

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 586**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04	(2006.01)	C07D 235/30	(2006.01)
C07D 235/08	(2006.01)	C07D 417/04	(2006.01)
C07D 491/04	(2006.01)	C07D 403/04	(2006.01)
C07D 473/00	(2006.01)	C07D 403/06	(2006.01)
C07D 521/00	(2006.01)		
C07D 401/06	(2006.01)		
C07D 401/04	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		
C07D 403/12	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2001 E 06110920 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 1666480**

54 Título: **Compuestos de imidazol condensados con arilo o heteroarilo como intermedios para agentes anti-inflamatorios y analgésicos**

30 Prioridad:

19.10.2000 US 241825 P

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

10.12.2014

73 Titular/es:

**RAQUALIA PHARMA INC (100.0%)
8F Daiwa Meieki Bldg., 1-21-19, Meieki Minami,
Nakamura-ku, Nagoya
Aichi 450-0003 , JP**

72 Inventor/es:

**NAKAO, KAZUNARI;
OKUMURA, YOSHIYUKI;
MATSUMIZU, MIYAKO;
UNEO, NAOMI;
HASHIZUME, YOSHINOBU;
KATO, TOMOKI;
KAWAI, AKIYOSHI;
MIYAKE, YORIKO;
NUKUI, SEIJI,;
SHINJYO, KATSUHIRO y
TANIGUCHI, KANA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 524 586 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

Compuestos de imidazol condensados con arilo o heteroarilo como intermedios para agentes anti-inflamatorios y analgésicos

Campo técnico

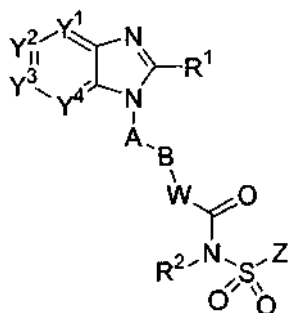
- 5 La presente invención se refiere a intermedios de compuestos de imidazol condensados con arilo o heteroarilo que tienen actividad como antagonistas del receptor de prostaglandinas E₂, y son útiles en el tratamiento o alivio del dolor y la inflamación y otros trastornos asociados a inflamación, tales como artritis, el tratamiento o prevención e trastornos o afecciones médicas seleccionadas entre dolor, enfermedades inflamatorias y similares.

Técnica antecedente

- 10 Las prostaglandinas son mediadores del dolor, la fiebre y otros síntomas asociados con inflamación. Especialmente la prostaglandina E₂ (PGE₂) es el eicosanoide predominante detectado en estados de inflamación. Además, también está implicada en diversos estados fisiológicos y/o patológicos tales como hiperalgesia, contracción uterina, peristalsis digestiva, vigilia, supresión de la secreción de ácido gástrico, presión sanguínea, función plaquetaria, metabolismo óseo, angiogénesis o similares.
- 15 Se han clonado cuatro subtipos del receptor de PGE₂ (EP₁, EP₂, EP₃ y EP₄) que presentan diferentes propiedades farmacológicas. El subtipo EP₄, un receptor acoplado a G estimula la producción de AMPc, y está distribuido en una amplia diversidad de tejidos, lo que sugiere un papel principal en los eventos biológicos mediados por PGE₂.

El documento WO99/47497 desvela compuestos de ácidos carboxílicos y acilsulfonamidas como antagonistas del receptor de prostaglandinas.

- 20 Los compuestos de imidazol condensado a arilo o heteroarilo de fórmula (I):



(I)

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

- Y¹, Y², Y³ e Y⁴ se seleccionan independientemente entre N, CH o C(L);
- 25 R¹ es H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₈ halo-sustituido, alquil C₁₋₈-S(O)m-, Q¹-, pirrolidinilo, piperidilo, oxopirrolidinilo, oxopiperidilo, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₈)amino, alquil C₁₋₄-C(=O)-N(R³)- o alquil C₁₋₄-S(O)m-N(R³)-, en los que dicho alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈ y alquino C₂₋₈ están opcionalmente sustituidos con halo, alquilo C₁₋₃, hidroxilo, oxo, alcoxi C₁₋₄-, alquil C₁₋₄-S(O)m-, cicloalquil C₃₋₇-, ciano, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1,2-dihidronaftilo, pirrolidinilo, piperidilo, oxopirrolidinilo, oxopiperidilo, Q¹-, Q¹-C(=O)-, Q¹-O-, Q¹-S(O)m-, Q¹-alquil C₁₋₄-O-, Q¹-alquil C₁₋₄-S(O)m-, Q¹-alquil C₁₋₄-C(O)-N(R³)-, Q¹-alquil C₁₋₄-N(R³)- o alquil C₁₋₄-C(O)-N(R³)-;
- 30 Q¹ es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5-12 miembros que contiene opcionalmente hasta 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, y está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄-, alcoxi C₁₋₄ halo-sustituido, alquiltio C₁₋₄-, nitro, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino, ciano, HO-alquilo C₁₋₄-, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, alquilsulfonilo C₁₋₄-, aminosulfonilo, alquil C₁₋₄-C(=O)-, HO(O=C)-, alquil C₁₋₄-O(O=C)-, R³N(R⁴)C(=O)-, alquilsulfonilamino C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₇-, R³C(=O)N(R⁴)- o NH₂(HN=C)-;
- 35 A es un anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros que contiene opcionalmente hasta 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en la que dicho anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄-, alcoxi C₁₋₄ halo-sustituido, alquiltio C₁₋₄-, nitro, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino, ciano, HO-alquilo C₁₋₄-, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, alquilsulfonilo C₁₋₄-, aminosulfonilo, acetilo, R³N(R⁴)C(=O)-, HO(O=C)-, alquil C₁₋₄-O(O=C)-, alquilsulfonilamino C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₇-, R³C(=O)N(R⁴)-y NH₂(HN=C)-;
- 40 B es alquilenilo C₁₋₆ halo-sustituido, cicloalquilenilo C₃₋₇-, alquilenilo C₂₋₆-, alquilenilo C₂₋₆-, -O-alquilenilo C₁₋₅-, alquilenilo C₁₋₂-O-alquilenilo C₁₋₂ o alquilenilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un grupo oxo o alquilo C₁₋₃;

W es NH, N-alquilo C₁₋₄, O, S, N-OR⁵ o un enlace covalente;

R² es H, alquilo C₁₋₄, OH o alcoxi C₁₋₄;

Z es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5-12 miembros que contiene opcionalmente hasta 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en la que dicho anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, alquenilo C₁₋₄, alquinilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ halo-sustituido, alquiltio C₁₋₄, nitro, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino, ciano, HO-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, aminosulfonilo, alquil C₁₋₄C(=O)-, R³C(=O)N(R⁴)-, HO(O=)C-, alquil C₁₋₄-O(O=)C-, alquilsulfonilamino C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, NH₂(HN=)C-, Q²-S(O)_m-, Q²-O-, Q²-N(R³)- o Q²-;

L es halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ halo-sustituido, alquiltio C₁₋₄, nitro, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino, ciano, HO-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, aminosulfonilo, alquