmetil)-,  
 benzotiazol, 2-(2-metil-1-fenil-1H-benzimidazol-5-il)-, sulfonato de 4-metilbenceno (1:1),  
 benzotiazol, 2-(2-metil-1-fenil-1H-benzimidazol-5-il)-,  
 25 benzoxazol, 2-(2-metil-1-fenil-1H-benzimidazol-5-il)-,  
 2,5'-bi-1H-benzimidazol, 2'-metil-1'-fenil-,  
 2,5'-bi-1H-benzimidazol, 1-etil-2'-metil-1'-fenil-,  
 benzoxazol, 2-(2-metil-1-fenil-1H-benzimidazol-5-il)-, sulfonato de 4-metilbenceno (1:1),  
 30 ácido [1,1'-bifenil]-2-carboxílico, 4'-[(1,7'-dimetil-2'-propil[2,5'-bi-1H-benzimidazol]-1'-il)metil]-, 1,1-dimetiletil  
 éster,  
 ácido [1,2'-bifenil]-2-carboxílico, 4'-[(1,7'-dimetil-2'-propil[2,5'-bi-1H-benzimidazol]-1'-il)metil]-,  
 ácido [2,5'-bi-1H-benzinimidazole]-5-carboxílico, 1-ciclopentil-1'-(1-metiletil)-, éster metílico,  
 ácido [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-5-carboxílico, 1-(2-metoxietil)-1-(2-metilpropil)-, éster metílico,  
 35 ácido [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-5-carboxílico, 1'-(1-metiletil)-1-(2-metilpropil)-, éster metílico,  
 ácido [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-5-carboxílico, 1'-butil-1-(2-metilpropil)-, éster metílico,  
 ácido [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-5-carboxílico, 1-(2-metoxietil)-1'-(1-metiletil)-, éster metílico,  
 fenol, 4-[1,1'-dimetil-5-(4-metil-1-piperazinil)[2,5'-bi-1H-benzimidazol]-2'-il]-,  
 [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-4,4',7,7'-tetraol, 2'-(3,4-dihidroxfenil)-1,1'-dimetil-5-(4-metil-1-piperazinil)-,  
 [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-4,4',7,7'-tetraol, 2'-(4-hidroxfenil)-1,1'-dimetil-5-(4-metil-1-piperazinil)-,  
 40 2,5'-bi-1H-benzimidazol, 4',7'-dimetoxi-2'-(metoximetil)-1'-metil-6-(4-metil-1-piperazinil)-,  
 [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-2'-metanol, 4',7'-dimetoxi-1'-metil-6-(4-metil-1-piperazinil)-,  
 [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-4',7'-diol, 2'-(hidroximetil)-1'-metil-6-(4-metil-1-piperazinil)-,  
 [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-2'-metanol, 4',7'-dimetoxi-1'-metil-6-(4-metil-1-piperazinil)-, 2'-acetato,  
 2,5'-bi-1H-benzimidazol, 2'-(clorometil)-4',7'-dimetoxi-1'-metil-6-(4-metil-1-piperazinil)-,  
 45 [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-2'-metanol, 7'-hidroxi-4'-metoxi-1'-metil-6-(4-metil-1-piperazinil)-,  
 [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-4',7'-diol, 2'-(clorometil)-1'-metil-6-(4-metil-1-piperazinil)-,  
 2,5'-bi-1H-benzimidazol, 2'-metil-1'-(1-metiletil)-2-(fenilmetil)-,  
 2,5'-bi-1H-benzimidazol, 2'-(3-clorofenil)-1-(fenilmetil)-1'-[2-[(fenilmetil)tio]etil]-,  
 [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-6-carboximidamida, 2'-(4-fluorofenil)-1'-metil-N-(1-metiletil)-,  
 50 1H-benzimidazol-6-carboximidamida, 2-[4-[1'-butil-6-[imino[(1-metiletil)amino]metil][2,5'-bi-1H-benzimidazole]-  
 2'-il]fenil]-N-(1-metiletil)-,  
 ácido [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-5-carboxílico, 1-butil-2'-(2-fluorofenil)-1'-(1-metiletil)-, éster metílico,  
 ácido [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-5-carboxílico, 1-butil-2'-ciclohexil-1'-(1-metiletil)-, éster metílico,  
 ácido [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-5-carboxílico, 1-butil-1'-(1-metiletil)-2'-(3-tienil)-, éster metílico,  
 55 ácido [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-5-carboxílico, 1-butil-1'-(1-metiletil)-2'-(4-nitrofenil)-, éster metílico,  
 ácido [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-5-carboxílico, 1-butil-1'-(1-metiletil)-2'-fenil-, éster metílico,  
 ácido [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-5-carboxílico, 2'-(2-bromofenil)-1-butil-1'-(1-metiletil)-, éster metílico,  
 ácido [2,5'-bi-1H-benzimidazol]-5-carboxílico, 1-butil-1'-(1-metiletil)-, éster metílico, benzoxazol, 2-(1,2-dimetil-

1H-bencimidazol-5-il)-,  
 benzoxazol, 2-(1-etil-2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-,  
 benzotiazol, 2-(1-etil-2-metil-1H-bencimidazol-5-il)-, y  
 benzotiazol, 2-(1,2-dimetil-1H-bencimidazol-5-il)-).

5

[2'] Un compuesto de acuerdo con [1'] en el que  
 $R^1$  es:

10

a) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con un grupo anular de 6 miembros, o  
 b) un grupo anular de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos de sustituyentes, en el que un grupo hidrocarburo  $C_{6-10}$  cíclico no aromático o un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcocarbonilo  $C_{1-4}$ , y un grupo hidrocarburo  $C_{6-10}$  cíclico aromático está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alcoxi  $C_{1-4}$ ,  
 X es un grupo  $N-R^3$  ( $R^3$  es un átomo de hidrógeno), O o S,  
 Y es CH o N, Z es N o un grupo  $C-R^2$ ,  
 en el que  $R^2$  es:

15

20

a) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más (preferiblemente 1-3) grupos de sustituyentes seleccionados entre:

25

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo  $R^b-O-$ ,
- (3) un grupo  $R^b-CO-O-$ , y
- (4) un grupo  $R^b-NR^b-$ ,

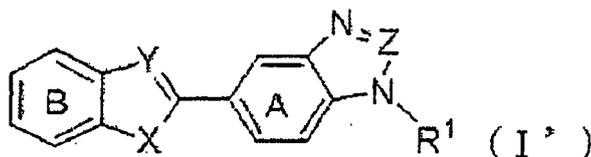
en el que, cada  $R^b$  es igual o diferente, y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con un grupo halógeno,

30

o  
 c) un grupo anular no aromático de 5 a 6 miembros,  
 el anillo A es un anillo de benceno como se ha definido anteriormente, y  
 el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido con uno o más grupos de sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo nitro y un grupo alquilo  $C_{1-6}$ .

35

[3'] Un agente para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades que están relacionadas con la actividad del factor neurotrófico, o un agente que promueve un efecto fisioterapéutico, que comprende un compuesto representado por la fórmula:



40

en la que,  $R^1$  representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, o un grupo cíclico opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente;

X representa un grupo  $N-R^3$  (en el que  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno), O, o S;

Y representa un grupo  $C-R^4$  (en el que  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno), o N;

Z representa N o un grupo  $C-R^2$  (en el que  $R^2$  representa un grupo hidrocarburo acíclico opcionalmente sustituido, o un grupo cíclico opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente); y

45

el anillo A y el anillo B independientemente representan un anillo de benceno opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo como un ingrediente activo (cuando se denomina a continuación como un compuesto (I')). El compuesto (I') se entiende de la misma manera que de acuerdo con la explicación para el compuesto que se ha mencionado anteriormente (I)).

50

[4'] El agente de acuerdo con [3'], en el que el agente es un agente para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedad isquémica cerebral o neuropatía diabética.

### Efecto de la invención

55

Es posible, de acuerdo con la presente invención, proporcionar un compuesto de bajo peso molecular eficaz para el tratamiento, prevención, o similares de enfermedades que están asociadas a la actividad de factores neurotróficos.

**Explicación breve de los diagramas**

[Figura 1] es un gráfico que muestra el volumen de infarto (Ejemplo de ensayo 2).

[Figura 2] es un gráfico que muestra la prolongación de la latencia de la velocidad de conducción del nervio motor (MNCV) (Ejemplo de ensayo 3).

**Modos para implementar la invención**

La presente invención se explica en detalle a continuación.

A continuación se encuentran explicaciones de los términos usados en la presente memoria descriptiva.

Ejemplos de un "(grupo) arilo" que pueden nombrarse incluyen un (grupo) arilo C<sub>6-14</sub>. Los ejemplos del "(grupo) arilo C<sub>6-14</sub>" incluyen fenilo, naftilo y antrilo.

Los ejemplos de un "(grupo) heteroarilo" que pueden nombrarse incluyen un (grupo) heteroarilo de 5 a 6 miembros. Los ejemplos de un "(grupo) heteroarilo de 5 a 6 miembros" que pueden nombrarse incluyen un (grupo) heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 (preferiblemente 1-2) heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno como átomos constituyentes del anillo.

Los ejemplos de un "(grupo) heteroarilo 5 a 6 miembros que tiene 1-3 (preferiblemente 1-2) heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno como átomos constituyentes del anillo" que pueden nombrarse incluyen furilo (por ejemplo, 2-furilo, 3-furilo), tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo), pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (por ejemplo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), isotiazolilo, oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo), tetrazolilo, triazinilo, y similares.

Los ejemplos de un "(grupo) cicloalquilo" que pueden nombrarse incluyen un (grupo) cicloalquilo C<sub>3-10</sub>.

Los ejemplos del "(grupo) cicloalquilo C<sub>3-10</sub>" que pueden nombrarse incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo y ciclodecilo.

Los ejemplos de un "(grupo) cicloalqueno" que pueden nombrarse incluyen un (grupo) cicloalqueno C<sub>3-10</sub>.

Los ejemplos del "(grupo) cicloalqueno C<sub>3-10</sub>" que pueden nombrarse incluyen ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclononeno y ciclodeceno.

Los ejemplos de un "(grupo) cicloalcadieno" que pueden nombrarse incluyen un (grupo) cicloalcadieno C<sub>4-10</sub>.

Los ejemplos del "(grupo) cicloalcadieno C<sub>4-10</sub>" que pueden nombrarse incluyen ciclobutadieno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, ciclononadieno y ciclodecadieno.

Los ejemplos de un "grupo heterociclo no aromático" que pueden nombrarse incluyen un grupo heterociclo no aromático de 5 a 6 miembros. Los ejemplos del "grupo heterociclo no aromático de 5 a 6 miembros" que pueden nombrarse incluyen un grupo heterociclo no aromático de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 (preferiblemente 1-2) heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre opcionalmente oxidado, y un átomo de nitrógeno como átomos constituyentes del anillo.

Los ejemplos del "grupo heterociclo no aromático de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 (preferiblemente 1-2) heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre opcionalmente oxidado y un átomo de nitrógeno como átomos constituyentes del anillo" que pueden nombrarse incluyen: pirrolidinilo (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo), piperidinilo (por ejemplo, piperidino, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo), morfolinilo (por ejemplo, morfolino), tiomorfolinilo (por ejemplo, tiomorfolino), piperazinilo (por ejemplo, 2-piperazinilo, 3-piperazinilo), hexametilenoiminilo (por ejemplo, hexametilenoimin-1-ilo), oxazolidinilo (por ejemplo, oxazolidin-2-ilo), tioxazolidinilo (por ejemplo, tioxazolidin-2-ilo), imidazolidinilo (por ejemplo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-3-ilo), oxazolinilo (por ejemplo, oxazolin-2-ilo), tiazolinilo (por ejemplo, tiazolin-2-ilo), imidazolinilo (por ejemplo, imidazolin-2-ilo, imidazolin-3-ilo), dioxolilo (por ejemplo, 1,3-dioxol-4-ilo), dioxolanilo (por ejemplo, 1,3-dioxolan-4-ilo), dihidrooxadiazolilo (por ejemplo, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo), piranilo (por ejemplo, 4-piranilo), tetrahidropiranilo (por ejemplo, 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo), tiopiranilo (por ejemplo, 4-tiopiranilo), tetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 2-tetrahidrotiopiranilo, 3-tetrahidrotiopiranilo, 4-tetrahidrotiopiranilo), 1-oxidotetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 1-oxidotetrahidrotiopiran-4-ilo), 1,1-dioxidotetrahidrotiopiranilo (por ejemplo,

1,1-dioxidotetrahidrotiopiran-4-ilo), tetrahidrofurilo (por ejemplo, 2-tetrahidrofurano-3-ilo, 3-tetrahidrofurano-2-ilo), pirazolidinilo (por ejemplo, pirazolidin-1-ilo, pirazolidin-3-ilo), pirazolinilo (por ejemplo, pirazolin-1-ilo), tetrahidropirimidinilo (por ejemplo, tetrahidropirimidin-1-ilo), dihidrotriazolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), tetrahidrotriazolilo (por ejemplo, 2,3,4,5-tetra-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), dihidrooxazepinilo y similares.

5 Los ejemplos de un "(grupo) alquilo" que pueden nombrarse incluyen un (grupo) alquilo C<sub>1-6</sub>. Los ejemplos del "(grupo) alquilo C<sub>1-6</sub>" que pueden nombrarse incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo.

10 Los ejemplos de un "(grupo) alqueno" que pueden nombrarse incluyen un (grupo) alqueno C<sub>2-6</sub>. Los ejemplos del "(grupo) alqueno C<sub>2-6</sub>" que pueden nombrarse incluyen vinilo, 2-propenilo, 3-metil-2-butenilo y 1,3-butadienilo.

15 Los ejemplos del "(grupo) alquino" que pueden nombrarse incluyen un (grupo) alquino C<sub>2-6</sub>. Los ejemplos del "(grupo) alquino C<sub>2-6</sub>" que pueden nombrarse incluyen etinilo, 2-propinilo y 2-penten-4-inilo.

Los ejemplos de la "(cadena) alqueno" que pueden nombrarse incluyen una (cadena) alqueno C<sub>1-3</sub>. Los ejemplos de la "(cadena) alqueno C<sub>1-3</sub>" que pueden nombrarse incluyen metileno, etileno y trimetileno.

20 Los ejemplos de un "(átomo) halógeno" que pueden nombrarse incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

Los ejemplos de un "(grupo) alcoxi" que pueden nombrarse incluyen un (grupo) alcoxi C<sub>1-6</sub>.

25 Los ejemplos del "(grupo) alcoxi C<sub>1-6</sub>" que pueden nombrarse incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

En otras palabras, el (grupo) alcoxi C<sub>1-6</sub> es R<sup>a</sup>-O- (en la que R<sup>a</sup> es un (grupo) alquilo C<sub>1-6</sub>).

Los ejemplos de "un (grupo) alcoxycarbonilo" que pueden nombrarse incluyen un (grupo) alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>.

30 Los ejemplos del "(grupo) alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>" que pueden nombrarse incluyen un grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, n-pentiloxycarbonilo y n-hexiloxycarbonilo.

35 En otras palabras, el (grupo) alcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub> es R<sup>a</sup>-O-CO- (en la que R<sup>a</sup> es un (grupo) alquilo C<sub>1-6</sub>).

A menos que se indique otra cosa, incluso cuando se usa una porción de una única palabra en estos términos, se usará de la misma manera que en estos ejemplos.

40 Los símbolos que se usan en la Fórmula (I) se explican a continuación.

R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, o un grupo cíclico opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

45 El "(grupo) alquilo C<sub>1-6</sub>" que es el "(grupo) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido" representado por R<sup>1</sup> es un grupo opcionalmente sustituido con uno o más (preferiblemente 1-3) grupos de sustituyentes.

Los grupos de sustituyentes que pueden nombrarse son:

50 (a) un átomo de halógeno,

(b) R<sup>a</sup>-O-,

(c) R<sup>a</sup>-O-CO-,

(d) R<sup>a</sup>-O-CO-NR<sup>a</sup>-,

(e) R<sup>a</sup>-O-CO-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CO-NH-

(f) R<sup>a</sup>-S-,

55 (g) R<sup>a</sup>-SO<sub>2</sub>-,

(h) R<sup>a</sup>-CO-O-,

(i) R<sup>a</sup>-CO-NR<sup>a</sup>-,

(j) R<sup>a</sup>-NR<sup>a</sup>-,

(k) R<sup>a</sup>-NR<sup>a</sup>-CS-NR<sup>a</sup>-,

60 (l) un grupo anular de 5 a 6 miembros,

(m) un grupo carboxilo,

(n) un grupo hidroxilo,

(o) un grupo amino,

(p) un grupo carbonilo heterocíclico,

65 (q) HO-CO-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CO-NH-

(en los que, cada R<sup>a</sup> puede ser igual o diferente, y representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con halógeno) y se prefieren

- 5 (a) un átomo de halógeno,  
 (b) R<sup>a</sup>-O-,  
 (c) R<sup>a</sup>-O-CO-,  
 (d) R<sup>a</sup>-O-CO-NR<sup>a</sup>-,  
 (e) R<sup>a</sup>-O-CO-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CO-NH-  
 10 (f) R<sup>a</sup>-CO-O-,  
 (g) R<sup>a</sup>-CO-NR<sup>a</sup>-,  
 (h) R<sup>a</sup>-NR<sup>a</sup>-,  
 (i) R<sup>a</sup>-NR<sup>a</sup>-CS-NR<sup>a</sup>-,  
 (j) un grupo anular de 5 a 6 miembros,

- 15 (en los que, cada R<sup>a</sup> puede ser igual o diferente, y representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más halógenos).

Además, el "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" que es el "grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido" representado por R<sup>1</sup> también puede estar sin sustituir, lo que es preferible.

- 20 Los ejemplos del "grupo cíclico" que es el "grupo cíclico opcionalmente sustituido" representado por R<sup>1</sup> que pueden nombrarse incluyen un grupo carbocíclico, tal como un grupo arilo (grupo carbocíclico aromático) y un grupo hidrocarburo cíclico no aromático C<sub>3-10</sub> (grupo hidrocarburo alicíclico) y similares; y un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 6 miembros; junto con un grupo cíclico condensado comprendido entre los anteriores.

- 25 Ejemplos del "grupo arilo" que pueden nombrarse incluyen los ejemplos que se han mencionado anteriormente.

- Los ejemplos del "grupo hidrocarburo cíclico no aromático" que pueden nombrarse incluyen un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalqueno y un grupo cicloalcadieno.

- 30 Los ejemplos del "grupos cicloalquilo", "un grupo cicloalqueno" y "un grupo cicloalcadieno" que pueden nombrarse incluyen los ejemplos correspondientes que se han mencionado anteriormente.

- 35 Los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático" que pueden nombrarse incluyen los ejemplos que se han mencionado anteriormente. Los ejemplos del grupo cíclico que se ha mencionado anteriormente son un grupo hidrocarburo C<sub>3-10</sub> alicíclico, tal como un C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>3-10</sub>, cicloalcadieno C<sub>4-10</sub>, o un grupo heterocíclico de anillo no aromático de 5 a 6 miembros.

- 40 El "grupo cíclico" que es el "grupo cíclico opcionalmente sustituido" representado por R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más (preferiblemente 1-3) grupos de sustituyentes.

- Los grupos de sustituyentes para los grupos hidrocarburos cíclicos no aromáticos que se han mencionado anteriormente (grupos hidrocarburo C<sub>3-10</sub> alicíclicos) y los grupos heterocíclicos no aromáticos que se han mencionado anteriormente (grupos heterocíclicos no aromáticos 5 a 6 miembros) se seleccionan entre:

- 45 (a) un grupo oxo, y  
 (b) un grupo alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>.

- 50 Además, los grupos de sustituyentes para el grupo arilo que se ha mencionado anteriormente (en particular, el grupo fenilo), son:

- (a) un átomo de halógeno,  
 (b) R<sup>c</sup>-O-,

- 55 (en los que, cada R<sup>c</sup> puede ser igual o diferente, y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>).

R<sup>1</sup> representa:

- 60 (1) un grupo alquilo C<sub>3-6</sub>,  
 (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más grupos de sustituyentes seleccionados entre los que comprenden:

- 65 (a) un átomo de halógeno,  
 (b) R<sup>a</sup>-O-,  
 (c) R<sup>a</sup>-O-CO-,  
 (d) R<sup>a</sup>-O-CO-NR<sup>a</sup>-,

- (e)  $R^a-O-CO-C_2H_4-CO-NH-$   
 (f)  $R^a-CO-O-$ ,  
 (g)  $R^a-CO-NR^a-$ ,  
 (h)  $R^a-NR^a-$ ,  
 (i)  $R^a-NR^a-CS-NR^a-$ , y  
 (j) un grupo  $C_{5-6}$  carbocíclico

(en la que, cada  $R^a$  puede ser igual o diferente, y representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más halógenos),

(3) un grupo hidrocarburo  $C_{3-10}$  cíclico no aromático o un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 6 miembros que respectivamente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos de sustituyentes seleccionados entre los que comprenden:

- (a) un grupo oxo, y  
 (b) un grupo alcóxicarbonilo  $C_{1-4}$ ,

o

(4) un grupo hidrocarburo cíclico aromático opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre aquellos que comprenden un átomo de halógeno y un grupo alcoxi  $C_{1-4}$ , y ejemplos aún adicionalmente preferidos son grupos heterocíclicos no aromáticos de 5 a 6 miembros.

Además, en otra realización de la presente invención, los ejemplos preferidos de  $R^1$  incluyen:

- a) un grupo hidrocarburo  $C_{1-6}$  acíclico sustituido con grupos anulares de 6 miembros, o  
 b) un grupo anular de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos de sustituyentes seleccionados entre los que comprenden:

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo alcóxicarbonilo  $C_{1-4}$ , en el que un grupo hidrocarburo  $C_{6-10}$  cíclico no aromático o un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alcóxicarbonilo  $C_{1-4}$ , y un grupo hidrocarburo  $C_{6-10}$  cíclico aromático está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, y ejemplos más preferidos son:

- a) un grupo hidrocarburo  $C_{1-6}$  acíclico sustituido con grupos anulares de 6 miembros, o  
 b) un grupo anular de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más (preferiblemente 1-3) grupos de sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, y grupos alcóxicarbonilo  $C_{1-4}$ ,

y ejemplos aún más preferidos son:

- a) grupos alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituidos con grupos anulares de 6 miembros, o  
 b) un grupo anular no aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más (preferiblemente 1-3) grupos alcoxi  $C_{1-4}$ .

X representa  $N-R^3$  (en la que  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno), O o S.

Y representa  $C-R^4$  (en la que  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno) o N.

Z representa N o  $C-R^2$ .

$R^2$  representa a

(1) un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo alqueno  $C_{2-6}$  o un grupo alquino  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido respectivamente con uno o más grupos de sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende:

- (a) un átomo de halógeno,  
 (b)  $R^b-O-$ ,  
 (c)  $R^b-O-CO-$ ,  
 (d)  $R^b-O-CO-NR^b-$ ,  
 (e)  $R^b-S-$ ,  
 (f)  $R^b-SO_2-$ ,  
 (g)  $R^b-CO-O-$ ,  
 (h)  $R^b-CO-NR^b-$ ,  
 (i)  $R^b-NR^b-$ ,  
 (j)  $R^b-CO-NR^b-R^b-S(O)_n-$ ,

- (k) un grupo fenilo,  
 (l) un grupo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros,  
 (m) un grupo hidroxilo, y  
 (n) un grupo amino (en el que en la fórmula, cada  $R^b$  puede ser igual o diferente, y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, y n representa un número entero de 0 a 2) o,

(2) un grupo hidrocarburo  $C_{5-6}$  cíclico no aromático o un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 6 opcionalmente sustituido con uno o más grupos de sustituyentes seleccionados entre el grupo que comprende:

- (a) un átomo de halógeno,  
 (b)  $R^c-O-$ ,  
 (c)  $R^c-O-CO-$ , y  
 (d)  $R^c-CO-NR^c-$ ,

(en los que, cada  $R^c$  puede ser igual o diferente, y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ )

y preferiblemente,

(1) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido opcionalmente sustituido con uno o más grupos de sustituyentes seleccionados entre los que comprenden:

- (a) un átomo de halógeno,  
 (b)  $R^b-O-$ ,  
 (c)  $R^b-O-CO-$ ,  
 (d)  $R^b-O-CO-NR^b-$ , y  
 (e)  $R^b-CO-NR^b-$ ,  
 (f)  $R^b-CO-NR^b-R^b-S(O)_n-$ ,

(en los que, cada  $R^b$  puede ser igual o diferente, y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, y n representa un número entero de 0 a 2),  
 o,

(2) un grupo hidrocarburo  $C_{5-6}$  cíclico no aromático o un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos de sustituyentes seleccionados entre los que comprenden:

- (a) un átomo de halógeno,  
 (b)  $R^c-O-$ ,  
 (c)  $R^c-O-CO-$ , y  
 (d)  $R^c-CO-NR^c-$ ,

(en los que, cada  $R^c$  puede ser igual o diferente, y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ).

Además, en otra realización de la presente invención, Z es preferiblemente N, o  $C-R^2$   
 $R^2$  es,

a) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más (preferiblemente 1-3) grupos de sustituyentes seleccionados entre:

- (1) un átomo de halógeno,  
 (2)  $R^b-O-$ ,  
 (3)  $R^b-O-CO-$ ,  
 (4)  $R^b-O-CO-NR^b-$ ,  
 (5)  $R^b-CO-O-$ , y  
 (6)  $R^b-NR^b-$ ,

(en los que, cada  $R^b$  puede ser igual o diferente, y representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más (preferiblemente 1-3) grupos de sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno),  
 o,

b) un grupo anular de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más (preferiblemente 1) grupos de sustituyentes seleccionados entre los que comprenden:

- (1) un átomo de halógeno,  
 (2)  $R^a-O-$  (en el que en la fórmula,  $R_a$  representa un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ),

y es preferiblemente, por ejemplo, N o  $C-R^2$

(R<sup>2</sup> es:

a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más (preferiblemente 1-3) grupos de sustituyentes seleccionados entre:

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) R<sup>b</sup>-O-,
- (3) R<sup>b</sup>-CO-O-, y
- (4) R<sup>b</sup>-NR<sup>b</sup>-,

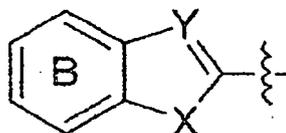
(en los que, cada R<sup>b</sup> puede ser igual o diferente, y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>), o,  
b) un grupo anular de 5 a 6 miembros)

El anillo A representa un anillo de benceno opcionalmente sustituido.

El "anillo de benceno" que es el "anillo de benceno opcionalmente sustituido" representado por el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más (preferiblemente 1-3) grupos de sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo hidroxilo,
- (c) un grupo carboxilo,
- (d) un grupo ciano,
- (e) un grupo sulfamoilo,
- (f) un grupo monoalquilamida,
- (g) un grupo dialquilamida,
- (h) sustituciones de átomos opcionales,
- (i) un grupo nitro,
- (j) un grupo ariloxi.

El anillo A es, por ejemplo, preferiblemente un anillo de benceno sin sustituir (específicamente, exceptuando cuando



no tiene un sustituyente).

El anillo B representa un anillo de benceno opcionalmente sustituido.

El "anillo de benceno" que es el "anillo de benceno opcionalmente sustituido" representado por el anillo B está opcionalmente sustituido con uno o más (preferiblemente 1-3) grupos de sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo hidroxilo,
- (c) un grupo carboxilo,
- (d) un grupo ciano,
- (e) un grupo sulfamoilo,
- (f) un grupo monoalquilamida,
- (g) un grupo dialquilamida,
- (h) un grupo amida,
- (i) un grupo alcocarbonilo,
- (j) un grupo alquilo opcionalmente sustituido con átomos de halógeno,
- (k) un grupo nitro,
- (l) un grupo ariloxi.

El anillo B es preferiblemente un anillo de benceno sin sustituir.

En otra realización de la presente invención, los ejemplos preferidos del anillo B incluyen un grupo de anillo de benceno opcionalmente sustituido con uno o más (preferiblemente 1-3) grupos de sustituyentes seleccionados entre los que comprenden:

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo nitro,

- (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más (preferiblemente 1-3) átomos de halógeno,  
 (4) R<sup>a</sup>-O-CO-L-,  
 (5) R<sup>a</sup>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>a</sup>-L-, y  
 (6) R<sup>a</sup>-NR<sup>a</sup>-L-

5 (en los que, cada R<sup>a</sup> puede ser igual o diferente, y es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más (preferiblemente 1-3) átomos de halógeno, y L es un enlace).

10 Los ejemplos preferidos del anillo B incluyen un grupo anular de benceno opcionalmente sustituido con uno o más (preferiblemente 1-3) grupos de sustituyentes seleccionados entre los que comprenden:

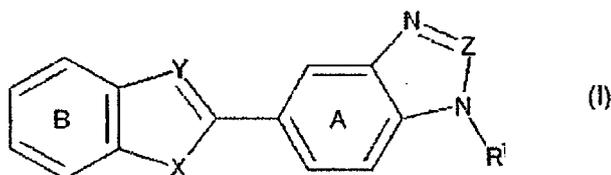
- 15 (1) un átomo de halógeno (preferiblemente un átomo de cloro),  
 (2) un grupo nitro,  
 (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (preferiblemente metilo), y  
 (4) un grupo amino.

20 Como el compuesto (I), son más preferidos dos o más seleccionados entre los ejemplos de las estructuras parciales preferidas que se han mencionado anteriormente, o las estructuras parciales más preferidas y las estructuras parciales aún más preferidas usadas en combinación.

El compuesto (I) es un compuesto A que se indica a continuación. Además, el compuesto A es un compuesto novedoso.

(compuesto A)

25 El compuesto representado en la fórmula:



en la que, R<sup>1</sup> es

- 30 (1) un grupo alquilo C<sub>3-6</sub>,  
 (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más grupos de sustituyentes seleccionados entre los que comprenden:

- 35 (a) un átomo de halógeno,  
 (b) R<sup>a</sup>-O-,  
 (c) R<sup>a</sup>-O-CO-,  
 (d) R<sup>a</sup>-O-CO-NR<sup>a</sup>-,  
 (e) R<sup>a</sup>-O-CO-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CO-NH-  
 (f) R<sup>a</sup>-S-,  
 (g) R<sup>a</sup>-SO<sub>2</sub>-,  
 (h) R<sup>a</sup>-CO-O-,  
 (i) R<sup>a</sup>-CO-NR<sup>a</sup>-, (j) R<sup>a</sup>-NR<sup>a</sup>-,  
 (k) R<sup>a</sup>-NR<sup>a</sup>-CS-NR<sup>a</sup>-,  
 (l) un grupo anular de 5 a 6 miembros,  
 (m) un grupo carboxilo,  
 (n) un grupo hidroxilo,  
 (o) un grupo amino,  
 (p) un grupo carbonilo heterocíclico,  
 (q) HO-CO-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CO-NH-

50 (en los que, cada R<sup>a</sup> puede ser igual o diferente, y representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con halógeno),

- 55 (3) respectivamente un grupo hidrocarburo C<sub>3-10</sub> cíclico no aromático o un grupo heterocíclico C<sub>5-6</sub> no aromático opcionalmente sustituido con uno o más grupos de sustituyentes seleccionados entre los que consisten en:

- (a) un grupo oxo, y  
 (b) un grupo alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub>,  
 o,

(4) un grupo hidrocarburo cíclico aromático sustituido con uno o más grupos de sustituyentes seleccionados entre los que comprenden un átomo de halógeno y un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>,

X representa NH, O o S,

Y representa CH o N,

Z representa N o C-R<sup>2</sup>,

R<sup>2</sup> representa

(1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquinilo C<sub>2-6</sub> o un grupo alquinilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido respectivamente con uno o más grupos de sustituyentes seleccionados entre los que comprenden:

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) R<sup>b</sup>-O-,
- (c) R<sup>b</sup>-O-CO-,
- (d) R<sup>b</sup>-O-CO-NR<sup>b</sup>-,
- (e) R<sup>b</sup>-S-,
- (f) R<sup>b</sup>-SO<sub>2</sub>-,
- (g) R<sup>b</sup>-CO-O-,
- (h) R<sup>b</sup>-CO-NR<sup>b</sup>-,
- (i) R<sup>b</sup>-NR<sup>b</sup>-,
- (j) R<sup>b</sup>-CO-NR<sup>b</sup>-R<sup>b</sup>-S(O)<sub>n</sub>-,
- (k) un grupo fenilo,
- (l) un grupo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros,
- (m) un grupo hidroxilo, y
- (n) un grupo amino,

(en los que, cada R<sup>b</sup> puede ser igual o diferente, y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, y n representa un número entero de 0 a 2),

(2) un grupo hidrocarburo C<sub>5-6</sub> cíclico no aromático o un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos de sustituyentes seleccionados entre los que comprenden:

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) R<sup>c</sup>-O-,
- (c) R<sup>c</sup>-O-CO-, y
- (d) R<sup>c</sup>-CO-NR<sup>c</sup>-,

(en los que, cada R<sup>c</sup> puede ser igual o diferente, y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>), el anillo A representa un anillo de benceno opcionalmente sustituido con uno o más grupos de sustituyentes seleccionados entre aquellos que consisten en:

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo hidroxilo,
- (c) un grupo carboxilo,
- (d) un grupo ciano,
- (e) un grupo sulfamoílo,
- (f) un grupo monoalquilamida,
- (g) un grupo dialquilamida,
- (h) un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno,
- (i) un grupo nitro, y
- (j) un grupo ariloxi,

el anillo B representa un anillo de benceno opcionalmente sustituido con uno o más grupos de sustituyentes seleccionados entre los que comprenden:

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo hidroxilo,
- (c) un grupo carboxilo,
- (d) un grupo ciano,
- (e) un grupo sulfamoílo,
- (f) un grupo monoalquilamida,
- (g) un grupo dialquilamida,
- (h) un grupo amida,
- (i) un grupo alcocarbonilo,
- (j) un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno,
- (k) un grupo nitro, y
- (l) un grupo ariloxi,

una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En el compuesto A, preferiblemente,  
Z es C-R<sup>2</sup>, e  
Y es N.

En el compuesto A, preferiblemente,  
R<sup>1</sup> es un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 6 miembros.

En el compuesto A, preferiblemente,  
R<sup>2</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>.

En el compuesto A, preferiblemente,  
Z es C-R<sup>2</sup>,  
Y es N,  
R<sup>1</sup> es un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 6 miembros, y R<sup>2</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>.

Además, como el compuesto (I'), preferiblemente,  
R<sup>1</sup> es

- a) grupos alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con grupos anulares de 6 miembros, o,  
b) un grupo anular no aromático de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos de sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, y uno o más grupos alcóxicarbonilo C<sub>1-4</sub>,  
X es N-R<sup>3</sup> (R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno), O, o S,  
Y es CH o N,  
Z es N o C-R<sup>2</sup>,

(en la que, R<sup>2</sup> es

- a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más (preferiblemente 1-3) grupos de sustituyentes seleccionados entre:

- (1) un átomo de halógeno,  
(2) R<sup>b</sup>-O-,  
(3) R<sup>b</sup>-CO-O-, y  
(4) R<sup>b</sup>-NR<sup>b</sup>-,

(en las que, cada R<sup>b</sup> puede ser igual o diferente, y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un grupo halógeno),

- o,  
b) un grupo anular de 5 a 6 miembros,  
el anillo A es un anillo benceno (sin sustituir), y  
el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente sustituido con uno o más (preferiblemente 1-3) grupos de sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y un grupo nitro.

El compuesto (I) puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de dichas sales que pueden nombrarse incluyen una sal metálica, sal de amonio, sal con una base orgánica, sal con una base inorgánica, sal con un ácido orgánico, sal de un aminoácido básico o ácido, similares. Ejemplos adecuados de la sal metálica que pueden nombrarse incluyen sales de metales alcalinos, tales como sales sódicas, sales potásicas, y similares; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales cálcicas, sales magnésicas, sales báricas, y similares; sales de aluminio, y similares. Ejemplos adecuados de sales con la base orgánica que pueden nombrarse incluyen sales con trietilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, y similares. Ejemplos adecuados de sales con el ácido inorgánico que pueden nombrarse incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares. Ejemplos adecuados de sales con el ácido orgánico que pueden nombrarse incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, y similares. Ejemplos adecuados de sales con el aminoácido básico que pueden nombrarse incluyen sales con arginina, lisina, ornitina, y similares, y ejemplos adecuados de sales con aminoácido ácido que pueden nombrarse incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico, y similares. Entre estas, se prefiere la sal farmacéuticamente aceptable. Cuando hay un grupo funcional ácido en el compuesto, los ejemplos del mismo incluyen sales inorgánicas, tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de litio, sales sódicas, sales potásicas, y similares), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales magnésicas, sales cálcicas, sales báricas, y similares), sales de amonio y similares, o cuando un grupo funcional básico en el compuesto, ejemplos del mismo incluyen sales con el ácido inorgánico, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares, o sales con el ácido orgánico, tales como

ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, y similares.

5 Cuando son posibles tautómeros del compuesto (I), la configuración estable se toma como la preferida, aunque la presente invención no se limita a estos y no se excluyen otros isómeros de estar dentro del alcance de la presente invención.

10 Además, cuando los isómeros, tales como isómeros ópticos, estereoisómeros, isómeros posicionales, isómeros rotacionales, y similares son posibles para el compuesto (I), todos estos isómeros y mezclas de estos isómeros están dentro del alcance de la presente invención. Están comprendidos por los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, cuando los isómeros ópticos del compuesto (I) pueden existir, también están dentro del alcance de la presente invención isómeros ópticos separados de una mezcla racémica.

15 El compuesto (I) también está dentro del alcance de la presente invención, ya sea cristalino o amorfo.

El compuesto (I) que está marcado o sustituido con un isótopo ( $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$ , y similares) también está dentro del alcance de la presente invención.

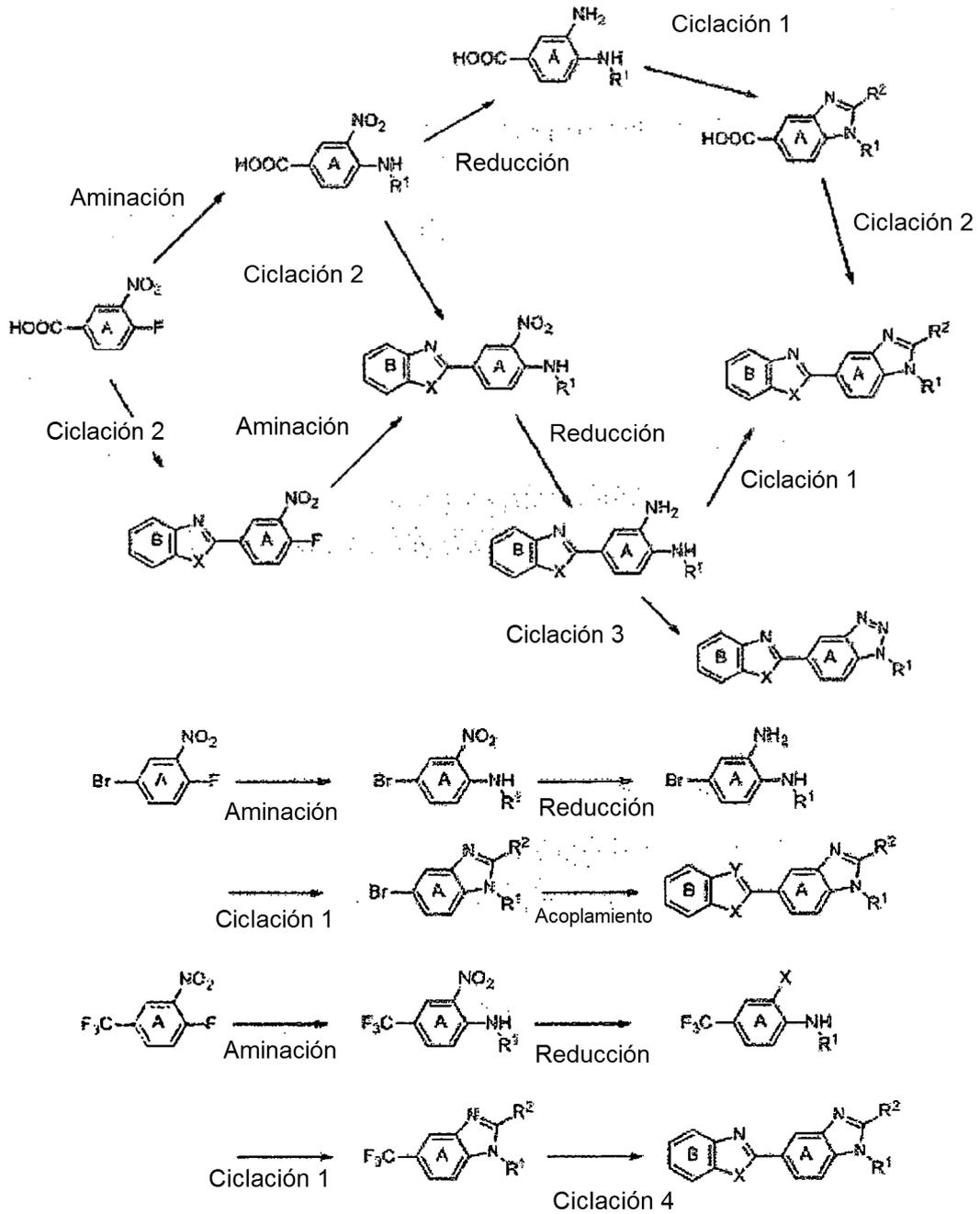
20 El compuesto (I) también puede ser un solvato (por ejemplo, hidratos) o no ser un solvato.

Los procedimientos de fabricación para el compuesto (I) se describen a continuación.

25 A menos que se especifique otra cosa, los símbolos usados para los compuestos en las ecuaciones de reacción tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente. Adicionalmente, los compuestos en las ecuaciones incluyen el caso en el que se forman sales, de manera que se nombren asimismo ejemplos de dichas sales, por ejemplo, como una sal del compuesto (I). Además, los compuestos obtenidos en cada uno de los procesos, en forma de soluciones de reacción tal cual o como materiales en bruto, pueden usarse en la reacción posterior, pero pueden aislarse de la mezcla de reacción de acuerdo con procedimientos convencionales usando medios que se conocen bien en su propio derecho, por ejemplo, pueden purificarse fácilmente usando medios de separación, tales como extracción, concentración, neutralización, filtración, destilación, recristalización, destilación, cromatografía, y similares. Además, cuando el compuesto en las ecuaciones puede obtenerse en el mercado, pueden usarse tal cual los productos comerciales.

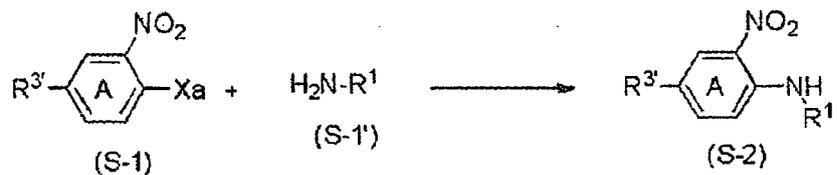
35 A menos que se especifique otra cosa, la temperatura ambiente en esta memoria descriptiva es de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C.

El compuesto (I), por ejemplo, puede fabricarse usando los procedimientos representados en los siguientes esquemas, o mediante procedimientos que conforman los mismos.

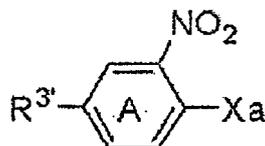


5 Las reacciones de los procesos en el esquema que ha mostrado anteriormente se describen en detalle a continuación. El compuesto representado por la Fórmula (I) de la presente invención, o una sal del mismo, puede fabricarse a través de combinaciones de dichas reacciones.

[Aminación]

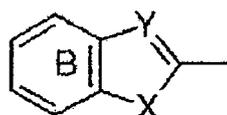


El compuesto (S-1) como se representa por la fórmula genérica



(en la que R<sup>3'</sup> representa:

- 5 un grupo carboxilo,  
un átomo de halógeno,  
un grupo trihalometilo, o un grupo representado como la fórmula genérica:

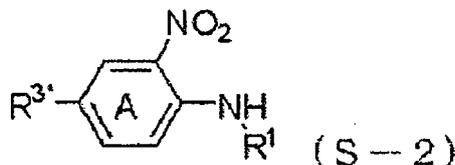


- 10 Xa representa un grupo saliente,  
X, Y, el anillo A y el anillo B son como se ha proporcionado anteriormente),

y un compuesto (S-1') como se representa por la fórmula genérica



- 15 (en la que R<sup>1</sup> es como se ha proporcionado anteriormente)  
y su sal se hacen reaccionar para fabricar el compuesto (S-2) como se representa por la fórmula genérica



- 20 (en la que R<sup>1</sup>, R<sup>3'</sup> y el anillo A son como se ha proporcionado anteriormente).

- Ejemplos del grupo saliente representado por Xa que pueden nombrarse incluyen, un átomo de halógeno; un grupo alquilsulfoniloxi opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo metanosulfoniloxi, un grupo etanosulfoniloxi, y grupos alquilsulfoniloxi opcionalmente sustituidos por un átomo de halógeno, tal como un grupo trifluorometanosulfoniloxi); y un grupo opcionalmente sustituido con arilsulfoniloxi (por ejemplo, un grupo bencenosulfoniloxi, un grupo p-toluenosulfoniloxi y un grupo 2-nitrobencenosulfoniloxi), en particular se prefiere un átomo de halógeno.

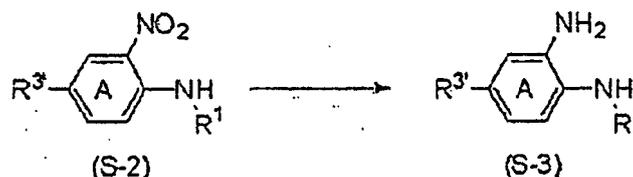
- 30 En las presentes reacciones, el intervalo de temperaturas de reacción es de la temperatura ambiente habitual a la temperatura de reflujo, y el intervalo de los tiempos de reacción es de normalmente un momento a aproximadamente 24 horas.

La cantidad del compuesto (S-1') usado con respecto a 1 mol del compuesto (S-1) es normalmente de 1 a 2 moles, preferiblemente de 1 a 1,5 moles.

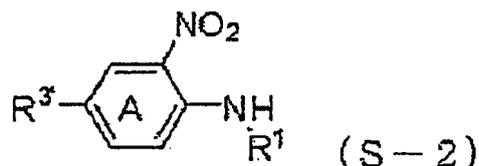
- 35 Ejemplos de la base usada que pueden nombrarse incluyen carbonatos, tales como carbonato sódico, hidrogenocarbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, fosfato potásico, y similares; hidróxidos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, y similares; aminas orgánicas, tales como morfolina, piperidina, piridina, trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, 4-dimetilaminopiridina, y similares. La cantidad de estos usados con respecto a 1 mol del compuesto (S-1) es normalmente de 1 a 2 moles, preferiblemente de 1 a 1,5 moles.

- 40 Los ejemplos de disolventes usados incluyen agua; disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, y similares; disolventes etéreos, tales como tetrahidrofurano, dioxano, y similares; disolventes hidrocarburo aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, y similares; disolventes apróticos, tales como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, y similares; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, y similares, o mezclas de disolventes de estos, o similares, y las aminas orgánicas que se han mencionado anteriormente pueden usarse como disolventes para el compuesto (S-1').

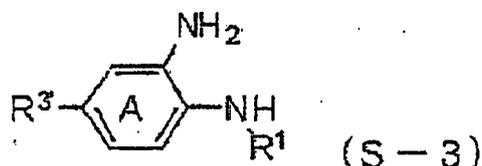
[Reducción]



El compuesto (S-2) representado por la fórmula genérica



- 5 (en la que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$  y el anillo A son como se ha proporcionado anteriormente) se somete a un procedimiento de reducción catalítica o un agente de reducción metálico para fabricar el compuesto (S-3) representado por la fórmula genérica



(en la que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$  y el anillo A son como se ha proporcionado anteriormente).

- 10 El procedimiento de reducción catalítica puede realizarse realizando la reacción a 1 a 5 atmósfera de hidrógeno, o dependiendo del caso con formiato amónico usado para reemplazar hidrógeno, en presencia de un catalizador metálico, a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  al punto de ebullición del disolvente usado, y durante un tiempo de reacción de 10 minutos a 48 horas.

- 15 Los ejemplos de catalizadores metálicos que pueden nombrarse incluyen paladio-carbono, hidróxido de paladio-carbono, rodio-carbono, níquel Raney, óxido de platino y similares, y la cantidad usada depende del compuesto (S-2). Normalmente, es del 0,01 al 100 % en peso, preferiblemente del 0,1 al 50 % en peso.

- 20 Los ejemplos del disolvente que pueden nombrarse incluyen disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, 2-propanol; disolventes etéreos, tales como tetrahidrofurano y similares; disolventes de éster, tales como acetato de etilo y similares; disolventes apróticos polares, tales como N,N-dimetilformamida y similares, así como mezclas de disolventes de los mismos, o similares.

- 25 Cuando se usan agentes reductores metálicos, la reacción se realiza a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  al punto de ebullición del disolvente usado, y durante un tiempo de reacción de 10 minutos a 48 horas.

- 30 Los ejemplos de agentes reductores metálicos que pueden nombrarse incluyen cloruro de estaño (II), tricloruro de titanio (III), y similares, y la cantidad usada en proporción a 1 mol del compuesto (S-2) es normalmente de 1 a 20 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles.

- 35 Los ejemplos del disolvente que pueden nombrarse incluyen agua; ácido clorhídrico diluido; ácido acético; disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, 2-propanol y similares; disolventes etéreos, tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, y similares; disolventes de éster, tales como acetato de etilo y similares; disolventes apróticos polares, tales como acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, y similares, así como mezclas de disolventes de los mismos, o similares.

[Ciclación 1]

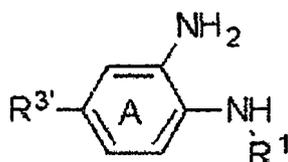


40

La ciclación 1 se realiza mediante procedimientos bien conocidos por un experto en la técnica, tal como un procedimiento que usa un compuesto de cloruro de ácido, un procedimiento que usa un compuesto de ácido carboxílico, un procedimiento que usa un compuesto aldehído, un procedimiento que usa un compuesto triacetal, y similares.

5 Cuando se usa un compuesto de cloruro de ácido, por ejemplo, puede realizarse de acuerdo con el procedimiento descrito en Zhurnal Obshchei Khimii 1962 32(5) 1581-86 (Engl. Transl. Ver., págs. 1565-1569).

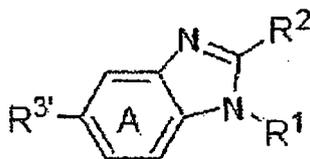
Específicamente, por ejemplo, el compuesto (S-3) representado por la fórmula genérica



10 (en el que R<sup>1</sup>, R<sup>3'</sup> y el anillo A son como se ha proporcionado anteriormente) y el compuesto de cloruro de ácido representado como



15 (en la que R<sup>2</sup> es como se ha proporcionado anteriormente) se hacen reaccionar para fabricar el compuesto (S-4) como se representa por la fórmula genérica



20 (en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3'</sup> y el anillo A son como se ha proporcionado anteriormente).

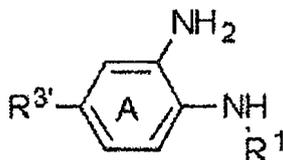
En las presentes reacciones, el intervalo de temperaturas de reacción es de la temperatura ambiente habitual a la temperatura de reflujo, y el intervalo de los tiempos de reacción es de normalmente un momento a aproximadamente 24 horas.

25 La cantidad del compuesto de cloruro de ácido usado con respecto a 1 mol del compuesto (S-3) es normalmente de 1 a 5 moles, preferiblemente 1 a 2 moles.

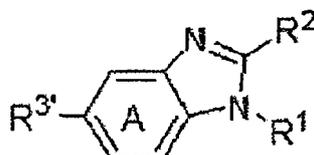
30 Los ejemplos del disolvente que pueden nombrarse incluyen disolventes etéreos, tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, y similares; disolventes de éster, tales como acetato de etilo y similares; disolventes apróticos polares, tales como acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y similares, así como mezclas de disolventes de los mismos, o similares.

35 Mientras tanto, cuando se usa un compuesto de ácido carboxílico, por ejemplo, puede realizarse de acuerdo con el procedimiento descrito en Zhurnal Obshchei Khimii 1962 32(5) 1581-86 (Engl. Transl. Ver., págs. 1565-1569).

Específicamente, por ejemplo, el compuesto (S-3) representado por la fórmula genérica



40 (en la que R<sup>1</sup>, R<sup>3'</sup> y el anillo A son como se ha proporcionado anteriormente) y el compuesto de ácido carboxílico representado por la fórmula genérica R<sup>2</sup>-COOH (en la que R<sup>2</sup> es como se ha proporcionado anteriormente) se hacen reaccionar para fabricar el compuesto (S-4) representado por la fórmula genérica



(en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3'</sup> y el anillo A son como se ha proporcionado anteriormente)

En las presentes reacciones, el intervalo de temperaturas de reacción es de la temperatura ambiente habitual a la temperatura de reflujo, y el intervalo de los tiempos de reacción es de normalmente un momento a aproximadamente 24 horas.

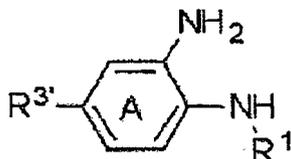
- 5 La cantidad del compuesto de ácido carboxílico usado con respecto a 1 mol del compuesto (S-3) es normalmente de 1 a 5 moles, preferiblemente de 1 a 2 moles.

10 Como el agente de condensación deshidratante, pueden usarse anhídridos de ácido alifático inferior, tales como anhídrido acético, propiónico anhídrido, y similares; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, y similares; y ácidos inorgánicos, tales como oxiclورو de fósforo, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, ácido sulfúrico, ácido polifosfórico, ácido bórico, y similares.

15 Los ejemplos de disolventes que se van a usar incluyen disolventes etéreos, tales como tetrahidrofurano, dioxano, y similares; disolventes hidrocarburo aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, y similares; así como mezclas de disolventes de los mismos, o similares, y pueden usarse los disolventes que se han descrito anteriormente para el procedimiento de ácido carboxílico.

20 Además, cuando se usa un compuesto de aldehído, por ejemplo, puede realizarse de acuerdo con el procedimiento descrito en Synthesis 2003 (11) 1683-1692.

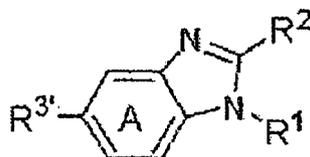
Específicamente, por ejemplo, el compuesto (S-3) representado por la fórmula genérica



25 (en la que R<sup>1</sup>, R<sup>3'</sup> y el anillo A son como se ha proporcionado anteriormente) y el compuesto aldehído representado por la fórmula genérica



(en la que R<sup>2</sup> es como se ha descrito anteriormente, y R<sup>2'</sup> representa una cadena alquilo) se hacen reaccionar para fabricar el compuesto (S-4) representado por la fórmula genérica



30 (en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3'</sup> y el anillo A son como se ha proporcionado anteriormente).

35 En las presentes reacciones, el intervalo de temperaturas de reacción es de la temperatura ambiente habitual a la temperatura de reflujo, y el intervalo de los tiempos de reacción es de normalmente un momento a aproximadamente 24 horas.

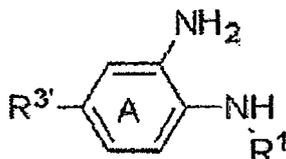
La cantidad del compuesto de aldehído usado con respecto a 1 mol del compuesto (S-3) es normalmente de 1 a 5 moles, preferiblemente de 1 a 2 moles.

40 Los ejemplos de agentes de oxidación que pueden nombrarse incluyen ácido m-cloroperbenzoico, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), oxona, benzofuroxano, permanganato potásico, peróxido de hidrógeno, ácido peracético, hidróxido de terc-butilo, y similares, y normalmente se usa de 0,1 a 5 moles, preferiblemente de 0,5 a 2 moles, con respecto a 1 mol del compuesto (S-3).

45 Los ejemplos de disolventes usados incluyen agua; disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, y similares; disolventes etéreos, tales como tetrahidrofurano, dioxano, y similares; disolventes hidrocarburo aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, y similares; disolventes apróticos, tales como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, y similares; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, y similares, o mezclas de disolventes de los mismos, o similares.

50 Además, cuando se usa un compuesto de triacetal, por ejemplo, puede realizarse de acuerdo con el procedimiento descrito en Synthesis 2008 (3) 387-394.

Específicamente, por ejemplo, el compuesto (S-3) representado por la fórmula genérica

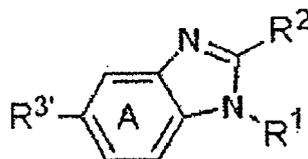


(en la que R<sup>1</sup>, R<sup>3'</sup> y el anillo A son como se ha proporcionado anteriormente)  
y el compuesto de triacetal representado por la fórmula genérica

5



(en la que R<sup>2</sup> es como se ha descrito anteriormente, y R<sup>2'</sup> representa una cadena alquilo)  
se hacen reaccionar para fabricar el compuesto (S-4) como se representa por la fórmula genérica



10

(en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3'</sup> y el anillo A son como se ha proporcionado anteriormente)

En las presentes reacciones, el intervalo de temperaturas de reacción es de la temperatura ambiente habitual a la temperatura de reflujo, y el intervalo de los tiempos de reacción es de normalmente un momento a aproximadamente 24 horas.

15

La cantidad del compuesto de triacetal usado con respecto a 1 mol del compuesto (S-3) es normalmente de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles.

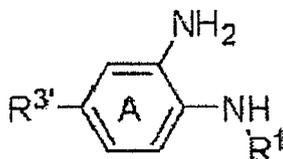
Al sistema de reacción también se le puede añadir una cantidad catalítica de ácido. Los ejemplos del tipo de ácido a usar que pueden nombrarse incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, y similares, o ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, y similares.

Los ejemplos de disolventes usados incluyen disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, y similares; disolventes etéreos, tales como tetrahidrofurano, dioxano, y similares; disolventes hidrocarburo aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, y similares; disolventes apróticos, tales como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, y similares; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, y similares, o mezclas de disolventes de los mismos, o similares. Pueden usarse los disolventes que se han descrito anteriormente para el procedimiento de triacetal.

30

Además, cuando se usa un compuesto de imidato, por ejemplo, puede realizarse de acuerdo con el procedimiento descrito en Solicitud de Patente Japonesa Publicada Pendiente de Examen N° H4-308580 (1992).

Específicamente, por ejemplo, el compuesto (S-3) representado por la fórmula genérica

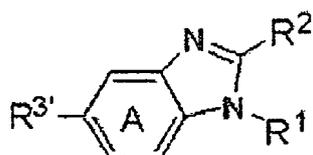


(en la que R<sup>1</sup>, R<sup>3'</sup> y el anillo A son como se ha proporcionado anteriormente)  
y el compuesto de imidato representado por la fórmula genérica

40



(en la que R<sup>2</sup> y R<sup>2'</sup> son como se ha proporcionado anteriormente)  
se hacen reaccionar para fabricar el compuesto (S-4) como se representa por la fórmula genérica



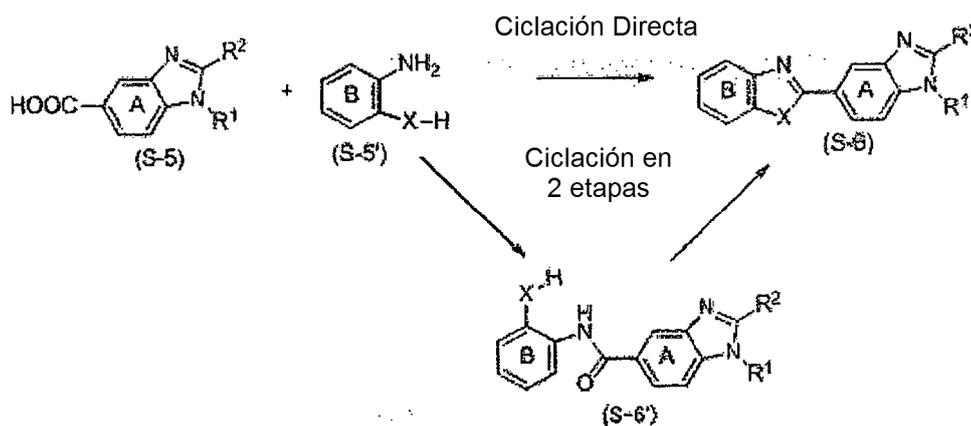
(en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3'</sup> y el anillo A son como se ha proporcionado anteriormente)

5 En las presentes reacciones, el intervalo de temperaturas de reacción es de la temperatura ambiente habitual a la temperatura de reflujo, y el intervalo de los tiempos de reacción es de normalmente un momento a aproximadamente 24 horas.

10 La cantidad del compuesto de imidato usado con respecto a 1 mol del compuesto (S-3) es normalmente de 1 a 5 moles, preferiblemente de 1 a 2 moles.

Los ejemplos de disolventes usados incluyen disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, y similares; disolventes etéreos, tales como tetrahidrofurano, dioxano, y similares; disolventes hidrocarburo aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, y similares; disolventes apróticos, tales como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, y similares; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, y similares, o mezclas de disolventes de los mismos, o similares.

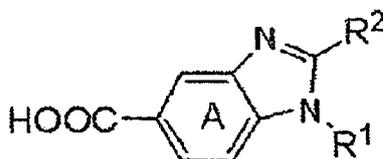
[Ciclación 2]



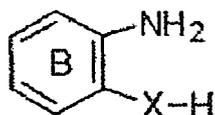
20 La Ciclación 2 (específicamente, ciclación directa o una ciclación en 2 etapas) puede realizarse mediante procedimientos que se conocen bien por un experto en la técnica.

25 La ciclación directa, por ejemplo, puede realizarse de acuerdo con el procedimiento descrito en Zhurnal Obshchei Khimii 1962 32(5) 1581-86 (Engl. Transl. Ver.: págs. 1565-1569), y el producto puede fabricarse mediante el mismo procedimiento que en la Ciclación 1 cuando se usó un ácido carboxílico.

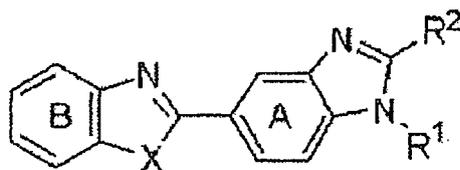
Específicamente, por ejemplo, el compuesto (S-5) representado por la fórmula genérica



(en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y el anillo A son como se ha proporcionado anteriormente) y el compuesto (S-5') como se representa por la fórmula genérica



30 (en la que X y el anillo B son como se ha proporcionado anteriormente) se hacen reaccionar para fabricar el compuesto (S-6) como se representa por la fórmula genérica



(en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X, el anillo A y el anillo B son como se ha proporcionado anteriormente)

5 En las presentes reacciones, el intervalo de temperaturas de reacción es de la temperatura ambiente habitual a la temperatura de reflujo, y el intervalo de los tiempos de reacción es de normalmente un momento a aproximadamente 24 horas.

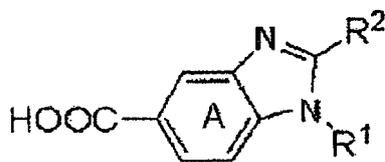
10 La cantidad del compuesto (S-5') usado con respecto a 1 mol del compuesto (S-5) es normalmente de 1 a 5 moles, preferiblemente de 1 a 2 moles.

15 Como el agente de condensación deshidratante, pueden usarse anhídridos de ácido alifático inferior, tales como anhídrido acético, propiónico anhídrido, y similares; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, y similares; y ácidos inorgánicos, tales como oxiclورو de fósforo, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, ácido sulfúrico, ácido polifosfórico, ácido bórico, y similares.

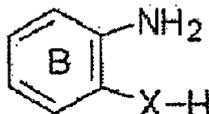
20 Los ejemplos de disolventes que se van a usar incluyen disolventes etéreos, tales como tetrahidrofurano, dioxano, y similares; disolventes hidrocarburo aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, y similares; así como mezclas de los mismos, y también pueden usarse los disolventes que se han descrito anteriormente para su uso con agentes de condensación deshidratantes.

La ciclación en 2 etapas, por ejemplo, puede realizarse de acuerdo con los procedimientos descritos en Journal of Medicinal Chemistry 1988 31(9) 1778-85 o en Bioorganic & Medicinal Chemistry 2004 12(1) 17-21.

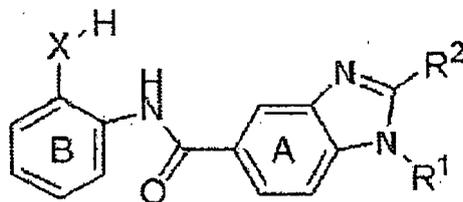
Específicamente, por ejemplo, el compuesto (S-5) representado por la fórmula genérica



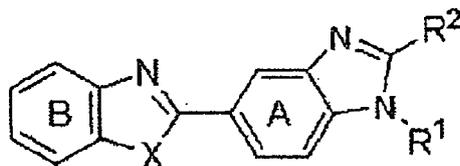
25 (en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y el anillo A son como se ha proporcionado anteriormente) y el compuesto (S-5') como se representa por la fórmula genérica



30 (en la que X y el anillo B son como se ha proporcionado anteriormente) se usan para sintetizar los compuestos (S-6') como se representa por la fórmula genérica



(en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X, el anillo A y el anillo B son como se ha proporcionado anteriormente) que se transforma para fabricar el compuesto (S-6) como se representa por la fórmula genérica



35 (en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X, el anillo A y el anillo B son como se ha proporcionado anteriormente).

La primera etapa es la reacción usando un agente de condensación o un agente de halogenación de ácido.

5 Cuando se usa un agente de condensación, el intervalo de temperaturas de reacción es de la temperatura ambiente habitual a la temperatura de reflujo, y el intervalo de los tiempos de reacción es de normalmente un momento a aproximadamente 24 horas.

La cantidad del compuesto (S-5') usado con respecto a 1 mol del compuesto (S-5) es normalmente de 1 a 2 moles, preferiblemente de 1 a 1,5 moles.

10 Los ejemplos de agentes de condensación que pueden nombrarse incluyen Bop (hexafluorofosfato de 1H-1,2,3-benzotriazol-2-iloxi-tris(dimetil-amino)fosfonio), WSC (clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), DCC (N,N-diciclohexilcarbodiimida), CDI (carbonil diimidazol), cianuro de dietilfosforilo, y similares. La cantidad de agente de condensación usado con respecto a 1 mol del compuesto (S-5) es normalmente de 1 a 2 moles, preferiblemente de 1 a 1,5 moles.

15 Además, si es necesario, con respecto al compuesto (S-5), también puede añadirse de 1 equivalente a un exceso de una base orgánica, por ejemplo trietilamina.

20 Los ejemplos de disolventes que pueden nombrarse incluyen hidrocarburos halogenados, tales como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, y similares, sulfóxidos, tales como, por ejemplo, dimetilsulfóxido, y similares, ésteres, tales como, por ejemplo, acetato de etilo, y similares, éteres, tales como, por ejemplo, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, y similares, amidas, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, y similares.

25 Cuando se usa un agente de halogenación de ácido, el intervalo de temperaturas de reacción es de la temperatura ambiente habitual a la temperatura de reflujo, y el intervalo de los tiempos de reacción es de normalmente un momento a aproximadamente 24 horas.

La cantidad del compuesto (S-5') usado con respecto a 1 mol del compuesto (S-5) es normalmente de 1 a 2 moles, preferiblemente de 1 a 1,5 moles.

30 Los ejemplos de agentes de halogenación de ácido que pueden nombrarse incluyen cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, y similares. La cantidad de agente de halogenación de ácido usado con respecto a 1 mol del compuesto (S-5) es normalmente de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 1,5 moles.

35 Al sistema de reacción también se le puede añadir una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida.

40 Los ejemplos de disolventes que pueden nombrarse incluyen hidrocarburos halogenados, tales como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, y similares, sulfóxidos, tales como, por ejemplo, dimetilsulfóxido, y similares, ésteres, tales como, por ejemplo, acetato de etilo, y similares, éteres, tales como, por ejemplo, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, y similares, amidas, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, y similares, hidrocarburos aromáticos, tales como, por ejemplo, benceno, tolueno, y similares.

La segunda etapa es la reacción usando un agente de condensación deshidratante.

45 El intervalo de temperaturas de reacción es de la temperatura ambiente habitual a la temperatura de reflujo, y el intervalo de los tiempos de reacción es de normalmente un momento a aproximadamente 48 horas.

50 Como el agente de condensación deshidratante, pueden usarse anhídridos de ácido alifático inferior, tales como anhídrido acético, propiónico anhídrido, y similares; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, y similares; y ácidos inorgánicos, tales como oxicloriguro de fósforo, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, ácido sulfúrico, ácido polifosfórico, ácido bórico, y similares.

55 Los ejemplos de disolventes que se van a usar incluyen disolventes etéreos, tales como tetrahydrofurano, dioxano, y similares; disolventes hidrocarburo aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, y similares; así como mezclas de los mismos, y también pueden usarse los disolventes que se han descrito anteriormente para su uso con agentes de condensación deshidratantes.

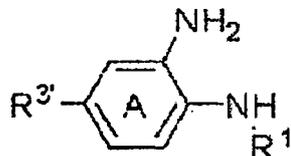
[Ciclación 3]



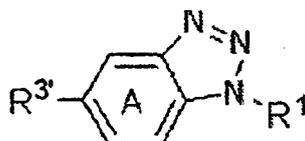
60

La ciclación 3 puede realizarse usando procedimientos que se conocen bien por un experto en la técnica (por ejemplo, el procedimiento descrito en el documento WO 2005/82901).

Específicamente, por ejemplo, el compuesto (S-3) como se representa por la fórmula genérica



5 (en la que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y el anillo A son como se ha proporcionado anteriormente) se hace reaccionar con un agente de nitración para fabricar el compuesto (S-7) como se representa por la fórmula genérica



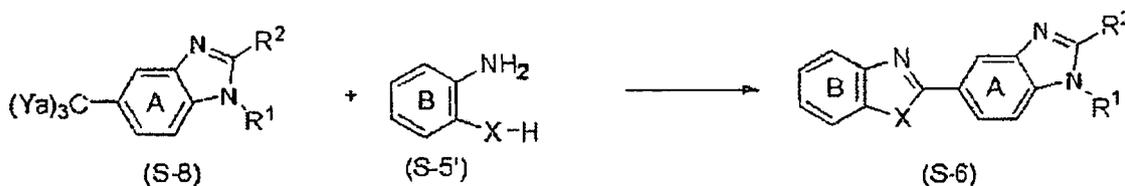
10 (en la que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y el anillo A son como se ha proporcionado anteriormente)

En las presentes reacciones, el intervalo de temperaturas de reacción es de la temperatura ambiente habitual a la temperatura de reflujo, y el intervalo de los tiempos de reacción es de normalmente un momento a aproximadamente 24 horas.

15 Como el agente de nitración, nitritos de metales alcalinos, tales como nitrito sódico, o compuestos de nitrito orgánico, tales como nitrito metálico o nitrito de isoamilo, y la cantidad usada con respecto a 1 mol del compuesto (S-3) es normalmente de 1 a 5 moles, preferiblemente de 1 a 2 moles.

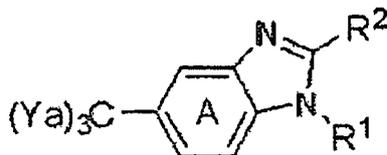
20 Como el disolvente, se usan combinaciones de agua y ácido. Los ejemplos del ácido que pueden nombrarse incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético.

[Ciclación 4]

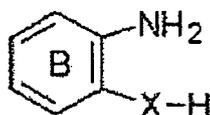


25 La ciclación 4 puede realizarse usando procedimientos que se conocen bien por un experto en la técnica (por ejemplo, el procedimiento descrito en Synthetic Communications 1998 28(22) 4123-4135).

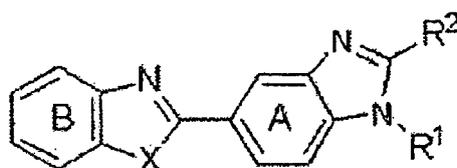
30 Específicamente, por ejemplo, el compuesto (S-8) como se representa por la fórmula genérica



(en la que Ya representa un átomo de halógeno, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y el anillo A son como se ha proporcionado anteriormente) se hace reaccionar con el compuesto (S-5') como se representa por la fórmula genérica



35 (en la que X y el anillo B son como se ha proporcionado anteriormente) para fabricar el compuesto (S-6) como se representa por la fórmula genérica



(en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , X, el anillo A y el anillo B son como se ha proporcionado anteriormente)

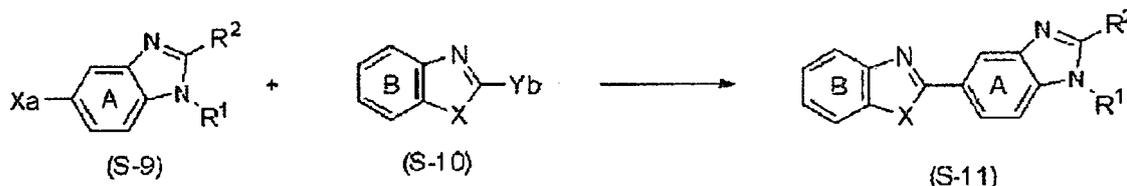
5 En las presentes reacciones, el intervalo de temperaturas de reacción es de la temperatura ambiente habitual a la temperatura de reflujo, y el intervalo de los tiempos de reacción es de normalmente un momento a aproximadamente 24 horas.

La cantidad del compuesto (S-5') usado con respecto a 1 mol del compuesto (S-8) es normalmente de 1 a 2 moles, preferiblemente de 1 a 1,5 moles.

10 Como el agente de condensación deshidratante, pueden usarse anhídridos de ácido alifático inferior, tales como anhídrido acético, propiónico anhídrido, y similares; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, y similares; y ácidos inorgánicos, tales como oxiclورو de fósforo, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, ácido sulfúrico, ácido polifosfórico, ácido bórico, y similares.

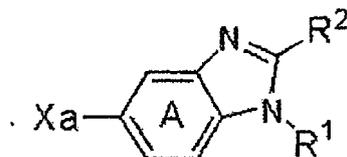
15 Los ejemplos de disolventes que se van a usar incluyen disolventes etéreos, tales como tetrahidrofurano, dioxano, y similares; disolventes hidrocarburo aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, y similares; así como mezclas de los mismos, y también pueden usarse los disolventes que se han descrito anteriormente para su uso con agentes de condensación deshidratantes.

20 [Acoplamiento]

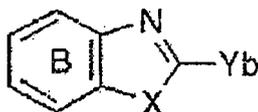


25 El acoplamiento puede realizarse usando procedimientos que se conocen bien por un experto en la técnica (por ejemplo, los procedimientos descritos en "Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis" traducidos en Japonés por Kiyoshi Tomioka, publ. Kagaku Dojin, 15 de agosto de 2006, págs. 258-259: Kumada Cross-Coupling reaction; págs. 320-311: Negishi Cross-Coupling reaction; págs. 440-441: Stille-Kelly coupling reaction; págs. 448-449: Suzuki-Miyaura coupling reaction).

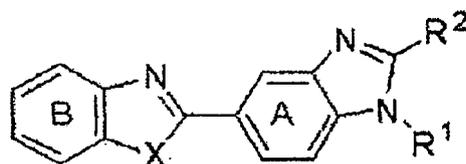
Específicamente, por ejemplo, el compuesto (S-9) como se representa por la fórmula genérica



30 (en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , Xa y el anillo A son como se ha proporcionado anteriormente) se hace reaccionar con el compuesto (S-10) como se representa por la fórmula genérica



35 (en la que Yb es ácido bórico ( $B(OH)_2$ ) o sus ésteres, organoestaños (por ejemplo  $SnBu_4$  (tetrabutilestaño), o similares), u otros metales (por ejemplo, magnesio, plomo, y similares) que forman compuestos organometálicos adecuados, y X y el anillo B son como se ha proporcionado anteriormente) para fabricar el compuesto (S-11) como se representa por la fórmula genérica



(en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , X, el anillo A y el anillo B son como se ha proporcionado anteriormente).

Estas reacciones puede realizarse en presencia de catalizadores de metales de transición, o dependiendo del caso, en presencia de ligandos, bases, aditivos o similares, a temperaturas dentro del intervalo de aproximadamente 20 °C hasta el punto de ebullición del disolvente usado, y los tiempos de reacción de 10 minutos a 48 horas.

La cantidad del compuesto (S-10) usado con respecto a 1 mol del compuesto (S-9) es normalmente de 1 a 20 moles, preferiblemente de 1 a 5 moles.

Los ejemplos de catalizadores de metales de transición que pueden nombrarse incluyen acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)di-paladio (0), o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), y similares. La cantidad del catalizador de metal de transición usado con respecto a 1 mol del compuesto (S-10) es normalmente de 0,0001 a 1 moles, preferiblemente de 0,001 a 1 moles.

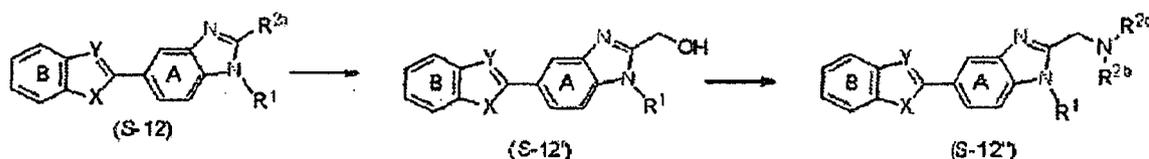
Los ejemplos de ligandos que pueden nombrarse incluyen trifenilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, tri-*terc*-butilfosfina, tri-2-furilfosfina, tri-ciclohexilfosfina, trifenilarsina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf), y similares. La cantidad del ligando usado con respecto a 1 mol del compuesto (S-9) es normalmente de 0,0001 a 4 moles, preferiblemente de 0,001 a 4 moles.

Los ejemplos de la base que pueden nombrarse incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropilamina, bases inorgánicas, tales como carbonato sódico, hidrogenocarbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, fosfato potásico, y similares. La cantidad de la base usado con respecto a 1 mol del compuesto (S-9) es normalmente de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 4 moles.

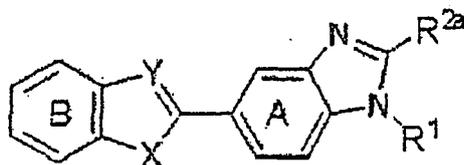
Los ejemplos de aditivos que pueden nombrarse incluyen sales inorgánicas, tales como cloruro de litio, fluoruro de cesio, yoduro de cobre (I), bromuro de cobre (I), y similares.

Los ejemplos de disolventes que pueden nombrarse incluyen agua, acetonitrilo, cloroformo, diclorometano, y similares; Los ejemplos de disolventes que pueden nombrarse incluyen, por ejemplo, agua; disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, y similares; disolventes etéreos, tales como tetrahidrofurano, dioxano, y similares; disolventes hidrocarburo aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, y similares; disolventes apróticos, tales como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, y similares; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, y similares, o mixtures de los mismos.

(Otros procedimientos de síntesis)

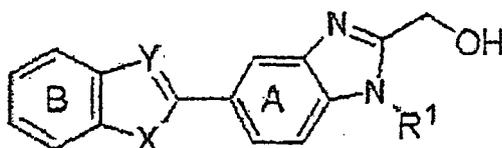


De acuerdo con procedimientos ya conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, procedimientos descritos en el documento WO 03/053344), el compuesto (S-12) como se representa por la estructura genérica

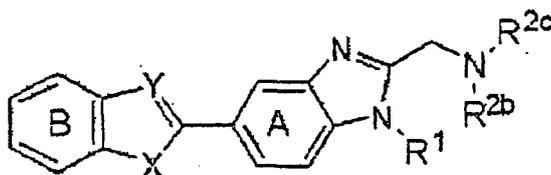


(en la que  $R^{2a}$  representa un grupo alquilcarboniloximetilo o un grupo benciloximetilo, y  $R^1$ , X, Y, el anillo A y el anillo B son como se ha proporcionado anteriormente)

se usa para sintetizar el compuesto (S-12') como se representa por la fórmula genérica



(en la que  $R^1$ , X, Y, el anillo A y el anillo B son como se ha proporcionado anteriormente) que se transforma adicionalmente para fabricar el compuesto (S-22") como se representa por la fórmula genérica



(en la que R<sup>2b</sup> y R<sup>2c</sup> representan un átomo de hidrógeno o un átomo de carbono opcionalmente sustituido, y R<sup>1</sup>, X, Y, el anillo A y el anillo B son como se ha proporcionado anteriormente).

- 5 En la primera etapa, el procedimiento de fabricación es usar la hidrólisis cuando R<sup>2a</sup> es un grupo alquilcarboniloximetilo, y usar un procedimiento de reducción catalítica cuando R<sup>2a</sup> es un grupo benciloximetilo.

10 Cuando R<sup>2a</sup> es un grupo alquilcarboniloximetilo, el intervalo de temperaturas de reacción es de la temperatura ambiente habitual a la temperatura de reflujo, y el intervalo de los tiempos de reacción es de normalmente un momento a aproximadamente 24 horas.

15 Los ejemplos del tipo de álcali a usar que pueden nombrarse incluyen compuestos de hidróxido, tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico, y similares, y la cantidad usada con respecto a 1 mol del compuesto (S-12) es normalmente de 1 a 10 moles, preferiblemente 1 a 3 moles.

20 Los disolventes usados son, por ejemplo, agua, o disolventes alcohólicos, tales como, por ejemplo, metanol o etanol; sulfóxidos, tales como, por ejemplo, dimetilsulfóxido; disolventes etéreos, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, y similares; disolventes de amida, tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, y similares, así como mezclas de disolventes de los mismos, o similares.

25 Cuando R<sup>2a</sup> es un grupo benciloximetilo, la reacción puede realizarse de 1 a 5 atmósferas de hidrógeno, o dependiendo del caso con formiato amónico usado para reemplazar hidrógeno, en presencia de un catalizador metálico, a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 0 °C al punto de ebullición del disolvente usado, y durante un tiempo de reacción de 10 minutos a 48 horas.

Los ejemplos de catalizadores metálicos que pueden nombrarse incluyen paladio-carbono, hidróxido de paladio-carbono, rodio-carbono, níquel Raney, óxido de platino y similares, y la cantidad usada depende del compuesto (S-12). Normalmente, es del 0,01 al 100 % en peso, preferiblemente del 0,1 al 10 % en peso.

30 Los ejemplos del disolvente que pueden nombrarse incluyen disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, 2-propanol; disolventes etéreos, tales como tetrahidrofurano y similares; disolventes de éster, tales como acetato de etilo y similares; disolventes apróticos polares, tales como N,N-dimetilformamida y similares, así como mezclas de los mismos.

35 La segunda etapa es la reacción usando un agente de halogenación de ácido.

El intervalo de temperaturas de reacción es normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y el intervalo de los tiempos de reacción es de normalmente un momento a aproximadamente 48 horas.

40 La cantidad del compuesto (S-12') usada con respecto a 1 mol del compuesto de ácido carboxílico es normalmente de 1 a 2 moles, preferiblemente de 1 a 1,5 moles.

45 Los ejemplos de agentes de halogenación de ácido que pueden nombrarse incluyen cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo y similares. La cantidad de agente de halogenación de ácido usado con respecto a 1 mol del compuesto (S-12') es normalmente de 1 a 10 moles, preferiblemente de 1 a 1,5 moles.

Al sistema de reacción también se le puede añadir una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida.

50 Los ejemplos de disolventes que pueden nombrarse incluyen hidrocarburos halogenados, tales como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, y similares, sulfóxidos, tales como, por ejemplo, dimetilsulfóxido, y similares, ésteres, tales como, por ejemplo, acetato de etilo, y similares, éteres, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, y similares, amidas, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, y similares, hidrocarburos aromáticos, tales como, por ejemplo, benceno, tolueno, y similares.

55 Se han descrito anteriormente procedimientos de fabricación para el compuesto (I), pero el compuesto (I) sintetizado de acuerdo con dichos procedimientos de fabricación pueden aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, tal como extracción rotatoria, concentración, extracción de disolvente, destilación fraccional, cristalización, recristalización, cromatografía en

columna, y similares.

Además, cuando el compuesto (I) se obtiene en su estado libre, si así se pretende, puede convertirse en las sales que se han descrito anteriormente usando procedimientos conocidos o procedimientos que conforman los mismos; por el contrario, cuando el compuesto (I) se obtiene en forma de una sal, puede convertirse en su estado libre o, si así se pretende, en otra sal usando procedimientos conocidos o procedimientos que conforman los mismos.

Por ejemplo, el compuesto purificado (I) puede usarse para reaccionar con, por ejemplo, ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, y similares, o ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, y similares, y puede obtenerse fácilmente una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable.

Además, el compuesto purificado (I) puede usarse para reaccionar con, por ejemplo, una sal metálica inorgánica u orgánica, tal como hidróxido de litio, metilato de litio, hidruro sódico, carbonato sódico, hidróxido sódico, metilato sódico, hidruro potásico, carbonato potásico, hidróxido potásico, t-butilato potásico, y puede obtenerse fácilmente una sal farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de la presente invención se puede proporcionar en cualquiera forma adecuada para la administración pretendida. Las formas adecuadas incluyen una sal farmacéuticamente (es decir, fisiológicamente) aceptable así como una forma de pre-fármaco y una forma de pro-fármaco del compuesto de la presente invención. Dicha forma de pre-fármaco y forma de pro-fármaco también están dentro del alcance de la presente invención.

El compuesto de la presente invención tiene la acción de potenciar la actividad de factores neurotróficos, mediante lo cual, en particular, tiene la acción de inducir la expresión del gen NXF que desempeña un papel importante en neuroprotección. Por consiguiente, el compuesto de la presente invención puede usarse para la prevención o tratamiento de enfermedades que están asociadas con actividad de factores neurotróficos.

Además, el compuesto de la presente invención se puede usar como agente que promueve efectos fisioterapéuticos para la recuperación de la función corporal.

En esta memoria descriptiva, el significado de "enfermedad" incluye trastornos y sus síntomas.

Además, en esta memoria descriptiva, el significado de "tratamiento" incluye el alivio de síntomas.

Las enfermedades que están asociadas con actividad de factores neurotróficos incluyen las enfermedades neurodegenerativas centrales, enfermedades degenerativas medulares, enfermedades degenerativas retinales, enfermedades degenerativas de nervios periféricos, y otras enfermedades nombradas a continuación.

Ejemplos de enfermedades neurodegenerativas centrales que se pueden nombrar incluyen: enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, síndrome de Down, y similares), enfermedad isquémica cerebral (ictus, infarto cerebral, ataques isquémicos transitorios, hemorragia subaracnoidea, encefalopatía isquémica, infarto cerebral (infarto lacunar, infarto cerebral aterotrombótico, infarto cerebral cardiogénico, infarto cerebral hemorrágico, y otros tipos de infarto), y similares), lesión traumática cerebral, leucoencefalopatía, y esclerosis múltiple.

Ejemplos de enfermedades degenerativas medulares que se pueden nombrar incluyen: esclerosis lateral amiotrófica (ALS), lesión de médula espinal, trastornos de médula espinal debidos a diversos factores, atrofia muscular progresiva medular, y encefalomielopatía degenerativa (SCD).

Ejemplos de enfermedades degenerativas retinales que se pueden nombrar incluyen: degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinopatía diabética, retinitis pigmentosa, retinopatía hipertensiva, y glaucoma.

Ejemplos de enfermedades degenerativas de nervios periféricos que se pueden nombrar incluyen: neuropatía diabética, lesión de nervios periféricos, neuropatía periférica traumática, daño de nervios periféricos debido a toxinas y otras sustancias tóxicas, daño de nervios periféricos debido a quimioterapia contra el cáncer, síndrome de Guillain-Barre, daño de nervios periféricos debido a deficiencias de vitaminas, neuropatía periférica amiloide, neuropatía periférica isquémica, daño de nervios periféricos asociado a tumores malignos, neuropatía periférica urémica, daño de nervios periféricos debido a factores físicos, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, neuropatía periférica relacionada con el alcohol, anomalías de nervios autónomos (hipoglucemia asintomática, paresia gástrica, diarrea o estreñimiento neuropático, disfunción eréctil, hipotensión ortostática, arritmia, fallo cardiaco, infarto de miocardio indoloro, dishidrosis, vejiga neurogénica, y similares), trastornos funcionales de la vejiga (por ejemplo, vejiga no inhibida, vejiga refleja, vejiga automática, vejiga paralítica sensitiva, vejiga paralítica motora, y similares).

Ejemplos de otras enfermedades que se pueden nombrar incluyen:

depresión, esquizofrenia, ataques, autismo, enfermedad periodontal, diabetes, cardiomiopatía diabética, pie diabético, enfermedad inflamatoria del intestino (por ejemplo, colita ulcerosa, enfermedad de Crohn, y similares), problemas de comportamiento asociados a demencia (por ejemplo, deambulación, comportamiento agresivo, y similares), ansiedad, dolor, sordera, osteopatía (por ejemplo, osteoporosis, y similares), trastornos artríticos (por ejemplo, artropatía de Charcot, osteoartritis, reumatismo, y similares), y enfermedad de Hirschsprung.

Entre éstas, el compuesto de la presente invención es adecuado para su uso en enfermedad isquémica cerebral o neuropatía diabética.

El compuesto de la presente invención se puede administrar, directamente o como una composición formulada (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable, por vía oral o no oral en mamíferos tales como seres humanos para la prevención o tratamiento de enfermedades que están asociadas a la actividad de factores neurotróficos debido a su baja toxicidad. "Vía no oral" incluye administración por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraorgánica, intranasal, percutánea, mediante colirios, intracraneal, intrarrectal, intravaginal, intra-abdominal, o similares.

La composición de la presente invención contiene, por ejemplo, uno o más tipos del compuesto (I) de la presente invención, y un vehículo, carga, y /o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Dependiendo de las formulaciones, la composición de la presente invención puede fabricarse por métodos bien conocidos a partir de mezcla del compuesto de la presente invención con un vehículo, carga, y /o excipiente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un excipiente farmacéutico, aditivo alimenticio, aditivo cosmético), y similares.

El vehículo, carga, y/o excipiente farmacéuticamente aceptable, y similares usados con la composición de la presente invención se puede seleccionar adecuadamente de acuerdo con la aplicación específica de la composición mencionada anteriormente. Además, la formulación de la composición puede ser, por ejemplo, diversas formulaciones sólidas o líquidas o similares, dependiendo de la aplicación específica.

Ejemplos de formulación específica que se pueden nombrar, cuando se usa una composición farmacéutica de la presente invención o un compuesto de la presente invención como un producto farmacéutico, incluyen agentes orales tales como polvo, gránulo fino, gránulo, comprimido, jarabe, cápsula, suspensión, emulsión, extracto, píldora, y similares, agentes no orales tales como agente inyectable, agente de uso externo, pomada, agente absorbido de forma percutánea (agente para uso externo sobre la piel), supositorio, agente tópico y similares.

El agente oral puede fabricarse de acuerdo con el métodos habituales usando un vehículo o una carga tal como gelatina, alginato sódico, almidón, almidón de maíz, sacarosa, lactosa, dextrosa, manitol, carboximetilcelulosa, dextrina, polivinilpirrolidina, celulosa cristalina, lecitina de soja, sacarosa, ésteres de ácidos grasos, talco, estearato de magnesio, poli(etilenglicol), silicato de magnesio, anhídrido silícico, y similares; un excipiente farmacéutico tal como un aglutinante, disgregante, tensioactivo, lubricante, agente de flujo, diluyente, conservante, colorante, fragancia, estabilizador, humectante, agente antiséptico, anti-oxidante, y similares.

La dosis administrada variará de acuerdo con las edad, sexo, peso corporal, gravedad de la enfermedad del mamífero, tipo del compuesto de la presente invención, forma de dosificación, y similares, pero normalmente para un adulto humano cuando se toma por vía oral, puede administrarse de aproximadamente 1 mg a 2 g del ingrediente activo por día, preferiblemente de aproximadamente 5 mg a 1 g del ingrediente activo. Además, la dosis administrada diariamente mencionada anteriormente puede administrarse de una vez o se puede dividir y administrarse en varias veces.

Entre los agentes no orales, puede fabricarse un agente inyectable por los métodos habituales usando un disolvente de soluble en agua tal como solución salina fisiológica, agua esterilizada, solución de Ringer, y similares; disolvente no soluble en agua tal como aceite vegetal, ésteres de ácidos grasos o similares; agente de tonicidad tal como glucosa, cloruro sódico, o similares; y excipiente farmacéutico tal como agente solubilizante, agente antiséptico, agente de suspensión, emulsionante, y similares. El agente para absorción transdérmica tal como una forma líquida para uso externo, pomada en gel, y similares, así como supositorio para uso intrarrectal y similares puede fabricarse por los métodos habituales. Dicho agente no oral se puede administrar por inyección (subcutánea, intravenosa, y similares), administración percutánea o administración rectal. El agente tópico puede fabricarse, por ejemplo, por introducción del compuesto de la presente invención en un gránulo polimérico de liberación sostenida tal como polímero de acetato de etileno/vinilo y similares. Dicho gránulo puede trasplantarse quirúrgicamente en los tejidos a tratar.

La dosis administrada varía de acuerdo con las edad, sexo, peso corporal, gravedad de la enfermedad del mamífero, tipo de composición de la presente invención o el compuesto de la presente invención, forma de dosificación, y similares, pero normalmente para un adulto humano cuando se da por inyección, puede administrarse de aproximadamente 0,1 mg a 500 mg del ingrediente activo. Además, la dosis administrada diariamente mencionada anteriormente puede administrarse de una vez o se puede dividir y administrarse en varias veces.

**Ejemplos de trabajo**

Los ejemplos de síntesis, ejemplos de trabajo, ejemplos de fabricación y ejemplos de ensayo de la presente invención se explican en más detalle a continuación.

5

## Ejemplo de Síntesis 1

Síntesis de 5-(benzotiazol-2-il)-2-metil-1-fenilbencimidazol

10 Ejemplo de Síntesis 1-1

Síntesis de ácido 3-nitro-4-fenilaminobenzoico



15

Un matraz con forma de berenjena se cargó con ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (2,51 g, 13,56 mmol), anilina (2,52 g, 27,12 mmol) y etanol (9,5 ml), y se calentó a reflujo con agitación durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en ácido clorhídrico diluido (1 M, 50 ml), se diluyó con agua destilada (100 ml), se dejó en agitación tal cual a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los cristales precipitados se retiraron por filtración y se lavaron sucesivamente con ácido clorhídrico diluido (1 M, con aprox. 3 ml 3 veces), agua destilada (aprox. 5 ml 2 veces), y con éter dietílico (aprox. 3 ml). Los cristales obtenidos se secaron a presión reducida con calentamiento para producir el compuesto del título (3,39 g, cuant.) en forma de un sólido de color rojizo-naranja.

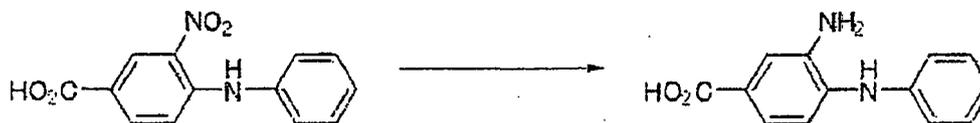
20

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7,13 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,30 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,48 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 7,93 (dd, 1H, J = 2,0, 9,0 Hz), 8,64 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 9,80 (s, 1H), 13,00 (s a, 1H).

25

## Ejemplo de Síntesis 1-2

Síntesis de ácido 3-amino-4-fenilaminobenzoico



30

Un matraz de 3 bocas se cargó con ácido 3-nitro-4-fenilaminobenzoico (véase el Ejemplo de Síntesis 1-1) (1,67 g, 6,70 mmol), paladio/carbono (Pd: 10 %, 0,170 g) y tetrahidrofurano (34 ml), la atmósfera se reemplazó por hidrógeno usando tres ciclos de purga de vacío/hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después de la sustitución en nitrógeno, se añadió agua destilada (20 ml) y se agitó durante 10 minutos, el material insoluble se retiró por filtración a través de una capa de Celite (20 mm de espesor), y esta misma capa se lavó adicionalmente con tetrahidrofurano (20 ml, 3 veces). El filtrado y las soluciones de lavado se combinaron, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se extrajo sucesivamente con acetato de etilo (aprox. 50 ml, 4 veces), se lavó con agua destilada (30 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el secado adicional a presión reducida produjo el compuesto del título (1,45 g, rendimiento del 95,3 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

35

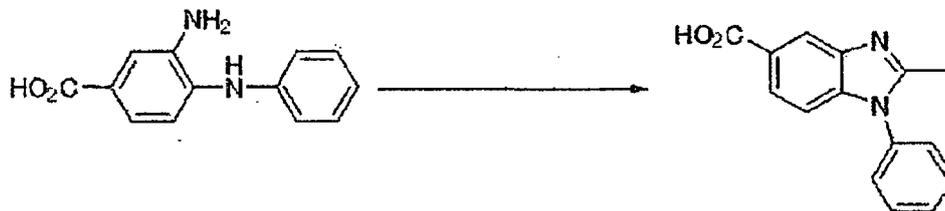
40

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4,98 (s a, 2H), 6,83 (dt, 1H, J = 7,4, 1,0 Hz), 6,97 (dd, 2H, J = 7,6, 1,0 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,15 (dd, 1H, J = 8,2, 1,9 Hz), 7,23 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,35 (s, 1H), 12,25 (s a, 1H).

45

## Ejemplo de Síntesis 1-3

## Síntesis de ácido 2-metil-1-fenilbencimidazol-5-carboxílico



5

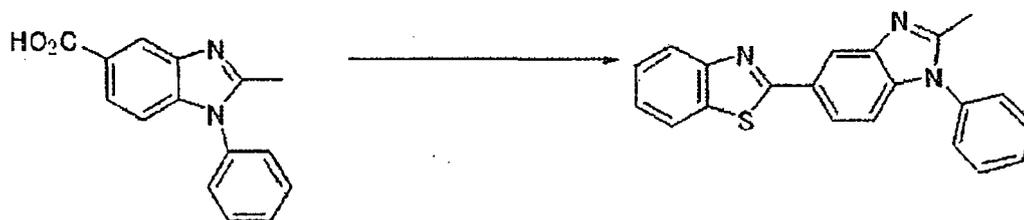
Un matraz de 2 bocas se cargó con ácido 3-amino-4-fenilaminobenzoico (véase el Ejemplo de Síntesis 1-2) (1,40 g, 6,35 mmol) y tolueno anhidro (15 ml) y se calentó a reflujo. A éste se le añadió gota a gota durante aprox. 15 minutos cloruro de acetilo (1,00 g, 12,70 mmol) en una solución de tolueno (aprox. 2,5 ml), y se agitó en estas condiciones durante 2,5 horas. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se extrajo con una solución acuosa diluida de hidróxido sódico (10 %, 200 ml). Después de separar la capa acuosa de color naranja oscuro, se enfrió en hielo (de 5 °C a 10 °C), y al líquido se le añadió ácido clorhídrico concentrado (12 M) para dar aprox. un pH 4. Los cristales precipitados se retiraron por filtración, se lavaron con agua destilada y se secaron a presión reducida con calentamiento para producir el compuesto del título (1,34 g, rendimiento del 83,5 %) en forma de un sólido de color púrpura claro.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2,47 (s, 3H), 7,18 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,58 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 7,59 (dt, 1H, J = 9,1,1,5 Hz), 7,67 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 7,83 (dd, 1H, J = 8,5,1,4 Hz), 8,21 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 12,75 (s a, 1H).

## Ejemplo de Síntesis 1-4

20

## Síntesis de 5-(benzotiazol-2-il)-2-metil-1-fenilbencimidazol



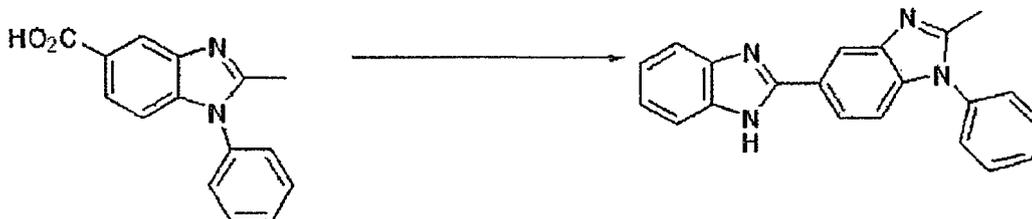
Un matraz de 2 bocas se cargó con ácido 2-metil-1-fenilbencimidazol-5-carboxílico (véase el Ejemplo de Síntesis 1-3) (1,33 g, 5,28 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (30 ml), y se trató gota a gota a temperatura ambiente con cloruro de oxalilo (0,70 g, 5,30 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. Después de dejarse enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para dar un residuo de color amarillo pálido, que se recogió en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) al que se le añadió 2-aminobencenotiol (0,66 g, 5,27 mmol), y se agitó durante 16 horas a 50 °C. Después de dejarse enfriar a temperatura ambiente, se extrajo con cloroformo (50 ml, 3 veces) y después se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, después con salmuera (aprox. 50 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente que se eliminó por destilación a presión reducida dio un residuo de color amarillo oscuro (1,84 g), que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice: 90 g; EtOAc/CHCl<sub>3</sub> = 1/5 a 1/4) para producir el compuesto del título (0,46 g, rendimiento del 25,5 %) en forma de un polvo de color naranja.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,55 (s, 3H), 7,21 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,37 (dt, 1H, J = 7,1,1,1 Hz), 7,40-7,43 (m, 2H), 7,48 (dt, 1H, J = 8,3,1,2 Hz), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,58-7,67 (m, 2H), 7,90 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 8,06 (dd, 1H, J = 8,5,1,6 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,41 (d, 1H, J = 1,3 Hz).

40

## Ejemplo de Síntesis 2

## Síntesis de 5-(bencimidazol-2-il)-2-metil-1-fenilbencimidazol



5

Un matraz de 2 bocas (20 ml) equipado con un condensador de reflujo se cargó con ácido 2-metil-1-fenilbencimidazol-5-carboxílico (véase el Ejemplo de Síntesis 1-3) (0,15 g, 0,59 mmol) y ácido polifosfórico (aprox. 2 g), y se calentó a 120 °C. A éste se le añadió 1,2-diaminobenceno (0,09 g, 0,83 mmol), se calentó a 160 °C y se agitó en estas condiciones durante 20 horas. Después de dejarse enfriar a temperatura ambiente, se añadió hielo y al líquido se le añadió amoniaco acuoso concentrado (28 %) para dar aprox. un pH 9. Los cristales precipitados se retiraron por filtración, estos se lavaron con agua destilada (aprox. 3 ml, 2 veces) y después se secaron para producir el compuesto del título (0,25 g, cuant.) en forma de cristales de color verdoso-amarillo pálido.

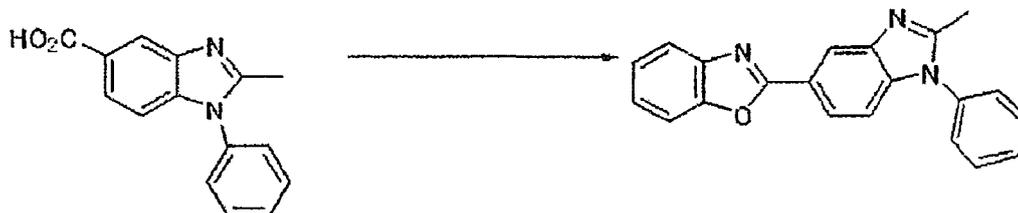
10

15

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2,50 (s, 3H), 7,15-7,23 (m, 2H), 7,27 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz), 7,58-7,65 (m, 4H), 7,65-7,73 (m, 3H), 8,09 (dd, 1H,  $J = 8,5, 1,5$  Hz), 8,44 (d, 1H,  $J = 0,9$  Hz), 12,87 (s a, 1H).

## Ejemplo de Síntesis 3

## Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-fenilbencimidazol



20

Un matraz de 2 bocas (20 ml) equipado con un condensador de reflujo se cargó con ácido 2-metil-1-fenilbencimidazol-5-carboxílico (véase el Ejemplo de Síntesis 1-3) (0,15 g, 0,59 mmol), 2-aminofenol (0,09 g, 0,82 mmol) y ácido polifosfórico (aprox. 2 g), se calentó a 160 °C y se agitó en estas condiciones durante 20 horas. Después de dejarse enfriar a temperatura ambiente, se añadió hielo y al líquido se le añadió amoniaco acuoso concentrado (28 %) para dar aprox. un pH 9. Los cristales precipitados se retiraron por filtración, estos se lavaron con agua destilada (aprox. 3 ml, 2 veces) y después se secaron para producir el compuesto del título (0,13 g, rendimiento del 68 %) en forma de cristales de color verdoso-amarillo pálido.

25

30

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,56 (s, 3H), 7,24 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,57-7,65 (m, 4H), 7,75-7,79 (m, 1H), 8,17 (dd, 1H,  $J = 8,5, 1,6$  Hz), 8,63 (d, 1H,  $J = 1,1$  Hz).

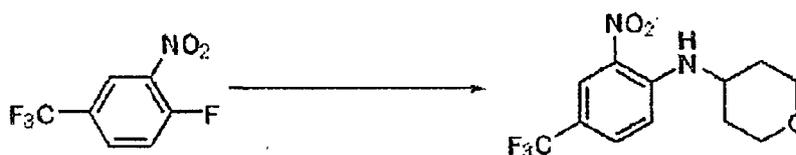
## Ejemplo de Síntesis 4

## Síntesis de 2-amino-1-(tetrahidropiran-4-il)amino-4-trifluorometilbenceno

## Ejemplo de Síntesis 4-1

## Síntesis de 1-(tetrahidropiran-4-il)amino-2-nitro-4-trifluorometilbenceno

40



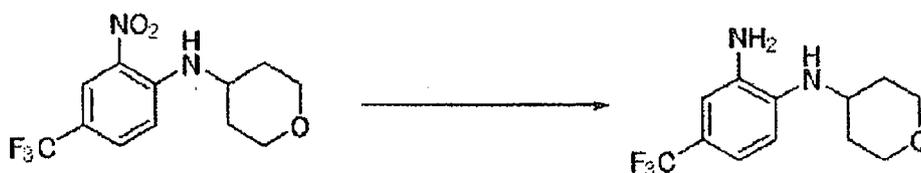
Un matraz de 3 bocas (200 ml) se cargó con 1-fluoro-2-nitro-4-trifluorometilbenceno (1,59 g, 7,61 mmol), 4-aminotetrahidropirano (1,00 g, 9,89 mmol) y piridina (16 ml), y se agitó a 98 °C durante 23 horas. El aceite de color

amarillo producido se dejó enfriar, se añadió con agitación agua destilada (aprox. 20 ml), y los cristales precipitados se retiraron por filtración. Estos se lavaron con agua destilada y se secaron con calentamiento a presión reducida para producir el compuesto del título (2,00 g, rendimiento del 90,5 %) en forma de cristales de color verde.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,66-1,76 (m, 2H), 2,06-2,10 (m, 2H), 3,56-3,62 (m, 2H), 3,77-3,80 (m, 1H), 4,02-4,07 (m, 2H), 6,97 (d, 1H,  $J = 9,1$  Hz), 7,61 (dd, 1H,  $J = 9,1, 2,3$  Hz), 8,33 (d a, 1H,  $J = 6,3$  Hz), 8,49 (d, 1H,  $J = 1,2$  Hz).

#### Ejemplo de Síntesis 4-2

##### Síntesis de 2-amino-1-(tetrahidropiran-4-il)amino-4-trifluorometilbenceno



Un matraz de 3 bocas (200 ml) se cargó con 1-(tetrahidropiran-4-il)amino-2-nitro-4-trifluorometilbenceno (véase el Ejemplo de Síntesis 4-1) (1,00 g, 3,45 mmol) y tetrahidrofurano (17 ml), y se agitó para dar una solución homogénea. A éste se le añadió paladio-carbono (Pd: 10 %, 0,09 g), y se agitó de nuevo. El hidrógeno se substituyó reduciendo sucesivamente la presión y purgando 3 veces con gas hidrógeno, y después de la agitación vigorosa a temperatura ambiente en estas condiciones durante 4 h, se purgó con nitrógeno, se añadió agua destilada (40 ml) y se agitó durante 10 minutos, después el material insoluble se retiró por filtración a través de una capa de Celite (20 mm de espesor), y esta misma capa se lavó adicionalmente con acetato de etilo. El filtrado y las soluciones de lavado se combinaron y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para producir el compuesto del título (0,66 g, rendimiento del 73,6 %) en forma de un polvo de color blanco.

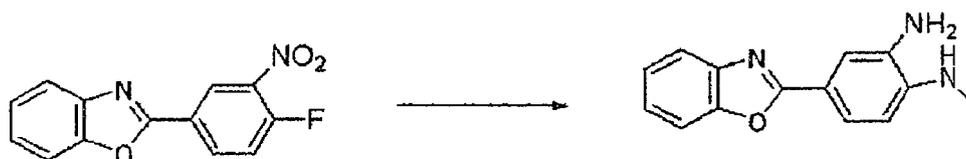
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,53-1,57 (m, 2H), 2,04-2,07 (m, 2H), 3,35 (s a, 2H), 3,51-3,58 (m, 3H), 3,65 (s a, 1H), 4,00-4,05 (m, 2H), 6,65 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz), 6,95 (d, 1H,  $J = 1,9$  Hz), 7,07 (dd, 1H,  $J = 8,3, 1,1$  Hz).

#### Ejemplo de Síntesis 5

##### Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1,2-dimetilbenzimidazol

##### Ejemplo de Síntesis 5-1

##### Síntesis de (2-metilaminoanilín-5-il)benzoxazol



Se añadió 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (300 mg, 1,2 mmol) a una solución en etanol (5 ml) que contenía carbonato potásico (50 mg, 3,5 mmol) y una solución acuosa al 40 % de monometilamina (270 mg, 3,5 mmol), y se calentó a reflujo durante 2 horas con agitación. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, y los cristales precipitados por la adición de agua se filtraron. Después de lavar los cristales con agua, se secaron a presión reducida con calentamiento para dar cristales que se añadieron a una solución de una mezcla de disolvente 1:1 de metanol:tetrahidrofurano (20 ml) que incluía paladio al 10 %-carbono (50 mg). En el matraz se substituyó una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (80 mg, rendimiento del 53 %) en forma de cristales de color rojo claro.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,95 (3H, s), 6,71 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,24-7,34 (3H, m), 7,50-7,53 (1H, m), 7,63 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz), 7,69-7,72 (1H, m), 7,80 (1H, dd,  $J = 8,2, 1,8$  Hz).

## Ejemplo de Síntesis 5-2

## Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1,2-dimetilbencimidazol



5

Se disolvió (2-metilaminoanilín-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Síntesis 5-2) (75 mg, 0,31 mmol) en DMF (2 ml), y se le añadió una solución acuosa al 90 % de acetaldehído (46 mg, 0,94 mmol) y después oxona (192 mg, 0,31 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de carbonato potásico (0,10 g/15 ml). Se extrajo con cloroformo, se lavó con agua, y después del secado sobre sulfato de magnesio, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los cristales obtenidos se lavaron con hexano y una pequeña cantidad de acetato de etilo, y se secaron para producir el compuesto del título (50,3 mg, rendimiento del 61 %) en forma de cristales de color pardo.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,66 (3H, s), 3,78 (3H, s), 7,33-7,35 (2H, m), 7,41 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,59-7,62 (1H, m), 7,74-7,80 (1H, m), 8,22 (1H, dd,  $J = 8,6, 1,4$  Hz), 8,56 (1H, d,  $J = 1,4$  Hz).

15

## Ejemplo de Síntesis 6

## Síntesis de metanosulfonato de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metilbencimidazol



20

Se agitaron ácido 2-metilbencimidazol-5-carboxílico (1,00 g, 5,7 mmol), 2-aminofenol (0,68 g, 6,2 mmol), cloroformo (20 ml), trietilamina (0,69 g, 6,8 mmol) y WSC (1,20 g, 6,2 mmol) durante una noche a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción, al residuo se le añadió agua (50 ml) de la concentración, y se extrajo con acetato de etilo. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, la filtración y la concentración dieron cristales que se disolvieron en dioxano (30 ml), al que se le añadió ácido metanosulfónico (0,48 ml) y se agitó a la temperatura de reflujo durante 10 horas. Después del enfriamiento, un sólido precipitado se retiró por filtración, y el lavado con THF y el secado a presión reducida a 50 °C produjeron el compuesto del título (0,82 g, rendimiento del 42 %) en forma de un sólido de color blanco.

25

30

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,36 (3H, s), 2,83 (3H, s), 7,42-7,51 (2H, m), 7,83-7,86 (2H, m), 7,98 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 8,33 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 8,52 (1H, s).

## Ejemplo de Síntesis 7

35

## Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-etil-2-metilbencimidazol

## Ejemplo de Síntesis 7-1

## 40 Síntesis de 2-(4-etilamino-3-nitrofenil)benzoxazol



45

A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (300 mg, 1,16 mmol) en etanol (5 ml) se le añadieron carbonato potásico (321 mg, 2,32 mmol) y una solución acuosa de etilamina (aprox. 70 %, 149 mg, 2,32 mmol), y se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y después de que los cristales precipitados se filtraran y se lavaran con agua, se secaron para producir el compuesto del título (310 mg, rendimiento del 94,3 %).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,43

(3H, t, J = 7,3 Hz), 3,45 (2H, ddd, J = 14,3, 7,2,5,2 Hz), 6,99 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,32-7,36 (2H, m), 7,55-7,58 (1H, m), 7,71-7,74 (1H, m), 8,27-8,31 (2H, m), 9,05 (1H, d, J = 2,1 Hz).

## Ejemplo de Síntesis 7-2

5

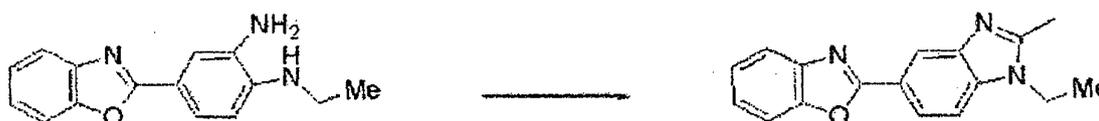
## 2-(2-Etilaminoanilín-5-il)benzoxazol



10 A una solución en tetrahidrofurano (5 ml) del compuesto nitro (300 mg, 1,06 mmol) se le añadió paladio al 10 %-carbono (50 mg), y el matraz se puso en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (246 mg, rendimiento del 92 %).

15  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,26 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,24-7,33 (2H, m), 7,50-7,79 (4H, m).

## 5-(Benzoxazol-2-il)-1-etil-2-metilbencimidazol



20 A una solución en metanol (5 ml) del compuesto amina (248 mg, 0,979 mmol) se le añadió clorhidrato de acetimidato de metilo (161 mg, 1,47 mmol), y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (230 mg, rendimiento del 83 %) en forma de cristales de color rosa.

25  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,65 (3H, s), 4,20 (2H, c, J = 7,3 Hz), 7,26-7,43 (3H, m), 7,59-7,62 (1H, m), 7,75-7,79 (1H, m), 8,21 (1H, dd, J = 8,6,1,5 Hz), 8,56 (1H, s).

30

## Ejemplo de Trabajo 1

## Síntesis de 5-(benzotiazol-2-il)-1-fenil-2-(fenilmetoxi)metilbencimidazol

35 Ejemplo de Trabajo 1-1

## Síntesis de ácido 1-fenil-2-(fenilmetoxi)metilbencimidazol-5-carboxílico



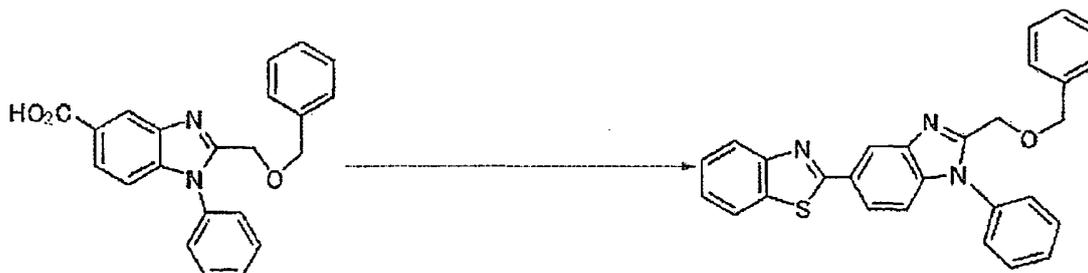
40 Un matraz de 4 bocas equipado con un condensador de reflujo se cargó con ácido 3-amino-4-fenilaminobenzoico (véase el Ejemplo de Síntesis 1-1) (3,09 g, 13,54 mmol) y tolueno anhidro (45 ml) y se calentó a reflujo. A éste se le añadió gota a gota cloruro de benciloxiacetilo (5 g, 27,08 mmol) en una solución de tolueno (aprox. 3 ml) durante aprox. 10 minutos. Esta se agitó en estas condiciones durante 15 horas. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se extrajo con una solución acuosa diluida de hidróxido sódico (10 %, 100 ml). Se lavó con tolueno, y después de la separación de la capa acuosa de color naranja oscuro, se enfrió (5 °C a 10 °C), y al líquido se le añadió ácido

45

clorhídrico concentrado (12 M) para dar pH 4. Los cristales precipitados se retiraron por filtración, se lavaron con agua destilada y se secaron a presión reducida con calentamiento para producir el compuesto del título (4,21 g, rendimiento del 86,8 %) en forma de un polvo de color púrpura de color claro.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4,46 (s, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 7,14 (dd, 2 H,  $J = 7,9, 1,5$  Hz), 7,25-7,32 (m, 4 H), 7,58-7,68 (m, 5 H), 7,91 (dd, 1 H,  $J = 8,6, 1,5$  Hz), 8,33 (d, 1 H,  $J = 1,5$  Hz), 12,90 (s a, 1H).

## Ejemplo de Trabajo 1-2

## Síntesis de 5-(benzotiazol-2-il)-1-fenil-2-(fenilmetoxi)metilbencimidazol

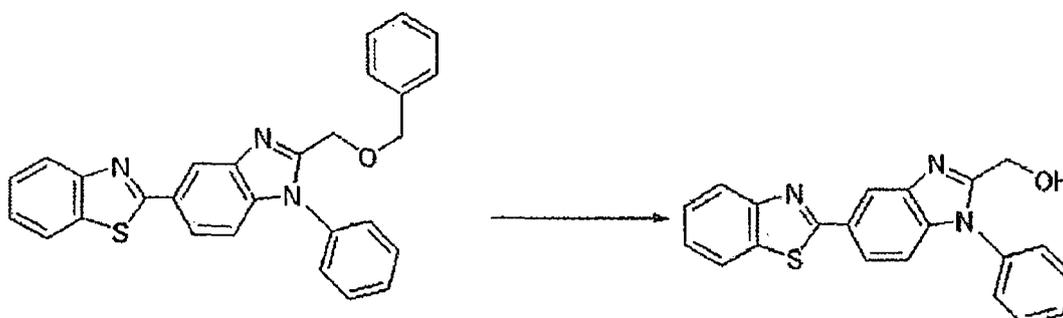


Un matraz de 4 bocas (500 ml) equipado con un condensador de reflujo se cargó con ácido 1-fenil-2-(fenilmetoxi)metilbencimidazol-5-carboxílico (véase el Ejemplo de Trabajo 1-1) (4,00 g, 11,16 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (63 ml), y después de la adición de cloruro de oxalilo (1,65 g, 13,0 mmol), se calentó a 50 °C y se agitó durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo semisólido de color verdoso-blanco lechoso se le añadió de nuevo THF anhidro (30 ml), y después de la adición gradual de 2-aminobencenotiol (1,40 g, 11,22 mmol), se calentó a 50 °C y se agitó durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, los cristales precipitados se retiraron por filtración y se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (aprox. 20 ml), y el sólido precipitado se retiró por filtración para producir una mezcla de material de partida y el compuesto del título (2,43 g, una mezcla de aprox. 1:1 de material de partida/compuesto del título, basado en  $^1\text{H}$  RMN). El filtrado se dejó en reposo durante 16 horas más a temperatura ambiente, y los cristales precipitados se retiraron por filtración, se lavaron con una solución acuosa saturada de carbonato potásico, se lavaron con agua destilada y después se secaron a presión reducida con calentamiento para producir el compuesto del título (0,82 g, rendimiento del 16 %) en forma de un polvo de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4,48 (s, 2 H), 4,72 (s, 2 H), 7,16 (dd, 2 H,  $J = 7,9, 1,9$  Hz), 7,27-7,33 (m, 3 H), 7,38 (d, 1 H,  $J = 8,5$  Hz), 7,46 (dt, 1 H,  $J = 8,1, 1,1$  Hz), 7,55 (dt, 1H, 8,3, 1,1 Hz), 7,60-7,70 (m, 5 H), 8,06 (d, 1H  $J = 7,8$  Hz), 8,08 (dd, 1 H,  $J = 8,5, 1,7$  Hz), 8,14 (d, 1 H,  $J = 7,5$  Hz), 8,44 (d, 1 H,  $J = 1,3$  Hz).

## Ejemplo de Trabajo 2

## Síntesis de 5-(benzotiazol-2-il)-2-hidroximetil-1-fenilbencimidazol



Un matraz con forma de berenjena (50 ml) equipado con un condensador de reflujo se cargó con 5-(benzotiazol-2-il)-1-fenil-2-(fenilmetoxi)metilbencimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 1-2) (0,40 g, 0,89 mmol) y ácido clorhídrico diluido (6 M, 5 ml), y se calentó a reflujo durante 2 horas. Cuando la solución transparente de color amarillo pálido obtenida se enfrió en hielo, se convirtió en una suspensión de color blanco lechosa. Los cristales precipitados se retiraron por filtración, se lavaron sucesivamente con agua destilada, y después t-butil metil éter, y se secaron a presión reducida para producir el compuesto del título (0,30 g, rendimiento del 94 %) en forma de un polvo de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4,73-4,77 (m, 2 H), 7,49 (d, 1 H,  $J = 8,6$  Hz), 7,49 (t, 1 H,  $J = 7,3$  Hz), 7,58 (t, 1 H,  $J =$

7,2 Hz), 7,64-7,77 (m, 5 H), 8,10 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 8,15 (dd, 1, H, J = 8,6,1,6 Hz), 8,17 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 8,45-8,50 (m, 1 H).

## Ejemplo de Trabajo 3

5

## Síntesis de 5-(benzotiazol-2-il)-2-(N,N-dimetilamino)metil-1-fenilbencimidazol



10 Un matraz de 2 bocas (20 ml) se cargó con 5-(benzotiazol-2-il)-2-hidroxi-metil-1-fenilbencimidazol (Ejemplo de Trabajo 2) (0,24 g, 0,67 mmol) y diclorometano anhidro (3 ml), y se enfrió (5 °C a 10 °C). A éste se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,114 g, 0,96 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añadió N,N-dimetilformamida anhidra (3 gotas), y después se calentó a reflujo durante 1 hora. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el cloruro correspondiente se preparó en forma de un sólido de color verdoso-blanco

15 lechoso mediante eliminación por destilación del disolvente a presión reducida. A éste se le añadió tetrahidrofurano anhidro (3 ml), y después se añadió gota a gota una solución de dimetilamina en tetrahidrofurano (2,0 M, 1,1 ml). Se calentó a 40 °C y se agitó durante 2 horas. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 2 veces). Se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (aprox. 30 ml, 2 veces), después con agua destilada (aprox. 30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida para dar un residuo de color amarillo pálido (0,25 g) a partir del cual se preparó un polvo absorbido usando gel de sílice/clorofórmico (0,5 g). Se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice: 10 g; CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 20/1) y se aisló adicionalmente por PTLC para producir el compuesto del título (0,008 g, 2,9 %) en forma de cristales de color

20 amarillo pálido.

25 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,31 (s, 6 H), 3,59 (s, 2 H), 7,28 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 7,37 (dt, 1 H, J = 7,6, 1,1 Hz), 7,49 (dt, 1 H, J = 7,7, 1,1 Hz), 7,50-7,66 (m, 5 H), 7,90 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 8,06 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 8,11 (d, 1 H, J = 8,5 Hz), 8,48 (s, 1 H).

## Ejemplo de Trabajo 4

30

## Síntesis de 5-(benzotiazol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol

## Ejemplo de Trabajo 4-1

## 35 Síntesis de ácido 4-((tetrahidropiran-4-il)amino)-3-nitrobenzoico



40 Se disolvió ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (126,4 g, 0,68 mol) en etanol (880 ml). A su vez, se añadieron gota a gota trietilamina (82,6 g, 0,82 mol), 4-aminotetrahidropirano (82,7 g, 0,81 mol), y después de las adiciones, la solución de reacción se calentó a reflujo. Después del calentamiento a reflujo durante 5 h, se añadieron trietilamina (8,3 g, 82 mmol), aminotetrahidropirano (8,3 g, 81 mmol), y se calentaron a reflujo durante 9 horas más. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadieron HCl 2 N (880 ml) y agua (880 ml) y después de agitar durante un momento, el sólido obtenido se retiró por filtración. Se dejó secar al aire a 60 °C para producir el

45 compuesto del título (183,3 g, cuant.) en forma de un sólido de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,55-1,70(2H, m), 1,95 (2H, d, J = 10,9 Hz), 3,44-3,53 (2H, m), 3,84-4,01 (3H, m), 7,27 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 9,2, 2,0 Hz), 8,21 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,62 (1H, d, J = 2,0 Hz).

## Ejemplo de Trabajo 4-2

Síntesis de ácido 3-amino-4-((tetrahidropiran-4-il)amino)benzoico



5

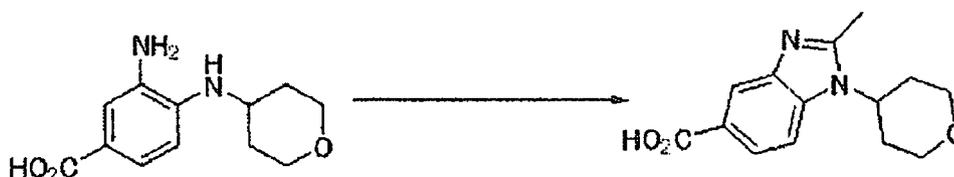
Se disolvió ácido 4-((tetrahidropiran-4-il)amino)-3-nitrobenzoico (véase el Ejemplo de Trabajo 4-1) (202 g, 0,76 mol) en una mezcla de disolvente de THF (2,2 l) y metanol (1,5 l), se añadió Pd/C (5 %, húmedo, 20 g), y la hidrogenación se realizó a 5 atm. La absorción de hidrógeno paró a las 3 h, y después de que el sistema se purgara con argón, el catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (180 g, cuant.) en forma de un sólido de color gris oscuro.

10

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1,36-1,51 (2H, m), 1,87-1,95 (2H, m), 3,38-3,48 (2H, m), 3,85-3,92 (2H, m), 4,92 (1H, d, J = 6,1 Hz), 6,52 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,16-7,20 (2H, m).

## 15 Ejemplo de Trabajo 4-3

Síntesis de ácido 2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol-5-carboxílico



20

Se disolvió ácido 3-amino-4-((tetrahidropiran-4-il)amino)benzoico (véase el Ejemplo de Trabajo 4-2) (90 g, 0,38 mol) en dioxano (900 ml), y después de la refrigeración a 10 °C, se añadió gota a gota una solución de cloruro de acetilo (35,0 g, 0,45 mol) en dioxano (900 ml) durante el transcurso de 35 minutos. Después del calentamiento a reflujo con agitación durante 2,5 h, a la solución de reacción se le añadió otra solución de cloruro de acetilo (15,8 g, 0,20 mol) en dioxano (200 ml), y se calentó adicionalmente a reflujo con agitación durante 3 horas. Después, se añadió una solución 4 N de HCl-dioxano (100 ml), y después del calentamiento a reflujo con agitación durante 8 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente, el sólido obtenido se retiró por filtración y se lavó con hexano para producir el compuesto del título (105 g, cuant.) en forma de un sólido de color púrpura claro.

25

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1,95-2,02 (2H, m), 2,49-2,52 (2H, m), 2,96 (3H, s), 3,53-3,64 (2H, m), 4,06 (2H, dd, J = 11,6,3,9 Hz), 4,82-4,91 (1H, m), 8,04 (1H, dd, J = 8,8, 1,3 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,27 (1H, d, J = 1,3 Hz).

30

## Ejemplo de Trabajo 4-4

Síntesis de 5-(benzotiazol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol

35



40

Un matraz de 4 bocas (50 ml) equipado con un condensador de reflujo se cargó con ácido 2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol-5-carboxílico (véase el Ejemplo de Trabajo 4-3) (0,28 g, 1,08 mmol), 2-aminobencenotiol (0,14 g, 1,08 mmol) y ácido polifosfórico (aprox. 11 g), y se calentó a 150 °C y se agitó durante 17 horas. Después de dejarse enfriar a temperatura ambiente, se enfrió en hielo (de 0 °C a 5 °C), y al líquido se le añadió amoniaco acuoso concentrado (28 %) para dar aprox. un pH 9. Después de eliminar por destilación el disolvente a presión reducida, el residuo viscoso de color pardo se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El residuo obtenido después de eliminar por destilación el disolvente a presión reducida se purificó por PTLC para producir el compuesto del título (0,007 g, rendimiento del 1,8 %) en forma de cristales de color verdoso-amarillo

45

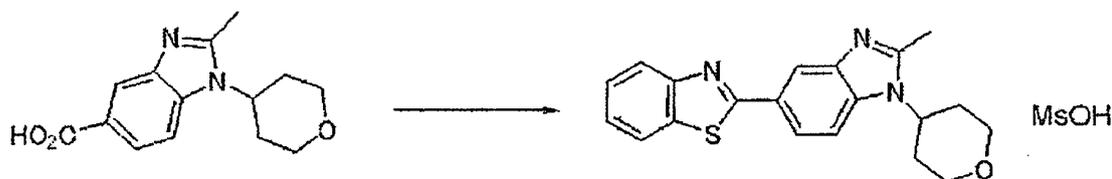
pálido.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,87-1,91 (m, 2 H), 2,55-2,65 (m, 2 H), 2,70 (s, 3 H), 3,57-3,64 (m, 2 H), 4,21-4,25 (m, 2 H), 4,40-4,50 (m, 1 H), 7,37 (dt, 1H, J = 7,2, 1,1 Hz), 7,48 (dt, 1 H, J = 8,3, 1,1 Hz), 7,63 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 7,91 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 8,07 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 8,08 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 8,35 (d, 1 H, J = 1,8 Hz).

5

## Ejemplo de Trabajo 5

Síntesis de metanosulfonato de 5-(benzotiazol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



10

Se calentaron ácido 2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol-5-carboxílico (43,0 g, 0,17 mol), tolueno (400 ml), cloruro de tionilo (39,3 g, 0,33 mol) y DMF (1,3 g) a 90 °C en una corriente de argón. Después de agitar durante 4 h, el disolvente se concentró a presión reducida. Se suspendió en una mezcla de disolvente de tolueno (250 ml) y THF (150 ml), y se añadió gota a gota una solución de 2-aminotiofenol (20,7 g, 0,17 mol) en tolueno (100 ml) durante 25 m a 0 °C. Se añadió más cantidad de tolueno (100 ml) y THF (900 ml), y se agitaron a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, se añadió más cantidad de 2-aminotiofenol (30,7 g, 0,25 mol) y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetato de etilo, y el sólido obtenido se disolvió en agua (1 l) al que se le añadió cloroformo (1 l), y la capa acuosa se hizo alcalina (pH = 10) con una solución acuosa al 24 % de NaOH. Se añadió más cantidad de cloroformo (1 l) y las capas se separaron, y después de lavar la capa de cloroformo con agua (500 ml), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ( $\text{SiO}_2$ : 800 g; cloroformo/metanol = 50/1 a 30/1) para dar un sólido (29,7 g). Se disolvió en una mezcla de disolvente de metanol (100 ml) y cloroformo (150 ml), y se añadió ácido metanosulfónico (24,6 g). Después de agitar durante un momento, se añadió acetato de etilo (100 ml) y se enfrió, los cristales obtenidos se retiraron por filtración, se lavaron con acetato de etilo/metanol y se secaron a presión reducida a 40 °C para producir el compuesto del título (22,0 g, rendimiento del 29,9 %) en forma de un sólido de color ligeramente verdoso-gris.

15

20

25

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1,99-2,07(2H, m), 2,36 (3H, s), 2,39-2,52 (2H, m), 2,95 (3H, s), 3,61 (2H, t, J = 11,4 Hz), 4,09 (2H, dd, J = 11,4 3,8 Hz), 4,85-4,96 (1H, m), 7,48-7,63 (2H, m), 8,12 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,18-8,24 (3H, m), 8,46 (1H, d, J = 1,2 Hz).

30

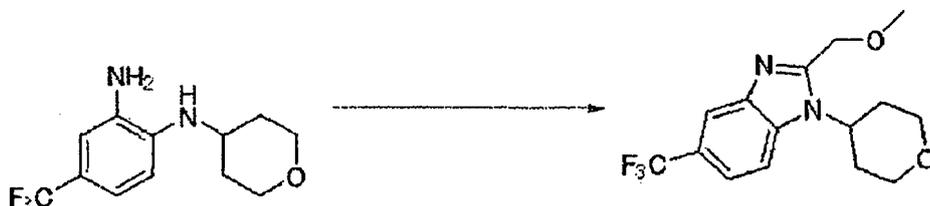
## Ejemplo de Trabajo 6

Síntesis de 5-(benzotiazol-2-il)-2-metoximetil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol

35

## Ejemplo de Trabajo 6-1

Síntesis de 2-metoximetil-1-(tetrahidropiran-4-il)-5-trifluorometilbencimidazol



40

Un matraz de 4 bocas equipado con un condensador de reflujo se cargó con 2-amino-1-(tetrahidropiran-4-il)amino-4-trifluorometilbenzeno (véase el Ejemplo de Síntesis 4) (0,62 g, 2,38 mmol) y 1,4-dioxano anhidro (8,5 ml) y se calentó a reflujo. A este se le añadió gota a gota cloruro de metoxiacetilo (0,57 g, 5,25 mmol) en una solución de 1,4-dioxano (aprox. 1,5 ml) durante aproximadamente 10 m. Se agitó en estas condiciones durante 2 horas. Se dejó enfriar, se añadió agua destilada, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se extrajo sucesivamente con t-butil metil éter, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para producir el compuesto del título (0,58 g, rendimiento del 77,4 %) en forma de un polvo de color blanco.

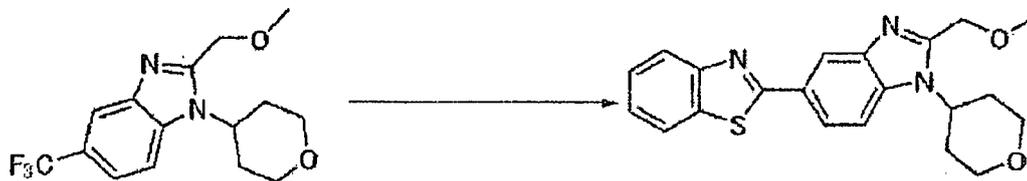
45

50

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1,89-1,92 (m, 2 H), 2,37-2,50 (m, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 3,50-3,58 (m, 2 H), 4,04-4,08 (m, 2 H), 4,75-4,85 (m, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 7,68 (dd, 1 H, J = 8,7, 1,5 Hz), 8,07 (s, 1 H), 8,12 (d, 1 H, J = 8,7 Hz).

## Ejemplo de Trabajo 6-2

Síntesis de 5-(benzotiazol-2-il)-2-metoximetil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol



5

Un matraz con forma de berenjena se cargó con 2-metoximetil-1-(tetrahidropiran-4-il)-5-trifluorometilbenzimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 6-1) (0,102 g, 0,32 mmol), 2-amizibencenotiol (0,041 g, 0,33 mmol) y ácido polifosfórico (aprox. 2 g), y se calentó a 120 °C y se agitó durante 48 horas. Después de dejarse enfriar, se añadió hielo y al líquido se le añadió amoniaco acuoso concentrado (28 %) para dar aprox. un pH 9. La extracción de cloroformo, el secado sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente que se eliminó por destilación dieron un producto en bruto (0,21 g), que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH/CHCl<sub>3</sub> = 1/20) para producir el compuesto del título (0,010 g, rendimiento del 8,1 %) en forma de un polvo amarillo pálido.

10

15

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,90-1,94 (m, 2 H), 2,58-2,70 (m, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 3,58-3,65 (m, 2 H), 4,20-4,24 (m, 2 H), 4,69-4,78 (m, 1 H), 4,81 (s, 2 H), 7,38 (dt, 1 H, J = 8,1, 1,1 Hz), 7,49 (dt, 1 H, J = 7,5, 1,2 Hz), 7,72 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,90 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 8,08 (d, 1 H, J = 7,7 Hz), 8,14 (dd, 1 H, J = 8,7, 1,7 Hz), 8,42 (d, 1 H, J = 1,4 Hz).

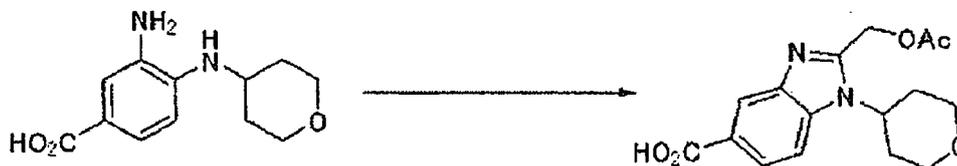
## Ejemplo de Trabajo 7

20 Síntesis de 2-acetoximetil-5-(benzotiazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol

## Ejemplo de Trabajo 7-1

25 Síntesis de ácido 2-acetoximetil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol-5-carboxílico

25



30

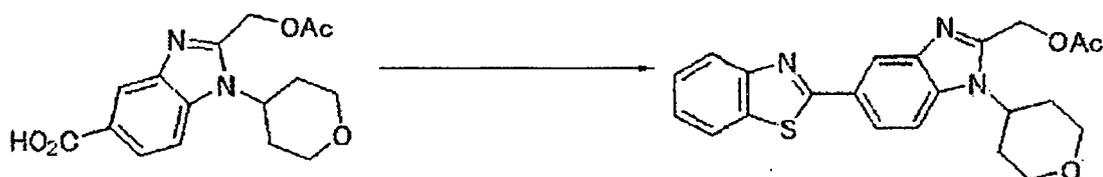
Un matraz de 4 bocas (1 l) equipado con un condensador de reflujo se cargó con ácido 3-amino-4-((tetrahidropiran-4-il)amino)benzoico (14,53 g, 45,65 mmol) y 1,4-dioxano anhidro (226 ml) y se calentó a reflujo. A este se le añadió gota a gota cloruro de acetoxiacetilo (12,57 g, 92,07 mmol) en una solución de 1,4-dioxano (100 ml) durante aprox. 15 minutos. Se agitó en estas condiciones durante 13 horas. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, y después de que los cristales precipitados se retiraran por filtración, se lavaron con agua destilada y se secaron a presión reducida con calentamiento para producir el compuesto del título (13,46 g, rendimiento del 92,6 %) en forma de un sólido de color blanco.

35

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,89-1,92 (m, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 2,38-2,46 (m, 2 H), 3,53-3,59 (m, 2 H), 4,03-4,07 (m, 2 H), 4,70-4,82 (m, 1 H), 5,52 (s, 2 H), 7,94-7,96 (m, 2 H), 8,26 (s, 1 H).

## Ejemplo de Trabajo 7-2

40 Síntesis de 2-acetoximetil-5-(benzotiazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol



45

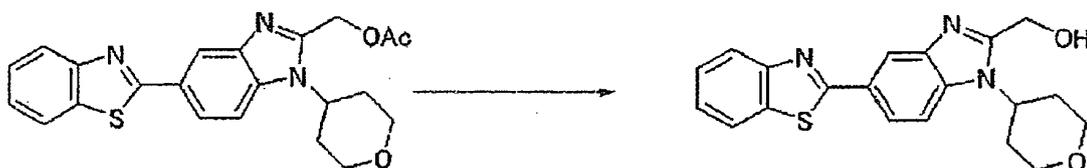
Un matraz de 4 bocas (500 ml) equipado con un condensador de reflujo se cargó con ácido 2-acetoximetil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol-5-carboxílico (5,98 g, 18,79 mmol), tetrahidrofurano anhidro (158 ml), y después se

añadieron gota a gota cloruro de oxalilo (2,86 g, 22,50 mmol) y N,N-dimetilformamida anhidra (1 ml) a temperatura ambiente, después de lo cual la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 5 horas. Después de dejarse enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para dar un residuo de color amarillo pálido, que se recogió en tetrahidrofurano anhidro (100 ml), después se añadió 2-aminobencenotiol (2,35 g, 18,79 mmol), y se agitó durante 19 horas a 50 °C. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, y después de que los cristales precipitados se retiraran por filtración, se lavaron sucesivamente con agua destilada y se secaron a presión reducida con calentamiento para producir el compuesto del título (9,00 g, cuant.) en forma de un sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,90-1,94 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,59-2,70 (m, 2 H), 3,56-3,62 (m, 2 H), 4,21-4,30 (m, 2 H), 4,52-4,62 (m, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 7,38 (dt, 1 H, J = 7,6, 1,1 Hz), 7,49 (dt, 1 H, J = 7,7, 1,2 Hz), 7,72 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 7,90 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 8,07 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 8,16 (dd, 1 H, J = 8,6, 1,7 Hz), 8,45 (d, 1 H, J = 1,4 Hz).

#### Ejemplo de Trabajo 8

Síntesis de 5-(benzotiazol-2-il)-2-hidroximetil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol

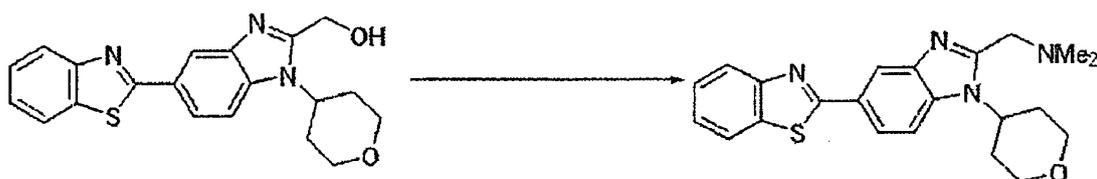


Un matraz de 4 bocas (1 l) se cargó con 2-acetoximetil-5-(benzotiazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 7-2) (5,00 g, 12,27 mmol) y metanol (253 ml), y se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (1,0 M, 61 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar en estas condiciones durante 2 h, se enfrió en hielo (de 0 °C a 10 °C) y al líquido se le añadió ácido clorhídrico diluido para dar un pH aproximado de 5. Los cristales precipitados se retiraron por filtración, se lavaron con agua destilada y después se secaron a presión reducida con calentamiento para producir el compuesto del título (4,28 g, rendimiento del 95,4 %) en forma de un polvo de color verdoso-blanco.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2,00-2,03 (m, 2 H), 2,38-2,45 (m, 2 H), 3,55-3,61 (m, 2 H), 4,06-4,10 (m, 2 H), 4,82-4,86 (m, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 7,50 (dt, 1 H, J = 8,1, 1,2 Hz), 7,59 (dt, 1 H, J = 8,3, 1,3 Hz), 8,12 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 8,15-8,23 (m, 3 H), 8,42 (s, 1 H).

#### Ejemplo de Trabajo 9

Síntesis de 5-(benzotiazol-2-il)-2-(N,N-dimetilaminometil)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



Un matraz con forma de berenjena se cargó con 5-(benzotiazol-2-il)-2-hidroximetil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 8) (0,431 g, 1,179 mmol), cloruro de oxalilo (0,178 g, 1,40 mmol), y diclorometano anhidro (22 ml), y después de la adición de N,N-dimetilformamida anhidra (5 gotas) a temperatura ambiente, se calentó a reflujo durante 3,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo de color amarillo se le añadieron tetrahidrofurano anhidro (1 ml) y yoduro sódico anhidro (0,267 g, 1,78 mmol) seguido de una solución en tetrahidrofurano de dimetilamina (2,0 M, 5 ml), y se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de dejarse enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se preparó un polvo de gel de sílice absorbido a partir del residuo de color amarillo (0,8 g) usando cloroformo (aprox. 30 ml) y gel de sílice (3,2 g), y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice: 32 g, MeOH/CHCl<sub>3</sub> = 1/20) para producir el compuesto del título (0,176 g, rendimiento del 38,0 %) en forma de un polvo amarillo pálido.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,86-1,90 (m, 2 H), 2,29 (s, 6 H), 2,55-2,66 (m, 2 H), 3,53-3,61 (m, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 4,18-4,23 (m, 2 H), 4,84-4,93 (m, 1 H), 7,35 (t, 1 H, J = 7,3 Hz), 7,48 (t, 1 H, J = 7,4 Hz), 7,69 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 7,89 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 8,06 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 8,11 (dd, 1 H, J = 8,6, 1,4 Hz), 8,38 (d, 1 H, J = 1,5 Hz).

## Ejemplo de Trabajo 10

Síntesis de clorhidrato de 5-(benzotiazol-2-il)-2-(N,N-dimetilaminometil)-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol



5

Un matraz con forma de berenjena se cargó con 5-(benzotiazol-2-il)-2-(N,N-dimetilaminometil)-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 9) (0,176 g, 0,448 mmol), éter dietílico anhidro (1 ml) y 1,4-dioxano anhidro (7 ml), y se agitó de 0 °C a 5 °C. A éste se le añadió lentamente una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2,0 M, 2 ml), después de lo cual se agitó en estas condiciones durante 30 minutos. Los cristales generados se retiraron por filtración, después estos se lavaron con éter dietílico (aprox. 2 ml), 3 veces) y se secaron a presión reducida para producir el compuesto del título (0,186 g, rendimiento del 96,9 %) en forma de un polvo amarillo pálido.

10

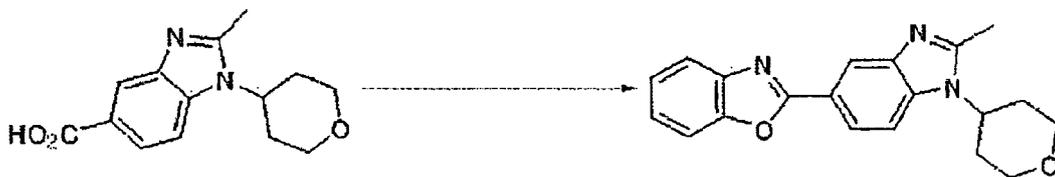
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,95-2,02 (m, 2 H), 2,35-2,55 (m, 2 H), 3,01 (s, 6 H), 3,56-3,65 (m, 2 H), 4,02-4,11 (m, 2 H), 4,71-4,85 (m, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 7,46 (dt, 1 H, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,56 (dt, 1 H, J = 7,7, 1,3 Hz), 8,01 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 8,06 (d, 1 H, J = 8,5 Hz), 8,08 (dd, 1 H, J = 8,5, 1,7 Hz), 8,15 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 8,37 (d, 1 H, J = 1,6 Hz), 10,95 (s a, 1 H).

15

## Ejemplo de Trabajo 11

20

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol



Un matraz con forma de berenjena (100 ml) se cargó con ácido 2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol-5-carboxílico (véase el Ejemplo de Trabajo 4-3) (0,64 g, 2,46 mmol), 2-aminofenol (0,32 g, 2,95 mmol) y ácido polifosfórico (aprox. 18 g), y se calentó a 160 °C y se agitó durante 17 horas. Después de dejarse enfriar, se añadió hielo y al líquido se le añadió amoníaco acuoso concentrado (28 %) para dar aprox. un pH 9. Se extrajo con cloroformo (aprox. 50 ml, 3 veces) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El producto en bruto (0,08 g) obtenido después de que el disolvente se retirara por destilación, se purificó por PTLC (CHCl<sub>3</sub>) con desarrollo doble para producir el compuesto del título (0,002 g, rendimiento del 0,2 %) en forma de un semisólido de color amarillento-pardo.

25

30

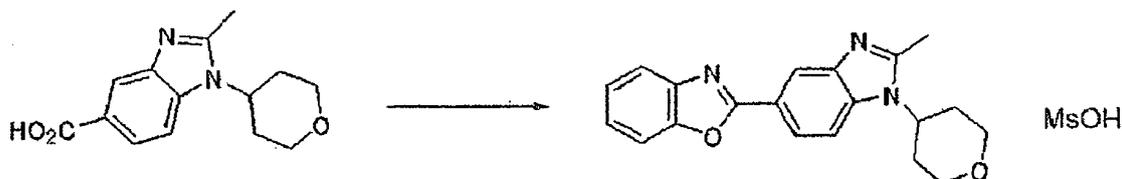
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,88-1,92 (m, 2 H), 2,58-2,68 (m, 2 H), 2,70 (s, 3 H), 3,57-3,64 (m, 2 H), 4,21-4,25 (m, 2 H), 4,43-4,49 (m, 1 H), 7,29(d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,33-7,35 (m, 2 H), 7,59-7,62 (m, 1 H), 7,76-7,78 (m, 1 H), 8,18 (dd, 1 H, J = 8,6, 1,6 Hz), 8,57 (d, 1 H, J = 1,4 Hz).

35

## Ejemplo de Trabajo 12

40

Síntesis de metanosulfonato de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol



45

Se agitó ácido 2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol-5-carboxílico (véase el Ejemplo de Trabajo 4-3) (51,2 g, 0,19 mol), 2-aminofenol (24,0 g, 0,21 mol), DMF anhidra (500 ml) y WSC (45,0 g, 0,23 mol) durante 3 horas en una atmósfera de argón. Se añadió agua (2 l), el sólido obtenido se retiró por filtración y se lavó con agua. Después del secado a presión reducida a 50 °C, un sólido obtenido (45,2 g, 0,13 mol) se disolvió en dioxano (500 ml). Al mismo se le añadió ácido metanosulfónico (62,5 g, 0,65 mol) y se agitó a 90 °C durante 8 horas. El disolvente se concentró

a presión reducida, se añadió agua (1 l), y el pH se ajustó a 4 con NaOH 1 N. Se añadió cloroformo (2 l) para su extracción, y después la capa acuosa se extrajo con cloroformo (1 l), se combinaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (1 l). Después del secado sobre MgSO<sub>4</sub> y la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en cloroformo (100 ml) y acetato de etilo (150 ml) y se añadió ácido metanosulfónico (25,0 g). Después de agitar un momento en frío, el sólido precipitado se retiró por filtración y se secó a presión reducida a 50 °C para producir el compuesto del título (23,7 g, rendimiento del 28,1 %) en forma de un sólido de color púrpura claro.

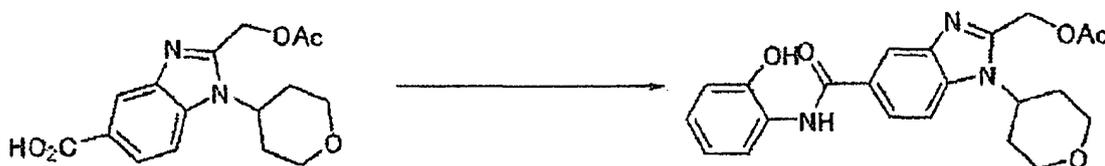
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,99-2,07(2H, m), 2,36 (3H, s), 2,39-2,51 (2H, m), 2,95 (3H, s), 3,61 (2H, t, J = 11,4 Hz), 4,09 (2H, dd, J = 114,3,8 Hz), 4,87-4,96 (1H, m), 7,42-7,52 (2H, m), 7,82-7,89 (2H, m), 8,31-8,32 (2H, m), 8,54 (1H, s).

### Ejemplo de Trabajo 13

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-hidroximetil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol

#### Ejemplo de Trabajo 13-1

Síntesis de 2-acetoximetil-5-(2-hidroxianilino-carbonil)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



Un matraz de 4 bocas (200 ml) equipado con un condensador de reflujo se cargó con ácido 2-acetoximetil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol-5-carboxílico (véase el Ejemplo de Trabajo 7-1) (1,50 g, 4,71 mmol), tetrahidrofurano anhidro (40 ml) y cloruro de oxalilo (0,657 g, 5,18 mmol), y después se añadió gota a gota N,N-dimetilformamida anhidra (0,4 ml) a temperatura ambiente, después de lo cual la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 14 horas. Después de dejarse enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para dar un residuo de color amarillo pálido que se enfrió de 0 °C a 5 °C, que se recogió en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) y diisopropilamina (0,79 ml, 5,65 mmol) seguido de 2-aminofenol (0,57 g, 5,81 mmol), y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se retiraron por filtración, estos se lavaron con tetrahidrofurano y se secaron a presión reducida con calentamiento para producir el compuesto del título (2,40 g, cuant.) en forma de un polvo de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2,90-1,93 (m, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 2,41-2,53 (m, 2 H), 3,54-3,60 (m, 2 H), 4,05-4,09 (m, 2 H), 4,76-4,82 (m, 1 H), 5,54 (s, 2 H), 6,85 (dt, 1 H, J = 7,7, 1,5 Hz), 6,94 (dd, 1 H, J = 8,1, 1,4 Hz), 7,05 (dt, 1 H, J = 8,1, 1,4 Hz), 7,69 (dd, 1 H, J = 7,9, 1,5 Hz), 7,98-8,00 (m, 2 H), 8,36 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 10,00 (s a, 1H).

#### Ejemplo de Trabajo 13-2

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-hidroximetil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



Un matraz con forma de berenjena (50 ml) se cargó con 2-acetoximetil-5-(2-hidroxianilino-carbonil)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 13-1) (0,50 g, 1,22 mmol) tolueno (6,3 ml) y ácido p-toluenosulfónico hidrato (1,60 g, 8,41 mmol), y se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Después de dejarse enfriar, el líquido se hizo neutro con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. Los cristales precipitados se retiraron por filtración y se lavaron sucesivamente con tolueno y hexano, después se secaron a presión reducida con calentamiento para producir una mezcla del compuesto del título y 5-(benzoxazol-5-il)-2-acetoximetil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol (0,25 g: se calculó que contenía 0,57 mmol y 0,13 mmol, respectivamente, de acuerdo con el <sup>1</sup>H RMN) en forma de un polvo de color blanco. Esta mezcla y el metanol (7 ml) se cargaron en un matraz con forma de berenjena (50 ml) al que después se le añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (1 M, 0,3 ml), y después de la agitación durante 30 m, el líquido se hizo con pH 6 con ácido clorhídrico diluido (1 M). Los cristales precipitados se retiraron por filtración, se lavaron con agua destilada y se secaron a presión reducida con calentamiento para producir el compuesto del título (0,07 g, rendimiento del 16,4 %) en forma de un polvo de color rosado claro-blanco.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,99-2,02 (m, 2 H), 2,40-2,50 (m, 2 H), 3,54-3,60 (m, 2 H), 4,06-4,10 (m, 2 H), 4,82-

4,89 (m, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 7,41-7,49 (m, 2 H), 7,82-7,88 (m, 2 H), 8,23 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 8,29 (dd, 1 H, J = 8,8, 1,5 Hz), 8,48 (d, 1 H, J = 1,3 Hz).

## Ejemplo de Trabajo 14

5

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(N,N-dimetilaminometil)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



- 10 Un matraz con forma de berenjena (50 ml) equipado con un condensador de reflujo se cargó con 5-(benzoxazol-2-il)-2-hidroximetil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 13) (0,055 g, 0,16 mmol), cloruro de oxalilo (0,024 g, 0,19 mmol), y diclorometano anhidro (3 ml), y después de la adición de N,N-dimetilformamida anhidra (5 gotas) a temperatura ambiente, se calentó a reflujo durante 3,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo de color amarillo se le añadieron tetrahidrofurano anhidro (5 ml) y yoduro sódico anhidro (0,036 g, 0,24 mmol) seguido de una solución en tetrahidrofurano de dimetilamina (2,0 M, 3 ml), y se calentó a reflujo durante 14 horas. Después de dejarse enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo de color amarillo (0,70 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gel de sílice: 2,6 g; MeOH/CHCl<sub>3</sub> = 1/5) para producir el compuesto del título (0,026 g, rendimiento del 43 %) en forma de un polvo amarillo pálido.
- 15
- 20 <sup>1</sup>H RMN (acetona-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2,07 (s, 6 H), 2,10-2,16 (m, 2 H), 2,54-2,63 (m, 2 H), 3,76-3,80 (m, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 4,06-4,10 (m, 2 H), 5,02-5,08 (m, 1 H), 7,38-7,46 (m, 2 H), 7,70-7,75 (m, 1 H), 7,75-7,80 (m, 1 H), 8,06 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 8,27 (dd, 1 H, J = 8,7, 1,6 Hz), 8,56 (d, 1 H, 1,3 Hz).

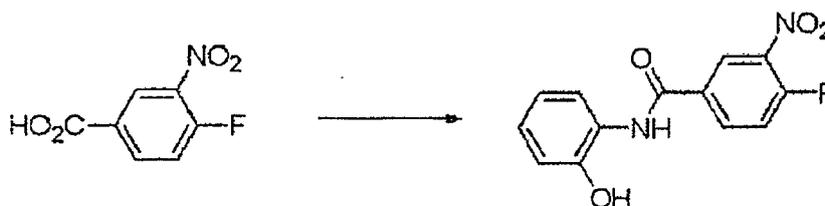
## Ejemplo de Trabajo 15

25

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(4-metoxifenil)-2-metilbencimidazol

## Ejemplo de Trabajo 15-1

30 Síntesis de 4-fluoro-N-(2-hidroxifenil)-3-nitrobenzanilida

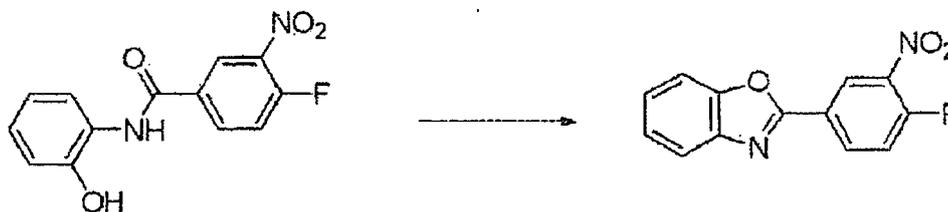


- 35 A una solución de ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (2,00 g, 10,8 mmol) en cloroformo (40 ml) se le añadieron 2-aminofenol (1,18 g, 10,8 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,17 g, 11,3 mmol) y trietilamina (1,15 g, 11,3 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después de que se completara la reacción, se diluyó añadiendo acetato de etilo y se lavó con agua, ácido clorhídrico 1 N e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, después de lo cual se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (2,02 g, rendimiento del 68 %) en forma de cristales de color naranja.
- 40 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6,84 (1H, td, J = 7,6, 1,4 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,08 (1H, ddd, J = 8,5, 6,9, 1,2 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 7,8, 1,6 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 11,2, 8,7 Hz), 8,39 (1H, ddd, J = 8,7, 4,2, 2,3 Hz), 8,75 (1H, dd, J = 7,3, 2,3 Hz), 9,69 (1H, s a), 9,94 (1H, s a).

45

## Ejemplo de Trabajo 15-2

## Síntesis de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol



5

A una suspensión de 4-fluoro-N-(2-hidroxifenil)-3-nitrobenzánilida (véase el Ejemplo de Trabajo 15-1) (2,00 g, 7,24 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (2,07 g, 10,9 mmol), se agitó y se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, y después de que el disolvente se eliminara por destilación, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se retiraron por filtración, y después de lavado con tolueno, los cristales se secaron para producir el compuesto del título (1,30 g, rendimiento del 70 %) en forma de cristales de color verde.

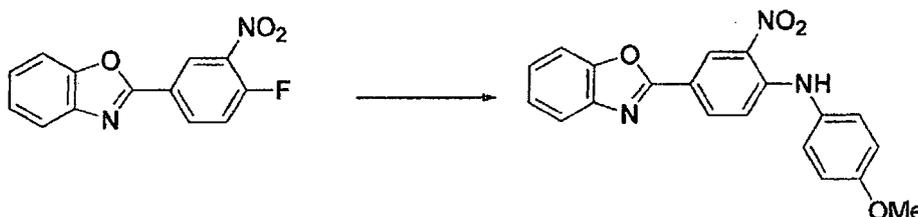
10

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7,44-7,53 (2H, m), 7,82-7,89 (3H, m), 8,55-8,61 (1H, m), 8,80-8,84 (1H, m).

15

## Ejemplo de Trabajo 15-3

## Síntesis de 2-(4-(4-metoxifenilamino)-3-nitrofenil)benzoxazol



20

A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (300 mg, 1,19 mmol) en etanol (5 ml) se le añadieron hidrogenocarbonato sódico (295 mg, 2,32 mmol) y p-anisidina (357 mg, 2,90 mmol), y se calentó a reflujo con agitación durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, los cristales precipitados se retiraron por filtración, y después del lavado con agua y etanol, los cristales se secaron para producir el compuesto del título (359 mg, rendimiento del 86 %) en forma de cristales de color naranja.

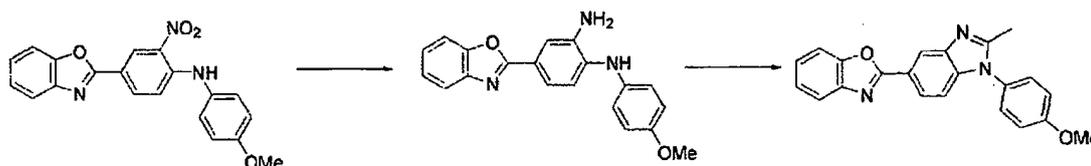
25

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3,81 (3H, s), 7,05-7,11 (3H, m), 7,30-7,44 (4H, m), 7,73-7,81 (2H, m), 8,17 (1H, dd,  $J = 9,1, 2,1$  Hz), 8,85 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz), 9,83 (1H, s a).

30

## Ejemplo de Trabajo 15-4

## Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)-2-metilbencimidazol



35

Se añadió 2-(4-(4-metoxifenilamino)-3-nitrofenil)benzoxazol (Ejemplo de Trabajo 15-3) (150 mg, 0,415 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (5 ml) que contenía paladio al 10 %-carbono (50 mg), y una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. A una solución del aceite obtenido en tolueno (5 ml) se le añadió cloruro de acetilo (70,8 mg, 0,902 mmol), y se calentó a reflujo con agitación durante 2,5 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió una solución saturada de

40

hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar cristales que se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (47 mg, rendimiento del 32 %) en forma de cristales de color pardo oscuro.

5  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,53 (3H, s), 3,90 (3H, s), 7,05-7,37 (7H, m), 7,59-7,64 (1H, m), 7,74-7,80 (1H, m), 8,16 (1H, dd,  $J = 8,4, 1,5$  Hz), 8,62 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz).

Ejemplo de Trabajo 16

10 Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-ciclohexil-2-metilbencimidazol

Ejemplo de Trabajo 16-1

15 Síntesis de 2-(4-ciclohexilamino-3-nitrofenil)benzoxazol

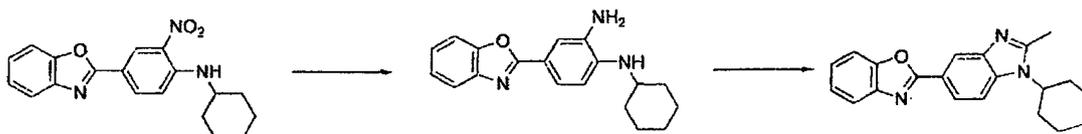


A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (300 mg, 1,19 mmol) en etanol (5 ml) se le añadieron hidrogenocarbonato sódico (295 mg, 2,32 mmol) y ciclohexilamina (288 mg, 2,32 mmol), y se calentó a reflujo con agitación durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar cristales que se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (191 mg, rendimiento del 48 %) en forma de cristales de color naranja.

25  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,36-2,11 (10H, m), 3,56-3,66 (1H, m), 7,01 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz), 7,32-7,36 (2H, m), 7,55-7,59 (1H, m), 7,71-7,75 (1H, m), 8,26 (1H, ddd,  $J = 9,2, 3,1, 0,5$  Hz), 8,46 (1H, d,  $J = 7,3$  Hz), 9,06 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz).

Ejemplo de Trabajo 16-2

30 Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-ciclohexil-2-metilbencimidazol



35 Se añadió 2-(4-ciclohexilamino-3-nitrofenil)benzoxazol (Ejemplo de Trabajo 16-1) (185 mg, 0,548 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (5 ml) que incluía paladio al 10 %-carbono (50 mg), y una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. A una solución del aceite obtenido en dimetilformamida (1,5 ml) se le añadió una solución de acetaldehído en dimetilformamida (aprox. 2 %, 1,35 ml, 0,586 mmol), agua (0,1 ml) y oxona (117 mg, 0,190 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar un aceite que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (24,5 mg, rendimiento del 14 %) en forma de un aceite de color pardo claro.

40  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,26-2,30 (10H, m), 2,68 (3H, s), 4,17-4,26 (1H, m), 7,30-7,37 (2H, m), 7,58-7,64 (2H, m), 7,75-7,79 (1H, m), 8,15 (1H, dd,  $J = 8,6, 1,6$  Hz), 8,54 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz).

45

## Ejemplo de Trabajo 17

## Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-bencil-2-metilbencimidazol

## 5 Ejemplo de Trabajo 17-1

## Síntesis de 2-(4-bencilamino-3-nitrofenil)benzoxazol



10 A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (300 mg, 1,19 mmol) en etanol (5 ml) se le añadieron hidrogenocarbonato sódico (195 mg, 2,32 mmol) y bencilamina (311 mg, 2,90 mmol), y se calentó a reflujo con agitación durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. Los cristales precipitados se retiraron por filtración, y después del lavado con agua y etanol, los cristales se secaron para producir el compuesto del título (347 mg, rendimiento del 84 %) en forma de cristales de color naranja.

15  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4,64 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,31-7,44 (7H, m), 7,55-7,58 (1H, m), 7,71-7,75 (1H, m), 8,24-8,28 (1H, m), 8,72 (1H, s a), 9,09 (1H, d, J = 2,1 Hz).

## 20 Ejemplo de Trabajo 17-2

## Síntesis de 2-(2-bencilaminoanilin-5-il)benzoxazol



25 A una suspensión de 2-(4-bencilamino-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 17-1) (340 mg, 0,985 mmol) se le añadieron una solución acuosa al 10 % de ácido acético (5 ml), etanol (8 ml) y polvo de hierro (165 mg, 2,95 mmol), y se calentó a reflujo con agitación durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y cloroformo, se filtró a través de Celite y después se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar un aceite que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (87 mg, rendimiento del 28 %) en forma de cristales de color pardo.

30  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4,42 (2H, s), 6,74 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,24-7,76 (10H, m).

## 35 Ejemplo de Trabajo 17-3

## Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-bencil-2-metilbencimidazol



40 A una solución de 2-(2-bencilaminoanilin-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 17-2) (80,0 mg, 0,254 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se le añadió una solución acuosa de acetaldehído (aprox. 90 %, 47,7  $\mu\text{l}$ , 0,761 mmol) y oxona (102 mg, 0,165 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar un aceite que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (35,2 mg, rendimiento del 41 %) en forma de cristales de color pardo.

45  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,62 (3H, s), 5,38 (2H, s), 7,06-7,10 (2H, m), 7,30-7,37 (6H, m), 7,59-7,62 (1H, m), 7,75-7,79 (1H, m), 8,18 (1H dd, J = 8,5, 1,6 Hz), 8,60 (1H, d, J = 1,6 Hz).

50

## Ejemplo de Trabajo 18

Síntesis de 5-(benzotiofen-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol

## 5 Ejemplo de Trabajo 18-1

Síntesis de 5-bromo-2-(tetrahidropiran-4-il)nitrobenzoceno



10 Un matraz con forma de berenjena se cargó con 5-bromo-2-fluoronitrobenzoceno (3,0 g, 13,6 mmol), trietilamina (1,66 g, 16,3 mmol), 4-aminotetrahidropirano (1,52 g, 15,0 mmol) y etanol (60 ml), y se calentó a reflujo con agitación durante 2 horas. Después de la concentración de la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió agua (60 ml) y se agitó tal cual a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los cristales precipitados se retiraron por filtración y se lavaron con agua. Los cristales obtenidos se secaron a presión reducida con calentamiento para producir el compuesto del título (3,55 g, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color rojizo-naranja.

15  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,60-1,74 (2H, m), 2,04-2,08 (2H, m), 3,52-3,78 (3H, m), 4,03 (2H, td,  $J = 8,0, 4,1$  Hz), 6,79 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz), 7,49 (1H, ddd,  $J = 9,2, 2,4, 0,6$  Hz), 8,06-8,08 (1H, m), 8,33 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz).

## 20 Ejemplo de Trabajo 18-2

Síntesis de 5-bromo-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina



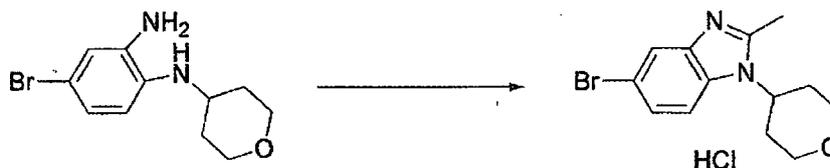
25 Un matraz de 3 bocas se cargó con 5-bromo-2-(tetrahidropiran-4-il)nitrobenzoceno (véase el Ejemplo de Trabajo 18-1) (3,54 g, 11,8 mmol) y una solución acuosa al 10 % de ácido acético (65 ml), después de lo cual se añadió hierro electrolítico (6,56 g, 118 mmol) y se calentó a reflujo con agitación durante 15 minutos. Después de esto, se dejó enfriar a temperatura ambiente, el material insoluble se retiró por filtración a través de Celite, y esta misma capa se lavó adicionalmente con una solución acuosa al 10 % de ácido acético (65 ml). El filtrado y las soluciones de lavado se combinaron y después se extrajeron sucesivamente con acetato de etilo (aprox. 50 ml, 4 veces), se lavaron con agua destilada (30 ml) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el secado adicional a presión reducida produjo el compuesto del título (2,72 g, rendimiento del 85,4 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

30  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,43-1,58 (2H, m), 1,98-2,05 (2H, m), 3,36-3,56 (3H, m), 4,00 (2H, dt,  $J = 11,8, 3,6$  Hz), 6,53 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 6,85-6,90 (2H, m).

35

## Ejemplo de Trabajo 18-3

40 Síntesis de clorhidrato de 5-bromo-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol



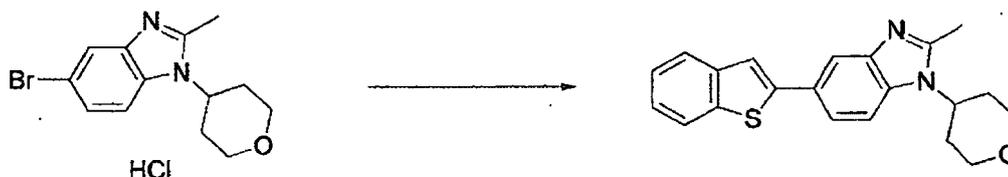
45 Un matraz de 2 bocas se cargó con 5-bromo-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina (véase el Ejemplo de Síntesis 18-2) (2,72 g, 10,0 mmol) y tolueno anhidro (20 ml) y se calentó a reflujo. A éste se le añadió gota a gota durante aprox. 15 m cloruro de acetilo (1,57 g, 20,0 mmol) en una solución de tolueno (aprox. 2,5 ml), y se agitó en estas condiciones

durante 2 horas. Después de dejarse enfriar a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió de nuevo en hexano (20 ml). Los cristales precipitados se retiraron por filtración y se lavaron con hexano. Los cristales obtenidos se secaron a presión reducida con calentamiento para producir el compuesto del título (3,14 g, rendimiento del 94,7 %) en forma de un sólido de color púrpura claro.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,94-1,97 (2H, m), 2,30-2,49(2H, m), 2,87(3H, s), 3,57 (2H, t, J = 11,5 Hz), 4,05 (2H, dd, J = 11,5, 4,0 Hz), 4,79-4,88(1H, m), 7,64 (1H, dd, J = 8,9, 1,8 Hz), 8,00-8,03 (2H, m).

Ejemplo de Trabajo 18-4

10 Síntesis de 5-(benzotiofen-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



15 Se prepararon clorhidrato de 5-bromo-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol (véase el Ejemplo de Síntesis 18-3) (0,38 g, 1,15 mmol), ácido 2-benzotiofenoborónico (0,25 g, 1,40 mmol), etanol (5 ml), tolueno (5 ml) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (2,1 ml) y se desgasificaron. Se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0,08 g, 0,07 mmol) y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron etanol y agua y se filtraron a través de Celite, y el material en el filtro se lavó con etanol y agua. El filtrado se concentró, los cristales precipitados se retiraron por filtración, se lavaron con agua y hexano y se secaron para producir el compuesto del título (315 mg, rendimiento del 78,9 %) en forma de cristales de color pardo.

20 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,88 (2H, dd, J = 12,7, 2,1 Hz), 2,56-2,62 (2H, m), 2,68 (3H, s), 3,60 (2H, dd, J = 12,1, 10,3 Hz), 4,20-4,25 (2H, m), 4,39-4,45 (1H, m), 7,29-7,39 (3H, m), 7,52-7,59 (2H, m), 7,78-7,82 (2H, m), 8,04 (1H, s).

Ejemplo de Trabajo 19

25 Síntesis de 5-(benzofuran-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



30 Se prepararon clorhidrato de 5-bromo-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol (véase el Ejemplo de Síntesis 18-3) (0,41 g, 1,24 mmol), ácido 2-benzofuranborónico (0,25 g, 1,40 mmol), etanol (5 ml), tolueno (5 ml) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (2,1 ml) y se desgasificaron. Se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0,08 g, 0,07 mmol) y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron etanol y agua y se filtraron a través de Celite, y el material en el filtro se lavó con etanol y agua. El filtrado y las soluciones de lavado se combinaron, se extrajeron sucesivamente con acetato de etilo (aprox. 50 ml, 4 veces) y agua destilada (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (145 mg, rendimiento del 35,3 %) en forma de cristales de color pardo.

40 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,86-1,90 (2H, m), 2,57-2,63 (2H, m), 2,67 (3H, s), 3,60 (2H, td, J = 11,8, 1,8 Hz), 4,22 (2H, dd, J = 11,8, 4,6 Hz), 4,41-4,45 (1H, m), 7,01 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,22-7,27 (2H, m), 7,57-7,59 (3H, m), 7,75 (1H, dd, J = 8,6, 1,4 Hz), 8,18 (1H, d, J = 1,4 Hz).

## Ejemplo de Trabajo 20

## Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol

## 5 Ejemplo de Trabajo 20-1

## Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)nitrobeneno

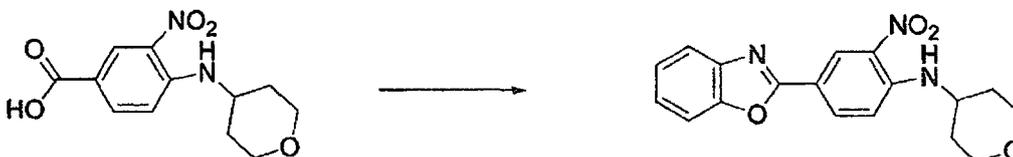


10 Se añadieron 5-(benzoxazol-2-il)-2-fluoronitrobeneno (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (0,55 g, 2,13 mmol), trietilamina (0,26 g, 2,57 mmol) y aminotetrahidropirano (0,24 g, 2,34 mmol) a etanol (10 ml), y este líquido de mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, y al residuo obtenido se le añadió una solución acuosa 0,1 N de ácido clorhídrico (50 ml), se extrajo sucesivamente con acetato de etilo (aprox. 50 ml, 4 veces), se lavó con agua (30 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (440 mg, rendimiento del 60,9 %) en forma de cristales de color pardo.

15 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,67-1,81 (2H, m), 2,07-2,17 (2H, m), 3,7-3,67(2H, m), 3,76-3,77 (1H, m), 4,03-4,10 (2H, m), 7,01 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,35 (2H, tt, J = 6,5, 2,5 Hz), 7,54-7,59 (1H, m), 7,71-7,77 (1H, m), 8,30 (1H, dd, J = 9,1, 2,1 Hz), 8,43 (1H, d, J = 7,4 Hz), 9,08 (1H, d, J = 2,1 Hz)

20 Además, este intermedio también puede obtenerse a partir de ácido 4-((tetrahidropiran-4-il)amino)-3-nitrobenzoico (véase el Ejemplo de Trabajo 4-1) como se muestra a continuación.

25



30 Se agitaron ácido 4-((tetrahidropiran-4-il)amino)-3-nitrobenzoico (véase el Ejemplo de Trabajo 4-1) (8,0 g, 30,0 mmol), 2-aminofenol (3,61 g, 33,0 mmol), cloroformo (350 ml) y WSC (19,7 g, 100 mmol) a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la concentración de la masa de reacción a presión reducida, se añadió agua (500 ml) para suspenderla de nuevo y la masa suspendida se filtró. El material sólido obtenido se lavó con agua y etanol, y después se secó a 50 °C a presión reducida. El sólido obtenido se disolvió en dioxano (160 ml), se añadió ácido metanosulfónico (17,0 g) y se calentó a reflujo durante 10 horas. Después de dejarse enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se suspendió de nuevo añadiendo hexano (160 ml). La porción sólida se retiró por filtración y se secó a 50 °C a presión reducida para producir el compuesto del título (7,70 g, rendimiento del 75,5 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

## Ejemplo de Trabajo 20-2

## 40 Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina



45 Se disolvió 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)nitrobeneno (véase el Ejemplo de Trabajo 20-1) (1,00 g, 0,76 mol) en una mezcla de disolvente de THF (50 ml) y metanol (50 ml), y se añadió Pd/C (5 %, húmedo, 0,5 g) para realizar una reacción de hidrogenación. Después de agitarse durante una noche a temperatura ambiente, el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título

(812 mg, 89,1 %) en forma de un sólido de color gris.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,56-1,61 (2H, m), 1,90-2,27 (2H, m), 3,25-3,83 (5H, m), 4,06-4,11 (2H, m), 6,73 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,24-7,31 (2H, m), 7,47-7,55 (1H, m), 7,59-7,77 (3H, m).

#### 5 Ejemplo de Trabajo 20-3 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol



10 A 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 20-2) (0,20 g, 0,646 mmol), ortoformiato de trietilo (5 ml) se le añadió una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico monohidrato, y se calentó a 100 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se añadieron acetato de etilo y agua y se extrajo. Se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y después de la concentración, los cristales precipitados se retiraron por filtración. Estos se lavaron con una solución de mezcla de hexano/acetato de etilo, y se secaron para producir el compuesto del título (65 mg, rendimiento del 31,5 %) en forma de cristales de color rojizo claro-pardo.

15  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,21-2,30 (4H, m), 3,65 (2H, dt,  $J = 16,0, 8,0$  Hz), 4,16-4,24 (2H, m), 4,45-4,57 (1H, m), 7,32-7,39 (2H, m), 7,59-7,62 (2H, m), 7,77-7,80 (1H, m), 8,11 (1H, s), 8,28 (1H, dd,  $J = 8,6, 1,5$  Hz), 8,71 (1H, s).

#### 20 Ejemplo de Trabajo 21 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(2-piridil)-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol



25 Se disolvió 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 20-2) (0,15 g, 0,484 mmol) en DMF (3 ml) y agua (0,1 ml), se añadió 2-piridinacarboxaldehído (0,06 g, 0,561 mmol) seguido de oxona (0,19 g, 0,310 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de carbonato potásico (0,09 g/15 ml). Se extrajo con cloroformo, se lavó con agua, y después del secado sobre sulfato de magnesio, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los cristales obtenidos se lavaron con hexano y una pequeña cantidad de acetato de etilo, y se secaron para producir el compuesto del título (135 mg, rendimiento del 70,2 %) en forma de cristales de color blanco.

30  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,03-2,08 (2H, m), 2,65-2,77 (2H, m), 3,53-3,62 (2H, m), 4,18-4,24 (2H, m), 5,85-5,92 (1H, m), 7,31-7,44 (3H, m), 7,59-7,65 (1H, m), 7,76-7,82 (1H, m), 7,88-7,93 (2H, m), 8,24-8,35 (2H, m), 8,71-8,75 (2H, m).

#### 35 Ejemplo de Trabajo 22

40 Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-isopropil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol



Se disolvió 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 20-2) (0,15 g, 0,484 mmol) en DMF (3 ml) y agua (0,1 ml), se añadió isopropil aldehído (0,04 g, 0,561 mmol) seguido de oxona (0,19 g,

0,310 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de carbonato potásico (0,09 g/15 ml). Se extrajo con cloroformo, se lavó con agua, y después del secado sobre sulfato de magnesio, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los cristales obtenidos se lavaron con hexano y una pequeña cantidad de acetato de etilo, y se secaron para producir el compuesto del título (70 mg, rendimiento del 43,9 %) en forma de cristales de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,50 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,88 (2H, d,  $J = 11,0$  Hz), 2,65-2,75 (2H, m), 3,23-3,33 (1H, m), 3,61 (2H, t,  $J = 21,7$  Hz), 4,24 (2H, dd,  $J = 11,7, 4,1$  Hz), 4,50-4,54 (1H, m), 7,33-7,34 (2H, m), 7,61-7,75 (3H, m), 8,18 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 8,63 (1H, s).

#### 10 Ejemplo de Trabajo 23

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(ciclohexil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol



15 Se disolvió 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 20-2) (0,15 g, 0,484 mmol) en DMF (3 ml) y agua (0,1 ml), se añadió ciclohexil aldehído (0,06 g, 0,561 mmol) seguido de oxona (0,19 g, 0,310 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de carbonato potásico (0,09 g/15 ml). Se extrajo con cloroformo, se lavó con agua, y después del secado sobre sulfato de magnesio, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los cristales obtenidos se lavaron con hexano y una pequeña cantidad de acetato de etilo, y se secaron para producir el compuesto del título (116 mg, rendimiento del 59,6 %) en forma de cristales de color blanco.

20  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,35-1,55 (3H, m), 1,86-2,05 (9H, m), 2,61-2,77 (2H, m), 2,84-2,93 (1H, m), 3,63 (2H, t,  $J = 11,2$  Hz), 4,24 (2H, dd,  $J = 11,8, 4,2$  Hz), 4,45-4,54 (1H, m), 7,30-7,33 (2H, m), 7,56-7,78 (3H, m), 8,18 (1H, dd,  $J = 8,6, 1,6$  Hz), 8,62 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz).

Ejemplo de Trabajo 24 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(3-piridil)-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol



35 Se disolvió 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 20-2) (0,15 g, 0,484 mmol) en DMF (3 ml) y agua (0,1 ml), se añadió 3-piridinacetaldehído (0,06 g, 0,561 mmol) seguido de oxona (0,19 g, 0,310 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de carbonato potásico (0,09 g/15 ml). Se extrajo con cloroformo, se lavó con agua, y después del secado sobre sulfato de magnesio, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los cristales obtenidos se lavaron con hexano y una pequeña cantidad de acetato de etilo, y se secaron para producir el compuesto del título (95,0 mg, rendimiento del 49,5 %) en forma de cristales de color blanco.

40  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,93 (2H, dd,  $J = 12,5, 2,6$  Hz), 2,68-2,83 (2H, m), 3,43-3,52 (2H, m), 4,19 (2H, dd,  $J = 11,5, 4,3$  Hz), 4,51-4,63 (1H, m), 7,33-7,40 (2H, m), 7,52-7,57 (1H, m), 7,60-7,64 (1H, m), 7,77-7,86 (2H, m), 8,07 (1H, dt,  $J = 7,9, 1,8$  Hz), 8,29 (1H, dd,  $J = 8,7, 1,8$  Hz), 8,71 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz), 8,83 (1H, dd,  $J = 4,9, 1,8$  Hz), 8,91 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz).

45

## Ejemplo de Trabajo 25 (Ejemplo de Referencia)

## Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-fenil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



5

Se disolvió 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 20-2) (0,15 g, 0,484 mmol) en DMF (3 ml) y agua (0,1 ml), se añadió fenil aldehído (0,06 g, 0,561 mmol) seguido de oxona (0,19 g, 0,310 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de carbonato potásico (0,09 g/15 ml). Se extrajo con cloroformo, se lavó con agua, y después del secado sobre sulfato de magnesio, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los cristales obtenidos se lavaron con hexano y una pequeña cantidad de acetato de etilo, y se secaron para producir el compuesto del título (115 mg, rendimiento del 59,9 %) en forma de cristales de color blanco.

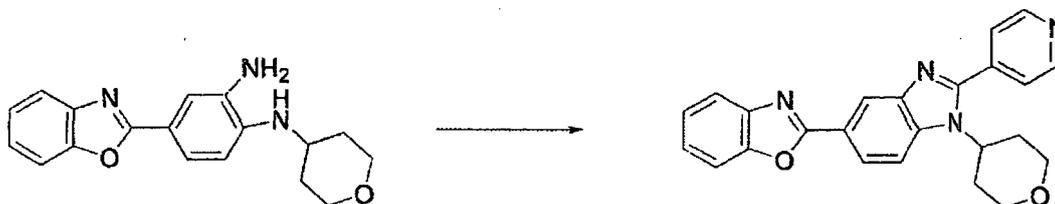
10

15

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,91 (2H, dd,  $J = 13,2,3,1$  Hz), 2,66-2,81 (2H, m), 3,43-3,48 (2H, m), 4,15-4,19 (2H, m), 4,61-4,66 (1H, m), 7,32-7,39 (2H, m), 7,56-7,68 (6 H, m), 7,78-7,82 (2H, m), 8,26 (1H, dd,  $J = 8,7, 1,6$  Hz), 8,69-8,69 (1H, m).

## Ejemplo de Trabajo 26 (Ejemplo de Referencia)

## 20 Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(4-piridil)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



25

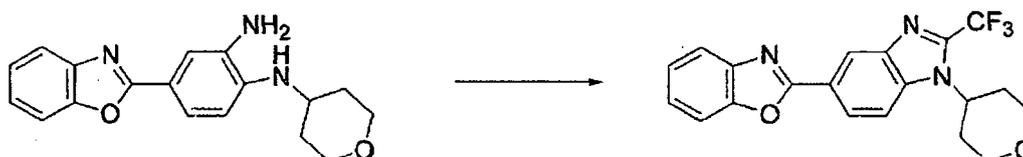
30

Se disolvió 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 20-2) (0,15 g, 0,484 mmol) en DMF (3 ml) y agua (0,1 ml), se añadió 4-piridinacarboxaldehído (0,06 g, 0,561 mmol) seguido de oxona (0,19 g, 0,310 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de carbonato potásico (0,09 g/15 ml). Se extrajo con cloroformo, se lavó con agua, y después del secado sobre sulfato de magnesio, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los cristales obtenidos se lavaron con hexano y una pequeña cantidad de acetato de etilo, y se secaron para producir el compuesto del título (117 mg, rendimiento del 60,9 %) en forma de cristales de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,93 (2H, dd,  $J = 12,8, 2,7$  Hz), 2,67-2,83 (2H, m), 3,45-3,53(2H, m), 4,20 (2H, dd,  $J = 11,8, 4,5$  Hz), 4,54-4,66 (1H, m), 7,33-7,40 (2H, m), 7,59-7,65 (3H, m), 7,78-7,86 (2H, m), 8,30 (1H, dd,  $J = 8,6, 1,6$  Hz), 8,71-8,72 (1H, m), 8,87 (2H, dd,  $J = 4,3, 1,6$  Hz).

## 35 Ejemplo de Trabajo 27

## Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)-2-trifluorometilbencimidazol



40

Se calentó a reflujo 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 20-2) (0,20 g, 0,646 mmol) en ácido trifluoroacético (7 ml) durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de carbonato sódico y agua, después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna

sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (139 mg, rendimiento del 55,5 %) en forma de cristales de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,99 (2H, dd,  $J = 12,4, 2,9$  Hz), 2,60-2,76 (2H, m), 3,61 (2H, td,  $J = 12,0, 1,8$  Hz), 4,24 (2H, dd,  $J = 11,9, 4,6$  Hz), 4,67-4,79 (1H, m), 7,34-7,41 (2H, m), 7,59-7,66 (1H, m), 7,76-7,87 (2H, m), 8,37 (1H, dd,  $J = 8,7, 1,6$  Hz), 8,76-8,77 (1H, m).

#### Ejemplo de Trabajo 28

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)benzotriazol



A una solución de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 20-2) (0,35 g, 1,13 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (2 ml) se le añadió gota a gota una solución acuosa que contenía nitrato sódico (0,09 g, 1,24 mmol) con refrigeración a  $0^\circ\text{C}$ . Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ , se hizo alcalina con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico, después se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0,17 g, rendimiento del 46,9 %) en forma de cristales de color pardo oscuro.

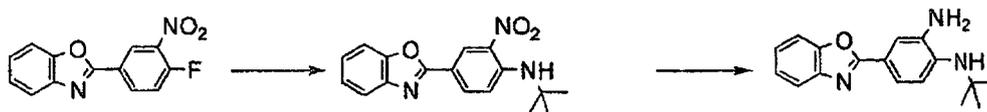
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,17-2,22 (2H, m), 2,53-2,59 (2H, m), 3,69 (2H, td,  $J = 11,9, 2,1$  Hz), 4,22-4,27 (2H, m), 4,96-5,01 (1H, m), 7,36-7,43 (2H, m), 7,60-7,67 (1H, m), 7,74 (1H, dd,  $J = 8,8, 0,7$  Hz), 7,79-7,82 (1H, m), 8,45 (1H, dd,  $J = 8,9, 1,5$  Hz), 8,96 (1H, dd,  $J = 1,4, 0,7$  Hz).

#### Ejemplo de Trabajo 29

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-terc-butilbencimidazol

Ejemplo de Trabajo 29-1

Síntesis de 2-(2-terc-butilaminoanilil-5-il)benzoxazol



A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (300 mg, 1,16 mmol) en etanol (5 ml) se le añadieron hidrogenocarbonato sódico (195 mg, 2,32 mmol) y terc-butilamina (212 mg, 2,90 mmol), y se calentó a reflujo con agitación durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con cloroformo. Después de que la capa orgánica obtenida se secara sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. Los cristales obtenidos se añadieron a una solución en tetrahidrofurano (5 ml) que contenía paladio al 10 %-carbono (50 mg), una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (50,1 mg, rendimiento del 19 %) en forma de cristales de color rojo.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,45 (9H, m), 6,96 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,19-7,33 (2H, m), 7,47-7,54 (1H, m), 7,64 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,67-7,73 (2H, m).

## Ejemplo de Trabajo 29-2

## Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-terc-butilbencimidazol



5

A una solución de 2-(2-terc-butilaminoanilin-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 29-1) (45,0 mg, 0,160 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se le añadieron una solución acuosa de acetaldehído (aprox. 90 %, 235  $\mu$ l, 0,480 mmol) y oxona (63,9 mg, 0,104 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico, se filtró y se lavó con agua. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (18,2 mg, rendimiento del 38 %) en forma de cristales de color blanco.

10

15

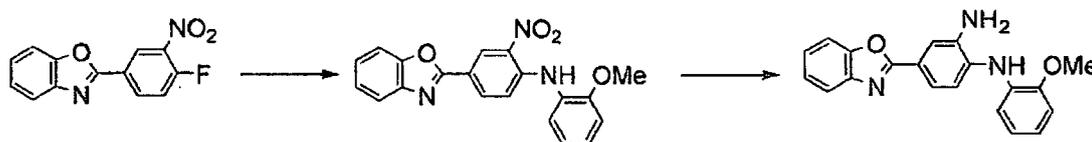
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,86 (9H, s), 2,85 (3H, s), 7,32-7,37 (2H, m), 7,57-7,62 (1H, m), 7,75-7,79 (2H, m), 8,12 (1H, dd,  $J = 8,8, 1,7$  Hz), 8,51 (1H, d,  $J = 1,7$  Hz).

## Ejemplo de Trabajo 30

## Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(2-metoxifenil)-2-metilbencimidazol

## Ejemplo de Trabajo 30-1

## Síntesis de 2-(2-(2-metoxifenil)aminoanilin-5-il)benzoxazol



25

30

35

A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (300 mg, 1,16 mmol) en etanol (5 ml) se le añadieron hidrogenocarbonato sódico (195 mg, 2,32 mmol) y o-anisidina (357 mg, 2,90 mmol), y se calentó a reflujo con agitación durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con cloroformo. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. Los cristales obtenidos se añadieron a una solución en tetrahidrofurano (5 ml) que contenía paladio al 10 %-carbono (50 mg), una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz, y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (51,9 mg, rendimiento del 14 %) en forma de cristales de color rojo.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3,92 (3H, s), 6,87-7,00 (4H, m), 7,30-7,35 (3H, m), 7,54-7,57 (1H, m), 7,65-7,75 (3H, m).

## Ejemplo de Trabajo 30-2

## Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(2-metoxifenil)-2-metilbencimidazol



45

A una solución de 2-(2-(2-metoxifenil)aminoanilin-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 30-1) (48,0 mg, 0,135 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se le añadieron una solución acuosa de acetaldehído (aprox. 90 %, 20,5  $\mu$ l, 0,405 mmol) y oxona (53,9 mg, 0,0878 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico, ésta se filtró y se lavó con agua. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto

del título (18,2 mg, rendimiento del 38 %) en forma de cristales de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,46 (3H, s), 3,78 (3H, s), 7,12-7,16 (3H, m), 7,32-7,37 (3H, m), 7,51-7,62 (2H, m), 7,74-7,79 (1H, m), 8,15 (1H, dd,  $J = 8,5, 1,6$  Hz), 8,61-8,62 (1H, m).

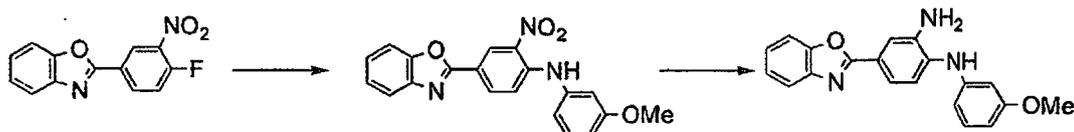
### 5 Ejemplo de Trabajo 31

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(3-metoxifenil)-2-metilbencimidazol

Ejemplo de Trabajo 31-1

10

Síntesis de 2-(2-(3-metoxifenil)aminoanilin-5-il)benzoxazol



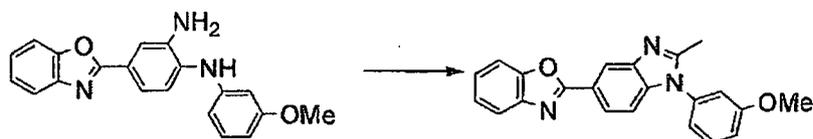
15 A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (300 mg, 1,16 mmol) en etanol (5 ml) se le añadieron hidrogenocarbonato sódico (195 mg, 2,32 mmol) y *m*-anisidina (357 mg, 2,90 mmol), y se calentó a reflujo con agitación durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con cloroformo. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. Los cristales obtenidos se añadieron a una solución en tetrahidrofurano (5 ml) que contenía paladio al 10 %-carbono (50 mg), una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (58,5 mg, rendimiento del 15 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

25  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3,79 (3H, s), 6,50-6,58 (3H, m), 7,16-7,35 (4H, m), 7,54-7,57 (1H, m), 7,65-7,76 (3H, m).

Ejemplo de Trabajo 31-2

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(3-metoxifenil)-2-metilbencimidazol

30

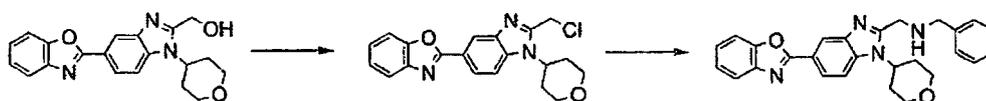


35 A una solución de 2-(2-(3-metoxifenil)aminoanilin-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 31-1) (55,0 mg, 0,166 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se le añadieron una solución acuosa de acetaldehído (aprox. 90 %, 31,2  $\mu\text{l}$ , 0,405 mmol) y oxona (66,3 mg, 0,108 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico, ésta se filtró y se lavó con agua. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (17,3 mg, rendimiento del 29 %) en forma de cristales de color pardo.

40  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,57 (3H, s), 3,88 (3H, s), 6,92 (1H, t,  $J = 2,1$  Hz), 6,96-7,00 (1H, m), 7,09 (1H, dd,  $J = 8,4, 2,5$  Hz), 7,25-7,38 (3H, m), 7,52 (1H, t,  $J = 8,1$  Hz), 7,59-7,63 (1H, m), 7,75-7,79 (1H, m), 8,17 (1H, dd,  $J = 8,6, 1,5$  Hz), 8,62 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz).

Ejemplo de Trabajo 32

45 Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-hidroximetil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



50 A 5-(benzoxazol-2-il)-2-hidroximetil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 13-2) (168 mg, 0,481 mmol) se le añadió cloruro de tionilo (1,5 ml), y se calentó a reflujo con agitación durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Los cristales obtenidos se

suspendieron en tetrahidrofurano, a esto se le añadieron yoduro sódico (108 mg, 0,722 mmol) y bencilamina (258 mg, 2,41 mmol), y se calentó a reflujo con agitación durante 1,5 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (182 mg, rendimiento del 86 %) en forma de una masa amorfa incolora.

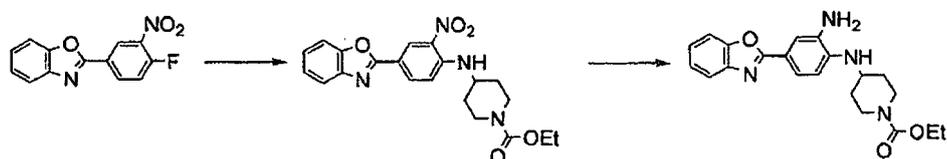
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,83-1,91 (2H, m), 2,54-2,66 (2H, m), 3,48-3,58 (2H, m), 3,98 (2H, s), 4,11-4,21 (4H, m), 4,60-4,74 (1H, m), 7,31-7,43 (7H, m), 7,56-7,61 (1H, m), 7,69-7,78 (2H, m), 8,20 (1H, dd,  $J = 8,7, 1,6$  Hz), 8,59 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz).

Ejemplo de Trabajo 33

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-((1-etoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencimidazol

Ejemplo de Trabajo 33-1

Síntesis de 2-(2-(4-(1-etoxicarbonil)piperidinoamino)anilin-5-il)benzoxazol

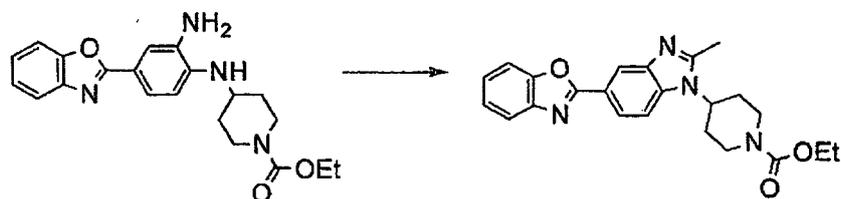


A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (300 mg, 1,16 mmol) en etanol (5 ml) se le añadieron hidrogenocarbonato sódico (195 mg, 2,32 mmol) y 4-amino-1-piperidinacarboxilato de etilo (499 mg, 2,90 mmol), y se calentó a reflujo con agitación durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. Los cristales obtenidos se añadieron a una solución en tetrahidrofurano (5 ml) que contenía paladio al 10 %-carbono (50 mg), una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz, y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (162 mg, rendimiento del 37 %) en forma de un aceite de color pardo.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,28 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 1,38-1,53 (2H, m), 2,08-2,14 (2H, m), 3,00-3,10 (2H, m), 3,52-3,60 (1H, m), 4,08-4,20 (4H, m), 6,72 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,27-7,32 (2H, m), 7,51-7,54 (1H, m), 7,65 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz), 7,67-7,71 (1H, m), 7,76 (1H, dd,  $J = 8,4, 2,0$  Hz).

Ejemplo de Trabajo 33-2

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-((1-etoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-metilbencimidazol



A una solución de 2-(2-(4-(1-etoxicarbonil)piperidinoamino)anilin-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 33-1) (157 mg, 0,413 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se le añadieron una solución acuosa de acetaldehído (aprox. 90 %, 77,7  $\mu\text{l}$ , 1,24 mmol) y oxona (254 mg, 0,413 mmol), a temperatura ambiente. Se agitó durante 1,5 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico y se extrajo con cloroformo. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (76,7 mg, rendimiento del 46 %) en forma de cristales de color gris.

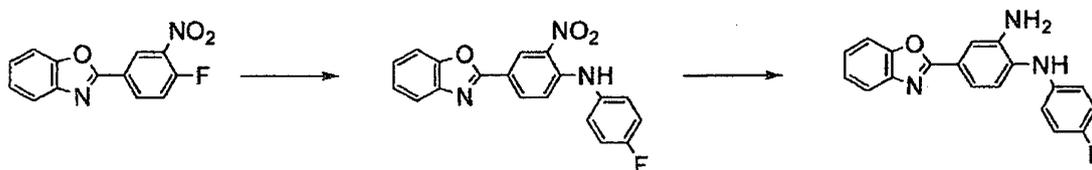
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,34 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 1,96 (2H, d,  $J = 10,9$  Hz), 2,36-2,52 (2H, m), 2,70 (3H, s), 2,88-3,00 (2H, m), 4,23 (2H, c,  $J = 7,1$  Hz), 4,33-4,54 (3H, m), 7,33-7,36 (2H, m), 7,54-7,62 (2H, m), 7,75-7,79 (1H, m), 8,16 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 8,55 (1H, s).

## Ejemplo de Trabajo 34

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(4-fluorofenil)-2-metilbencimidazol

## 5 Ejemplo de Trabajo 34-1

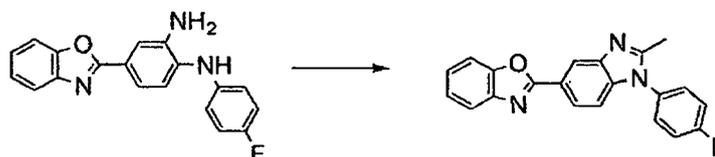
Síntesis de 2-(2-(4-fluorofenil)aminoanilín-5-il)benzoxazol



10 A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (300 mg, 1,16 mmol) en etanol (5 ml) se le añadieron hidrogenocarbonato sódico (195 mg, 2,32 mmol) y 4-fluoroanilina (322 mg, 2,90 mmol), y se calentó a reflujo con agitación durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con cloroformo. Después de que la capa orgánica obtenida se  
 15 seicara sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. Los cristales obtenidos se añadieron a una solución en tetrahidrofurano (5 ml) que contenía paladio al 10 %-carbono (50 mg), una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz, y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (40,0 mg, rendimiento del 11 %) en forma de cristales de color pardo.  
 20 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6,92-7,05 (4H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,29-7,36 (2H, m), 7,53-7,57 (1H, m), 7,65-7,75 (3H, m).

## Ejemplo de Trabajo 34-2

25 Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(4-fluorofenil)-2-metilbencimidazol



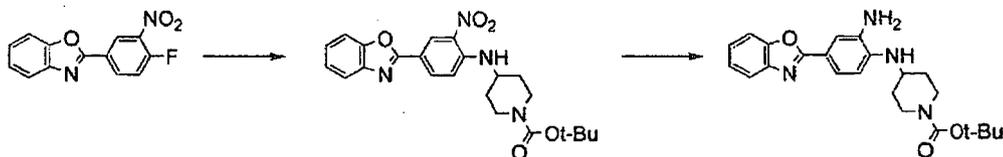
30 A una solución de 2-(2-(4-fluorofenil)aminoanilín-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 34-1) (38,0 mg, 0,119 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se le añadieron una solución acuosa de acetaldehído (aprox. 90 %, 22,6 μl, 0,360 mmol) y oxona (73,2 mg, 0,119 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico, ésta se filtró y se lavó con agua. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del  
 35 título (20,0 mg, rendimiento del 49 %) en forma de cristales de color pardo.  
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,54 (3H, s), 7,20 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,28-7,43 (6H, m), 7,59-7,63 (1H, m), 7,75-7,79 (1H, m), 8,18 (1H, dd, J = 8,5,1,6 Hz), 8,62 (1H, d, J = 1,0 Hz).

## Ejemplo de Trabajo 35

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(piperidin-4-il)-2-metilbencimidazol

## 5 Ejemplo de Trabajo 35-1

Síntesis de 2-(2-(4-(1-terc-butoxicarbonil)piperidinoamino)anilin-5-il)benzoxazol



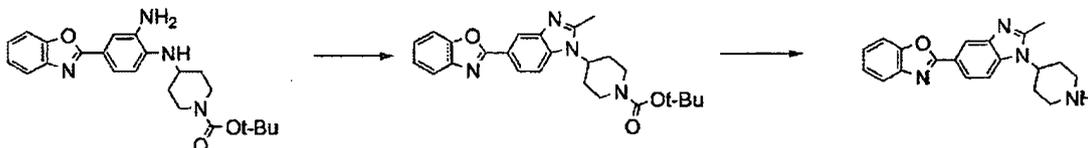
10 A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (500 mg, 1,94 mmol) en etanol (5 ml) se le añadieron hidrogenocarbonato sódico (329 mg, 3,88 mmol) y 4-amino-1-terc-butoxicarbonilpiperidina (970 mg, 4,84 mmol), y se calentó a reflujo con agitación durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con cloroformo. Después

15 de que la capa orgánica obtenida se secura sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. Los cristales obtenidos se añadieron a una solución en tetrahidrofurano (5 ml) que contenía paladio al 10 %-carbono (100 mg), una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz, y se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (353 mg, rendimiento del 45

20 %) en forma de un aceite de color pardo.  
 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,37-1,45 (2H, m), 1,48 (9H, s), 2,05-2,12 (2H, m), 2,99 (2H, t,  $J = 11,5$  Hz), 3,50-3,58 (1H, m), 4,05-4,16 (2H, m), 7,27-7,31 (3H, m), 7,50-7,54 (1H, m), 7,65 (1H d,  $J = 2,0$  Hz), 7,68-7,71 (1H, m), 7,75 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,9$  Hz).

## 25 Ejemplo de Trabajo 35-2

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(piperidin-4-il)-2-metilbencimidazol



30 A una solución de 2-(2-(4-(1-terc-butoxicarbonil)piperidinoamino)anilin-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 35-1) (350 mg, 0,857 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se le añadieron una solución acuosa de acetaldehído (aprox. 90 %, 161  $\mu\text{l}$ , 2,57 mmol) y oxona (527 mg, 0,887 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico y se extrajo con cloroformo. Después de que la capa orgánica obtenida se secura sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. El residuo obtenido se disolvió en cloroformo (5 ml), se añadió ácido trifluoroacético, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, se añadió agua, y la capa acuosa se lavó 2 veces con cloroformo y una vez con acetato de etilo. A la capa acuosa obtenida se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo. Después de que la capa orgánica obtenida se secura sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (20,0 mg, rendimiento del 7 %) en forma de un material de tipo melcocha incoloro.

35  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,93-2,03 (2H, m), 2,48-2,64 (2H, m), 2,70 (3H, s), 2,85-2,96 (2H, m), 3,41 (2H, d,  $J = 12,0$  Hz), 4,29-4,38 (1H, m), 7,33-7,36 (2H, m), 7,59-7,63 (1H, m), 7,70-7,79 (2H, m), 8,15-8,20 (1H, m), 8,56 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz).

40

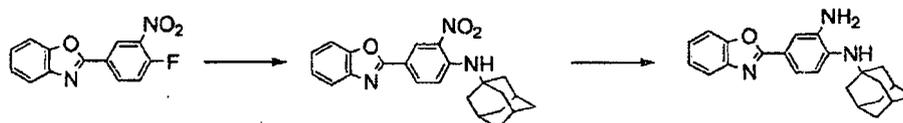
45

## Ejemplo de Trabajo 36

## Síntesis de 1-adamantil-5-(benzoxazol-2-il)-2-metilbencimidazol

## 5 Ejemplo de Trabajo 36-1

## Síntesis de 2-(2-(1-adamantilamino)anilin-5-il)benzoxazol



10 A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (300 mg, 1,16 mmol) en etanol (5 ml) se le añadieron hidrogenocarbonato sódico (195 mg, 2,32 mmol) y 1-adamantilamina (185 mg, 1,22 mmol), y se calentó a reflujo con agitación durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y los cristales precipitados se retiraron por filtración, se lavaron con agua y después se secaron. Los cristales obtenidos se añadieron a una solución en tetrahidrofurano (5 ml) que contenía paladio al 10 %-carbono (100 mg), una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz, y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (67,0 mg, rendimiento del 16 %) en forma de cristales de color pardo.

15 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,72 (6H, s a), 2,01 (6H, s a), 2,16 (3H, s a), 7,03 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,26-7,31 (2H, m), 7,49-7,53 (1H, m), 7,62-7,71 (3H, m).

20

## Ejemplo de Trabajo 36-2

## 25 Síntesis de 1-adamantil-5-(benzoxazol-2-il)-2-metilbencimidazol



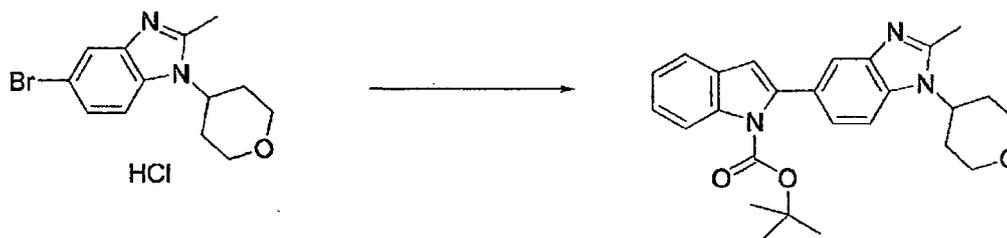
30 A una solución de 2-(2-(1-adamantilamino)anilin-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 36-1) (65,0 mg, 0,181 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se le añadieron una solución acuosa de acetaldehído (aprox. 90 %, 34,0 μl, 0,542 mmol) y oxona (111 mg, 0,181 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico y se extrajo con acetato de etilo. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (33,4 mg, rendimiento del 48 %) en forma de cristales de color pardo.

35 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,86 (6H, s a), 2,34 (3H, s a), 2,55 (6H, s a), 2,89 (3H, s), 7,32-7,35 (2H, m), 7,58-7,62 (1H, m), 7,75-7,79 (1H, m), 7,83 (1H d, J = 8,9 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 8,9, 1,7 Hz), 8,51 (1H, d, J = 1,7 Hz).

40

## Ejemplo de Trabajo 37 (Ejemplo de Referencia)

## Síntesis de 5-(N-t-butoxicarbonilindol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



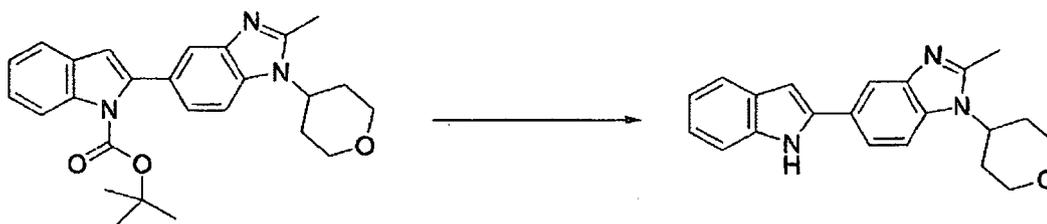
45

Se prepararon 5-bromo-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol (véase el Ejemplo de Síntesis 18-3) (0,40 g, 1,21 mmol), ácido 2-(N-t-butoxicarbonilindolo-)borónico (0,35 g, 0,242 mmol), etanol (5 ml), tolueno (5 ml), y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (1,8 ml) y se desgasificaron. Se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0,07 g, 0,07 mmol) y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron etanol y agua y se filtraron a través de Celite y el material en el filtro se lavó con etanol y agua. El filtrado se concentró, los cristales precipitados se retiraron por filtración, se lavaron con agua y hexano y se secaron para producir el compuesto del título (215 mg, rendimiento del 41,3 %) en forma de cristales de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,31 (9H, s), 1,87 (2H, dd, J = 12,5,2,6 Hz), 2,59-2,68 (2H, m), 2,59 (3H, s), 3,60 (2H, td, J = 12,1, 1,9 Hz), 4,22 (2H, dd, J = 11,7,4,5 Hz), 4,41-4,46 (1H, m), 6,57 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,22-7,35 (3H, m), 7,55 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,76 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,4 Hz).

#### Ejemplo de Trabajo 38

Síntesis de 5-(indol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)-2-metilbenzimidazol

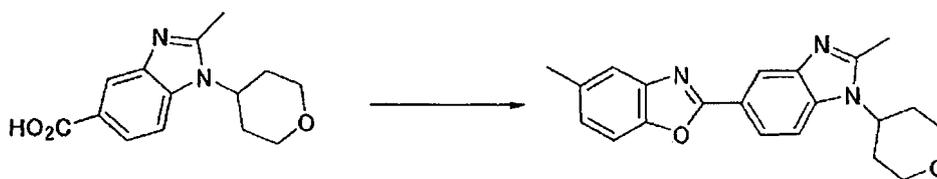


Se añadió 5-(N-t-butoxicarbonilindol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol (véase el Ejemplo de Síntesis 38-1 (200 mg, 0,463 mmol) a una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (10 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se dejó en reposo durante 3 días y los cristales precipitados se retiraron por filtración, y a esto se le añadió hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (5 ml) y se agitó durante 30 minutos. Los cristales precipitados se retiraron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para producir el compuesto del título (155 mg, cuant.) en forma de cristales de color pardo.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2,00 (2H, d, J = 9,6 Hz), 2,40-2,45 (2H, m), 2,93 (3H, s), 3,60 (2H, t, J = 11,3 Hz), 4,08 (2H, dd, J = 11,3, 3,6 Hz), 4,84-4,88 (1H, m), 7,04-7,12 (3H, m), 7,44 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,56 (1H d, J = 7,9 Hz), 8,01-8,13 (2H, m), 8,24 (1H, s), 11,88 (1H, s).

#### Ejemplo de Trabajo 39

Síntesis de 5-(5-metilbenzoxazol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol

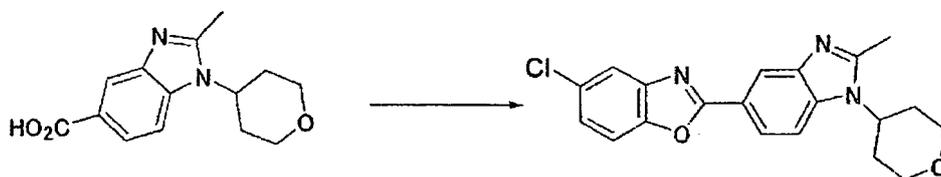


Se agitaron ácido 2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol-5-carboxílico (véase el Ejemplo de Trabajo 4-3) (0,25 g, 0,96 mmol), 2-amino-4-metilfenol (0,13 g, 1,05 mmol), DMF anhidra (500 ml) y WSC (0,22 g, 1,14 mmol) durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción, se añadió agua (50 ml), los cristales precipitados se retiraron por filtración, y el residuo de filtró se extrajo con agua/cloroformo. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, la filtración y la concentración dieron cristales que se disolvieron en tolueno (5 ml), a los que se les añadió ácido p-toluenosulfónico hidrato (0,43 g, 2,26 mmol) y se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Después de concentrar el disolvente a presión reducida, se añadió agua (5 ml) y el sólido obtenido se retiró por filtración, y después del lavado con agua, el secado a presión reducida a 50 °C produjo el compuesto del título (95 mg, rendimiento del 28,5 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,88 (2H, d, J = 9,4 Hz), 2,30-2,45 (5H, m), 2,67 (3H, s), 3,58 (2H, t, J = 11,2 Hz), 4,06 (2H, dd, J = 11,2,4,1 Hz), 4,61-4,70 (1H, m), 7,21 (1H, dd, J = 8,61,3 Hz), 7,58 (1H, s), 7,65 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,03 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,30 (1H, d, J = 1,3 Hz).

## Ejemplo de Trabajo 40

Síntesis de 5-(5-clorobenzoxazol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol



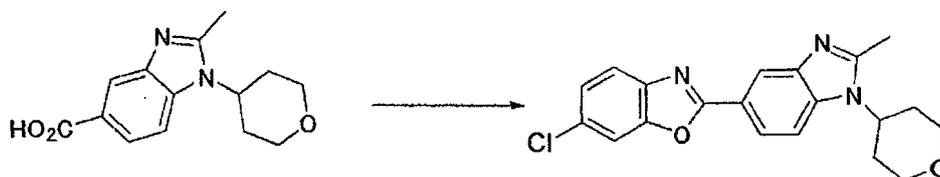
5

Se agitaron ácido 2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol-5-carboxílico (véase el Ejemplo de Trabajo 4-3) (0,25 g, 0,96 mmol), 2-amino-4-clorofenol (0,15 g, 1,05 mmol), DMF anhidra (10 ml) y WSC (0,22 g, 1,14 mmol) durante una noche a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción, se añadió agua (50 ml), los cristales precipitados se retiraron por filtración, y el residuo de filtró se extrajo con agua/cloroformo. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, la filtración y la concentración dieron cristales que se disolvieron en tolueno (5 ml), a los que se les añadió ácido p-toluenosulfónico hidrato (0,32 g, 1,68 mmol) y se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Después de concentrar el disolvente a presión reducida, se añadió agua (5 ml) y el sólido obtenido se retiró por filtración, y después del lavado con agua, el secado a presión reducida a 50 °C produjo el compuesto del título (54 mg, rendimiento del 15,3 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,88 (2H, d, J = 10,6 Hz), 2,36-2,41 (2H, m), 2,67 (3H, s), 3,58 (2H, t, J = 11,0 Hz), 4,02-4,09 (2H, m), 4,64-4,69 (1H, m), 7,43-7,46 (1H, m), 7,83 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,89-7,91 (2H, m), 8,05 (1H, dd, J = 8,7, 1,6 Hz), 8,32 (1H, d, J = 1,2 Hz).

## Ejemplo de Trabajo 41

Síntesis de 5-(6-clorobenzoxazol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol

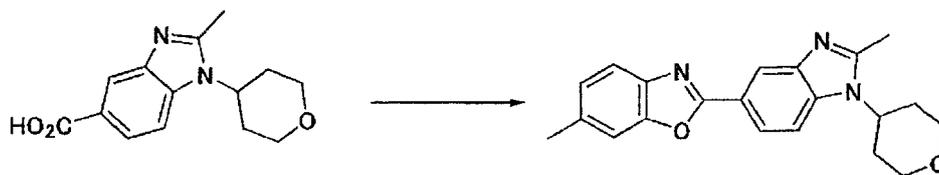


Se agitaron ácido 2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol-5-carboxílico (véase el Ejemplo de Trabajo 4-3) (0,25 g, 0,96 mmol), 2-amino-5-clorofenol (0,15 g, 1,05 mmol), DMF anhidra (10 ml) y WSC (0,22 g, 1,14 mmol) durante una noche a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción, se añadió agua (50 ml), los cristales precipitados se retiraron por filtración, y el residuo de filtró se extrajo con agua/cloroformo. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, la filtración y la concentración dieron cristales que se disolvieron en tolueno (5 ml), a los que se les añadió ácido p-toluenosulfónico hidrato (0,38 g, 2,00 mmol) y se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Después de concentrar el disolvente a presión reducida, se añadió agua (5 ml) y el sólido obtenido se retiró por filtración, y después del lavado con agua, el secado a presión reducida a 50 °C produjo el compuesto del título (5 mg, rendimiento del 1,4 %) en forma de un sólido de color naranja.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,88 (2H, d, J = 9,4 Hz), 2,38-2,43 (2H, m), 2,67 (3H, s), 3,58 (2H, t, J = 11,0 Hz), 4,02-4,08 (2H, m), 4,65-4,68 (1H, m), 7,45 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 8,6, 1,6 Hz), 8,31 (1H, d, J = 1,6 Hz).

## Ejemplo de Trabajo 42

Síntesis de 5-(6-metilbenzoxazol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol



Se agitaron ácido 2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol-5-carboxílico (véase el Ejemplo de Trabajo 4-3) (0,25 g, 0,96 mmol), 2-amino-5-metilfenol (0,13 g, 1,05 mmol), DMF anhidra (10 ml) y WSC (0,22 g, 1,14 mmol) durante una

noche a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción, se añadió agua (50 ml), los cristales precipitados se retiraron por filtración, y el residuo de filtró se extrajo con agua/cloroformo. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, la filtración y la concentración dieron cristales que se disolvieron en tolueno (5 ml), a los que se les añadió ácido p-toluenosulfónico hidrato (0,45 g, 2,37 mmol) y se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Después de concentrar el disolvente a presión reducida, se añadió agua (5 ml) y el sólido obtenido se retiró por filtración, y después del lavado con agua, el secado a presión reducida a 50 °C produjo el compuesto del título (16 mg, rendimiento del 4,8 %) en forma de un sólido de color naranja.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,85-1,90 (2H, m), 2,34-2,52 (8H, m), 3,58 (2H, t, J = 11,0 Hz), 4,00-4,08 (2H, m), 4,62-4,72 (1H, m), 7,22 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,60 (1H, s), 7,65 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 8,8, 1,6 Hz), 8,29 (1H, d, J = 1,6 Hz).

## Ejemplo de Trabajo 43

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-etil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol



Se disolvió 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 20-2) (0,15 g, 0,484 mmol) en DMF (3 ml) y agua (0,1 ml), se añadió propil aldehído (0,03 g, 0,561 mmol) seguido de oxona (0,19 g, 0,310 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de carbonato potásico (0,10 g/15 ml). Se extrajo con cloroformo, se lavó con agua, y después del secado sobre sulfato de magnesio, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los cristales obtenidos se lavaron con hexano y una pequeña cantidad de acetato de etilo, y se secaron para producir el compuesto del título (44,7 mg, rendimiento del 26,6 %) en forma de cristales de color pardo.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,37 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,86 (2H, d, J = 9,1 Hz), 2,39-2,49(2H, m), 3,03 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,59 (2H, t, J = 11,1 Hz), 4,02-4,08 (2H, m), 4,63-4,72 (1H, m), 7,39-7,44 (2H, m), 7,76-7,81 (2H, m), 7,90 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 8,6, 1,5 Hz), 8,36 (1H, d, J = 1,5 Hz).

## Ejemplo de Trabajo 44 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(imidazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol

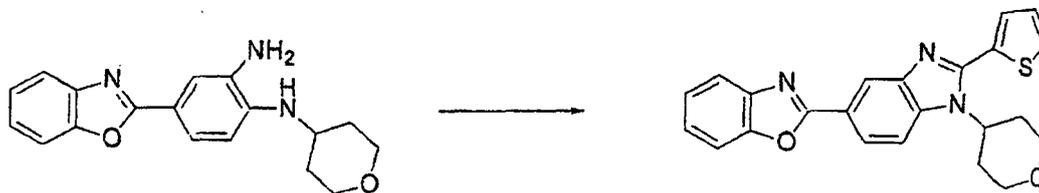


Se disolvió 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 20-2) (0,10 g, 0,32 mmol) en DMF (3 ml) y agua (0,1 ml), se añadió 2-imidazolcarbaldehído (0,03 g, 0,31 mmol) seguido de oxona (0,13 g, 0,21 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de carbonato potásico (0,10 g/15 ml). Se extrajo con cloroformo, se lavó con agua, y después del secado sobre sulfato de magnesio, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los cristales obtenidos se lavaron con hexano y una pequeña cantidad de acetato de etilo, y se secaron para producir el compuesto del título (15 mg, rendimiento del 12,1 %) en forma de cristales de color pardo.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,13 (2H, dd, J = 12,4, 3,4 Hz), 2,66-2,82 (2H, m), 3,78 (2H, t, J = 11,5 Hz), 4,26 (2H, dd, J = 11,5, 4,0 Hz), 6,66-6,79 (1H, m), 7,22-7,40(4H, m), 7,55-7,59(1H, m), 7,72-7,76(1H, m), 7,91 (1H d, J = 8,7 Hz), 8,23 (1H, dd, J = 8,7, 1,4 Hz), 8,53 (1H, d, J = 1,4 Hz).

## Ejemplo de Trabajo 45 (Ejemplo de Referencia)

## Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tiofen-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



5

Se disolvió 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 20-2) (0,13 g, 0,42 mmol) en DMF (3 ml) y agua (0,1 ml), se añadió 2-tiofenocarbaldehído (0,05 g, 0,45 mmol) seguido de oxona (0,17 g, 0,28 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de carbonato potásico (0,10 g/15 ml). Se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, y después del secado sobre sulfato de magnesio, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los cristales obtenidos se lavaron con hexano y una pequeña cantidad de acetato de etilo, y se secaron para producir el compuesto del título (60 mg, rendimiento del 36 %) en forma de cristales de color pardo.

10

15

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,96 (2H, dd,  $J = 12,9, 2,8$  Hz), 2,71-2,80 (2H, m), 3,55 (2H, td,  $J = 12,0, 1,8$  Hz), 4,22 (2H, dd,  $J = 11,6, 4,7$  Hz), 4,93-4,98 (1H, m), 7,23-7,26 (1H, m), 7,34-7,37 (2H, m), 7,46 (1H, dd,  $J = 3,6, 1,2$  Hz), 7,59-7,65 (2H, m), 7,77-7,81 (2H, m), 8,25 (1H, dd,  $J = 8,7, 1,6$  Hz), 8,68 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz).

## Ejemplo de Trabajo 46

20

## Síntesis de 2-metil-5-(4-metilbenzoxazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol

## Ejemplo de Trabajo 46-1

25

## Síntesis de 2-fluoro-5-(4-metilbenzoxazol-2-il)nitrobenzoceno



30

35

A una suspensión de ácido 3-fluoro-2-nitrobenzoico (1,00 g, 5,40 mmol) y DMF (1 gota) en tolueno (10 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,78 g, 6,56 mmol) y se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, la concentración a presión reducida dio un residuo que se añadió a 2-hidroxi-6-metilaniolina (0,66 g, 5,4 mmol), trietilamina (0,66 g, 6,5 mmol) y tetrahidrofurano (5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua (50 ml), y se extrajo con acetato de etilo. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, la filtración y la concentración dieron cristales que se añadieron a tolueno (20 ml), al que a continuación se le añadió ácido p-toluenosulfónico hidrato (1,14 g, 5,99 mmol) y se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Después de la concentración del disolvente a presión reducida, se añadió agua (5 ml), después de lo cual se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, después de lo cual se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (0,50 g, rendimiento del 37 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

40

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,67 (3H, s), 7,26-7,33 (1H, m), 7,27-7,32 (1H, m), 7,41-7,49 (2H, m), 8,52-8,55 (1H, m), 8,95 (1H, dd,  $J = 7,1, 2,1$  Hz).

## Ejemplo de Trabajo 46-2

## Síntesis de 2-(2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilín-5-il)benzoxazol



5

A una suspensión de 2-fluoro-5-(4-metilbenzoxazol-2-il)nitrobenzoceno (véase el Ejemplo de Trabajo 46-1) (0,50 g, 1,8 mmol) en etanol (10 ml) se le añadieron trietilamina (0,22 g, 2,17 mmol) y aminotetrahidropirano (0,20 g, 1,9 mmol), y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente y después la mezcla se vertió en ácido clorhídrico diluido (1 M, 10 ml), se extrajo con cloroformo (50 ml), y se lavó con hidrogenocarbonato sódico saturado (aprox. 50 ml) y después con salmuera (aprox. 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida para dar cristales, que se añadieron a paladio-carbono (Pd: 10 %, 0,06 g) y una mezcla de disolvente de acetato de etilo/metanol (1:1, 20 ml), el hidrógeno se sustituyó reduciendo sucesivamente la presión y mediante purga con gas hidrógeno 3 veces, y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después de la sustitución en nitrógeno, el material insoluble se retiró por filtración a través de una capa de Celite (20 mm de espesor), y esta misma capa se lavó con metanol (20 ml, 3 veces). El filtrado y las soluciones de lavado se combinaron y el disolvente se destiló a presión reducida para producir el compuesto del título (0,56 g, rendimiento del 94,3 %) en forma de un sólido de color pardo negruzco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,71-1,77 (2H, m), 2,12 (2H, d,  $J = 12,9$  Hz), 2,66 (3H, s), 3,57-3,66 (2H, m), 3,80-3,90 (1H, m), 4,05-4,08 (2H, m), 7,01 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz), 7,14 (1H, d,  $J = 7,9$  Hz), 7,20-7,23 (1H, m), 7,39 (1H, d,  $J = 7,9$  Hz), 8,31 (1H, dd,  $J = 9,2, 2,0$  Hz), 8,42 (1H, d,  $J = 7,9$  Hz), 9,08 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz).

## Ejemplo de Trabajo 46-3

## 25 Síntesis de 2-metil-5-(4-metilbenzoxazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol



A una solución de 2-(2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilín-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 46-2) (0,56 g, 1,7 mmol) en dimetilformamida (5 ml) que contenía agua (0,18 ml) se le añadieron una solución acuosa de acetaldehído (aprox. 90 %, 90 mg, 1,8 mmol) y oxona (0,69 mg, 1,1 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico, ésta se filtró y se lavó con agua. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (123 mg, rendimiento del 20,4 %) en forma de cristales de color pardo.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1,85-1,91 (2H, m), 2,39 (2H, td,  $J = 12,4, 4,4$  Hz), 2,60 (3H, s), 2,67 (3H, s), 3,58 (2,2H, t,  $J = 11,3$  Hz), 4,06 (2H, dd,  $J = 11,3, 4,0$  Hz), 4,62-4,71 (1H, m), 7,20 (1H, d,  $J = 7,7$  Hz), 7,29 (1H, t,  $J = 7,7$  Hz), 7,58 (1H, d,  $J = 7,7$  Hz), 7,88 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 8,06 (1H, dd,  $J = 8,6, 1,5$  Hz), 8,31 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz).

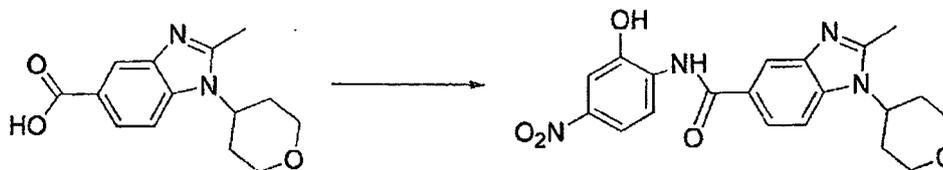
35

## Ejemplo de Trabajo 47

Síntesis de 2-metil-5-(6-nitrobenzoxazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol

## 5 Ejemplo de Trabajo 47-1

Síntesis de 5-(2-hidroxi-4-nitroanilino-carbonil)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



10 A una suspensión de ácido 2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol-5-carboxílico (véase el Ejemplo de Trabajo 4-3) (0,75 g, 2,9 mmol) en tolueno (10 ml) que contenía DMF (1 gota) se le añadió cloruro de tionilo (0,41 g, 3,4 mmol), y se calentó a reflujo durante 7 horas con agitación. Después de que se completara la reacción, la concentración a presión reducida dio un residuo que se añadió a 2-hidroxi-5-nitroanilina (0,44 g, 2,9 mmol), trietilamina (0,32 g, 3,2 mmol) y tetrahidrofurano (5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua (30 ml) y los cristales precipitados se retiraron por filtración. Después de lavar los cristales con agua, se secaron con calentamiento a presión reducida para producir el compuesto del título (195 mg, 17,1 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

15  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1,99 (2H, d, J = 9,5 Hz), 2,49-2,52 (2H, m), 2,92 (3H, s), 3,60 (2H, t, J = 11,2 Hz), 4,08 (2H, dd, J = 11,2,3,8 Hz), 4,85-4,89 (1H, m), 7,78-7,83 (2H, m), 8,08 (1H, dd, J = 8,8, 1,5 Hz), 8,16-8,20 (2H, m), 8,38 (1H, d, J = 1,5 Hz), 9,95 (1H, s), 11,22 (1H, s).

20

## Ejemplo de Trabajo 47-2

25 Síntesis de 2-metil-5-(6-nitrobenzoxazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



30 Se añadió 5-(2-hidroxi-4-nitroanilino-carbonil)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 47-1) (195 mg, 0,492 mmol) a tolueno (20 ml), después de lo cual se añadió ácido p-toluenosulfónico hidrato (280 mg, 1,47 mmol) y se calentó a reflujo con agitación durante 4 horas. Después de concentrar el disolvente a presión reducida, se añadió bicarbonato sódico-agua (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales precipitados se retiraron por filtración, y después de lavarse con agua se secaron con calentamiento a presión reducida para producir el compuesto del título (144 mg, rendimiento del 77,4 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

35  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1,87 (2H, d, J = 12,7 Hz), 2,34-2,51 (2H, m), 2,67 (3H, s), 3,57 (2H, t, J = 11,0 Hz), 4,05 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,60-4,75 (1H, m), 7,92-8,00 (2H, m), 8,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,31 (1H, dd, J = 9,0, 2,1 Hz), 8,37 (1H, s), 8,73 (1H, d, J = 2,1 Hz).

40

## Ejemplo de Trabajo 48 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 2-metil-5-(6-aminobenzoxazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



45

Se añadió 2-metil-5-(6-nitrobenzoxazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 47-2) (135 mg, 0,357 mmol) a metanol (20 ml) que contenía paladio/carbono (Pd: 10 %, 0,06 g), el hidrógeno se substituyó reduciendo sucesivamente la presión y mediante purga con gas hidrógeno 3 veces, y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después de la substitución en nitrógeno, el material insoluble se retiró por filtración a través de una capa de Celite (20 mm de espesor), y esta misma capa se lavó con metanol (20 ml, 3 veces). El filtrado se combinó con las soluciones de lavado y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (50 mg, rendimiento del 40,2 %) en forma de cristales de color pardo.

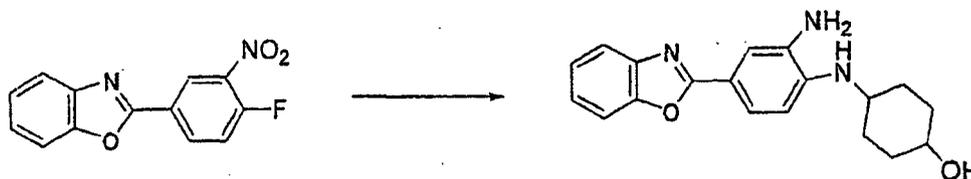
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,87 (2H, dd,  $J = 12,6, 2,6$  Hz), 2,58-2,69 (2H, m), 2,63 (3H, s), 3,59 (2H, t,  $J = 11,5$  Hz), 4,21 (2H, dd,  $J = 11,5, 4,5$  Hz), 4,41-4,46 (1H, m), 6,68 (1H, dd,  $J = 8,4, 2,0$  Hz), 6,89 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,50 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,62 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 8,09 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 8,47 (1H, s).

Ejemplo de Trabajo 49

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(4-hidroxiciclohexil)-2-metilbenzimidazol

Ejemplo de Trabajo 49-1

Síntesis de (2-(4-hidroxiciclohexilamino)nitrobenzen-5-il)benzoxazol



Se añadió 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (0,60 g, 2,3 mmol) a una solución en acetonitrilo (20 ml) que contenía trietilamina (0,70 g, 7,0 mmol) y clorhidrato de 4-aminociclohexanol (0,53 g, 2,5 mmol), y se calentó a reflujo durante 2 horas con agitación. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, y los cristales precipitados por la adición de agua se filtraron. Después de lavar los cristales con agua, se secaron a presión reducida con calentamiento para dar cristales que se añadieron a una solución de una mezcla de disolvente de metanol/tetrahidrofurano (1:1, 20 ml) que incluía paladio al 10 %-carbono (50 mg). Una atmósfera de hidrógeno se substituyó en el matraz, y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0,50 g, rendimiento del 67 %) en forma de cristales de color rojo pálido.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,18-1,85 (6H, m), 2,07 (2H, d,  $J = 12,9$  Hz), 2,20 (2H, d,  $J = 12,9$  Hz), 3,33-3,41 (1H, m), 3,70-3,73 (1H, m), 6,71 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,25-7,31 (3H, m), 7,51-7,53 (1H, m), 7,63-7,64 (1H, m), 7,68-7,71 (1H, m), 7,74-7,77 (1H, m).

Ejemplo de Trabajo 49-2 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(4-hidroxiciclohexil)-2-metilbenzimidazol



Se calentaron a reflujo 2-(2-(2-metoxifenil)aminoanilín-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 49-1) (0,20 g, 0,62 mmol), clorhidrato de metilimidato (0,07 g, 0,68 mmol) y metanol con agitación durante 5 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, después de lo cual se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (0,14 g, rendimiento del 64 %) en forma de cristales de color rojo claro.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,58-2,38 (9H, m), 2,68 (3H, s), 3,86-3,94 (1H, m), 4,26 (1H, tt,  $J = 12,2, 4,1$  Hz), 7,31-7,38 (2H, m), 7,56 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,59-7,64 (1H, m), 7,73-7,80 (1H, m), 8,15 (1H, dd,  $J = 8,6, 1,6$  Hz), 8,55 (1H, d,  $J =$

1,6 Hz).

Ejemplo de Trabajo 50

5 Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-n-propilbencimidazol

Ejemplo de Trabajo 50-1

10 Síntesis de 2-(2-n-propilaminoanilin-5-il)benzoxazol



15 A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (300 mg, 1,16 mmol) en etanol (5 ml) se le añadieron carbonato potásico (176 mg, 1,28 mmol) y n-propilamina acuosa (82,4 mg, 1,39 mmol), y se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y después se secaron. A una solución en tetrahidrofurano (7 ml) de los cristales obtenidos se le añadió paladio al 10 %-carbono (100 mg). Una atmósfera de hidrógeno se substituyó en el matraz y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (152 mg, rendimiento del 49 %).

20  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,06 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,67-1,77 (2H, m), 3,18 (2H, t, J = 7,2 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,26-7,33 (2H, m), 7,50-7,79 (4H, m).

25 Ejemplo de Trabajo 50-2

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-n-propilbencimidazol



30 A una solución de 2-(2-n-propilaminoanilin-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 50-1) (148 mg, 0,554 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se le añadieron una solución acuosa de acetaldehído (aprox. 90 %, 104  $\mu\text{l}$ , 1,66 mmol) y oxona (341 mg, 0,554 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico, ésta se filtró y se lavó con agua. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (46,6 mg, rendimiento del 29 %) en forma de cristales de color gris.

35  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,82-1,95 (2H, m), 2,65 (3H, s), 4,12 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,30-7,43 (3H, m), 7,58-7,62 (1H, m), 7,74-7,78 (1H, m), 8,20 (1H, dd, J = 8,6,1,2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1,2 Hz).

40 Ejemplo de Trabajo 51

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(2-metoxietil)-2-metilbencimidazol

Ejemplo de Trabajo 51-1

45 Síntesis de 2-(2-(2-metoxietil)aminoanilin-5-il)benzoxazol



50 A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (300 mg, 1,16 mmol) en etanol (5 ml) se le añadieron carbonato potásico (176 mg, 1,28 mmol) y 2-metoxietilamina (105 mg, 1,39 mmol), y se calentó a reflujo durante 3,5 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y después se secaron. A una solución en

tetrahidrofurano (7 ml) de los cristales obtenidos se le añadió paladio al 10 %-carbono (100 mg). Una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz, y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (102 mg, rendimiento del 31 %).

5  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,35-3,42 (5H, m), 3,67-3,71 (2H, m), 6,72 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,26-7,31 (2H, m), 7,50-7,77 (4H, m).

Ejemplo de Trabajo 51-2

10 Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(2-metoxietil)-2-metilbencimidazol



15 A una solución de 2-(2-(2-metoxietil)aminoanilin-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 51-1) (98 mg, 0,346 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se le añadieron una solución acuosa de acetaldehído (aprox. 90 %, 65,1  $\mu\text{l}$ , 1,66 mmol) y oxona (213 mg, 0,346 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico, ésta se filtró y se lavó con agua. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (41,4 mg, rendimiento del 39 %) en forma de cristales de color pardo.

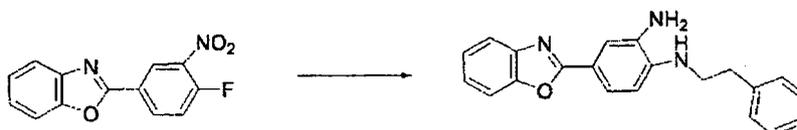
20  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,67 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,72 (2H, t,  $J = 5,4$  Hz), 4,33 (2H, t,  $J = 5,4$  Hz), 7,32-7,44 (3H, m), 7,58-7,63 (1H, m), 7,75-7,78 (1H, m), 8,20 (1H, dd,  $J = 8,5, 1,5$  Hz), 8,56 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz).

Ejemplo de Trabajo 52

25 Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-(2-feniletil)bencimidazol

Ejemplo de Trabajo 52-1

30 Síntesis de 2-(2-(2-feniletil)aminoanilin-5-il)benzoxazol



35 A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (300 mg, 1,16 mmol) en etanol (5 ml) se le añadieron carbonato potásico (176 mg, 1,28 mmol) y 2-feniletilamina (169 mg, 1,39 mmol), y se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y después se secaron. A una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de los cristales obtenidos se le añadió paladio al 10 %-carbono (50 mg). Una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz, y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (143 mg, rendimiento del 37 %).

40  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,01 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 3,50 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 6,75 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,25-7,79 (11H, m).

Ejemplo de Trabajo 52-2

45 Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-(2-feniletil)bencimidazol



50 A una solución en metanol (5 ml) de 2-(2-(2-feniletil)aminoanilin-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 52-1) (140 mg, 0,425 mmol) se le añadió 1,1,1-trimetoxietano (61,3 mg, 0,510 mmol), y se agitó a temperatura ambiente

durante 6 horas. Después de que se completara la reacción, se concentró, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (98,4 mg, rendimiento del 66 %) en forma de cristales de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,22 (3H, s), 3,10 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 4,35 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 6,94-6,98 (2H, m), 7,22-7,37 (6H, m), 7,59-7,62 (1H, m), 7,76-7,79 (1H, m), 8,19 (1H dd,  $J = 8,5,1,2$  Hz), 8,55 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz).

Ejemplo de Trabajo 53

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-ciclopropilbencimidazol

Ejemplo de Trabajo 53-1

Síntesis de 2-(2-ciclopropilaminoanilín-5-il)benzoxazol



A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (300 mg, 1,16 mmol) en etanol (5 ml) se le añadieron carbonato potásico (176 mg, 1,28 mmol) y ciclopropilamina (99,3 mg, 1,74 mmol), y se calentó a reflujo durante 7 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y después se secaron. A una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de los cristales obtenidos se le añadió paladio al 10 %-carbono (50 mg). Una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz, y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (141 mg, rendimiento del 46 %).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,56-0,62 (2H, m), 0,79-0,86 (2H, m), 2,50-2,55 (1H, m), 7,12 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,26-7,33 (2H, m), 7,51-7,81 (4H, m).

Ejemplo de Trabajo 53-2

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-2-metil-1-ciclopropilbencimidazol



A una solución en metanol (5 ml) de 2-(2-ciclopropilaminoanilín-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 53-1) (140 mg, 0,425 mmol) se le añadió 1,1,1-trimetoxietano (75 mg, 0,624 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de que se completara la reacción, se concentró, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el imidazol (63,5 mg, rendimiento del 42 %).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,07-1,13 (2H, m), 1,23-1,33 (2H, m), 2,71 (3H, s), 3,22-3,30 (1H, m), 7,32-7,35 (2H, m), 7,58-7,62 (2H, m), 7,75-7,78 (1H, m), 8,19 (1H, dd,  $J = 8,5,1,2$  Hz), 8,52 (1H, s).

Ejemplo de Trabajo 54

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-ciclopropilmetilbencimidazol

Ejemplo de Trabajo 54-1

Síntesis de 2-(2-ciclopropilmetilaminoanilín-5-il)benzoxazol

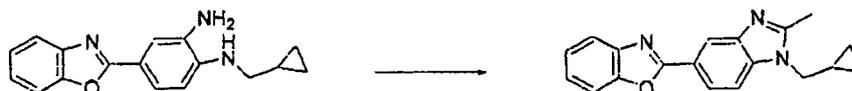


A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (300 mg, 1,16 mmol) en etanol (5 ml) se le añadieron carbonato potásico (176 mg, 1,28 mmol) y ciclopropilmetilamina (176 mg, 1,28 mmol), y

se calentó a reflujo durante 7 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y después se secaron. A una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de los cristales obtenidos se le añadió paladio al 10 %-carbono (50 mg). Una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz, y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (142 mg, rendimiento del 44 %).  
 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,27-0,32 (2H, m), 0,58-0,64 (2H, m), 1,13-1,23 (1H, m), 3,05 (2H, d,  $J = 7,1$  Hz), 6,68 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,27-7,32 (2H, m), 7,50-7,77 (4H, m).

10 Ejemplo de Trabajo 54-2 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-ciclopropilmetilbencimidazol



15 A una solución en metanol (5 ml) de 2-(2-ciclopropilmetilaminoanilin-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 54-1) (140 mg, 0,425 mmol) se le añadió 1,1,1-trimetoxietano (75 mg, 0,624 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Después de que se completara la reacción, se concentró, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (81,9 mg, rendimiento del 54 %) en forma de cristales de color rosa.

20  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,38-0,44 (2H, m), 0,61-0,68 (2H, m), 1,20-1,28 (1H, m), 2,67 (3H, s), 4,05 (2H, d,  $J = 6,6$  Hz), 7,30-7,45 (3H, m), 7,57-7,62 (1H, m), 7,75-7,78 (1H, m), 8,20 (1H, dd,  $J = 8,5, 1,2$  Hz), 8,56 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz).

Ejemplo de Trabajo 55

25

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)-2-metilbencimidazol

Ejemplo de Trabajo 55-1

30 Síntesis de 2-(terc-butoxicarbonilamino)etilaminoanilin-5-il)benzoxazol



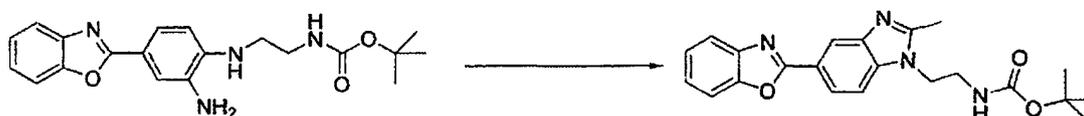
35 Se añadió 2-(4-Fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (600 mg, 2,32 mmol) a una solución en acetonitrilo (10 ml) que contenía trietilamina (469 mg, 4,65 mmol) y 2-(terc-butoxicarbonilamino)etilamina (447 mg, 2,79 mmol), y se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y después se secaron. A una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de los cristales obtenidos se le añadió paladio al 10 %-carbono (50 mg). Una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz, y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (550 mg, rendimiento del 64 %).

40  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,46 (9H, s), 3,34-3,49 (5H, m), 4,48 (1H, s a), 4,87 (1H, s a), 6,67 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,26-7,33 (2H, m), 7,50-7,54 (1H, m), 7,61 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz), 7,68-7,76 (2H, m).

45

Ejemplo de Trabajo 55-2

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)-2-metilbencimidazol



50

A una solución en metanol (5 ml) de 2-(terc-butoxicarbonilamino)etilaminoanilín-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 55-1) (200 mg, 0,567 mmol) se le añadió clorhidrato de acetimidato de metilo (102 mg, 0,851 mmol), y se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, después de lo cual se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (160 mg, rendimiento del 72 %)

en forma de cristales de color blanco.  
 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,47 (9H, s), 2,64 (3H, s), 3,53-3,55 (2H, m), 4,33 (2H, t,  $J = 5,4$  Hz), 5,12 (1H, s), 7,33-7,36 (2H, m), 7,41 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,56-7,59 (1H, m), 7,72-7,77 (1H, m), 8,14 (1H d,  $J = 8,4$  Hz), 8,45 (1H, s).

#### 10 Ejemplo de Trabajo 56

Síntesis de clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-5-(benzoxazol-2-il)-2-metilbencimidazol



15 Se añadió 5-(Benzoxazol-2-il)-1-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)-2-metilbencimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 55-2) (100 mg, 0,255 mmol) a una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano (10 ml), y se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de que se completara la reacción, se concentró a sequedad para producir el compuesto del título (95 mg, cuant.) en forma de cristales de color blanco.

20  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 2,72 (3H, s), 3,40 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 4,54 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 7,21-7,32 (2H, m), 7,43-7,46 (2H, m), 7,68 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 8,06-8,11 (2H, m).

#### Ejemplo de Trabajo 57

25 Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-(3-fenilpropil)bencimidazol



30 A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (300 mg, 1,16 mmol) en etanol (5 ml) se le añadieron carbonato potásico (176 mg, 1,28 mmol) y 3-fenilpropilamina (189 mg, 1,39 mmol), y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y después se secaron. A una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de los cristales obtenidos se le añadió paladio al 10 %-carbono (50 mg). Una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz, y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se disolvió en metanol (5 ml), y a éste se le añadió 1,1,1-trimetoxietano (108 mg, 0,896 mmol), y se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de que se completara la reacción, se concentró, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (58,5 mg, rendimiento del 14 %) en forma de cristales de color blanco.

40  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,11-2,22 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,72 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz), 4,12 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz), 7,16-7,35 (8H, m), 7,58-7,61 (1H, m), 7,75-7,78 (1H, m), 8,17 (1H d,  $J = 8,2$  Hz), 8,54 (1H, s).

#### Ejemplo de Trabajo 58

45 Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(terc-butoxicarbamidometil)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol

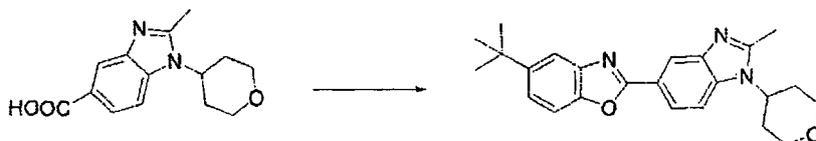


A una solución de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 20-2) (300 mg, 0,97 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se le añadieron N-Boc-2-aminoacetaldehído (232 mg, 1,45 mmol) y oxona (388 mg, 0,631 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico, ésta se filtró y se lavó con agua. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (130 mg, rendimiento del 30 %) en forma de cristales de color rosa.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,49 (9H, s), 1,83-1,88 (2H, m), 2,53-2,68 (2H, m), 3,57-3,67 (2H, m), 4,16-4,22 (2H, m), 4,70-4,83 (3H, m), 5,59 (1H, s a), 7,33-7,39 (2H, m), 7,59-7,62 (1H, m), 7,71-7,79 (2H, m), 8,21 (1H, dd,  $J = 8,7, 1,5$  Hz), 8,60 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz).

Ejemplo de Trabajo 59

Síntesis de 5-(5-terc-butilbenzoxazol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol

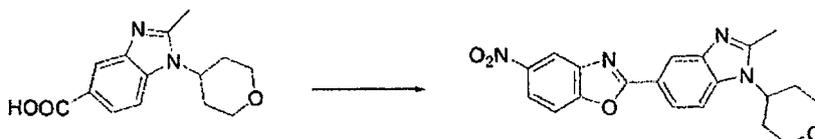


Se agitaron ácido 2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol-5-carboxílico (véase el Ejemplo de Trabajo 4-3) (250 mg, 0,842 mmol), 2-amino-4-terc-butilfenol (139 mg, 0,842 mmol), DMF (2 ml), cloroformo (5 ml) y WSC (178 mg, 0,926 mmol) durante 22 horas. Se añadió agua, y el sólido obtenido se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para dar un sólido que se recogió en dioxano (5 ml), al que se le añadió ácido metanosulfónico (140 mg, 1,46 mmol), y se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar la solución de reacción, se añadieron agua y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (160 mg, rendimiento del 49 %) en forma de cristales de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,40 (9H, s), 1,85-1,92 (2H, m), 2,54-2,69 (5H, m), 3,60 (2H, t,  $J = 11,6$  Hz), 4,22 (2H, dd,  $J = 11,6, 4,1$  Hz), 4,40-4,50 (1H, m), 7,39 (1H, dd,  $J = 8,6, 1,5$  Hz), 7,51 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,66 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,80 (1H, s), 8,16 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 8,54 (1H, s).

Ejemplo de Trabajo 60

Síntesis de 5-(5-nitrobenzoxazol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol

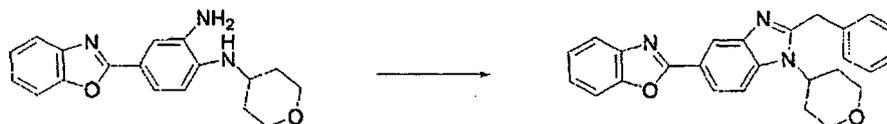


A ácido 2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol-5-carboxílico (véase el Ejemplo de Trabajo 4-3) (264 mg, 0,888 mmol) se le añadió cloruro de tionilo (2 ml), y se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, la concentración a presión reducida dio un residuo que se añadió a 2-amino-4-nitrofenol (137 mg, 0,888 mmol), trietilamina (449 mg, 4,44 mmol) y tetrahidrofurano (10 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de que se completara la reacción, se concentró, y a una solución en dioxano (5 ml) del residuo obtenido se le añadió ácido metanosulfónico (140 mg, 1,46 mmol), y se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar la solución de reacción, se añadieron agua y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (66 mg, rendimiento del 20 %) en forma de cristales de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,91 (2H, d,  $J = 13,0$  Hz), 2,59-2,72 (5H, m), 3,61 (3H, t,  $J = 12,0$  Hz), 4,21-4,28 (3H, m), 4,42-4,53 (1H, m), 7,70 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 8,18 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 8,30 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz), 8,56 (1H, s), 8,63 (1H, s).

## Ejemplo de Trabajo 61

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-bencil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



5

A una solución de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 20-2) (200 mg, 0,646 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se le añadieron fenilacetaldéido (101 mg, 0,840 mmol) y oxona (258 mg, 0,420 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico, ésta se filtró y se lavó con agua. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (110 mg, rendimiento del 42 %) en forma de una masa amorfa de color pardo claro.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,39 (2H, dd,  $J = 12,5,2,6$  Hz), 2,37-2,53 (2H, m), 3,24-3,34 (2H, m), 4,05 (2H, dd,  $J = 11,5, 4,5$  Hz), 4,32-4,42 (3H, m), 7,22-7,38 (7H, m), 7,56-7,68 (2H, m), 7,76-7,80 (1H, m), 8,19 (1H, dd,  $J = 8,6,1,3$  Hz), 8,65 (1H, d,  $J = 1,3$  Hz).

15

## Ejemplo de Trabajo 62

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-trans-cinnam-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



20

A una solución de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 20-2) (200 mg, 0,646 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se le añadieron trans-cinnamaldeído (111 mg, 0,840 mmol) y oxona (258 mg, 0,420 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico, ésta se filtró y se lavó con agua. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (97 mg, rendimiento del 36 %) en forma de cristales de color amarillo pálido.

25

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,94-2,01 (2H, m), 2,61-2,77 (2H, m), 3,61-3,71 (2H, m), 4,26 (2H, dd,  $J = 11,6,4,4$  Hz), 4,64-4,75 (1H, m), 7,18 (1H, d,  $J = 15,7$  Hz), 7,32-7,48 (5H, m), 7,59-7,72 (4H, m), 7,77-7,80 (1H, m), 8,03 (1H, d,  $J = 15,7$  Hz), 8,22 (1H, dd,  $J = 8,6, 1,3$  Hz), 8,64 (1H, d,  $J = 1,3$  Hz).

30

## Ejemplo de Trabajo 63 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(fura-n-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



35

A una solución de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 20-2) (200 mg, 0,646 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se le añadieron furfural (80,7 mg, 0,840 mmol) y oxona (258 mg, 0,420 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico, ésta se filtró y se lavó con agua. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (121 mg, rendimiento del 49 %) en forma de cristales de color amarillo pálido.

40

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,00 (2H, dd,  $J = 12,8, 2,6$  Hz), 2,63-2,79 (2H, m), 3,56-3,65 (2H, m), 4,23 (2H, dd,  $J = 11,6, 4,4$  Hz), 5,09-5,21 (1H, m), 6,66 (1H, dd,  $J = 3,5, 7,8$  Hz), 7,19 (1H, dd,  $J = 3,5, 0,7$  Hz), 7,32-7,39 (2H, m), 7,59-7,65 (1H, m), 7,69 (1H, dd,  $J = 1,8, 0,7$  Hz), 7,76-7,81 (2H, m), 8,24 (1H, dd,  $J = 8,7,1,6$  Hz), 8,66 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz).

45

## Ejemplo de Trabajo 64 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(furan-3-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol



5

A una solución de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 20-2) (200 mg, 0,646 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se le añadieron 3-furaldehído (80,7 mg, 0,840 mmol) y oxona (258 mg, 0,420 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico, ésta se filtró y se lavó con agua. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (171 mg, rendimiento del 69 %) en forma de cristales de color amarillo pálido.

10

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,87-1,94 (2H, m), 2,65-2,81 (2H, m), 3,50-3,59 (2H, m), 4,22 (2H, dd,  $J = 11,5, 4,5$  Hz), 4,70-4,79 (1H, m), 6,79 (1H, dd,  $J = 1,9, 0,7$  Hz), 7,34-7,37 (2H, m), 7,60-7,65 (2H, m), 7,77-7,80 (2H, m), 7,93 (1H dd,  $J = 1,5, 0,7$  Hz), 8,24 (1H, dd,  $J = 8,7, 1,6$  Hz), 8,66 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz).

15

## Ejemplo de Trabajo 65 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(3-metoxifenil)-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol

20



A una solución de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 20-2) (200 mg, 0,646 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió clorhidrato de 3-metoxibenzimidato de etilo (153 mg, 0,711 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (216 mg, rendimiento del 79 %) en forma de cristales de color pardo.

25

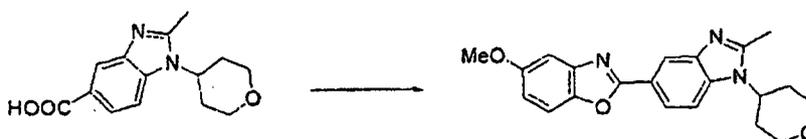
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,92-1,98 (2H, m), 2,50-2,57 (2H, m), 3,35-3,45 (5H, m), 3,86 (3H, s), 3,99-4,04 (2H, m), 4,56-4,67 (1H, m), 7,06-7,57 (6H, m), 7,79-7,84 (2H, m), 8,06 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz), 8,18 (1H, dd,  $J = 8,7, 1,5$  Hz), 8,49 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz).

30

## Ejemplo de Trabajo 66 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 5-(5-metoxibenzoxazol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol

35



40

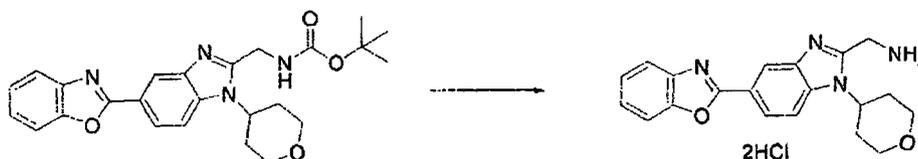
Se agitaron ácido 2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol-5-carboxílico (véase el Ejemplo de Trabajo 4-3) ((250 mg, 0,842 mmol), 2-amino-3-metoxifenol (139 mg, 0,842 mmol), DMF (5 ml) y WSC (178 mg, 0,926 mmol) durante 22 horas. Se añadió agua y se extrajo con cloroformo. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. A una solución en dioxano (5 ml) del sólido obtenido se le añadió ácido metanosulfónico (283 mg, 2,95 mmol), y se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar la solución de reacción, se añadieron agua y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (10 mg, rendimiento del 3,3 %) en forma de cristales de color pardo.

45

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,86-1,93 (2H, m), 2,55-2,70 (5H, m), 3,56-3,65 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,23 (2H, dd,  $J = 11,8, 4,5$  Hz), 4,41-4,50 (1H, m), 6,93 (1H, dd,  $J = 8,7, 2,6$  Hz), 7,26-7,28 (1H, m), 7,48 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,65 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz), 8,15 (1H, dd,  $J = 8,6, 1,5$  Hz), 8,53 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz).

#### 5 Ejemplo de Trabajo 67

Síntesis de clorhidrato de 2-aminometil-5-(benzoxazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol



10 A una solución de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(terc-butoxicarbamidometil)-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 58) (116 mg, 0,259 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadió una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano (1 ml), y se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, y los cristales obtenidos se lavaron con THF y se secaron para producir el compuesto del título (101 mg, rendimiento del 93 %) en forma de cristales de color blanco.

15  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 1,77-1,84 (2H, m), 2,22-2,38 (2H, m), 3,50-3,62 (2H, m), 4,04 (2H, dd,  $J = 11,5, 3,8$  Hz), 4,35-4,46 (3H, m), 7,02-7,13 (2H, m), 7,26-7,31 (2H, m), 7,51 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 7,62 (1H dd,  $J = 8,9, 1,3$  Hz), 7,91 (1H, d,  $J = 1,3$  Hz).

#### 20 Ejemplo de Trabajo 68

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(2-feniletil)-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol



25 A una solución de 5-(benzoxazol-2-il)-2-trans-cinnam-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 62) (80 mg, 0,189 mmol) en tetrahydrofurano (5 ml) se le añadió paladio al 10 %-carbono (20 mg), una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz, y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (61,5 mg, rendimiento del 76 %) en forma de cristales de color blanco.

30  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,56 (2H, dd,  $J = 12,5, 2,6$  Hz), 2,45-2,61 (2H, m), 3,27 (4H, s), 3,40-3,50 (2H, m), 4,14 (2H, dd,  $J = 11,6, 4,5$  Hz), 4,23-4,35 (1H, m), 7,20-7,38 (7H, m), 7,56-7,67 (2H, m), 7,75-7,81 (1H, m), 8,18 (1H, dd,  $J = 8,6, 1,3$  Hz), 8,63 (1H, d,  $J = 1,3$  Hz).

#### 35 Ejemplo de Trabajo 69

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(2-feniletinil)-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol



40 A una solución de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 20-2) (38,0 mg, 0,119 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se le añadieron fenilpropargilaldehído (aprox. 90 %, 22,6  $\mu\text{l}$ , 0,360 mmol) y oxona (73,2 mg, 0,119 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico, ésta se filtró y se lavó con agua. Los

cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (20,0 mg, rendimiento del 49 %) en forma de cristales de color amarillo pálido.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,98-2,04 (2H, m), 2,68-2,84 (2H, m), 3,60-3,70 (2H, m), 4,26 (2H, dd,  $J = 11,7, 4,5$  Hz), 4,85-4,94 (1H m), 7,33-7,49 (5H, m), 7,59-7,80 (5H, m), 8,29 (1H, dd,  $J = 8,7, 1,5$  Hz), 8,65 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz).

5

## Ejemplo de Trabajo 70

Síntesis de 5-(5-etilbenzoxazol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



10

A ácido 2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol-5-carboxílico (véase el Ejemplo de Trabajo 4-3) (182 mg, 0,612 mmol) se le añadió cloruro de tionilo (2 ml), y se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, la concentración a presión reducida dio un residuo que se añadió a 2-amino-4-etilfenol (106 mg, 0,612 mmol), trietilamina (309 mg, 3,06 mmol) y tetrahidrofurano (5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de que se completara la reacción, se concentró, y a una solución en dioxano (5 ml) del residuo obtenido se le añadió ácido metanosulfónico (353 mg, 1,46 mmol), y se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar la solución de reacción, se añadieron agua y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (40 mg, rendimiento del 18 %) en forma de cristales de color amarillo pálido.

15

20

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,31 (3H, t,  $J = 7,6$  Hz), 1,86-1,93 (2H, m), 2,55-2,70 (5H, m), 2,79 (2H, c,  $J = 7,6$  Hz), 3,56-3,65 (2H, m), 4,23 (2H, dd,  $J = 11,9, 4,6$  Hz), 4,41-4,50 (1H, m), 7,17 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,6$  Hz), 7,49 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,59 (1H, s a), 7,66 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 8,17 (1H, dd,  $J = 8,6, 1,5$  Hz), 8,55 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz).

25

## Ejemplo de Trabajo 71

Síntesis de 5-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol

30



35

40

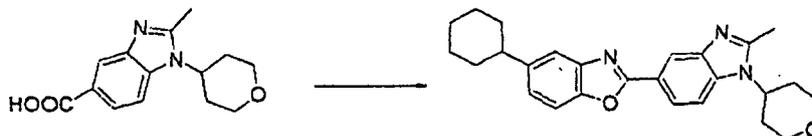
A ácido 2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol-5-carboxílico (véase el Ejemplo de Trabajo 4-3) (182 mg, 0,612 mmol) se le añadió cloruro de tionilo (2 ml), y se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, la concentración a presión reducida dio un residuo que se añadió a 4-trifluorometil-2-aminofenol (132 mg, 0,612 mmol), trietilamina (309 mg, 3,06 mmol) y tetrahidrofurano (5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de que se completara la reacción, se concentró, y a una solución en dioxano (5 ml) del residuo obtenido se le añadió ácido metanosulfónico (353 mg, 1,46 mmol), y se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar la solución de reacción, se añadieron agua y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (28,8 mg, rendimiento del 12 %) en forma de cristales de color blanco.

45

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,88-1,93 (2H, m), 2,55-2,72 (5H, m), 3,56-3,65 (2H, m), 4,24 (2H, dd,  $J = 11,7, 4,6$  Hz), 4,41-4,53 (1H, m), 7,61 (1H, dd,  $J = 8,6, 1,6$  Hz), 7,69 (2H, dd,  $J = 8,6, 2,6$  Hz), 8,04 (1H, s a), 8,18 (1H, dd,  $J = 8,6, 1,5$  Hz), 8,57 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz).

## Ejemplo de Trabajo 72 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 5-(5-ciclohexilbenzoxazol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol



5

A ácido 2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol-5-carboxílico (véase el Ejemplo de Trabajo 4-3) (182 mg, 0,612 mmol) se le añadió cloruro de tionilo (2 ml), y se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, la concentración a presión reducida dio un residuo que se añadió a 4-ciclohexil-2-aminofenol (117 mg, 0,612 mmol), trietilamina (309 mg, 3,06 mmol) y tetrahidrofurano (5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de que se completara la reacción, se concentró, y a una solución en dioxano (5 ml) del residuo obtenido se le añadió ácido metanosulfónico (353 mg, 1,46 mmol), y se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar la solución de reacción, se añadieron agua y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (125 mg, rendimiento del 49 %) en forma de cristales de color blanco.

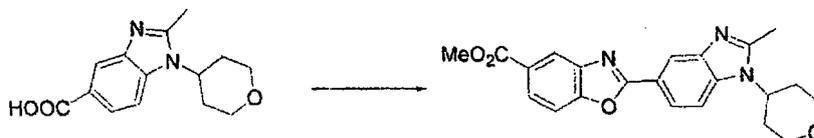
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,18-1,92 (13H, m), 2,56-2,70 (5H, m), 3,56-3,65 (2H, m), 4,23 (2H, dd,  $J = 11,5,4,5$  Hz), 4,41-4,50 (1H, m), 7,19 (1H, dd,  $J = 8,6,1,6$  Hz), 7,49 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,60-7,67 (2H, m), 8,16 (1H, dd,  $J = 8,6, 1,6$  Hz), 8,54 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz).

20

## Ejemplo de Trabajo 73

Síntesis de 5-(5-metoxicarbonilbenzoxazol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol

25



A ácido 2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol-5-carboxílico (véase el Ejemplo de Trabajo 4-3) (182 mg, 0,612 mmol) se le añadió cloruro de tionilo (2 ml), y se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, la concentración a presión reducida dio un residuo que se añadió a 2-amino-4-metoxicarbonilfenol (117 mg, 0,612 mmol), trietilamina (309 mg, 3,06 mmol) y tetrahidrofurano (5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de que se completara la reacción, se concentró, y a una solución en dioxano (5 ml) del residuo obtenido se le añadió ácido metanosulfónico (353 mg, 1,46 mmol), y se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar la solución de reacción, se añadieron agua y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (37 mg, rendimiento del 15 %).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,88-1,94 (2H, m), 2,55-2,72 (5H, m), 3,56-3,65 (2H, m), 3,97 (3H, s), 4,24 (2H, dd,  $J = 11,9,4,5$  Hz), 4,42-4,52 (1H, m), 7,63 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,68 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 8,10 (1H, dd,  $J = 8,6,1,6$  Hz), 8,18 (1H, dd,  $J = 8,6,1,6$  Hz), 8,46 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz), 8,56 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz).

40

## Ejemplo de Trabajo 74

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-n-butil-2-metilbenzimidazol

45

Ejemplo de Trabajo 74-1

Síntesis de 2-(4-n-butilamino-3-nitrofenil)benzoxazol



50

A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (300 mg, 1,16 mmol) en etanol (5 ml) se le añadieron carbonato potásico (321 mg, 2,32 mmol) y butilamina (170 mg, 2,32 mmol), y se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y después de que los cristales precipitados se filtraran y se lavaran con agua, se secaron para producir el compuesto del título (358 mg, rendimiento del 99,1 %).

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,02 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,45-1,59 (2H, m), 1,72-1,83 (2H, m), 3,40 (2H, td,  $J = 7,0, 5,3$  Hz), 7,00 (1H d,  $J = 9,1$  Hz), 7,32-7,36 (2H, m), 7,55-7,59 (1H, m), 7,71-7,75 (1H, m), 8,29 (1H, dd,  $J = 9,1, 2,0$  Hz), 8,38 (1H, s), 9,06 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz).

10 Ejemplo de Trabajo 74-2

2-(2-n-Butilaminoanilil-5-il)benzoxazol



15 A una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de 2-(4-n-butilamino-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 74-1) (353 mg, 1,13 mmol) se le añadió paladio al 10 %-carbono (50 mg), una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz, y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (305 mg, rendimiento del 96 %).

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,99 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,42-1,56 (2H, m), 1,64-1,75 (2H, m), 3,21 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 6,71 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,23-7,33 (2H, m), 7,50-7,79 (4H, m).

25 Ejemplo de Trabajo 74-3

5-(Benzoxazol-2-il)-1-n-butil-2-metilbencimidazol



30 A una solución en metanol (5 ml) de 2-(2-n-butilaminoanilil-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 74-2) (300 mg, 1,07 mmol) se le añadió clorhidrato de acetimidato de metilo (175 mg, 1,60 mmol), y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (293 mg, rendimiento del 90 %) en forma de cristales de color blanco.

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,99 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz), 1,35-1,50 (2H, m), 1,76-1,88 (2H, m), 2,65 (3H, s), 4,14 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 7,27-7,42 (3H, m), 7,59-7,62 (1H, m), 7,75-7,79 (1H, m), 8,20 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 8,56 (1H, s).

40 Ejemplo de Trabajo 75

Síntesis de 5-(5-cianobenzoxazol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



45 A ácido 2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol-5-carboxílico (véase el Ejemplo de Trabajo 4-3) (182 mg, 0,612 mmol) se le añadió cloruro de tionilo (2 ml), y se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, la concentración a presión reducida dio un residuo que se añadió a 2-amino-4-cianofenol (82,1 mg, 0,612 mmol), trietilamina (309 mg, 3,06 mmol) y tetrahidrofurano (5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de que se completara la reacción, se concentró, y a una solución en dioxano (5 ml) del residuo obtenido se le añadió ácido metanosulfónico (353 mg, 1,46 mmol), y se calentó a reflujo durante 18 horas.

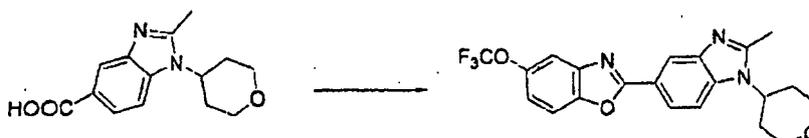
50

Después de enfriar la solución de reacción, se añadieron agua y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (26,1 mg, rendimiento del 12 %) en forma de cristales de color amarillo pálido.

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,89-1,95 (2H, m), 2,54-2,72 (5H, m), 3,56-3,67 (2H, m), 4,24 (2H, dd,  $J = 11,9, 4,6$  Hz), 4,42-4,54 (1H, m), 7,61-7,71 (3H, m), 8,05-8,06 (1H, m), 8,17 (1H dd,  $J = 8,7, 1,5$  Hz), 8,56 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz).

Ejemplo de Trabajo 76 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 5-(5-trifluorometoxibenzoxazol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



A ácido 2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol-5-carboxílico (véase el Ejemplo de Trabajo 4-3) (182 mg, 0,612 mmol) se le añadió cloruro de tionilo (2 ml), y se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, la concentración a presión reducida dio un residuo que se añadió a 2-amino-4-trifluorometoxifenol (117 mg, 0,612 mmol), trietilamina (309 mg, 3,06 mmol) y tetrahidrofurano (5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de que se completara la reacción, se concentró, y a una solución en dioxano (5 ml) del residuo obtenido se le añadió ácido metanosulfónico (353 mg, 1,46 mmol), y se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar la solución de reacción, se añadieron agua y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (64 mg, rendimiento del 25 %) en forma de cristales de color rosa.

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,87-1,93 (2H, m), 2,54-2,72 (5H, m), 3,56-3,66 (2H, m), 4,24 (2H, dd,  $J = 11,8,4,4$  Hz), 4,40-4,54 (1H, m), 7,20-7,24 (1H, m), 7,57-7,70 (3H, m), 8,16 (1H, dd,  $J = 8,6,1,3$  Hz), 8,56 (1H, d,  $J = 1,3$  Hz).

Ejemplo de Trabajo 77

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)-2-triclorometilbencimidazol

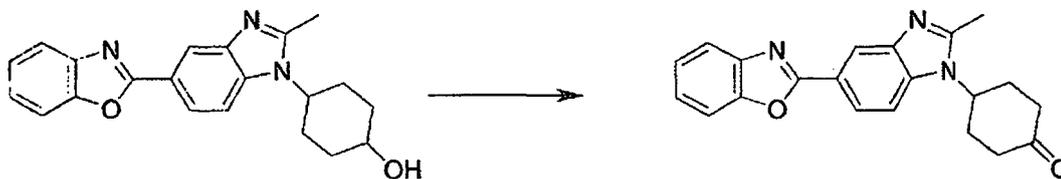


A una solución de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 20-2) (150 mg, 0,485 mmol) en ácido acético (3 ml) se le añadió clorhidrato de 2,2,2-tricloroacetimidato de metilo (94,1 mg, 0,533 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, y después de lavarse con agua se secaron para producir el compuesto del título (196 mg, rendimiento del 93 %) en forma de cristales de color gris.

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,04-2,11 (2H, m), 2,63-2,79 (2H, m), 3,57-3,66 (2H, m), 4,25 (2H, dd,  $J = 11,7, 4,6$  Hz), 5,29-5,38 (1H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 7,59-7,64 (1H, m), 7,75-7,85 (2H, m), 8,34 (1H, dd,  $J = 8,7,1,3$  Hz), 8,77 (1H, d,  $J = 1,3$  Hz).

## Ejemplo de Trabajo 78

## Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(ciclohexanon-4-il)-2-metilbencimidazol



5

A una solución de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(4-hidroxiciclohexil)-2-metilbencimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 49-2) (50 mg, 0,14 mmol) en cloroformo (3 ml) se le añadió DDQ (35 mg, 0,16 mmol), y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción, se concentró, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (20 mg, rendimiento del 40 %) en forma de cristales de color rojizo-pardo.

10

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,73-2,77 (9H, m), 5,03 (1H, a), 7,39-7,42 (2H, m), 7,77-7,81 (2H, m), 8,00-8,15 (2H, m), 8,36 (1H, s).

## 15 Ejemplo de Trabajo 79

## Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-(2-picolil)bencimidazol

## Ejemplo de Trabajo 79-1

20

## Síntesis de 2-(2-(2-picolil)aminoanilín-5-il)benzoxazol



25 Se añadió 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (500 mg, 1,9 mmol) a una suspensión en acetonitrilo (5 ml) que contenía 2-picolilamina (520 mg, 4,8 mmol), y se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y después se secaron. A una solución en tetrahidrofurano (7 ml) de los cristales obtenidos se le añadió paladio al 10 %-carbono (100 mg). Una atmósfera de hidrógeno se substituyó en el matraz, y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (480 mg, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color blanco.

30

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4,50 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,97 (2H, s), 6,10 (1H, t, J = 5,8 Hz), 6,43 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,24-7,37 (5H, m), 7,44 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,61-7,65 (2H, m), 7,75 (1H, td, J = 7,7, 2,0 Hz), 8,55 (1H, d, J = 4,1 Hz).

35

## Ejemplo de Trabajo 79-2

## Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-(2-picolil)bencimidazol



40

A una solución en metanol (5 ml) de 2-(2-(2-picolil)aminoanilín-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 79-1) (250 mg, 0,79 mmol) se le añadió clorhidrato de acetimidato de metilo (100 mg, 0,87 mmol), y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, después de lo cual se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (250 mg, rendimiento del 93 %) en forma de cristales de color blanco.

45

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,62 (3H, s), 5,64 (2H, s), 7,33-7,38 (4H, m), 7,74-7,79 (4H, m), 8,04 (1H, dd, J = 8,4, 1,3 Hz), 8,35 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,50 (1H, d, J = 4,9 Hz).

50

## Ejemplo de Trabajo 80

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-isopropilbencimidazol

## 5 Ejemplo de Trabajo 80-1

Síntesis de 2-(4-isopropilamino-3-nitrofenil)benzoxazol

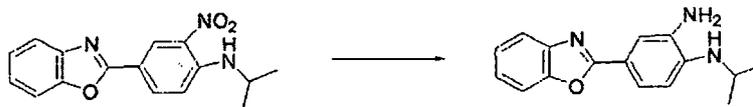


10 A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (200 mg, 0,774 mmol) en etanol (5 ml) se le añadieron carbonato potásico (214 mg, 1,55 mmol) e isopropilamina (137 mg, 2,32 mmol), y se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y después de que los cristales precipitados se filtraran y se lavaran con agua, se secaron para producir el compuesto del título (227 mg, rendimiento del 99 %).

15 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,38 (3H, s), 1,41 (3H, s), 3,88-4,01 (1H, m), 7,01 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,31-7,39 (2H, m), 7,55-7,59 (1H, m), 7,71-7,75 (1H, m), 8,26-8,36 (2H, m), 9,06 (1H, d, J = 2,1 Hz).

## Ejemplo de Trabajo 80-2

20 Síntesis de 2-(2-isopropilaminoanilin-5-il)benzoxazol



25 A una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de 2-(4-isopropilamino-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 80-1) (224 mg, 0,753 mmol) se le añadió paladio al 10 %-carbono (40 mg), una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz, y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (184 mg, rendimiento del 91 %).

30 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,28 (3H, s), 1,31 (3H, s), 3,68-3,78 (1H, m), 6,71 (1H d, J = 8,4 Hz), 7,26-7,33 (2H, m), 7,50-7,78 (4H, m).

## Ejemplo de Trabajo 80-3

35 Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-isopropilbencimidazol



40 A una solución en metanol (5 ml) de 2-(2-isopropilaminoanilin-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 80-2) (180 mg, 0,673 mmol) se le añadió clorhidrato de acetimidato de metilo (111 mg, 1,01 mmol), y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (196 mg, cuant.) en forma de cristales de color blanco.

45 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,67 (3H, s), 1,70 (3H, s), 2,67 (3H, s), 4,66-4,76 (1H, m), 7,30-7,37 (2H, m), 7,58-7,62 (2H, m), 7,74-7,79 (1H, m), 8,16 (1H dd, J = 8,6, 1,5 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1,5 Hz).

## Ejemplo de Trabajo 81

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-neopentilbencimidazol

## 5 Ejemplo de Trabajo 81-1

Síntesis de 2-(4-neopentilamino-3-nitrofenil)benzoxazol



10 A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (200 mg, 0,774 mmol) en etanol (5 ml) se le añadieron carbonato potásico (214 mg, 1,55 mmol) y neopentilamina (135 mg, 1,55 mmol), y se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y después de que los cristales precipitados se filtraran y se lavaran con agua, se secaron para producir el compuesto del título (245 mg, rendimiento del 97 %).

15 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,11 (9H, s) 3,19 (2H, d, J = 5,1 Hz) 7,02 (1H, d, J = 9,1 Hz) 7,33-7,37 (2H m) 7,55-7,59 (1H m) 7,71-7,75 (1H m) 8,28 (1H, dd, J = 9,1 2,0 Hz) 8,60 (1H, s a) 9,07 (1H, d, J = 2,0 Hz).

## Ejemplo de Trabajo 81-2

20 Síntesis de 2-(2-neopentilaminoanilín-5-il)benzoxazol



25 A una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de 2-(4-neopentilamino-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 81-1) (242 mg, 0,744 mmol) se le añadió paladio al 10 %-carbono (40 mg), una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz, y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (196 mg, rendimiento del 89 %).

30 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,06 (9H, s), 2,98 (2H, s), 6,73 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,23-7,33 (2H, m), 7,49-7,79 (4H, m).

## Ejemplo de Trabajo 81-3

35 Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-neopentilbencimidazol



40 A una solución en metanol (5 ml) de 2-(2-neopentilaminoanilín-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 81-2) (192 mg, 0,650 mmol) se le añadió clorhidrato de acetimidato de metilo (107 mg, 0,975 mmol), y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (155 mg, rendimiento del 75 %) en forma de cristales de color blanco.

45 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,08 (9H, s), 2,67 (3H, s), 3,97 (2H, s), 7,32-7,37 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,59-7,62 (1H, m), 7,75-7,79 (1H, m), 8,18 (1H, dd, J = 8,6, 1,5 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1,5 Hz).

## Ejemplo de Trabajo 82

## Síntesis de 5-(5-aminobenzoxazol-2-il)-2-metil-1-n-propilbencimidazol

## 5 Ejemplo de Trabajo 82-1

## Síntesis de ácido 3-nitro-4-n-propilaminobenzoico



10 A una suspensión de ácido 4-trifluoro-3-nitrobenzoico (2,0 g, 10,8 mmol) en etanol (20 ml) se le añadieron carbonato potásico (2,34 mg, 16,2 mmol) y propilamina (1,27 g, 21,6 mmol), y se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió agua, se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico al 10 % y ácido acético, y después de que los cristales precipitados se filtraran y se lavaran con agua, se secaron para producir el compuesto del título (1,94 g, rendimiento del 80 %).

15  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,08 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,74-1,84 (2H, m), 3,32-3,39 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 9,1, 2,0 Hz), 8,45 (1H, s a), 8,97 (1H, d, J = 2,0 Hz).

## Ejemplo de Trabajo 82-2

## 20 Ácido 3-amino-4-n-propilaminobenzoico



25 A una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de ácido 3-nitro-4-n-propilaminobenzoico (véase el Ejemplo de Trabajo 82-1) (1,94 g, 10,8 mmol) se le añadió paladio al 10 %-carbono (200 mg), una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz, y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de la finalización de la reacción, ésta se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró para producir el compuesto del título (1,68 g, cuant.).

30  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,96 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,54-1,65 (2H, m), 3,02-3,10 (2H, m), 5,10 (1H, s a), 6,40 (1H d, J = 8,2 Hz), 7,13-7,20 (2H, m).

## Ejemplo de Trabajo 82-3

## 35 Ácido 2-metil-1-n-propilbencimidazol-5-carboxílico

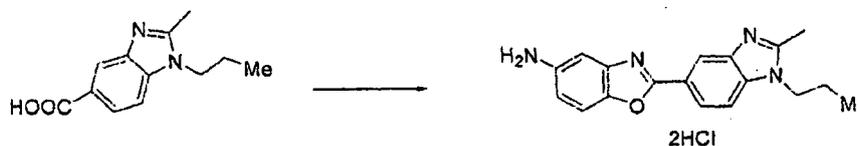


40 A una solución en metanol (17 ml) de ácido 3-amino-4-n-propilaminobenzoico (véase el Ejemplo de Trabajo 82-2) (1,68 g, 8,65 mmol) se le añadió clorhidrato de acetimidato de metilo (1,14 g, 10,4 mmol), y se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió éter dietílico y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 10 minutos. Los cristales obtenidos se filtraron, y después de lavarse con éter dietílico, se secaron para producir el compuesto del título (2,20 g, cuant.).

45  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,76-1,89 (2H, m), 2,86 (3H, s), 4,39 (2H, t, J = 7,3 Hz), 8,03-8,11 (2H, m), 8,27 (1H, s).

## Ejemplo de Trabajo 82-4

## Síntesis de 5-(5-aminobenzoxazol-2-il)-2-metil-1-n-propilbencimidazol



5

A ácido 2-metil-1-n-propilbencimidazol-5-carboxílico (véase el Ejemplo de Trabajo 82-3) (1,0 g, 3,93 mmol) se le añadió cloruro de tionilo (8 ml), y se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, la concentración a presión reducida dio un residuo que se añadió a 2-aminofenol (456 mg, 2,96 mmol), trietilamina (899 mg, 8,88 mmol) y tetrahidrofurano (10 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de que se completara la reacción, se concentró, a una solución en dioxano (10 ml) del residuo obtenido se le añadió ácido metanosulfónico (1,42 g, 14,8 mmol), y se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar la solución de reacción, agua y hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado se añadieron, los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y se secaron. Al residuo obtenido se le añadieron polvo de hierro (400 mg, 7,12 mmol), ácido acético acuoso al 10 % (20 ml) y etanol (20 ml), y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar la solución de reacción, se añadieron una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y cloroformo, se filtró a través de Celite, y el filtrado obtenido se extrajo. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y el aceite obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml), y se añadió una solución 1 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (1 ml). Los cristales precipitados se filtraron, y después del lavado con tetrahidrofurano, se secaron para producir el compuesto del título (168 mg, rendimiento del 25 %) en forma de cristales de color verde claro.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 0,85 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,73-1,86 (2H, m), 2,72 (3H, s), 4,23 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 8,6, 2,1 Hz), 7,56 (1H, s a), 7,64 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,27 (1H, s).

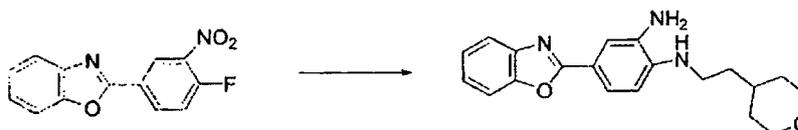
25

## Ejemplo de Trabajo 83

## Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-(2-(tetrahidropiran-4-il)etil)bencimidazol

## Ejemplo de Trabajo 83-1

## Síntesis de 2-(2-(tetrahidropiran-4-il)etil)benzoxazol



Se añadió 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (800 mg, 3,1 mmol) a una solución en acetonitrilo (5 ml) que contenía 2-(tetrahidropiran-4-il)etilamina (520 mg, 3,9 mmol) y trietilamina (500 mg, 3,9 mmol), y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y después se secaron. A una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de los cristales obtenidos se le añadió paladio al 10 %-carbono (100 mg). Una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz, y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (450 mg, rendimiento del 43 %) en forma de un jarabe.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,07-1,66 (7H, m), 2,95-3,34 (4H, m), 3,85 (2H, dd, J = 11,0, 3,5 Hz), 4,91 (2H, a), 5,18 (1H, t, J = 5,2 Hz), 6,56 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,26-7,43 (5H, m), 7,62-7,67 (2H, m).

45

## Ejemplo de Trabajo 83-2

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-(2-(tetrahidropiran-4-il)etil)bencimidazol



5

A una solución en metanol (5 ml) de 2-(2-(tetrahidropiran-4-il)etil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 83-1) (300 mg, 0,89 mmol) se le añadió clorhidrato de acetimidato de metilo (220 mg, 1,96 mmol), y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, después de lo cual se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (190 mg, rendimiento del 59 %)

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,21-1,34 (2H, m), 1,60-1,66 (5H, m), 2,60 (3H, s), 3,24-3,40 (2H, m), 3,85 (2H, dd,  $J = 11,4, 3,3$  Hz), 4,27 (2H, t,  $J = 7,4$  Hz), 7,38-7,42 (2H, m), 7,71-7,82 (3H, m), 8,08 (1H dd,  $J = 8,5, 1,5$  Hz), 8,33 (1H d,  $J = 1,5$  Hz).

15

## Ejemplo de Trabajo 84

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-((tetrahidropiran-4-il)metil)bencimidazol

20

## Ejemplo de Trabajo 84-1

Síntesis de 2-((tetrahidropiran-4-il)metil)benzoxazol



25

Se añadió 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (900 mg, 3,5 mmol) a una solución en acetonitrilo (5 ml) que contenía (tetrahidropiran-4-il)metilamina (520 mg, 3,9 mmol) y trietilamina (500 mg, 4,3 mmol), y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y después se secaron. A una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de los cristales obtenidos se le añadió paladio al 10 %-carbono (100 mg). Una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz, y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, ésta se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró para producir el compuesto del título (790 mg, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,22-1,275 (2H, m), 1,73 (2H, d,  $J = 12,7$  Hz), 1,82-1,95 (1H, m), 3,05 (2H, t,  $J = 6,0$  Hz), 3,27-3,32 (2H, m), 3,88 (2H, dd,  $J = 11,4, 2,8$  Hz), 4,92 (2H, s), 5,27 (1H, t,  $J = 5,4$  Hz), 6,57 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 7,26-7,35 (2H, m), 7,39-7,43 (2H, m), 7,60-7,69 (2H, m).

35

## Ejemplo de Trabajo 84-2

40

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-((tetrahidropiran-4-il)metil)bencimidazol



A una solución en metanol (5 ml) de 2-((tetrahidropiran-4-il)metil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 84-1) (300 mg, 0,93 mmol) se le añadió clorhidrato de acetimidato de metilo (120 mg, 1,11 mmol), y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, después de lo cual se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (290 mg, rendimiento del 90 %) en forma de cristales de color blanco.

50

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,37-1,41 (4H, m), 2,06-2,12 (1H, m), 2,61 (3H, s), 3,18-3,28 (2H, m), 3,83 (2H, d,  $J = 11,0$  Hz), 4,16 (2H, d,  $J = 7,4$  Hz), 7,39-7,41 (2H, m), 7,77-7,82 (3H, m), 8,06-8,09 (1H, m), 8,32 (1H, s).

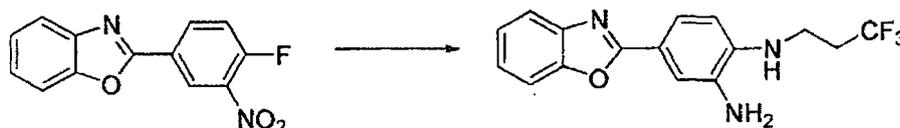
Ejemplo de Trabajo 85

5

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)bencimidazol

Ejemplo de Trabajo 85-1

10 Síntesis de 2-(2-(3,3,3-trifluoropropil)aminoanilin-5-il)benzoxazol



15 Se añadió 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (500 mg, 3,5 mmol) a una solución en acetonitrilo (5 ml) que contenía (tetrahidropiran-4-il)metilamina (360 mg, 2,4 mmol) y trietilamina (590 mg, 7,3 mmol), y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y después se secaron. A una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de los cristales obtenidos se le añadió paladio al 10 %-carbono (100 mg). Una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz, y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después

20

de que se completara la reacción, se concentró, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (450 mg, rendimiento del 71 %) en forma de una masa amorfa.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,59 (1H, s a), 2,47-2,55 (2H, m), 3,34 (1H, s a), 3,54 (2H, t,  $J = 6,4$  Hz), 4,09 (1H, s a), 6,71 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,22-7,35 (2H, m), 7,52-7,56 (1H, m), 7,66-7,72 (2H, m), 7,78 (1H, dd,  $J = 8,2, 2,0$  Hz).

25

Ejemplo de Trabajo 85-2

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)bencimidazol



30

A una solución en metanol (5 ml) de 2-(2-(3,3,3-trifluoropropil)aminoanilin-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 85-1) (300 mg, 0,93 mmol) se le añadió clorhidrato de acetimidato de metilo (120 mg, 1,11 mmol), y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, después de lo cual se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (250 mg, rendimiento del 93 %) en forma de cristales de color blanco.

35

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,63 (3H, s), 2,83-3,00 (2H, m), 4,55 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 7,36-7,40 (2H, m), 7,75-7,82 (3H, m), 8,10 (1H dd,  $J = 8,5, 1,3$  Hz), 8,34 (1H, d,  $J = 1,3$  Hz).

40

Ejemplo de Trabajo 86

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(etil acetil)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



45

A una solución de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 20-2) (200 mg, 0,646 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió 3-etoxi-3-iminopropionato de etilo (190 mg, 0,969 mmol), y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución saturada de

hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (249 mg, rendimiento del 95 %) en forma de cristales de color gris.

5  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,30 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 1,92-2,00 (2H, m), 2,58-2,73 (2H, m), 3,53-3,63 (2H, m), 4,12 (2H, s), 4,19-4,27 (4H, m), 4,41-4,54 (1H, m), 7,33-7,37 (2H, m), 7,58-7,66 (1H, m), 7,73-7,80 (2H, m), 8,22 (1H, dd,  $J = 8,6, 1,4$  Hz), 8,61 (1H, d,  $J = 1,4$  Hz).

Ejemplo de Trabajo 87

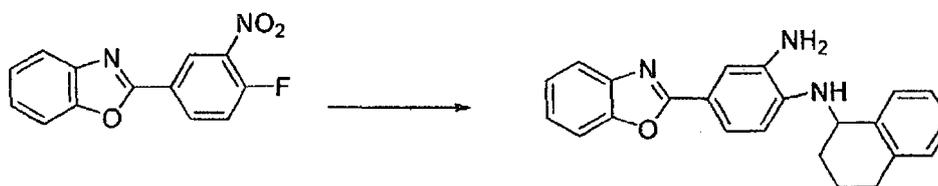
10

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)bencimidazol

Ejemplo de Trabajo 87-1

15

Síntesis de 2-(2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)aminoanilin-5-il)benzoxazol



20

A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (0,50 g, 1,9 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (0,31 g, 2,1 mmol) y trietilamina (0,29 g, 3,2 mmol), y se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y después se secaron. A una solución del residuo obtenido en una mezcla de disolvente de metanol/tetrahidrofurano (1:1, 50 ml) se le añadió paladio al 10 %-carbono (50 mg). Una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0,40 g, rendimiento del 84 %) en forma de una masa amorfa incolora.

25

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,80-2,05 (4H, m), 2,82-2,88 (2H, m), 3,28 (2H, s a), 4,20 (1H, d,  $J = 6,9$  Hz), 4,71-4,79 (1H, m a), 6,88 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,15-7,39 (6H, m), 7,50-7,53 (1H, m), 7,67-7,70 (2H, m), 7,80 (1H, dd,  $J = 8,4, 2,0$  Hz).

30

Ejemplo de Trabajo 87-2

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)bencimidazol



35

A una solución en metanol (5 ml) de 2-(2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)aminoanilin-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 87-1) (0,30 g, 0,8 mmol) se le añadió clorhidrato de acetimidato de metilo (0,10 g, 0,9 mmol), y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar la solución de reacción, se añadió agua y se extrajo con cloroformo. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0,15 g, rendimiento del 47 %) en forma de una masa amorfa incolora.

40

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,90-2,34 (4H, m), 2,64 (3H, s), 2,93-3,16 (2H, m), 5,71 (1H, t,  $J = 8,6$  Hz), 6,72 (1H, d,  $J = 7,7$  Hz), 6,82-6,90 (1H, m a), 7,01-7,07 (1H, m), 7,24-7,34 (4H, m), 7,56-7,60 (1H, m), 7,72-7,78 (1H, m), 7,96 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 8,57 (1H, t,  $J = 2,3$  Hz).

45

## Ejemplo de Trabajo 88

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(2-hidroxietil)-2-metilbencimidazol

## 5 Ejemplo de Trabajo 88-1

Síntesis de 2-(2-(2-hidroxietil)aminoanilin-5-il)benzoxazol



10 A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (0,50 g, 1,9 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron 2-hidroxietilamina (0,14 g, 2,1 mmol) y trietilamina (0,29 g, 2,4 mmol), y se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y después se secaron. A una solución del residuo obtenido en una mezcla de disolvente de metanol/tetrahidrofurano = 1:1 (50 ml) se le añadió paladio al 10 %-carbono (50 mg). Una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0,36 g, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

15 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,87 (1H, s), 3,41 (4H, a), 3,94 (2H, d, J = 4,5 Hz), 4,26 (1H, s), 6,74 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,26-7,34 (2H, m), 7,51-7,55 (1H, m), 7,64 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,68-7,72 (1H, m), 7,76 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz).

## Ejemplo de Trabajo 88-2

25 Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(2-hidroxietil)-2-metilbencimidazol



30 A una solución en metanol (5 ml) de 2-(2-(2-hidroxietil)aminoanilin-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 88-1) (0,10 g, 0,4 mmol) se le añadió clorhidrato de acetimidato de metilo (0,08 g, 0,7 mmol), y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, y después de lavarse con agua se secaron para producir el compuesto del título (0,05 g, rendimiento del 49 %) en forma de cristales de color blanco.

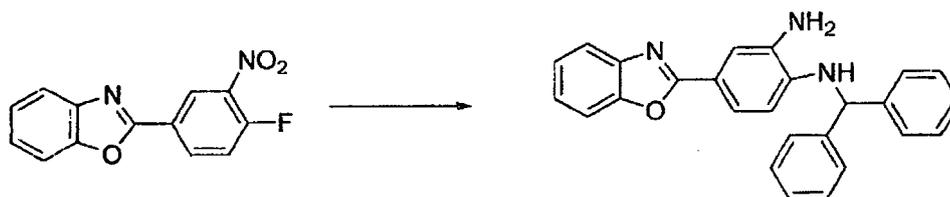
35 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,61 (3H, s), 3,75 (2H, c, J = 5,3 Hz), 4,31 (2H, t, J = 5,3 Hz), 4,99 (1H, t, J = 5,3 Hz), 7,38-7,41 (2H, m), 7,73-7,79 (3H, m), 8,07 (1H, dd, J = 8,4, 1,5 Hz), 8,32 (1H, d, J = 1,5 Hz).

## Ejemplo de Trabajo 89

40 Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-difenilmetil-2-metilbencimidazol

Ejemplo de Trabajo 89-1

Síntesis de 2-(2-(2-hidroxietil)aminoanilin-5-il)benzoxazol



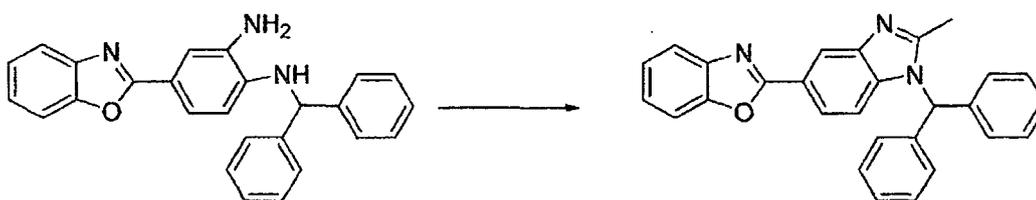
45 A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (0,50 g, 1,9 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron difenilmetilamina (0,39 g, 2,1 mmol) y trietilamina (0,29 g, 2,4 mmol), y se calentó

a reflujo durante 10 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y después se secaron. Al residuo obtenido se le añadió polvo de hierro (0,33 g, 5,8 mmol) y ácido acético acuoso (50 ml), y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar la solución de reacción, la filtración a través de Celite y la concentración, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. El aceite obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml), y a éste se le añadió una solución 1 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (1 ml). Los cristales precipitados se filtraron, y después del lavado con tetrahidrofurano, se secaron para producir el compuesto del título (0,15 g, rendimiento del 20 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,41 (2H, s a), 4,49 (1H, s a), 5,63 (1H, s a), 6,52 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,27-7,35 (12H, m), 7,47-7,50 (1H, m), 7,60 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,65-7,69 (2H, m).

## Ejemplo de Trabajo 89-2

## Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-difenilmetil-2-metilbencimidazol



A una solución en metanol (5 ml) de 2-(2-difenilmetilaminoanilín-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 89-1) (0,10 g, 0,3 mmol) se le añadió clorhidrato de acetimidato de metilo (0,06 g, 0,5 mmol), y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar la solución de reacción, se añadió agua y se extrajo con cloroformo. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0,04 g, rendimiento del 37 %) en forma de cristales de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,59 (3H, s), 6,66 (1H d, J = 8,7 Hz), 6,91 (1H, s), 7,14-7,18 (4H, m), 7,29-7,39 (8H, m), 7,54-7,60 (1H, m), 7,72-7,78 (1H, m), 7,91 (1H, dd, J = 8,7, 1,6 Hz), 8,56 (1H, d, J = 1,2 Hz).

## Ejemplo de Trabajo 90

## Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidrofuran-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



A una solución de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(furan-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 63) (90 mg, 0,234 mmol) en metanol/acetato de etilo (1:1, 6 ml) se le añadió paladio al 10 %-carbono (20 mg), una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz, y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (31,4 mg, rendimiento del 34 %) en forma de una masa amorfa incolora.

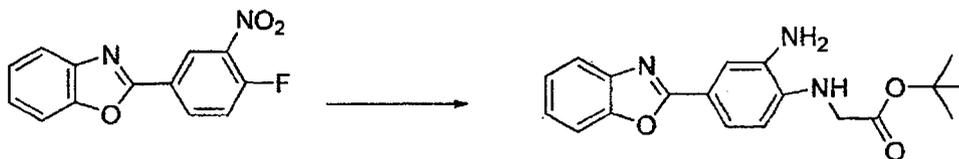
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,86-2,45 (5H, m), 2,52-2,76 (2H, m), 2,90-3,02 (1H, m), 3,55-3,67 (2H, m), 3,86-4,00 (2H, m), 4,21 (2H, dd, J = 11,6, 4,5 Hz), 4,83-4,96 (1H, m), 5,23 (1H, dd, J = 7,1, 6,1 Hz), 7,30-7,38 (2H, m), 7,58-7,62 (1H, m), 7,72-7,80 (2H, m), 8,21 (1H, dd, J = 8,7, 1,5 Hz), 8,65 (1H, d, J = 1,5 Hz).

## Ejemplo de Trabajo 91

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-terc-butoxicarbonilmetil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol

## 5 Ejemplo de Trabajo 91-1

Síntesis de 2-(2-(terc-butoxicarbonilmetilamino)anilin-5-il)benzoxazol



- 10 A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (0,77 g, 3,0 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron clorhidrato de éster terc-butílico de glicina (0,60 g, 3,6 mmol) y trietilamina (0,90 g, 9,0 mmol), y se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y después se
- 15 secaron. A una solución en tetrahidrofurano (50 ml) del residuo obtenido se le añadió paladio al 10 %-carbono (50 mg). Una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz, y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0,40 g, rendimiento del 40 %) en forma de un sólido de color naranja claro.
- 20 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,52 (9H, s), 3,72-3,80 (3H, m), 3,90 (2H, s), 6,59 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,29-7,31 (2H, m), 7,50-7,52 (1H, m), 7,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,68-7,77 (2H, m).

## Ejemplo de Trabajo 91-2

25 Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-terc-butoxicarbonilmetilbencimidazol



- 30 A una solución de 2-(2-(terc-butoxicarbonilmetilamino)anilin-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 91-1) (120 mg, 0,353 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se le añadieron una solución acuosa de acetaldehído (aprox. 90 %, 66 μl, 1,06 mmol) y oxona (217 mg, 0,353 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico, ésta se filtró y se lavó con agua. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (30,7 mg, rendimiento del 24 %) en forma de cristales de color blanco.
- 35 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (9H, s), 2,63 (3H, s), 4,76 (2H, s), 7,32-7,37 (3H, m), 7,59-7,62 (1H, m), 7,75-7,79 (1H, m), 8,23 (1H, dd, J = 8,5, 1,5 Hz), 8,57 (1H, d, J = 1,5 Hz).

## Ejemplo de Trabajo 92

40 Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-carboximetil-2-metilbencimidazol



- 45 A una solución de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-terc-butoxicarbonilmetilbencimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 91-2) (100 mg, 0,275 mmol) en cloroformo (3 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 0,55 ml, 0,55 mmol). Esta solución de dos capas se homogeneizó mediante la adición de metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, la solución se concentró, se añadió una solución acuosa de ácido acético y se agitó a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se filtraron, y después del lavado con agua se secaron para producir el compuesto del título (76,9 mg, rendimiento del

91 %) en forma de cristales de color amarillo claro.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,51 (3H, s), 5,04 (2H, s), 7,38-7,42 (2H, m), 7,67-7,70 (1H, m), 7,77-7,81 (2H, m), 8,04-8,08 (1H m), 8,32-8,33 (1H, m).

5 Ejemplo de Trabajo 93

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-(2-(tiomorfolin-1,1-dióxido-4-il)etil)encilimidazol

Ejemplo de Trabajo 93-1

10

Síntesis de 2-(N-(2-tiamorfolin-1,1-dióxido-4-il)etil)-2-nitroanilin-4-il)benzoxazol

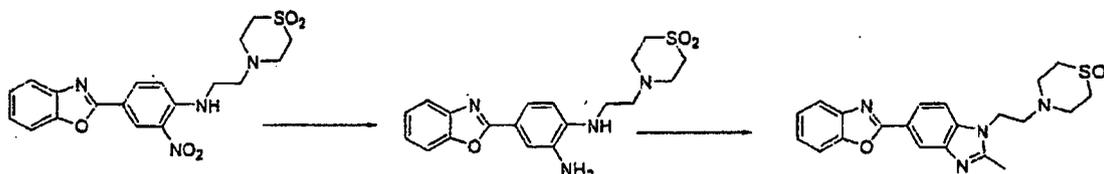


15 A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (200 mg, 0,774 mmol) en etanol (5 ml) se le añadieron carbonato potásico (214 mg, 1,55 mmol) y 4-(2-aminoetil)tiomorfolin-1,1-dióxido (166 mg, 0,930 mmol), y se calentó a reflujo durante 7 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y después de que los cristales precipitados se filtraran y se lavaran con agua, se secaron para producir el compuesto del título (296 mg, rendimiento del 92 %).

20  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,96 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,15 (8H, s), 3,48 (2H, c, J = 5,5 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,34-7,39 (2H, m), 7,56-7,60 (1H, m), 7,72-7,75 (1H, m), 8,33 (1H, dd, J = 8,9, 2,0 Hz), 8,82 (1H, s a), 9,07 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ejemplo de Trabajo 93-2 (Ejemplo de Referencia)

25 Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-(2-(tiomorfolin-1,1-dióxido-4-il)etil)encilimidazol



30 A una solución de 2-(N-(2-tiomorfolin-1,1-dióxido-4-il)etil)-2-nitroanilin-4-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 93-1) (290 mg, 0,696 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió paladio al 10 %-carbono (50 mg), una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz, y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. A una solución del residuo obtenido en dimetilformamida (2 ml) se le añadieron acetaldehído (aprox. 90 %, 131  $\mu\text{l}$ , 2,09 mmol) y oxona (429 mg, 0,696 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico, ésta se filtró, y después del lavado con agua y acetato de etilo, el secado produjo el compuesto del título (125 mg, rendimiento del 44 %) en forma de cristales de color amarillo pálido.

35  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,67 (3H, s), 3,26-3,31 (2H, m), 3,42-3,48 (2H, m), 3,77 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,90-3,99 (4H, m), 4,84 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,39-7,42 (2H, m), 7,78-7,84 (3H, m), 8,11 (1H, dd, J = 8,4, 1,4 Hz), 8,34 (1H d, J = 1,4 Hz).

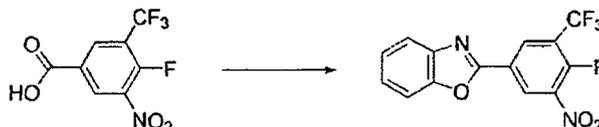
40

## Ejemplo de Trabajo 94

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)-4-trifluorometilbencimidazol

## 5 Ejemplo de Trabajo 94-1

Síntesis de 2-(2-fluoro-3-trifluorometilnitrobenzen-5-il)benzoxazol

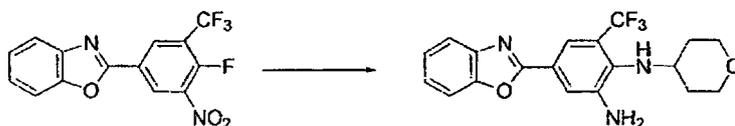


10 Se añadieron ácido 4-Fluoro-3-nitro-5-trifluoro benzoico (1,00 g, 4,0 mmol), 2-aminofenol (0,47 g, 4,4 mmol), CHCl<sub>3</sub> (20 ml) y WSC (0,83 g, 4,4 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua y se extrajo con cloroformo/acetona (3:1). Después de que la capa orgánica obtenida se secura sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. A una solución en dioxano (20 ml) del sólido obtenido se le añadió ácido metanosulfónico (2,28 g, 24 mmol), y se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar la solución de reacción, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, y después de lavarse con agua se secaron para producir el compuesto del título (0,70 g, rendimiento del 54 %) en forma de cristales de color amarillento-pardo.

15 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,44-7,55 (2H, m), 7,85-7,92 (2H, m), 8,74 (1H, dd, J = 6,0, 1,8 Hz), 9,04 (1H, dd, J = 6,6, 1,8 Hz).

## 20 Ejemplo de Trabajo 94-2

Síntesis de 2-(2-(tetrahidrofuran-2-il)amino-3-trifluorometilanilin-5-il)benzoxazol



25 A una suspensión de 2-(2-fluoro-3-trifluorometilnitrobenzen-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 94-1) (0,40 g, 1,2 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se le añadió 4-aminotetrahidropirano (0,30 g, 2,9 mmol) y se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y después se secaron. A una solución de los cristales obtenidos en una mezcla de disolvente de metanol/tetrahidrofurano (1:1, 100 ml) se le añadió paladio al 10 %-carbono (50 mg). Una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0,20 g, rendimiento del 43 %) en forma de cristales de color blanco.

30 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,56-1,59 (2H, m), 1,83 (2H, d, J = 13,0 Hz), 3,40 (2H, t, J = 11,4 Hz), 3,61 (2H, s), 3,98-4,02 (4H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 7,54-7,59 (1H m), 7,75 (2H, t, J = 4,3 Hz), 7,89 (1H, s).

## 40 Ejemplo de Trabajo 94-3

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)-4-trifluorometilbencimidazol



45 A una solución de 2-(2-(tetrahidropiran-4-il)amino-3-trifluorometilanilin-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 94-2) (0,20 g, 0,5 mmol) en metanol (4 ml) se le añadió clorhidrato de acetimidato de metilo (0,06 g, 0,6 mmol), y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar la solución de reacción, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, y después de lavarse con agua se secaron para producir el compuesto del título (0,17 g, rendimiento del 79 %) en forma de cristales de color blanco.

50 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,96 (2H, dd, J = 12,1,2,1 Hz), 2,40-2,49 (2H, m), 2,88 (3H, s), 3,59 (2H, td, J = 11,8, 1,8 Hz),

4,21 (2H, dd, J = 11,8, 4,5 Hz), 4,97-5,02 (1H m), 7,33-7,41 (2H, m), 7,63 (1H dd, J = 6,1, 3,1 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 5,9, 3,1 Hz), 8,57 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,71 (1H, d, J = 1,5 Hz).

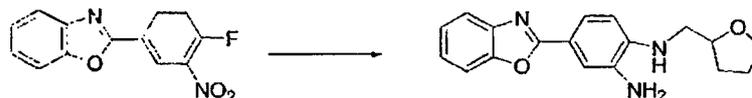
Ejemplo de Trabajo 95

5

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidrofurano-2-il)metilbencimidazol

Ejemplo de Trabajo 95-1

10 Síntesis de 2-(2-(tetrahidrofurano-2-il)metilaminoanilin-5-il)benzoxazol



15 A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (0,40 mg, 1,5 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se le añadió 2-aminometiltetrahidrofurano (0,36 g, 3,6 mmol), y se calentó a reflujo durante 7 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y después se secaron. A una solución del residuo obtenido en una mezcla de disolvente de metanol/tetrahidrofurano = 1:1 (40 ml) se le añadió paladio al 10 %-carbono (40 mg). Una atmósfera de hidrógeno se substituyó en el matraz, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de

20 que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0,40 g, rendimiento del 84 %) en forma de un jarabe de color pardo

25 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,64-1,77 (1H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,04-2,17 (1H, m), 3,17 (1H dd, J = 12,3, 7,8 Hz), 3,34 (1H, dd, J = 12,3, 3,7 Hz), 3,78-3,96 (2H, m), 4,17-4,27 (1H, m), 6,71 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,27-7,34 (2H, m), 7,50-7,54 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,68-7,71 (1H, m), 7,75 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz).

Ejemplo de Trabajo 95-2

30 Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidrofurano-2-il)metilbencimidazol



35 A una solución de 2-(tetrahidrofurano-2-il)metilaminoanilin-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 95-1) (0,15 g, 0,4 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió clorhidrato de acetimidato de metilo (0,05 mg, 0,4 mmol), y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar la solución de reacción, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, y después de lavarse con agua se secaron para producir el compuesto del título (0,17 g, rendimiento del 79 %) en forma de cristales de color blanco.

40 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,56-2,14 (4H, m), 2,69 (3H, s), 3,77-3,83 (2H, m), 4,18-4,29 (3H, m), 7,30-7,37 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,58-7,62 (1H, m), 7,75-7,79 (1H, m), 8,20 (1H, dd, J = 8,6, 1,5 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1,5 Hz).

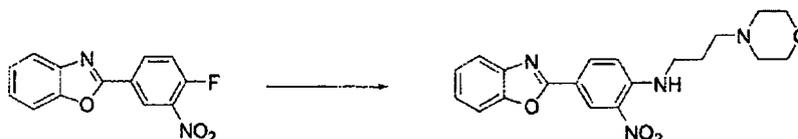
40

Ejemplo de Trabajo 96

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-(3-(morfolin-4-il)propil)bencimidazol

45 Ejemplo de Trabajo 96-1

Síntesis de 2-(N-(2-(morfolin-4-il)-n-propil)-2-nitroanilin-4-il)benzoxazol



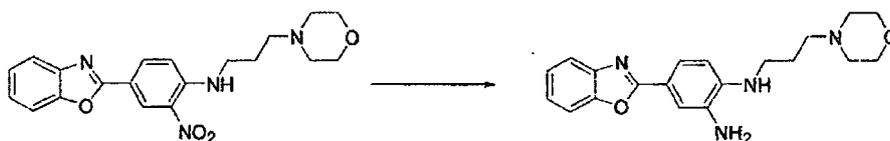
50

A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (500 mg, 1,94 mmol) en etanol (10 ml) se le añadieron carbonato potásico (535 mg, 3,87 mmol) y N-(3-amino-n-propil)morfolina (336 mg, 2,33 mmol), y se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y después de que los cristales precipitados se filtraran y se lavaran con agua, se secaron para producir el compuesto del título (670 mg, rendimiento del 90 %).

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,89-1,99 (2H, m), 2,47-2,55 (6H, m), 3,47-3,54 (2H, m), 3,79 (4H, t,  $J = 4,7$  Hz), 7,05 (1H, d,  $J = 9,1$  Hz), 7,31-7,39 (2H, m), 7,55-7,60 (1H, m), 7,71-7,75 (1H, m), 8,29 (1H, dd,  $J = 9,1, 2,1$  Hz), 8,74 (1H, s a), 9,07 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz).

#### 10 Ejemplo de Trabajo 96-2

Síntesis de 2-(2-(3-(morfolin-4-il)-n-propil)aminoanilin-4-il)benzoxazol



A una solución de 2-(N-(2-(morfolin-4-il)-n-propil)-2-nitroanilin-4-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 96-1) (665 mg, 1,74 mmol) en tetrahidrofuran (10 ml) se le añadió paladio al 10 %-carbono (70 mg). Después una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de la finalización de la reacción, ésta se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró para producir el compuesto del título (605 mg, rendimiento del 99 %).

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,85-1,95 (2H, m), 2,49-2,57 (6H, m), 3,31 (2H, t,  $J = 6,2$  Hz), 3,38 (1H, s a), 3,77 (4H, t,  $J = 4,7$  Hz), 6,68 (1H d,  $J = 8,4$  Hz), 7,26-7,33 (2H, m), 7,50-7,77 (4H, m).

#### 25 Ejemplo de Trabajo 96-3

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-(3-(morfolin-4-il)-n-propil)bencimidazol



A una solución de 2-(2-(3-(morfolin-4-il)-n-propil)aminoanilin-4-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 96-1) (300 mg, 0,851 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió clorhidrato de acetimidato de metilo (103 mg, 0,936 mmol), y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. A los cristales obtenidos se les añadió éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para producir el compuesto del título (195 mg, rendimiento del 61 %) en forma de cristales de color pardo.

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,97-2,06 (2H, m), 2,31 (2H, t,  $J = 6,5$  Hz), 2,40 (4H, t,  $J = 4,5$  Hz), 2,68 (3H, s), 3,73 (4H, t,  $J = 4,7$  Hz), 4,27 (2H, t,  $J = 6,7$  Hz), 7,32-7,36 (2H, m), 7,50 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,59-7,62 (1H, m), 7,75-7,78 (1H, m), 8,20 (1H, dd,  $J = 8,6, 1,5$  Hz), 8,55 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz).

#### 40 Ejemplo de Trabajo 97

Síntesis de 5-(5-carboxilbenzoxazol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



A una solución de 5-(5-metoxycarbonilbenzoxazol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 73) (150 mg, 0,383 mmol) en cloroformo (3 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (1

M, 0,55 ml, 0,5 mmol). Esta solución de dos capas se homogeneizó mediante la adición de metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de que se completara la reacción, la solución se concentró, se añadió una solución acuosa de ácido acético y se agitó a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se filtraron, y después del lavado con agua se secaron para producir el compuesto del título (145 mg, cuant.) en forma de cristales de color amarillo claro.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,85-1,91 (2H, m), 2,35-2,44 (2H, m), 2,68 (3H, s), 3,58 (2H, t, J = 11,0 Hz), 4,06 (2H, dd, J = 11,0,3,8 Hz), 4,61-4,73 (1H, m), 7,87-7,92 (2H, m), 8,01-8,09 (2H, m), 8,29 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,35 (1H, d, J = 1,4 Hz).

#### 10 Ejemplo de Trabajo 98

Síntesis de 5-(5-acetilaminobenzoxazol-2-il)-2-metil-1-n-propilbencimidazol



15 A una solución de 5-(5-aminobenzoxazol-2-il)-2-metil-1-n-propilbencimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 82-4) (200 mg, 0,653 mmol) en cloroformo (5 ml) se le añadieron trietilamina (132 mg, 1,31 mmol) y anhídrido acético (100 mg, 0,979 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de que se completara la reacción, la solución se concentró, los cristales precipitados se filtraron, y después del lavado con agua se secaron para producir el compuesto del título (176 mg, rendimiento del 77 %) en forma de cristales de color amarillo pálido.

20  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,70-1,85 (2H, m), 2,08 (3H, s), 2,60 (3H, s), 4,22 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,7, 2,1 Hz), 7,68-7,76 (2H, m), 8,00-8,10 (2H, m), 8,30 (1H, d, J = 1,3 Hz), 10,10 (1H, s).

#### 25 Ejemplo de Trabajo 99

Síntesis de 2-metil-5-(5-n-propilaminocarbonilbenzoxazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



30 A una solución de 5-(5-carboxilbenzoxazol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 97) (133 mg, 0,352 mmol) en cloroformo (5 ml) se le añadieron propilamina (25 mg, 0,423 mmol) y WSC (81 mg, 0,423 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (57 mg, rendimiento del 39 %) en forma de cristales de color blanco.

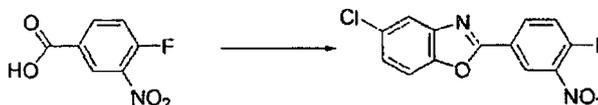
35  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,02 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,61-1,73 (2H, m), 1,90 (2H, dd, J = 12,9,2,9 Hz), 2,55-2,69 (2H, m), 2,71 (3H, s), 3,47 (2H, dd, J = 13,6,6,3 Hz), 3,56-3,66 (2H, m), 4,24 (2H, dd, J = 11,8, 4,5 Hz), 4,42-4,51 (1H, m), 6,21 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,62-7,70 (2H, m), 7,84 (1H, dd, J = 8,6,1,6 Hz), 8,11 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 8,6,1,6 Hz), 8,56 (1H, d, J = 1,6 Hz).

#### 45 Ejemplo de Trabajo 100

Síntesis de 2-(4-acetilaminofenil)-5-(5-clorobenzoxazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol

#### Ejemplo de Trabajo 100-1

Síntesis de 5-cloro-2-(2-fluoronitrobenzen-5-il)benzoxazol



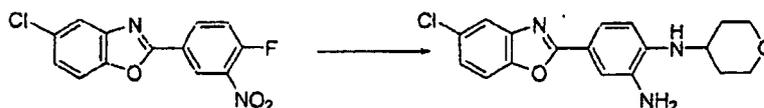
50

Se añadieron juntos ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (25,0 g, 135 mmol), 2-amino-4-clorofenol (21,3 g, 149 mmol),  $\text{CHCl}_3$  (500 ml) y WSC (28,5 g, 149 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. La masa de la reacción se concentró, y después el residuo se lavó con agua y etanol. A una solución en dioxano (500 ml) del sólido obtenido se le añadió ácido metanosulfónico (81,9 g, 811 mmol), y se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar la solución de reacción, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, y después de lavarse con agua se secaron para producir el compuesto del título (31,0 g, rendimiento del 78 %) en forma de cristales de color rojizo-pardo.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 7,54 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,84-7,89 (2H, m), 7,99 (1H, s), 8,54-8,59 (1H, m), 8,80 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz).

Ejemplo de Trabajo 100-2

Síntesis de 5-cloro-2-(2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilín-5-il)benzoxazol

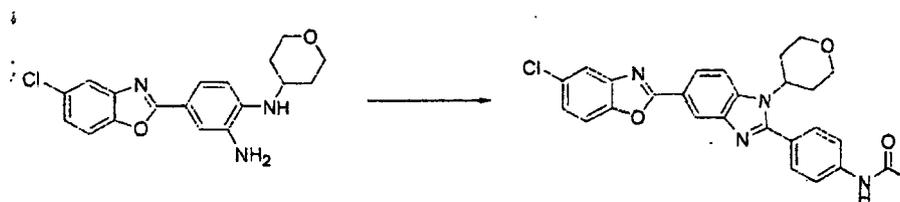


A una suspensión de 5-cloro-2-(2-fluoronitrobenzen-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 100-1) (5,00 g, 17,1 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió 4-aminotetrahidropirano (3,81 g, 38,0 mmol), y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y después se secaron. A una solución de los cristales obtenidos en una mezcla de disolvente de metanol/tetrahidrofurano (1:1, 100 ml) se le añadió paladio al 10 %-carbono (500 mg). Una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz, y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (2,86 g, rendimiento del 49 %) en forma de cristales de color amarillento-pardo.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,40-1,54 (2H, m), 1,94 (2H, d,  $J = 12,4$  Hz), 3,46 (2H, t,  $J = 11,4$  Hz), 3,60 (1H, s), 3,90 (2H, d,  $J = 11,4$  Hz), 4,97 (2H, s), 5,12 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz), 6,67 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,33 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,9$  Hz), 7,38-7,41 (2H, m), 7,68-7,74 (2H, m).

Ejemplo de Trabajo 100-3 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 2-(4-acetilaminofenil)-5-(5-clorobenzoxazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol

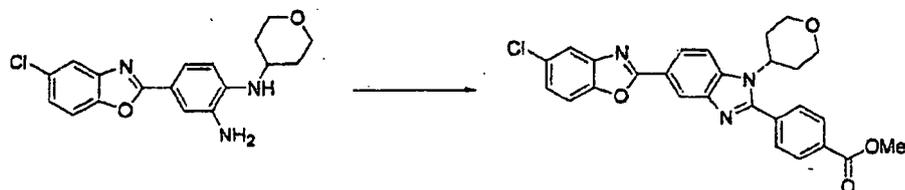


A una solución de 5-cloro-2-(2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilín-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 100-2) (250 mg, 0,727 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se le añadieron 4-formilacetanilida (142 mg, 0,872 mmol) y oxona (313 mg, 0,509 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico, ésta se filtró y se lavó con agua. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (261 mg, rendimiento del 74 %) en forma de cristales de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,86-1,93 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,66-2,80 (2H, m), 3,47 (2H, t,  $J = 11,4$  Hz), 4,11-4,20 (2H, m), 4,60-4,69 (1H, m), 7,32 (1H, dd,  $J = 8,7, 2,1$  Hz), 7,52-7,83 (7H, m), 8,22 (1H, dd,  $J = 8,7, 1,5$  Hz), 8,65 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz).

## Ejemplo de Trabajo 101 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 5-(5-clorobenzoxazol-2-il)-2-(4-metoxicarbonilfenil)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



5

A una solución de 5-cloro-2-(2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanil-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 100-2) (250 mg, 0,727 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se le añadió 4-formilbenzoato de metilo (143 mg, 0,872 mmol) y oxona (313 mg, 0,509 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico, ésta se filtró, y después del lavado con agua y acetato de etilo, el secado produjo el compuesto del título (239 mg, rendimiento del 67 %) en forma de cristales de color amarillo pálido.

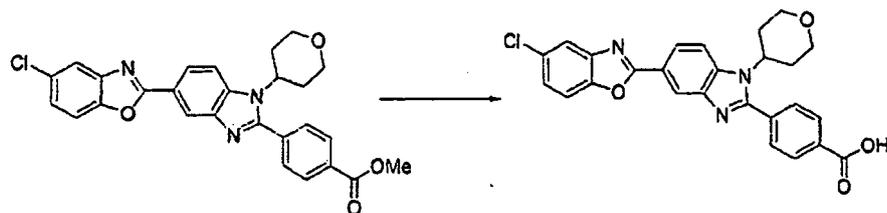
10

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,88-1,96 (2H, m), 2,65-2,81 (2H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 4,00 (3H, s), 4,13-4,22 (2H, m), 4,55-4,64 (1H, m), 7,33 (1H, dd,  $J = 8,6,2,1$  Hz), 7,54 (1H, d,  $J = 9,1$  Hz), 7,74-7,77 (3H, m), 7,84 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz), 8,23-8,27 (3H, m), 8,68 (1H, d,  $J = 1,3$  Hz).

15

## Ejemplo de Trabajo 102 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 2-(4-carboxilfenil)-5-(5-clorobenzoxazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



20

A una solución de 5-(5-clorobenzoxazol-2-il)-2-(4-metoxicarbonilfenil)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 101) (220 mg, 0,451 mmol) en cloroformo (3 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 1 ml, 1 mmol). Esta solución de dos capas se homogeneizó mediante la adición de metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, la solución se concentró, se añadió una solución acuosa de ácido acético y se agitó a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se filtraron, y después del lavado con agua se secaron para producir el compuesto del título (205 mg, rendimiento del 96 %) en forma de cristales de color blanco.

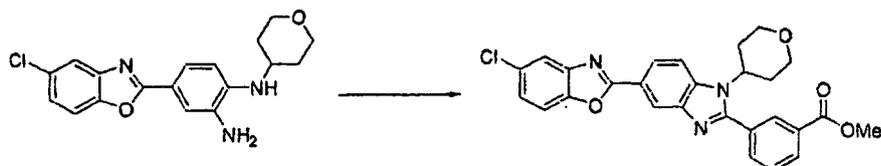
25

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,93-2,02 (2H, m), 2,51-2,59 (2H, m), 3,35-3,47 (2H, m), 3,98-4,05 (2H, m), 4,55-4,67 (1H, m), 7,47 (1H, dd,  $J = 8,7,2,1$  Hz), 7,84-7,93 (4H, m), 8,08-8,20 (4H, m), 8,50 (1H, s).

30

## Ejemplo de Trabajo 103 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 5-(5-clorobenzoxazol-2-il)-2-(3-metoxicarbonilfenil)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



35

A una solución de 5-cloro-2-(2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanil-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 100-2) (250 mg, 0,727 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se le añadió metil 3-formilbenzoato (143 mg, 0,872 mmol) y oxona (313 mg, 0,509 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico, ésta se filtró y se lavó con agua. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (220 mg, rendimiento del 62 %) en forma de cristales de color verde.

40

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,91-1,97 (2H, m), 2,66-2,81 (2H, m), 3,41-3,51 (2H, m), 3,97 (3H, s), 4,13-4,21 (2H, m), 4,55-

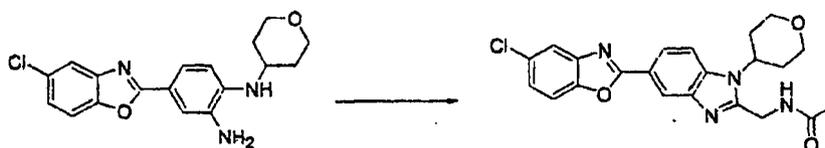
45

4,64 (1H, m), 7,32 (1H, dd, J = 8,6,2,1 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,67 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,75-7,91 (3H, m), 8,22-8,27 (2H, m), 8,34 (1H, t, J = 1,5 Hz), 8,67 (1H d, J = 1,5 Hz).

Ejemplo de Trabajo 104

5

Síntesis de 2-acetilaminometil-5-(5-clorobenzoxazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol

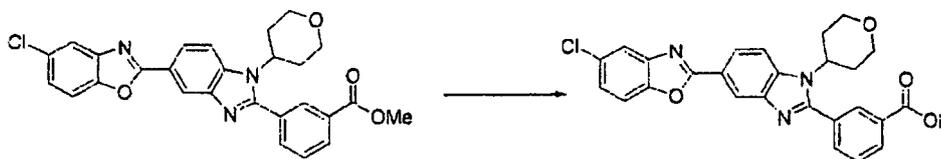


10 A una solución de 5-cloro-2-(2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanil-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 100-2) (250 mg, 0,727 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió clorhidrato de 2-acetilaminoacetimidato de etilo (263 mg, 1,45 mmol), y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico, ésta se filtró y se lavó con agua. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (65,2 mg, rendimiento del 21 %) en forma de cristales de color blanco.

15  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,83-1,91 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,53-2,69 (2H, m), 3,57-3,66 (2H, m), 4,21 (2H, dd, J = 11,7,4,3 Hz), 4,60-4,72 (1H, m), 4,77 (2H, d, J = 4,9 Hz), 6,82 (1H, s a), 7,32 (1H, dd, J = 8,6,2,1 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,72-7,75 (2H, m), 8,19 (1H, dd, J = 8,6,1,5 Hz), 8,57 (1H, d, J = 1,5 Hz).

20 Ejemplo de Trabajo 105 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 2-(3-carboxifenil)-5-(5-clorobenzoxazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



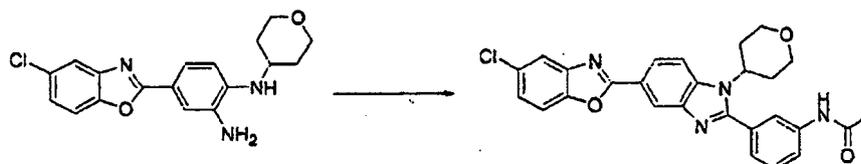
25 A una solución de 5-(5-clorobenzoxazol-2-il)-2-(3-metoxicarbonilfenil)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 103) (280 mg, 0,574 mmol) en cloroformo (3 ml) se le añadió solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (1 ml, 1 mmol). Esta solución de dos capas se homogeneizó mediante la adición de metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, la solución se concentró, se añadió una solución acuosa de ácido acético y se agitó a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se filtraron, y después del lavado con agua se secaron para producir el compuesto del título (240 mg, rendimiento del 88 %) en forma de cristales de color blanco.

30  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1,93-2,01 (2H, m), 2,51-2,59 (2H, m), 3,33-3,45 (2H, m), 3,99-4,06 (2H, m), 4,55-4,67 (1H, m), 7,45-7,49 (1H, m), 7,73-8,00 (4H, m), 8,07-8,19 (3H, m), 8,28 (1H, s a), 8,50 (1H, s a).

35

Ejemplo de Trabajo 106 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 2-(3-acetilaminofenil)-5-(5-clorobenzoxazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



40

A una solución de 5-cloro-2-(2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanil-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 100-2) (250 mg, 0,727 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se le añadieron ácido 3-acetamidobenzoico (130 mg, 0,727 mmol) y WSC (167 mg, 0,872 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y después se secaron. A una solución del residuo obtenido en dioxano (5 ml) se le añadió ácido metanosulfónico (2 gotas), y se

45

calentó a reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y después se secaron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (50,5 mg, 14 %) en forma de cristales de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,91-1,98 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,63-2,79 (2H, m), 3,47-3,56 (2H, m), 4,14-4,20 (2H, m), 4,71-4,84 (1H, m), 7,32 (1H, dd, J = 8,7, 2,1 Hz), 7,41-7,60 (4H, m), 7,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,00 (1H, s), 8,22 (1H, dd, J = 8,7, 3,6 Hz), 8,65 (1H, d, J = 1,6 Hz).

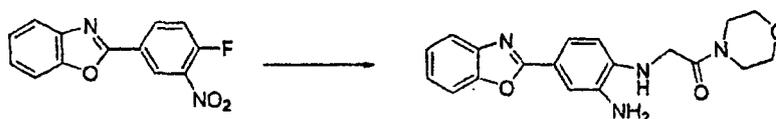
Ejemplo de Trabajo 107

10

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-((4-morfolinil)carbonilmetil)benzimidazol

Ejemplo de Trabajo 107-1

15 Síntesis de 2-(2-((4-morfolinil)carbonilmetil)aminoanilin-5-il)benzoxazol



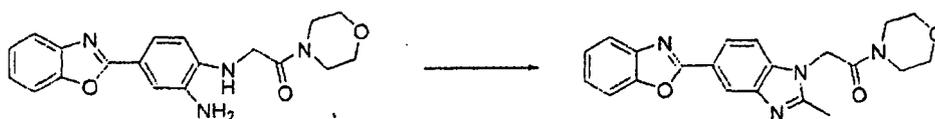
A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (1,20 g, 4,6 mmol) en acetonitrilo (24 ml) se le añadieron trietilamina (1,17 g, 11,6 mmol) y aminoacetilmorfolina (0,73 g, 5,1 mmol), y se calentó a reflujo durante 3 h. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y después se secaron. A una solución del residuo obtenido en metanol (40 ml) se le añadió paladio al 10 %-carbono (120 mg). Una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (1,50 g, rendimiento del 91 %) en forma de cristales de color pardo.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,48-3,73 (10H, m), 3,96 (2H, d, J = 4,1 Hz), 5,09 (1H, t, J = 4,1 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,26-7,35 (2H, m), 7,49-7,54 (1H, m), 7,62 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,66-7,83 (2H, m).

30

Ejemplo de Trabajo 107-2 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-(4-morfolinil)benzimidazol



35

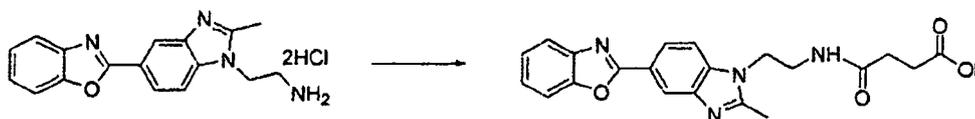
A una solución de 2-(4-morfolinil)aminoanilin-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 107-1) (0,08 g, 0,2 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió clorhidrato de acetimidato de metilo (0,03 g, 3 mmol), y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, la solución de reacción se enfrió, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, y después de lavarse con agua se secaron para producir el compuesto del título (0,10 g, cuant.) en forma de cristales de color blanco.

40

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,47 (3H, s), 3,39-3,84 (8H, m), 5,34 (2H, s), 7,39-7,41 (2H, m), 7,67 (1H, d, = 8,6 Hz), 7,78-7,80 (2H, m), 8,07 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,34 (1H, s).

45 Ejemplo de Trabajo 108

Síntesis de ácido 4-oxo-4-(2-(5-(benzoxazol-2-il)-2-metilbenzimidazol-1-il)etil)aminobutírico



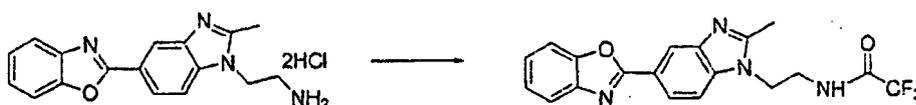
50

Se añadieron clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-5-(benzoxazol-2-il)-2-metilbencimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 56) (0,20 g, 0,6 mmol), anhídrido succínico (0,06 g, 0,6 mmol), trietilamina, (0,22 g, 2,2 mmol) y  $\text{CHCl}_3$  (2 ml), y después de la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, se calentó a reflujo con agitación durante 1 hora. Después de un periodo de refrigeración, se añadió agua y se realizó de nuevo la extracción. La capa acuosa obtenida se concentró, y el residuo se suspendió de nuevo en metanol. Después de los cristales precipitados se filtraron, se secaron para producir el compuesto del título (0,13 g, rendimiento del 69 %) en forma de cristales de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,22 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,36 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,57 (3H, s), 3,41-3,45 (2H, m), 4,29 (2H, t, J = 5,9 Hz), 7,39-7,43 (2H, m), 7,68 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,78-7,80 (2H, m), 8,07-8,11 (2H, m), 8,33 (1H, s).

#### 10 Ejemplo de Trabajo 109 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-(2-trifluoroacetilaminoetil)bencimidazol



15 Se añadieron clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-5-(benzoxazol-2-il)-2-metilbencimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 56) (0,20 g, 0,6 mmol), anhídrido trifluoroacético (0,17 g, 0,8 mmol), trietilamina (0,22 g, 2,2 mmol) y  $\text{CHCl}_3$  (2 ml) y se agitaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron cloroformo y agua y se realizó la extracción. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. El sólido obtenido se separó por filtración y se secó para producir el compuesto del título (0,08 g, rendimiento del 34 %) en forma de cristales de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,58 (3H, s), 3,58-3,63 (2H, m), 4,42 (2H, t, J = 5,6 Hz), 7,41 (2H, dd, J = 5,4,3,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,78-7,80 (2H, m), 8,07-8,09 (1H, m), 8,33 (1H, s), 9,66 (1H, a).

#### 25 Ejemplo de Trabajo 110 (Ejemplo de Referencia)

3-(2-(5-(benzoxazol-2-il)-2-metilbencimidazol-1-il)etil)-1-metiltiurea



30 Se añadieron clorhidrato de 1-(2-aminoetil)-5-(benzoxazol-2-il)-2-metilbencimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 56) (0,20 g, 0,6 mmol), isotiocianato de metilo (0,17 g, 0,6 mmol), trietilamina (0,13 g, 1,3 mmol) y THF (2 ml) y se agitaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron cloroformo y agua y se realizó la extracción. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. El sólido obtenido se separó por filtración y se secó para producir el compuesto del título (0,08 g, rendimiento del 40 %) en forma de cristales de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,50-2,62 (6H, m), 2,76 (1H, s a), 3,79-3,81 (2H, m), 4,43 (2H, t, J = 5,5 Hz), 7,39-7,42 (2H, m), 7,54 (1H, s a), 7,74-7,79 (3H, m), 8,07 (1H, dd, J = 8,5,1,4 Hz), 8,33 (1H, d, J = 1,4 Hz).

#### 40 Ejemplo de Trabajo 111

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)metilbencimidazol



45 A una solución de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 20-2) (250 mg, 0,808 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se le añadieron (4-tetrahidropiranil)acetaldehído (114 mg, 0,889 mmol) y oxona (323 mg, 0,525 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico, ésta se filtró y se lavó con agua. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (197 mg, rendimiento del 58 %) en forma de cristales de color pardo.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,41-1,89 (6H, m), 2,20-2,32 (1H, m), 2,60-2,76 (2H, m), 2,90 (2H, d,  $J = 7,3$  Hz), 3,45 (2H, td,  $J = 11,7,1,9$  Hz), 3,61 (2H, t,  $J = 11,3$  Hz), 4,00 (2H, dd,  $J = 11,1,3,5$  Hz), 4,25 (2H, dd,  $J = 11,8, 4,2$  Hz), 4,41-4,54 (1H, m), 7,33-7,36 (2H, m), 7,57-7,80 (3H, m), 8,19 (1H, dd,  $J = 8,7,1,6$  Hz), 8,59 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz).

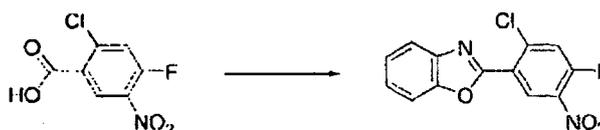
5 Ejemplo de Trabajo 112

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)-6-clorobencimidazol

Ejemplo de Trabajo 112-1

10

Síntesis de 2-(4-cloro-2-fluoronitrobenzen-5-il)benzoxazol

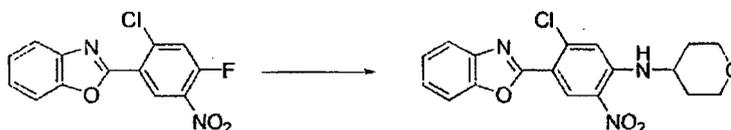


15 Se añadieron ácido 2-cloro-4-fluoro-5-nitrobenzoico (4,00 g, 18,2 mmol), 2-aminofenol (2,09 g, 20,1 mmol),  $\text{CHCl}_3$  (80 ml) y WSC (3,84 g, 20,0 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y se extrajo con cloroformo/acetona (3:1). Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. A una solución en tolueno (80 ml) del sólido obtenido se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,18 g, 1,8 mmol), y se calentó a reflujo durante 40 horas. Después de que la solución de reacción se concentrara, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, y después de lavarse con agua se secaron para producir el compuesto del título (1,40 g, rendimiento del 26 %) en forma de cristales de color amarillento-pardo.

20  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7,44-7,56 (2H, m), 7,85-7,92 (2H, m), 8,21 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 8,87 (1H, d,  $J = 7,9$  Hz).

25 Ejemplo de Trabajo 112-2

Síntesis de 2-(4-cloro-2-(tetrahidropiran-4-il)aminonitrobenzen-5-il)benzoxazol



30 A una suspensión de 2-(4-cloro-2-fluoronitrobenzen-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 112-1) (0,38 g, 1,3 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se le añadió 4-aminotetrahidropirano (0,30 g, 2,9 mmol), y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0,10 g, rendimiento del 21 %) en forma de cristales de color pardo.

35  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,66-1,81 (2H, m), 2,10-2,17 (2H, m), 3,57-3,66 (2H, m), 3,76-3,81 (1H, m), 4,07 (2H, dt,  $J = 12,1,3,8$  Hz), 7,05 (1H, s), 7,35-7,42 (2H, m), 7,56-7,67 (1H, m), 7,78-7,84 (1H, m), 8,28 (1H, d,  $J = 7,3$  Hz), 9,09 (1H, t,  $J = 2,9$  Hz).

40 Ejemplo de Trabajo 112-3

Síntesis de 2-(4-cloro-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilín-5-il)benzoxazol



45 A 2-(4-cloro-2-(tetrahidropiran-4-il)aminonitrobenzen-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 112-2) (0,10 g, 0,8 mmol) se le añadieron polvo de hierro (0,33 g, 5,8 mmol) y ácido acético (50 ml), y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar la solución de reacción, ésta se filtró a través de Celite y se concentró, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0,06 g,

rendimiento del 65 %) en forma de sólido de color rojizo-pardo.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,50-1,64 (2H, m), 2,04-2,11 (2H, m), 3,31 (2H, a), 3,61 (2H, t,  $J = 11,4$  Hz), 3,95-4,08 (3H, m), 6,72 (1H, s), 7,26-7,36 (2H, m), 7,53-7,59 (2H, m), 7,74-7,81 (1H, m).

#### 5 Ejemplo de Trabajo 112-4

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)-6-clorobencimidazol



10 A una solución de 2-(4-cloro-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilin-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 112-3) (0,04 g, 0,2 mmol) en metanol (1,2 ml) se le añadió clorhidrato de acetimidato de metilo (0,06 g, 0,6 mmol), y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar la solución de reacción, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, y después de lavarse con agua se secaron para producir el compuesto del título (0,03 g, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color amarillento-pardo.

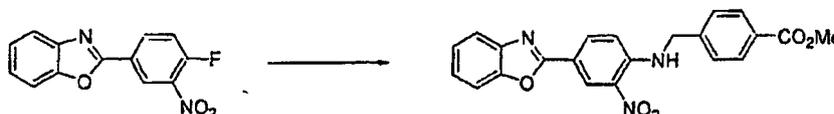
15  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,92-1,97 (2H, m), 2,50-2,66(2H, m), 2,78 (3H, s), 3,61 (2H, t,  $J = 11,5$  Hz), 4,25 (2H, dd,  $J = 11,5, 4,7$  Hz), 4,42-4,45 (1H, m), 7,36-7,43 (2H, m), 7,62-7,65 (1H, m), 7,79 (1H, s), 7,84-7,88 (1H, m), 8,47 (1H, s).

Ejemplo de Trabajo 113

20 Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(4-metoxicarbonilfenilmetil)-2-metilbencimidazol

Ejemplo de Trabajo 113-1

25 Síntesis de 2-(2-(4-metoxicarbonilfenilmetil)aminonitrobenzen-5-il)benzoxazol



30 A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (250 mg, 0,968 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadieron trietilamina (245 mg, 2,42 mmol) y clorhidrato de 4-carbometoxibencilamina (215 mg, 1,07 mmol), y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y después de que los cristales precipitados se filtraran y se lavaran con agua, se secaron para producir el compuesto del título (372 mg, rendimiento del 95 %).

35  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3,84 (3H, s), 4,84 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz), 7,07 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz), 7,35-7,42 (2H, m), 7,54 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,72-7,78 (2H, m), 7,95 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 8,15 (1H, dd,  $J = 9,1,2,1$  Hz), 8,85 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz), 9,20 (1H, t,  $J = 6,3$  Hz).

Ejemplo de Trabajo 113-2

40 Síntesis de 2-(2-(4-metoxicarbonilfenilmetil)aminoanilin-3-il)benzoxazol



45 A 2-(2-(4-metoxicarbonilfenilmetil)aminonitrobenzen-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 113-2) (367 mg, 0,910 mmol) se le añadieron polvo de hierro (102 mg, 1,82 mmol), ácido acético acuoso al 10 % (5 ml) y metanol (7 ml), y se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar la solución de reacción, se añadieron una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y cloroformo, se filtró a través de Celite, y el filtrado obtenido se extrajo. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (61,8 mg, rendimiento del 18 %).

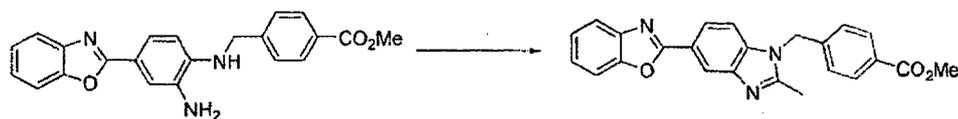
50

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,92 (3H, s), 4,50 (2H, s), 6,65 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,26-7,32 (2H, m), 7,45-7,53 (3H, m), 7,67-7,73 (3H, m), 8,04 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz).

Ejemplo de Trabajo 113-3 (Ejemplo de Referencia)

5

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(4-metoxicarbonilfenilmetil)-2-metilbencimidazol



10 A una solución de 2-(2-(4-metoxicarbonilfenilmetil)aminoanilín-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 113-3) amina (59,0 mg, 0,159 mmol) en metanol (3 ml) se le añadió clorhidrato de acetimidato de metilo (19 mg, 0,174 mmol), y se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se agitó durante varios minutos a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos se filtraron, y después de lavarse con agua, se secaron para producir el compuesto del título (62,2 mg, rendimiento del 98 %) en forma de cristales de color verde.

15

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,56 (3H, s), 3,83 (3H, s), 5,67 (2H, s), 7,28 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,38-7,42 5(2H, m), 7,70 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,77-7,81 (2H, m), 7,94 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 8,07 (1H, dd,  $J = 8,5,1,6$  Hz), 8,38 (1H, s).

Ejemplo de Trabajo 114

20

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(4-carboxifenilmetil)-2-metilbencimidazol



25 A una solución de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(4-metoxicarbonilfenilmetil)-2-metilbencimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 113-4) (55 mg, 0,138 mmol) en cloroformo (3 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 0,6 ml, 0,6 mmol). Esta solución de dos capas se homogeneizó mediante la adición de metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de que se completara la reacción, la solución se concentró, se añadió una solución acuosa de ácido acético y se agitó a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se filtraron, y después del lavado con agua se secaron para producir el compuesto del título (45,9 mg, rendimiento del 87 %) en forma de cristales de color verde.

30

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,57 (3H, s), 5,66 (2H, s), 7,24 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,38-7,42 (2H, m), 7,70 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,77-7,81 (2H, m), 7,91 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 8,07 (1H, dd,  $J = 8,5,1,6$  Hz), 8,38 (1H, s).

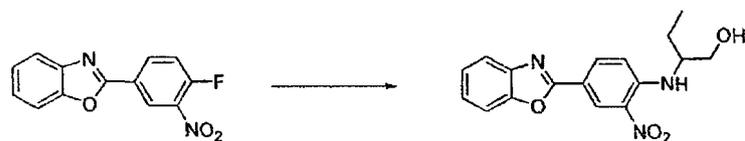
Ejemplo de Trabajo 115

Síntesis de 5-(1-benzoxazol-2-il)-1-(1-butanol-2-il)-2-metilbencimidazol

Ejemplo de Trabajo 115-1

40

Síntesis de 2-(2-(1-n-butanol-2-il)aminonitrobenen-5-il)benzoxazol



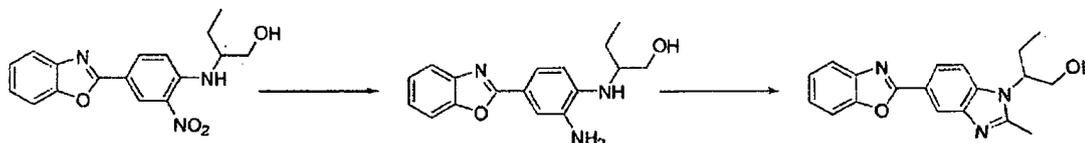
45 A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (250 mg, 1,94 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadieron carbonato potásico (268 mg, 1,94 mmol) y 2-amino-1-n-butanol (95,4 mg, 1,07 mmol), y se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y después de que los cristales precipitados se filtraran y se lavaran con agua, se secaron para producir el compuesto del título (298 mg, rendimiento del 94 %).

50

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,06 (3H, t,  $J = 7,4$  Hz), 1,65-1,90 (2H, m), 2,00-2,04 (1H, m), 3,75-3,90 (3H, m), 7,10 (1H, d,  $J = 9,1$  Hz), 7,33-7,37 (2H, m), 7,54-7,59 (1H, m), 7,70-7,76 (1H, m), 8,25 (1H, dd,  $J = 9,1, 2,1$  Hz), 8,47 (1H, d,  $J = 7,1$  Hz), 9,04 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz).

## Ejemplo de Trabajo 115-2

## Síntesis de 5-(1-benzoxazol-2-il)-1-(1-n-butanol-2-il)-2-metilbencimidazol



5

A una solución de 2-(2-(1-n-butanol-2-il)aminonitrobenzen-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 115-1) (295 mg, 0,901 mmol) en etanol/acetato de etilo (1:1, 6 ml) se le añadió paladio al 10 %-carbono (50 mg). Después, se sustituyó una atmósfera de hidrógeno en el matraz y se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró. A una solución del residuo obtenido en etanol (5 ml) se le añadió clorhidrato de acetimidato de etilo (133 mg, 1,08 mmol), y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se agitó durante varios minutos a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos se filtraron, y después de lavarse con agua, se secaron para producir el compuesto del título (232 mg, rendimiento del 72 %) en forma de cristales de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,84 (3H, t,  $J = 7,4$  Hz), 1,93-2,20 (2H, m), 2,61 (3H, s), 3,96-4,02 (1H, m), 4,32-4,49 (2H, m), 7,29-7,44 (4H, m), 7,65-7,68 (1H, m), 7,73 (1H, dd,  $J = 8,7,1,6$  Hz), 7,87 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz).

## Ejemplo de Trabajo 116

20

## Síntesis de 5-(1-benzoxazol-2-il)-1-(2-n-propanol-1-il)-2-metilbencimidazol

## Ejemplo de Trabajo 116-1

## 25 Síntesis de 2-(2-(2-n-propanol-1-il)aminonitrobenzen-5-il)benzoxazol

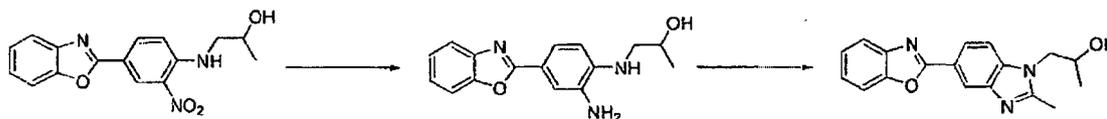


A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (250 mg, 1,94 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadieron carbonato potásico (268 mg, 1,94 mmol) y 1-amino-2-n-propanol (80,4 mg, 1,07 mmol), y se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y después de que los cristales precipitados se filtraran y se lavaran con agua, se secaron para producir el compuesto del título (284 mg, rendimiento del 94 %).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,18 (3H, d,  $J = 6,1$  Hz), 3,26-3,34 (1H, m), 3,48-3,56 (1H, m), 3,88-3,99 (1H, m), 5,13 (1H, d,  $J = 4,9$  Hz), 7,33 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz), 7,38-7,42 (2H, m), 7,74-7,79 (2H, m), 8,23 (1H, dd,  $J = 9,1,1,8$  Hz), 8,68 (1H, t,  $J = 5,4$  Hz), 8,82 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz).

## Ejemplo de Trabajo 126-2

## 40 Síntesis de 5-(1-benzoxazol-2-il)-1-(2-n-propanol-1-il)-2-metilbencimidazol



A una solución de 2-(2-(2-n-propanol-1-il)aminonitrobenzen-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 116-1) (280 mg, 0,894 mmol) en etanol/acetato de etilo (1:1, 6 ml) se le añadió paladio al 10 %-carbono (50 mg). Después, una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz y se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró. A una solución del residuo obtenido en etanol (5 ml) se le añadió clorhidrato de acetimidato de etilo (133 mg, 1,08 mmol), y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se agitó durante varios minutos a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos se filtraron, y después de lavarse con agua, se secaron para producir el compuesto del título (254 mg, rendimiento del 72 %) en forma de cristales de color blanco.

50

92 %) en forma de cristales de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,48 (3H, d,  $J = 6,3$  Hz), 2,64 (3H, s), 3,90-4,15 (2H, m), 4,45-4,52 (1H, m), 5,63 (1H, s), 7,29-7,41 (4H, m), 7,66-7,79 (3H, m).

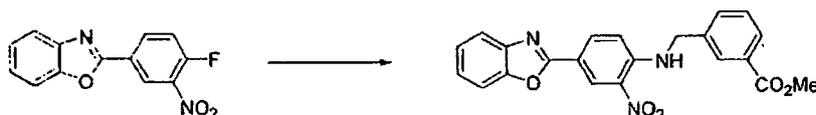
5 Ejemplo de Trabajo 117

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(3-metoxicarbonilfenilmetil)-2-metilbencimidazol

Ejemplo de Trabajo 117-1

10

Síntesis de 2-(2-(3-metoxicarbonilfenilmetil)aminonitrobenzen-5-il)benzoxazol



15 A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (250 mg, 0,968 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadieron trietilamina (245 mg, 2,42 mmol) y clorhidrato de 3-carbometoxibencilamina (215 mg, 1,07 mmol), y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y después de que los cristales precipitados se filtraran y se lavaran con agua, se secaron para producir el compuesto del título (365 mg, rendimiento del 94 %).

20  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3,85 (3H, s), 4,82 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz), 7,14 (1H, d,  $J = 9,1$  Hz), 7,37-7,40 (2H, m), 7,52 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz), 7,68-7,77 (3H, m), 7,87 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz), 8,03 (1H, s), 8,15 (1H, dd,  $J = 9,1, 2,1$  Hz), 8,84 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz), 9,21 (1H, t,  $J = 6,5$  Hz).

Ejemplo de Trabajo 117-2 (Ejemplo de Referencia)

25

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(3-metoxicarbonilfenilmetil)-2-metilbencimidazol



30 A 2-(2-(3-metoxicarbonilfenilmetil)aminonitrobenzen-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 117-1) (220 mg, 0,545 mmol) se le añadieron polvo de hierro (91,4 mg, 1,64 mmol) y ácido acético (5 ml), y se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar la solución de reacción, se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (139 mg, rendimiento del 64 %) en forma de cristales de color blanco.

35  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,63 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,42 (2H, s), 7,18 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,32-7,44 (4H, m), 7,59-7,62 (1H, m), 7,75-7,79 (1H, m), 7,89 (1H, s), 7,99 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz), 8,19 (1H, dd,  $J = 8,6, 1,5$  Hz), 8,62 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz).

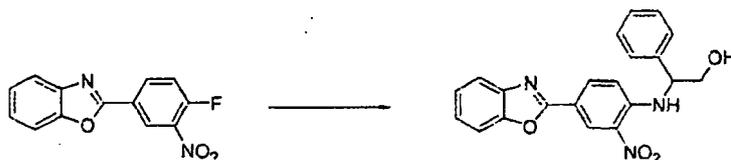
Ejemplo de Trabajo 118

40 Síntesis de 5-(1-benzoxazol-2-il)-1-(1-acetoxi-2-feniletan-2-il)-2 metilbencimidazol

Ejemplo de Trabajo 118-1

Síntesis de 2-(2-(2-fenil-1-etanol-2-il)aminonitrobenzen-5-il)benzoxazol

45



A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (250 mg, 0,968 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadieron carbonato potásico (268 mg, 1,94 mmol) y 2-fenilglicinol (146 mg, 1,07 mmol), y

se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y después de que los cristales precipitados se filtraran y se lavaran con agua, se secaron para producir el compuesto del título (343 mg, rendimiento del 94 %).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,93 (1H, s a), 3,95-4,13 (2H, m), 4,82 (1H, dd,  $J = 10,4, 5,9$  Hz), 6,77 (1H, d,  $J = 9,1$  Hz), 7,29-7,44 (7H, m), 7,51-7,56 (1H, m), 7,68-7,72 (1H, m), 8,12 (1H, dd,  $J = 9,1, 2,1$  Hz), 9,06-9,12 (2H, m).

Ejemplo de Trabajo 118-2

Síntesis de 5-(1-benzoxazol-2-il)-1-(1-acetoxi-2-feniletan-2-il)-2-metilbencimidazol



A 2-(2-(2-fenil-1-etanol-2-il)aminonitrobenzen-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 118-1) (340 mg, 0,545 mmol) se le añadieron polvo de hierro (152 mg, 2,72 mmol) y ácido acético (5 ml), y se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar la solución de reacción, se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (214 mg, rendimiento del 57 %) en forma de una masa amorfa incolora.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,96 (3H, s), 2,66 (3H, s), 4,91 (1H, dd,  $J = 11,5, 9,4$  Hz), 5,08 (1H, dd,  $J = 11,5, 5,0$  Hz), 5,95 (1H, dd,  $J = 9,4, 5,0$  Hz), 7,11 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,23-7,26 (2H, m), 7,30-7,43 (5H, m), 7,57-7,61 (1H, m), 7,74-7,77 (1H, m), 8,04 (1H, dd,  $J = 8,6, 1,5$  Hz), 8,58 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz).

Ejemplo de Trabajo 119 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(3-carboxifenilmetil)-2-metilbencimidazol



A una solución de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(3-metoxycarbonilfenilmetil)-2-metilbencimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 117-2) (125 mg, 0,315 mmol) en cloroformo (3 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 1 ml, 1 mmol). Esta solución de dos capas se homogeneizó mediante la adición de metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de que se completara la reacción, la solución se concentró, se añadió una solución acuosa de ácido acético y se agitó a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se filtraron, y después del lavado con agua se secaron para producir el compuesto del título (120 mg, rendimiento del 99 %) en forma de cristales de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2,57 (3H, s), 5,65 (2H, s), 7,34-7,50 (4H, m), 7,72-7,87 (5H, m), 8,07 (1H, dd,  $J = 8,4, 1,4$  Hz), 8,38 (1H, d,  $J = 1,4$  Hz).

Ejemplo de Trabajo 120

Síntesis de 5-(1-benzoxazol-2-il)-1-(2-feniletanol-2-il)-2-metilbencimidazol



A una solución de 5-(1-benzoxazol-2-il)-1-(1-acetoxi-2-feniletan-2-il)-2-metilbencimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 118-2) (200 mg, 0,486 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 1,5 ml, 1,5 mmol). Después de que se completara la reacción, la solución se concentró, se añadió agua, y se agitó a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se filtraron, y después del lavado con agua se secaron para

producir el compuesto del título (158 mg, rendimiento del 88 %) en forma de cristales de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,67 (3H, s), 4,67 (1H, dd,  $J = 12,0, 4,0$  Hz), 4,80 (1H, dd,  $J = 12,0, 9,4$  Hz), 5,76 (1H, dd,  $J = 9,4, 4,0$  Hz), 6,95 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,20-7,24 (2H, m), 7,28-7,39 (6H, m), 7,55 (1H, dd,  $J = 8,6, 1,4$  Hz), 7,60-7,65 (1H, m), 7,79 (1H, d,  $J = 1,4$  Hz).

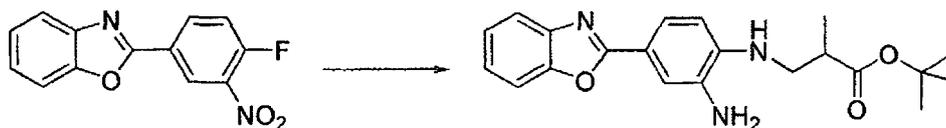
5

Ejemplo de Trabajo 121

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-(2-terc-butoxicarbonil-n-propil)bencimidazol

10 Ejemplo de Trabajo 121-1

Síntesis de 2-(2-terc-butoxicarbonil-n-propilamino)anilín-5-il)benzoxazol



15

A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (0,50 g, 1,9 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron 2-terc-butoxicarbonil-1-propilamina (0,32 g, 2,0 mmol) y trietilamina (0,22 g, 2,2 mmol), y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y después se secaron. A una solución del residuo obtenido en tetrahidrofurano, (50 ml) se le añadió paladio al 10 %-carbono (50 mg). Una atmósfera de hidrógeno se substituyó en el matraz, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (0,62 g, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

20

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,25 (3H, d,  $J = 7,1$  Hz), 1,46 (9H, s), 2,68-2,82 (1H, m), 3,24-3,49 (4H, m), 4,31 (1H, a), 6,71 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,24-7,31 (2H, m), 7,48-7,55 (1H, m), 7,62 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,64-7,77 (2H, m).

25

Ejemplo de Trabajo 121-2

30 Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-(2-terc-butoxicarbonil-n-propil)bencimidazol



A una solución de 2-(2-terc-butoxicarbonil-n-propilamino)anilín-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 121-1) (0,62 g, 1,7 mmol) en THF (20 ml) se le añadió clorhidrato de acetimidato de metilo (0,37 g, 3,4 mmol), y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar la solución de reacción, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, y después de lavarse con agua se secaron para producir el compuesto del título (0,61 g, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color amarillento-pardo.

35

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,23 (3H, d,  $J = 7,1$  Hz), 1,30 (9H, s), 2,67 (3H, s), 2,91-3,08 (1H, m), 4,09 (1H, dd,  $J = 14,7, 7,1$  Hz), 4,46 (1H, dd,  $J = 14,7, 8,3$  Hz), 7,27 (1H, s), 7,32-7,37 (1H, m), 7,45 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,57-7,62 (1H, m), 7,75-7,79 (1H, m), 8,20 (1H, dd,  $J = 8,4, 1,2$  Hz), 8,55 (1H, s).

40

Ejemplo de Trabajo 122

45 Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-(2-carbonil-n-propil)bencimidazol

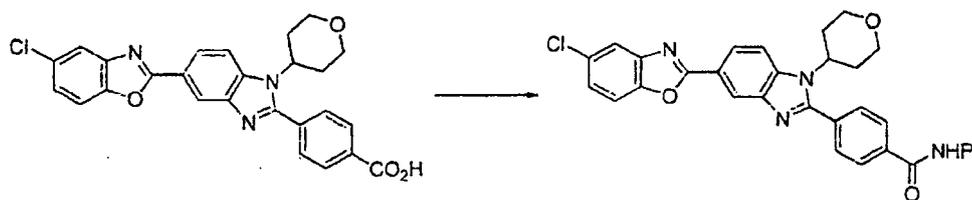


Se cargaron 5-(benzoxazol-2-il)-2-metil-1-(2-terc-butoxicarbonil-n-propil)bencimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 121-2) (0,4 g, 1,0 mmol) y THF/agua = 2:1 (40 ml), se añadió hidróxido de litio (0,43 g, 1,0 mmol) a temperatura ambiente y se calentó y se agitó durante 5 horas. Después de mantenerse en refrigeración, el líquido se llevó a aproximadamente un pH de 5 con ácido clorhídrico diluido (1 M), los cristales obtenidos se retiraron por filtración, se lavaron con agua destilada y después se secaron con calentamiento a presión reducida para producir el compuesto del título (0,29 g, rendimiento del 83 %) en forma de cristales de color blanco.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,15 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,61 (3H, s), 2,97-3,06 (1H, m), 4,28 (1H, dd, J = 14,8, 6,8 Hz), 4,49 (1H, dd, J = 14,8, 8,6 Hz), 7,39-7,42 (2H, m), 7,77-7,80 (3H, m), 8,08 (1H, dd, J = 8,6, 1,3 Hz), 8,33 (1H, d, J = 1,3 Hz).

Ejemplo de Trabajo 123 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 5-(5-clorobenzoxazol-2-il)-2-(4-n-propilaminocarbonilfenil)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol

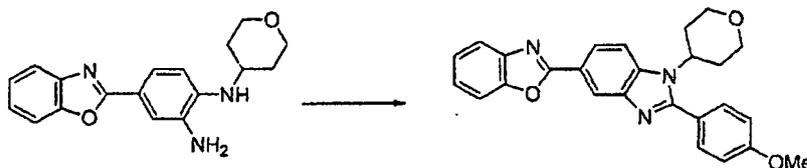


A 2-(4-carboxilfenil)-5-(5-clorobenzoxazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 102) (150 mg, 0,317 mmol) se le añadió cloruro de tionilo (3 ml), y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. A una suspensión del residuo obtenido en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió propilamina (56,2 mg, 0,951 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar cristales en bruto que se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (81,3 mg, rendimiento del 50 %) en forma de cristales incoloros.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,01 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,61-1,74 (2H, m), 1,89-1,96 (2H, m), 2,65-2,81 (2H, m), 3,42-3,51 (4H, m), 4,18 (2H, dd, J = 11,7, 4,3 Hz), 4,57-4,66 (1H, m), 6,37 (1H, s a), 7,33 (1H dd, J = 8,7, 2,1 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,66 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,74-7,78 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,99 (1H, dt, J = 7,7, 1,5 Hz), 8,10 (1H, s), 8,25 (1H, dd, J = 8,7, 1,6 Hz), 8,67 (1H, d, J = 1,6 Hz).

Ejemplo de Trabajo 124 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(4-metoxifenil)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol

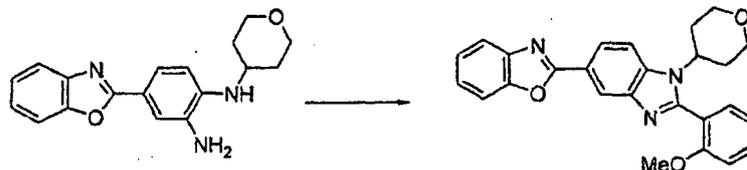


A una solución de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 20-2) (150 mg, 0,485 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se le añadieron p-anisaldehído (79,2 mg, 0,582 mmol) y oxona (179 mg, 0,291 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico, y después de que se filtrara y se lavara con agua, el secado produjo el compuesto del título (184 mg, rendimiento del 89 %) en forma de cristales de color amarillo pálido.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,87-1,93 (2H, m), 2,70-2,79 (2H, m), 3,43-3,51 (2H, m), 3,92(3H, s), 4,18 (2H, dd, J = 11,7, 4,6 Hz), 4,60-4,69 (1H, m), 7,07-7,11 (2H, m), 7,34-7,39 (2H, m), 7,58-7,64 (3H, m), 7,77-7,82 (2H, m), 8,24 (1H, dd, J = 8,7, 1,6 Hz), 8,67 (1H, d, J = 1,6 Hz).

## Ejemplo de Trabajo 125 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(2-metoxifenil)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



5

A una solución de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 20-2) (150 mg, 0,485 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se le añadieron o-anisaldehído (79,2 mg, 0,582 mmol) y oxona (179 mg, 0,291 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico, y después de que se filtrara y se lavara con agua, el secado produjo el compuesto del título (170 mg, rendimiento del 82 %) en forma de cristales de color amarillo pálido.

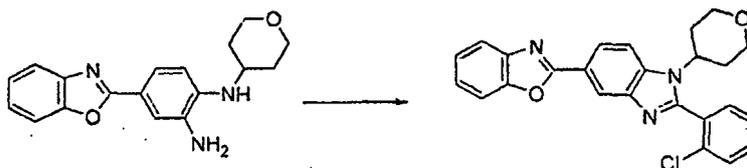
10

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,02 (2H, s a), 2,63 (2H, s a), 3,36-3,46 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,13-4,30 (3H, m), 7,07 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,15 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,32-7,39 (2H, m), 7,52-7,64 (3H, m), 7,77-7,82 (2H, m), 8,25 (1H, dd, J = 8,6, 1,6 Hz), 8,68 (1H, d, J = 1,6 Hz).

15

## Ejemplo de Trabajo 126 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(2-clorofenil)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



20

A una solución de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 20-2) (150 mg, 0,485 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se le añadieron o-clorobenzaldehído (81,8 mg, 0,582 mmol) y oxona (179 mg, 0,291 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico, y después de que se filtrara y se lavara con agua, el secado produjo el compuesto del título (200 mg, rendimiento del 96 %) en forma de cristales incoloros.

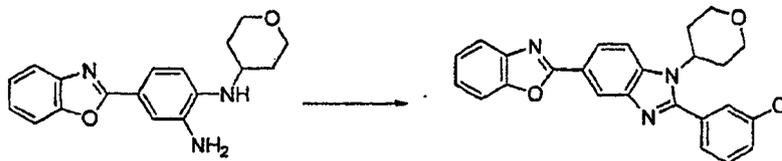
25

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,69-1,73 (1H, m), 2,15-2,20 (1H, m), 2,51-2,75 (2H, m), 3,32-3,49 (2H, m), 4,07-4,21 (3H, m), 7,33-7,65 (7H, m), 7,78-7,84 (2H, m), 8,29 (1H dd, J = 8,6, 1,6 Hz), 8,71 (1H, d, J = 1,6 Hz).

30

## Ejemplo de Trabajo 127 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(3-clorofenil)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



35

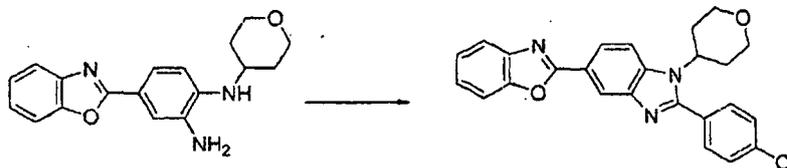
A una solución de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 20-2) (150 mg, 0,485 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se le añadieron m-clorobenzaldehído (81,8 mg, 0,582 mmol) y oxona (179 mg, 0,291 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico, y después de que se filtrara y se lavara con agua, el secado produjo el compuesto del título (196 mg, rendimiento del 94 %) en forma de cristales incoloros.

40

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,91 (2H, dd, J = 12,9, 3,3 Hz), 2,66-2,81 (2H, m), 3,43-3,53 (2H, m), 4,19 (2H, dd, J = 11,8, 4,4 Hz), 4,53-4,65 (1H, m), 7,33-7,39 (2H, m), 7,49-7,86 (7H, m), 8,28 (1H, dd, J = 8,7, 1,6 Hz), 8,70 (1H, d, J = 1,6 Hz).

## Ejemplo de Trabajo 128 (Ejemplo de Referencia)

## Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(4-clorofenil)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



5

A una solución de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 20-2) (150 mg, 0,485 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se le añadieron p-clorobenzaldehído (81,8 mg, 0,582 mmol) y oxona (179 mg, 0,291 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato potásico, y después de que se filtrara y se lavara con agua, el secado produjo el compuesto del título (188 mg, rendimiento del 90 %) en forma de cristales incoloros.

10

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,90 (2H, dd,  $J = 13,0, 3,3$  Hz), 2,65-2,81 (2H, m), 3,42-3,52 (2H, m), 4,18 (2H, dd,  $J = 11,7,4,6$  Hz), 4,51-4,64 (1H, m), 7,33-7,41 (2H, m), 7,55-7,64 (5H, m), 7,77-7,84 (2H, m), 8,27 (1H, dd,  $J = 8,7, 1,6$  Hz), 8,69 (1H d,  $J = 1,6$  Hz).

15

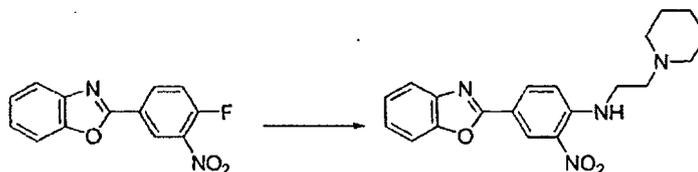
## Ejemplo de Trabajo 129

## Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol

20

## Ejemplo de Trabajo 129-1

## Síntesis de N-(2-(piperidin-1-il)etil)-4-(benzoxazol-2-il)-2-nitroanilina



25

A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (200 mg, 0,775 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadieron carbonato potásico (214 mg, 1,55 mmol) y 1-(2-aminoetil)piperidina (119 mg, 0,93 mmol), y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y después de que los cristales precipitados se filtraran y se lavaran con agua, se secaron para producir el compuesto del título (266 mg, rendimiento del 94 %) en forma de cristales de color verde.

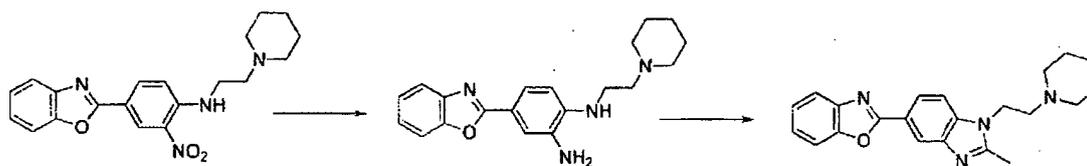
30

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45-1,69 (6H, m), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,70 (2H, t,  $J = 6,2$  Hz), 3,44 (2H, dd,  $J = 10,8, 6,2$  Hz), 6,97 (1H, d,  $J = 9,1$  Hz), 7,28-7,37 (2H, m), 7,54-7,58 (1H m), 7,71-7,76 (1H, m), 8,29 (1H, dd,  $J = 9,0, 2,1$  Hz), 8,92 (1H, s a), 9,07 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz).

35

## Ejemplo de Trabajo 129-2

## Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



40

A una solución de N-(2-(piperidin-1-il)etil)-4-(benzoxazol-2-il)-2-nitroanilina (263 mg, 0,718 mmol) en etanol/acetato de etilo (1:1, 6 ml) se le añadió paladio al 10 %-carbono (30 mg). Después, una atmósfera de hidrógeno se substituyó en el matraz y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró. A una solución del residuo obtenido en etanol (5 ml) se le añadió

45

clorhidrato de acetimidato de etilo (103 mg, 0,825 mmol), y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se agitó durante varios minutos a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos se filtraron, y después de lavarse con éter dietílico, se

5 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,44-1,62 (6H, m), 2,43-2,47 (4H, m), 2,67 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,68 (3H, s), 4,24 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,32-7,36 (2H, m), 7,42 (1H d, J = 8,6 Hz), 7,57-7,80 (2H, m), 8,20 (1H, dd, J = 8,6, 1,5 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1,5 Hz).

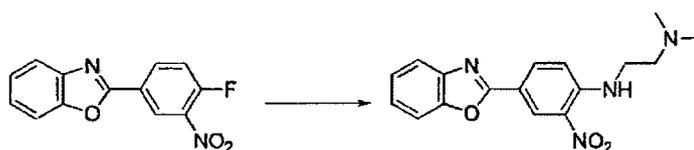
Ejemplo de Trabajo 130

10

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(2-dimetilaminoetil)-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol

Ejemplo de Trabajo 130-1

15 Síntesis de N-(2-dimetilaminoetil)-4-(benzoxazol-2-il)-2-nitroanilina



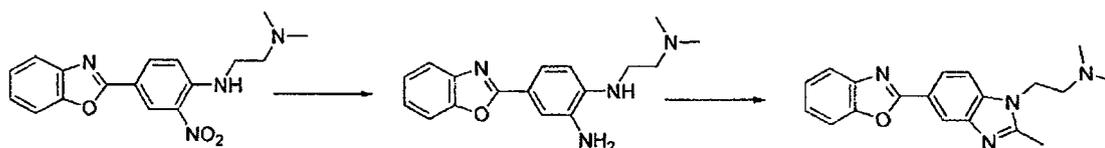
20 A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (200 mg, 0,775 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadieron carbonato potásico (214 mg, 1,55 mmol) y N,N-dimetiletilendiamina (82 mg, 0,93 mmol), y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y después de que los cristales precipitados se filtraran y se lavaran con agua, se secaron para producir el compuesto del título (240 mg, rendimiento del 95 %) en forma de cristales de color naranja.

25 1G3058451NON\_E2\_FT.als

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,34 (6H, s), 2,68 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,44 (2H, dd, J = 10,9, 6,1 Hz), 6,98 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,32-7,38 (2H, m), 7,55-7,59 (1H m), 7,71-7,75 (1H, m), 8,30 (1H, dd, J = 9,1, 2,0 Hz), 8,72 (1H, s a), 9,07 (1H, d, J = 2,0 Hz).

30 Ejemplo de Trabajo 130-2

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(2-dimetilaminoetil)-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol



35 A una solución de N-(2-dimetilaminoetil)-4-(benzoxazol-2-il)-2-nitroanilina (236 mg, 0,723 mmol) en etanol/acetato de etilo (1:1, 6 ml) se le añadió paladio al 10 %-carbono (30 mg). Después, una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de que se completara la reacción, se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró. A una solución del residuo obtenido en etanol (5 ml) se le añadió

40 clorhidrato de acetimidato de etilo (103 mg, 0,825 mmol), y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se agitó durante varios minutos a temperatura ambiente. Los cristales obtenidos se filtraron, y después de lavarse con éter dietílico, se

45 secaron para producir el compuesto del título (83,4 mg, rendimiento del 36 %) en forma de cristales incoloros.

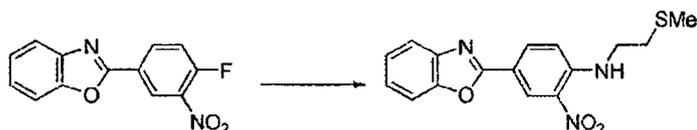
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,33 (6H, s), 2,67 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,68 (3H, s), 4,23 (2H, t, J = 7,1 Hz), 7,32-7,36 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,59-7,62 (1H, m), 7,75-7,79 (1H, m), 8,21 (1H, dd, J = 8,4, 1,5 Hz), 8,56 (1H, d, J = 1,5 Hz).

## Ejemplo de Trabajo 131

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(2-(metiltio)etil)-2-metilbencimidazol

## 5 Ejemplo de Trabajo 131-1

Síntesis de N-(2-(metiltio)etil)-4-(benzoxazol-2-il)-2-nitroanilina



10 A una suspensión de 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 15-2) (300 mg, 1,16 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadieron carbonato potásico (321 mg, 1,55 mmol) y 2-(metiltio)etilamina (127 mg, 1,39 mmol), y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y después de que los cristales precipitados se filtraran y se lavaran con agua, se secaron para producir el compuesto del título (373 mg, rendimiento del 98 %) en forma de cristales de color rojo.

15 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,20 (3H, s), 2,89 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,61-3,68 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,31-7,38 (2H, m), 7,56-7,59 (1H, m), 7,72-7,75 (1H, m), 8,32 (1H, dd, J = 9,1, 2,0 Hz), 8,61 (1H, s), 9,08 (1H, d, J = 2,0 Hz).

## Ejemplo de Trabajo 131-2

20 Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(2-(metiltio)etil)-2-metilbencimidazol

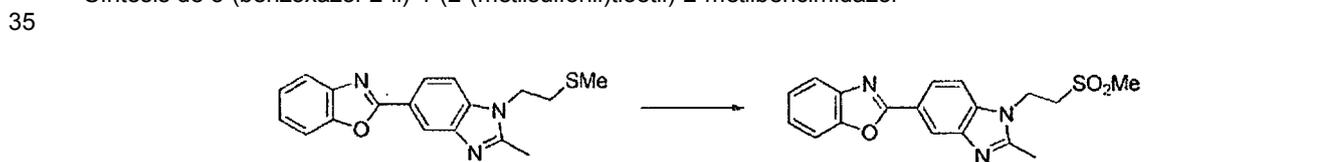


25 A N-(2-(metiltio)etil)-4-(benzoxazol-2-il)-2-nitroanilina (370 mg, 1,12 mmol) se le añadieron polvo de hierro (188 mg, 3,37 mmol) y ácido acético (5 ml), y se calentó a reflujo durante 10 horas. Después de enfriar la solución de reacción, se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (305 mg, rendimiento del 84 %) en forma de cristales de color rosa.

30 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,08 (3H, s), 2,72 (3H, s), 2,93 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,38 (2H, t, J = 7,1 Hz), 7,32-7,36 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,59-7,63 (1H, m), 7,74-7,79 (1H, m), 8,23 (1H, dd, J = 8,6, 1,5 Hz), 8,57 (1H, d, J = 1,5 Hz).

## Ejemplo de Trabajo 132

Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(2-(metilsulfonyl)etilo)-2-metilbencimidazol

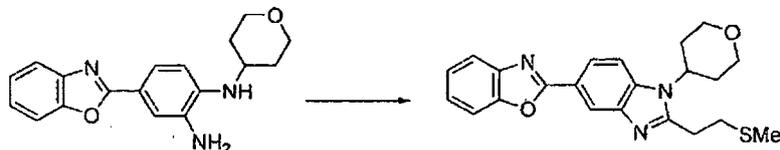


40 A una solución de 5-(benzoxazol-2-il)-1-(2-(metiltio)etil)-2-metilbencimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 131) (135 mg, 0,417 mmol) en cloroformo (3 ml) se le añadió ácido m-cloroperbenzoico (166 mg, 0,96 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar cristales en bruto que se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (113 mg, rendimiento del 76 %) en forma de cristales de color rosa claro.

45 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,74 (3H, s), 2,80 (3H, s), 3,52 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,73 (2H, t, J = 6,9 Hz), 7,34-7,39 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,59-7,63 (1H, m), 7,76-7,79 (1H, m), 8,26 (1H, dd, J = 8,5, 1,4 Hz), 8,58 (1H, d, J = 1,3 Hz).

## Ejemplo de Trabajo 133

## Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(2-(metiltio)etil)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



5

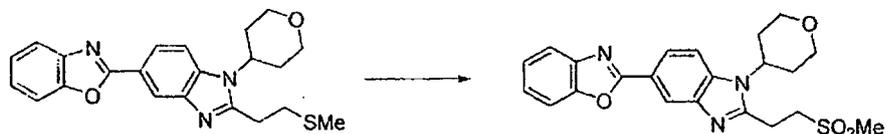
A una solución de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 20-2) (200 mg, 0,646 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadieron cloruro de 3-(metiltio)propionilo (98,5 mg, 0,711 mmol) y trietilamina (131 mg, 1,29 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. A una solución del residuo obtenido en dioxano (5 ml) se le añadió ácido metanosulfónico (0,5 ml), y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar cristales en bruto que se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (170 mg, rendimiento del 67 %) en forma de cristales incoloros.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,91 (2H, dd,  $J = 13,0, 3,3$  Hz), 2,20 (3H, s), 2,59-2,75 (2H, m), 3,07-3,13 (2H, m), 3,21-3,29 (2H, m), 3,61 (2H, td,  $J = 12,0, 1,8$  Hz), 4,24 (2H, dd,  $J = 11,7, 4,5$  Hz), 4,46-4,55 (1H, m), 7,31-7,38 (2H, m), 7,57-7,63 (1H, m), 7,70 (1H, dd,  $J = 8,7, 0,5$  Hz), 7,74-7,81 (1H, m), 8,20 (1H, dd,  $J = 8,7, 1,6$  Hz), 8,60 (1H, dd,  $J = 1,6, 0,5$  Hz).

20

## Ejemplo de Trabajo 134

## Síntesis de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(2-(metilsulfonil)etil)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



25

A una solución de 5-(benzoxazol-2-il)-2-(2-(metiltio)etil)-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol (véase el Ejemplo de Trabajo 133) (130 mg, 0,33 mmol) en cloroformo (3 ml) se le añadió ácido m-cloroperbenzoico (205 mg, 0,83 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar cristales en bruto que se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (105 mg, rendimiento del 75 %) en forma de cristales de color verde.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,86-1,94 (2H, m), 2,56-2,72 (2H, m), 3,05 (3H, s), 3,48 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz), 3,61 (2H, t,  $J = 11,5$  Hz), 3,86 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz), 4,19-4,26 (2H, m), 4,47-4,56 (1H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 7,58-7,79 (3H, m), 8,21 (1H, dd,  $J = 8,7, 1,6$  Hz), 8,57 (1H, s).

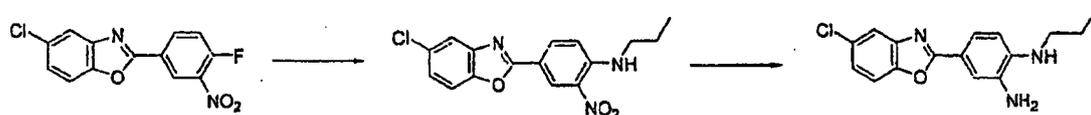
35

## Ejemplo de Trabajo 135

## Síntesis de 5-(5-clorobenzoxazol-2-il)-1-n-propilbencimidazol

## Ejemplo de Trabajo 135-1

## Síntesis de 5-(5-clorobenzoxazol-2-il)-2-n-propilaminoanilina

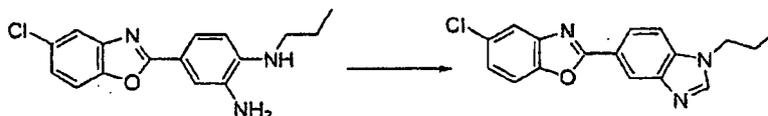


45

A una suspensión de 5-cloro-2-(2-fluoronitrobenzen-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 100-1) (1,5 g, 5,13 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron trietilamina (779 mg, 7,70 mmol) y propilamina (364 mg, 6,16 mmol), y se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y después se secaron. A una solución de los cristales obtenidos en etanol/tetrahidrofurano (1:2, 15 ml) se le añadió paladio al 10 %-carbono (200 mg). Una atmósfera de hidrógeno se substituyó en el matraz, y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la finalización de la reacción, ésta se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró para producir el compuesto del título (1,5 g, rendimiento del 97 %) en forma de cristales de color naranja.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,05 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,67-1,80 (2H, m), 3,18 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 8,5, 1,9 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,59-7,65 (2H, m), 7,73 (1H, dd, J = 8,5, 1,9 Hz).

Ejemplo de Trabajo 135-2 (Ejemplo de Referencia)

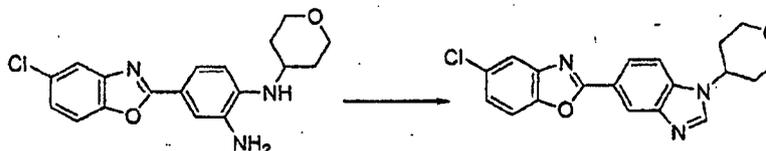


A una solución de 5-(5-clorobenzoxazol-2-il)-2-n-propilaminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 135-1) (300 mg, 0,994 mmol) en ortoformiato de trietilo (5 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (10 mg), y se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar cristales en bruto que se lavaron con éter dietílico para producir el compuesto del título (146 mg, rendimiento del 47 %) en forma de cristales de color amarillo pálido.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,87 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,79-1,92 (2H, m), 4,29 (2H, t, J = 7,1 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,82-7,91 (3H, m), 8,13 (1H, dd, J = 8,4, 1,5 Hz), 8,45-8,46 (2H, m).

Ejemplo de Trabajo 136 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 5-(5-clorobenzoxazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)benzimidazol

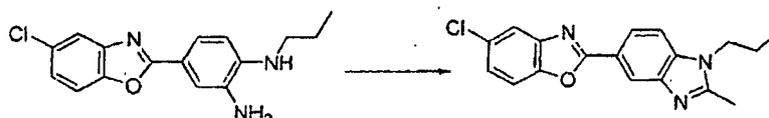


A una solución de 5-cloro-2-(2-(tetrahidropiran-4-il)aminoanilino-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 100-2) (300 mg, 0,873 mmol) en ortoformiato de trietilo (5 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (10 mg), y se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar cristales en bruto que se lavaron con éter dietílico y acetato de etilo para producir el compuesto del título (200 mg, rendimiento del 65 %) en forma de cristales de color pardo.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,02-2,22 (4H, m), 3,58 (2H, td, J = 11,5, 2,2 Hz), 4,04 (2H, dd, J = 11,5, 3,1 Hz), 4,71-4,83 (1H, m), 7,45 (1H dd, J = 8,7, 2,1 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,90 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 8,6, 1,6 Hz), 8,47 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,60 (1H, s).

Ejemplo de Trabajo 137

Síntesis de 5-(5-clorobenzoxazol-2-il)-2-metil-1-n-propilbenzimidazol



A una solución de 5-(5-clorobenzoxazol-2-il)-2-n-propilaminoanilina (véase el Ejemplo de Trabajo 143-1) (200 mg, 0,663 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió clorhidrato de acetimidato de metilo (123 mg, 0,995 mmol), y se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico

anhidro, se filtró y se concentró para dar cristales en bruto que se lavaron con éter dietílico para producir el compuesto del título (155 mg, rendimiento del 72 %) en forma de cristales de color verde.

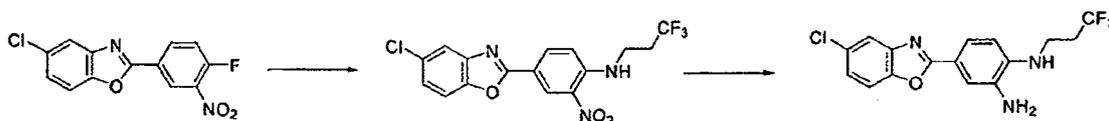
$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,71-1,81 (2H, m), 2,60 (3H, s), 4,22 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,6, 2,1 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,89 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 8,5, 1,6 Hz), 8,32 (1H, d, J = 1,2 Hz).

Ejemplo de Trabajo 138

Síntesis de 5-(5-clorobenzoxazol-2-il)-2-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)benzimidazol

Ejemplo de Trabajo 138-1

Síntesis de 5-cloro-2-(2-(3,3,3-trifluoropropil)aminoanilin-5-il)benzoxazol

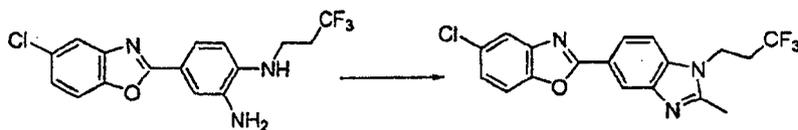


A una suspensión de 5-cloro-2-(2-fluoronitrobenzen-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 100-1) (815 mg, 2,79 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió trietilamina (847 mg, 8,37 mmol) y clorhidrato de 3,3,3-trifluoropropilamina (500 mg, 3,34 mmol), y se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y después se secaron. A una solución de los cristales obtenidos en etanol/tetrahidrofurano (1:2, 15 ml) se le añadió paladio al 10 %-carbono (100 mg). Una atmósfera de hidrógeno se sustituyó en el matraz, y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la finalización de la reacción, ésta se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró para producir el compuesto del título (993 mg, rendimiento del 100 %) en forma de cristales de color naranja.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,45-2,57 (2H, m), 3,54 (2H, t, J = 7,0 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 8,7, 1,9 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,6, 0,5 Hz), 7,62-7,66 (2H, m), 7,76 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz).

Ejemplo de Trabajo 138-2

Síntesis de 5-(5-clorobenzoxazol-2-il)-2-metil-1-(3,3,3-trifluoropropil)benzimidazol

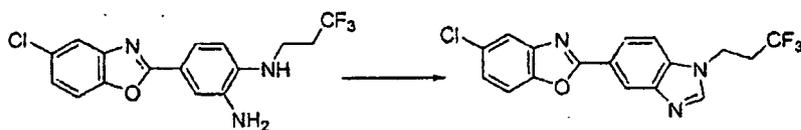


A una solución de 5-cloro-2-(2-(3,3,3-trifluoropropil)aminoanilin-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 138-1) (200 mg, 0,562 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió clorhidrato de acetimidato de etilo (104 mg, 0,843 mmol), y se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar cristales en bruto que se lavaron con éter dietílico para producir el compuesto del título (170 mg, rendimiento del 80 %) en forma de cristales de color verde claro.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,63 (3H, s), 2,82-3,00 (2H, m), 4,55 (2H, t, J = 6,9 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,7, 2,1 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,90 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 8,5, 1,6 Hz), 8,33 (1H, d, J = 1,6 Hz).

Ejemplo de Trabajo 139 (Ejemplo de Referencia)

Síntesis de 5-(5-clorobenzoxazol-2-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)benzimidazol



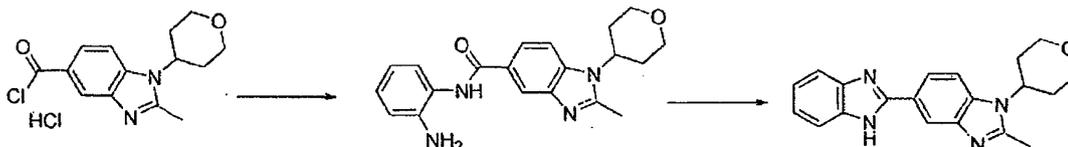
A una solución de 5-cloro-2-(2-(3,3,3-trifluoropropil)aminoanilin-5-il)benzoxazol (véase el Ejemplo de Trabajo 138-1) (200 mg, 0,562 mmol) en ortoformiato de trietilo (5 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (10 mg), y se agitó a

100 °C durante 4 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar cristales en bruto que se lavaron con éter dietílico y acetato de etilo para producir el compuesto del título (127 mg, rendimiento del 62 %) en forma de cristales de color amarillo claro.

5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,91-3,09 (2H, m), 4,63 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,6, 1,3 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,91-7,94 (2H, m), 8,16 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,47-8,50 (2H, m).

Ejemplo de Trabajo 140

10 Síntesis de 5-(bencimidazol-2-il)-2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol



15 A una suspensión de ácido 2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol-5-carboxílico (véase el Ejemplo de Trabajo 4-3) (500 mg, 1,86 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió cloruro de tionilo (3 ml), y se agitó a la temperatura de reflujo durante 1,5 horas. Después, se concentró a presión reducida para obtener cloruro del ácido 2-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)bencimidazol-5-carboxílico, a una solución del cual (533 mg, 1,69 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadieron fenilendiamina (183 mg, 1,69 mmol) y trietilamina (512 mg, 5,07 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió agua y se extrajo con cloroformo.

20 Después de que la capa orgánica obtenida se secase sobre sulfato sódico anhidro, ésta se filtró y se concentró. A una solución del residuo obtenido en dioxano (5 ml) se le añadió ácido metanosulfónico (0,5 ml), y se calentó a reflujo durante 24 horas. Después de que se completara la reacción, se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar cristales en bruto que se lavaron con acetato de etilo para producir el compuesto del título (300 mg, rendimiento del 54 %).

25  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,86 (2H, dd, J = 12,3,2,7 Hz), 2,36-2,45 (2H, m), 2,65 (3H, s), 3,53-3,62 (2H, m), 4,03-4,08 (2H, m), 4,58-4,69 (1H, m), 7,15-7,21 (2H, m), 7,49-7,67 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 8,6, 1,6 Hz), 8,33 (1H, d, J = 1,5 Hz), 12,82 (1H, s a).

30 Ejemplo de ensayo 1

(Preparación de células para evaluación del compuesto)

35 Se prepararon el cebador directo 5'-tccagttattgagaaaaggagccaggagtctccat-3' y la cebador inverso 5'-ggaggcttctctcctgctcccggcttttcg-3' como los cebadores de PCR de acuerdo con la información de secuencia para la secuencia genómica del gen NXF (N° de acceso AB054577 y NC\_000085), y se usó el método de PCR para aislar desde aproximadamente 5 kpb cadena arriba de la región traducida de la parte promotora del gen NXF hasta las cercanías del sitio de inicio de la transcripción. Para esto, se usó 1  $\mu\text{g}$  de ADN genómico de ratón (Takara) como molde, y la reacción de PCR se realizó durante 35 ciclos, cuyas condiciones fueron 95°C / 1 m en la etapa de desnaturalización, y 68°C / 8 m en las etapas de hibridación y extensión, para obtener el producto de PCR. El fragmento promotor de NXF se insertó en el sitio SmaI del vector pGL3 Basic (Promega) cadena arriba del gen de la luciferasa para preparar un plásmido indicador que expresaría la enzima luciferasa dirigida por el promotor de NXF.

45 Se cultivaron células PC12 (disponibles en la ATCC) usando medio RPMI (GIBCO-BRL) con FCS al 5 % (GIBCO-BR) y suero de caballo al 15 % (GIBCO-BRL) añadido, y 1 mM en piruvato sódico (GIBCO-BRL), a 37°C en presencia de  $\text{CO}_2$  al 5 %. Después de transfección en  $10^6$  de estas células PC12 durante 2 días con 12  $\mu\text{g}$  del plásmido indicador descrito anteriormente y 1  $\mu\text{g}$  de vector pRC/RSV (Invitrogen) usando el reactivo Lipofectamine 2000 (Invitrogen), el medio se intercambió por medio fresco que contenía 40 mg/l de sulfato de geneticina (GIBCO), y esto se cultivó de forma continua. El cultivo se continuó durante aproximadamente 1 mes con intercambio de medio del medio cultivo que contenía 40 mg/l de sulfato de geneticina (GIBCO) cada varias días, con el resultado de que se picaron múltiples colonias de las células obtenidas. Entre éstas, se seleccionó una de las colonias que inducía actividad luciferasa en presencia de 40 ng/ml de NGF (Wako Pure Chemicals) y se usó para evaluar en las células la actividad de los siguientes compuestos.

55 (Evaluaciones de actividad del compuesto)

Estas células se establecieron en placas de 96 pocillos con confluencia del 80 %, y se realizó el ensayo indicador de luciferasa usando el kit de ensayo de luciferasa Promega Steady Glo. El procedimiento se realizó durante una noche

(aprox. 16 horas) usando medio de cultivo que contenía el compuesto, y se añadió la solución de sustrato Steady Glo a las células en dilución a la mitad en PBS después de retirar todo el medio restante que contenía el compuesto. Después de dejar reposar durante 30 minutos, se midió la cantidad respectiva de luz producida con un luminómetro (Envision Perkin Elmer).

La actividad de los compuestos para evaluación se midió como la potenciación de la actividad de 200 ng/ml de NGF. Para los pocillos de control del experimento, el pocillo de control negativo tenía medio que contenía solamente una concentración final de DMSO del 0,1 %, el pocillo de control positivo tenía medio que contenía una concentración de saturación de NGF. Además, se estableció un pocillo de ensayo que contenía DMSO al 0,1 % con 200 ng/ml de NGF añadido correspondiente a una concentración de compuesto 0. Cuando su actividad de luciferasa se tomaba como patrón, la actividad luciferasa relativa podía calcularse para los pocillos de ensayo a los que se había añadido la solución de compuesto (disuelto en DMSO y preparado para tener una concentración final de DMSO del 0,1 %) además de los 200 ng/ml de NGF, para hallar la potenciación de la actividad de 200 ng/ml de NGF debida a ese compuesto.

Los resultados experimentales para la potenciación de la actividad NGF se describen en la siguiente tabla.

+ : Mostró potenciación relativamente débil (potenciación solamente mostrada a 10 µM)

++ : Mostró potenciación

+++ : Mostró potenciación particularmente fuerte (potenciación de factor 2 o mayor de la actividad de 200 ng/ml de NGF a 1 µM)

[Tabla 1]

compuesto	actividad	compuesto	actividad
Ej. Sin. 1	+++	Ex. 26	++
Ej. Sin. 2	+++	Ex. 27	++
Ej. Sin. 3	++	Ex. 28	+++
Ej. 1	+	Ej. 29	++
Ej. 2	+++	Ej. 30	++
Ej. 3	+++	Ej. 31	++
Ej. 4	+++	Ej. 32	++

Ej. 6	++	Ej. 33	++
Ej. 7	+++	Ej. 34	+++
Ej. 8	+++	Ej. 35	++
Ej. 9	++	Ej. 36	+++
Ej. 11	++	Ej. 37	++
Ej. 12	+++	Ej. 38	++
Ej. 14	+	Ej. 39	+++
Ej. 15	+	Ej. 40	+++
Ej. 16	++	Ej. 41	+++
Ej. 17	++	Ej. 42	+++
Ej. 18	+++	Ej. 43	+++
Ej. 19	++	Ej. 44	++
Ej. 20	+++		
Ej. 21	++		
Ej. 22	+++		
Ej. 23	++		
Ej. 24	++		
Ej. 25	++		

Ejemplo de ensayo 2

Se preparó un modelo de oclusión/reperfusión de la arteria cerebral media cogiendo ratones macho C57BL/6J de 8 semanas de edad después de 12 de días de cría convencional, y ligando las arterias carótida externa izquierda y común, después recanalizándolas tras la arteria cerebral media que se había ocluido durante un periodo de 90 minutos. En esto modelo, los compuestos se administraron a las 3, 24, y 48 horas después de la oclusión como 30 mg/kg mediante la vena caudada. Los animales se decapitaron 3 días después de la oclusión/reperfusión, se cortaron los cráneos abiertos desde el lado cerebelar y se extrajo el cerebro. Los cerebros extraídos se fijaron con solución de Bouin (pH 3,5 - 4,0). Se tomaron cortes coronales de los cerebros fijados, y después de seccionarlos, experimentaron deshidratación, permeación, y después se integraron en parafina. Los cortes se cogieron en 4 sitios en las cercanías del Bregma 1,95 mm, Bregma 1,0 mm, Bregma -1,40 mm, y Bregma -3,8mm. Los cortes se hicieron con un grosor de aproximadamente 6 µm, y se hizo tinción HE. Entonces se calcularon los volúmenes de infarto como se muestra a continuación.

Microscopía óptica: se tomaron imágenes digitales usando un microscopio óptico (objetivo x 1) que estaba equipado con una cámara (MCD-350, Olympus). Las imágenes digitales tomadas se pegaron en montajes de una sola página (New Laser) en PhotoShop 2.0. Basándose en las imágenes pegadas en los montajes de página, las áreas de infarto (S, mm<sup>2</sup>), áreas de infarto laterales (izquierda) (mm<sup>2</sup>) y áreas sin infarto laterales (derecha) (MR, mm<sup>2</sup>) se midieron usando un sistema de análisis de imágenes (Win ROOF v. 5.6, Mitani), y se calcularon las áreas sin infarto para los infartos del lado izquierdo (ML, mm<sup>2</sup>) [área de infarto lateral (izquierda) (mm<sup>2</sup>) - área de infarto (mm<sup>2</sup>)].

Usando las siguientes ecuaciones, se calcularon los volúmenes de infarto (SV, mm<sup>3</sup>), los volúmenes sin infarto para los infartos del lado izquierdo (MLV, mm<sup>3</sup>), y los volúmenes sin infarto laterales (derecha) (MRV, mm<sup>3</sup>).

Método de cálculo para las cercanías del Bregma 1,95 mm

$$SV = 1/3\Sigma(S_1+S_2+S_1^{1/2}\times S_2^{1/2})$$

$$MLV = 1/3\Sigma(ML_1+ML_2+ML_1^{1/2}\times ML_2^{1/2})$$

$$MRV = 1/3\Sigma(MR_1+MR_2+MR_1^{1/2}\times MR_2^{1/2})$$

Método de cálculo para las cercanías del Bregma 1,0 mm, -1,40 mm, y -3,8 mm

$$SV = 2/3\Sigma(S_n+S_{n+1}+S_n^{1/2}\times S_{n+1}^{1/2})$$

$$MLV = 2/3\Sigma(ML_n+ML_{n+1}+ML_n^{1/2}\times ML_{n+1}^{1/2})$$

$$MRV = 2/3\Sigma (MR_n+MR_{n+1}+MR_n^{1/2}\times MR_{n+1}^{1/2}) (n = 1, 2, 3, 4)$$

Los resultados de ensayo para el compuesto del Ejemplo de trabajo 12 se muestran en la Figura 2. De este modo, se confirmaron reducciones en los volúmenes de infarto para el grupo de administración de fármaco.

Ejemplo de ensayo 3

Se estudió el efecto preventivo de los compuestos sobre la prolongación de latencia de la velocidad de conducción del nervio motor (MNCV) en el nervio ciático de ratas con diabetes inducida por estreptozotocina.

Los grupos se estructuraron como un grupo de control sin diabetes, un grupo de control con diabetes, y un grupo de administración de fármaco. Después de 8 días de cría convencional, se dio a las ratas macho Slc:Wistar de 8 semanas de edad en los grupos respectivos 2 ml/kg de solución de tampón citrato a 0,75 mmol/l, pH 4,5 (grupo de control sin diabetes), o 2 ml/kg de una solución preparada a partir de 20 mg/l de estreptozotocina (nombre químico: N-(metilnitrosocarbamoil)- $\alpha$ -D-glucosamina; fabricante: SIGMA) en solución de tampón citrato a 0,75 mmol/l (grupo de control con diabetes y grupo de administración de fármaco), una única administración en la vena caudada. Después de 4 semanas más de crianza, se dio a los animales en el grupo de control sin diabetes y el grupo de control con diabetes 5 ml/kg de agua para inyección, mientras que a los animales en el grupo de administración de fármaco se les dio 5 ml/kg de una solución de fármaco preparada a partir de 10 mg/ml del fármaco en agua para inyección. La administración para todos grupos fue por vía oral una vez al día durante 4 semanas. Las mediciones de MNCV se realizaron 3 veces para cada grupo. El primer punto de medición fue el día antes de administración de la solución de estreptozotocina o solución de tampón citrato a 0,75 mmol/l, pH 4,5 para los grupos respectivos, el segundo punto de medición fue 4 semanas después de la administración de la solución de estreptozotocina o solución de tampón citrato a 0,75 mmol/l, pH 4,5 para los grupos respectivos, y el tercer punto de medición fue el día después de terminar las 4 semanas de administración del agua para inyección o solución de compuesto para los grupos respectivos.

Los resultados de ensayo (velocidad de conducción del nervio motor) para el compuesto del Ejemplo de trabajo 12 se muestran en la Figura 2 (en la figura, STZ representa estreptozotocina). De este modo, se observó la recuperación de la velocidad de conducción del nervio motor en el grupo de administración de fármaco en comparación con el grupo de control con administración de disolvente.

Ejemplo de ensayo 4

Del mismo modo que para el Ejemplo de ensayo 1, la tabla 2 muestra el efecto de potenciación sobre la actividad NGF evaluada para los compuestos de los ejemplos de trabajo. Los resultados se muestran en la tabla 2.

+: Mostró potenciación relativamente débil (potenciación solamente mostrada a 10  $\mu$ M)

++: Mostró potenciación

+++ : Mostró potenciación particularmente fuerte (potenciación de factor 2 o mayor de la actividad de 200 ng/ml de NGF a 1  $\mu$ M)

[Tabla 2]

compuesto	actividad	compuesto	actividad	compuesto	actividad
Ej. Sin. 7	+++	Ej. 79	++	Ej. 109	++
Ej. 50	+++	Ej. 80	+++	Ej. 110	+++
Ej. 51	+++	Ej. 81	+++	Ej. 111	++
Ej. 52	++	Ej. 82	+++	Ej. 122	++
Ej. 53	++	Ej. 83	++	Ej. 113	++
Ej. 54	+++	Ej. 84	++	Ej. 114	++
Ej. 55	++	Ej. 85	+++	Ej. 115	+++
Ej. 56	++	Ej. 86	++	Ej. 116	+++
Ej. 57	+++	Ej. 87	++	Ej. 117	++
Ej. 58	++	Ej. 88	+++	Ej. 118	++
Ej. 59	+++	Ej. 89	++	Ej. 120	++
Ej. 60	++	Ej. 90	++	Ej. 121	++
Ej. 61	++	Ej. 92	++	Ej. 123	+++
Ej. 62	++	Ej. 93	+++	Ej. 124	+++
Ej. 63	+++	Ej. 94	++	Ej. 125	+++
Ej. 64	++	Ej. 95	+++	Ej. 126	++
Ej. 65	+++	Ej. 96	++	Ej. 127	+++
Ej. 66	++	Ej. 97	++	Ej. 128	+++
Ej. 67	+	Ej. 98	+++	Ej. 129	+++
Ej. 68	++	Ej. 99	++	Ej. 130	++
Ej. 69	++	Ej. 100	+++	Ej. 131	+++
Ej. 71	+++	Ej. 101	+++	Ej. 132	++
Ej. 72	++	Ej. 102	+++	Ej. 133	++
Ej. 73	+++	Ej. 103	+++	Ej. 134	++
Ej. 74	+++	Ej. 104	++	Ej. 135	++
Ej. 75	++	Ej. 105	+++	Ej. 136	+++
Ej. 76	++	Ej. 106	+++	Ej. 139	+++
Ej. 77	+	Ej. 107	+	Ej. 140	+++
Ej. 78	++	Ej. 108	++		

**Aplicabilidad industrial**

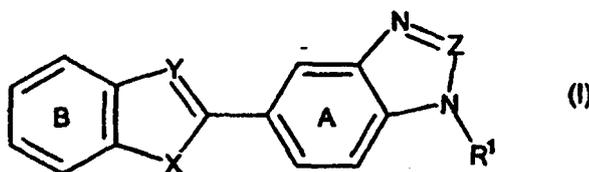
5 Los compuestos de la presente invención son eficaces para el tratamiento o prevención de enfermedades que están asociadas a la actividad de factores neurotróficos.

Tabla de secuencias de texto libre

10 La secuencia N° 1 es el cebador directo.  
La secuencia N° 2 es el cebador inverso.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula:



5 en la que, R<sup>1</sup> representa:

(1) un grupo alquilo C<sub>3-6</sub>,  
 (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más grupos de sustituyentes seleccionados entre aquellos que consisten en:

10

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo R<sup>a</sup>-O-,
- (c) un grupo R<sup>a</sup>-O-CO-,
- (d) un grupo R<sup>a</sup>-O-CO-NR<sup>a</sup>-,
- (e) un grupo R<sup>a</sup>-O-CO-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CO-NH-,
- (f) un grupo R<sup>a</sup>-S-,
- (g) un grupo R<sup>a</sup>-SO<sub>2</sub>-,
- (h) un grupo R<sup>a</sup>-CO-O-,
- (i) un grupo R<sup>a</sup>-CO-NR<sup>a</sup>-,
- (j) un grupo R<sup>a</sup>-NR<sup>a</sup>-,
- (k) un grupo R<sup>a</sup>-NR<sup>a</sup>-CS-NR<sup>a</sup>-,
- (l) un grupo anular de 5 a 6 miembros,
- (m) un grupo carboxi,
- (n) un grupo hidroxil,
- (o) un grupo amino,
- (p) un grupo carbonilo heterocíclico,
- (q) un grupo HO-CO-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CO-NH-

15

20

25

30

(en la que, cada R<sup>a</sup> es igual o diferente, y representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con halógeno), o

(3) un grupo hidrocarburo C<sub>3-10</sub> cíclico no aromático o un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 6 miembros que respectivamente están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos de sustituyentes seleccionados entre aquellos que consisten en:

35

- (a) un grupo oxo, y
- (b) un grupo alcóxicarbonilo C<sub>1-4</sub>,

o,

(4) un grupo hidrocarburo cíclico aromático sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>,

40

X representa NH, O, o S,

Y representa CH o N,

Z representa N o un grupo C-R<sup>2</sup>,

R<sup>2</sup> representa:

45

(1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> o un grupo alquino C<sub>2-6</sub> que respectivamente están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos de sustituyentes seleccionados entre aquellos que consisten en:

50

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo R<sup>b</sup>-O-,
- (c) un grupo R<sup>b</sup>-O-CO-,
- (d) un grupo R<sup>b</sup>-O-CO-NR<sup>b</sup>-,
- (e) un grupo R<sup>b</sup>-S-,
- (f) un grupo R<sup>b</sup>-SO<sub>2</sub>-,
- (g) un grupo R<sup>b</sup>-CO-O-,
- (h) un grupo R<sup>b</sup>-CO-NR<sup>b</sup>-,
- (i) un grupo R<sup>b</sup>-NR<sup>b</sup>-,
- (j) un grupo R<sup>b</sup>-CO-NR<sup>b</sup>-R<sup>b</sup>-S(O)<sub>n</sub>-,

55

- (k) un grupo fenilo,
- (l) un grupo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros,
- (m) un grupo hidroxilo, y
- (n) un grupo amino

5

(en la que, cada  $R^b$  es igual o diferente, y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, y n representa un número entero de 0 a 2),  
o,

10

(2) un grupo hidrocarburo  $C_{5-4}$  cíclico no aromático o un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más grupos de sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

15

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo  $R^c-O-$ ,
- (c) un grupo  $R^c-O-CO-$ , y
- (d) un grupo  $R^c-CO-NR^c-$ ,

20

(en la que, cada  $R^c$  es igual o diferente, y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ),  
el anillo A representa un anillo de benceno opcionalmente sustituido con uno o más grupos de sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

25

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo hidroxilo,
- (c) un grupo carboxi,
- (d) un grupo ciano,
- (e) un grupo sulfamoilo,
- (f) un grupo monoalquilamida,
- (g) un grupo dialquilamida,
- (h) un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno,
- (i) un grupo nitro, y
- (j) un grupo ariloxi,

30

el anillo B representa un anillo de benceno opcionalmente sustituido con uno o más grupos de sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

35

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo hidroxilo,
- (c) un grupo carboxi,
- (d) un grupo ciano,
- (e) un grupo sulfamoilo,
- (f) un grupo monoalquilamida,
- (g) un grupo dialquilamida,
- (h) un grupo amida,
- (i) un grupo éster,
- (j) un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno,
- (k) un grupo nitro, y
- (l) un grupo ariloxi,

40

45

50

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z es un grupo  $C-R^2$ , e Y es N, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R^1$  es un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 6 miembros, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

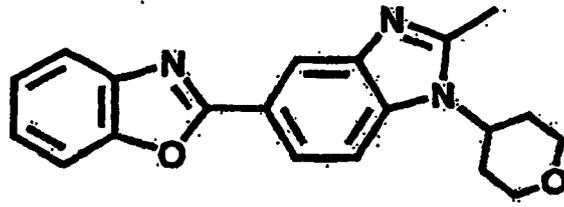
4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que  $R^2$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

60

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Z es un grupo  $C-R^2$ , Y es N,  $R^1$  es un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 6 miembros y  $R^2$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

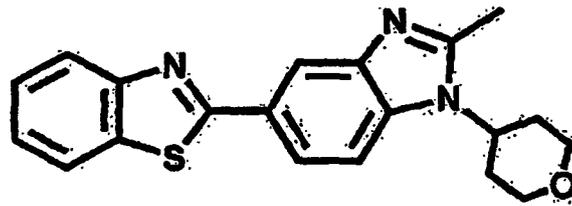
65

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es un compuesto de la siguiente fórmula:



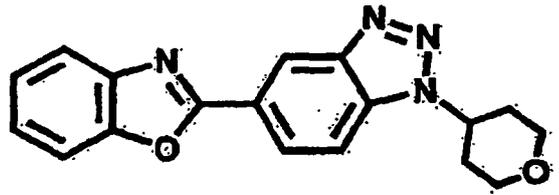
o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es un compuesto de la siguiente fórmula:



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 10 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es un compuesto de la siguiente fórmula:



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 9. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la composición es para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad que está asociada a la actividad de factores neurotróficos, o para su uso en promover un efecto fisioterapéutico.

- 20 11. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10, en la que el uso es para la prevención o el tratamiento de enfermedad isquémica cerebral o neuropatía diabética.

Fig. 1

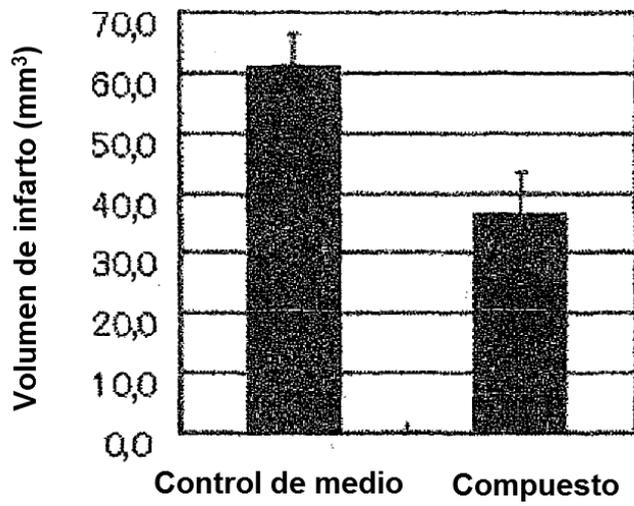


Fig. 2

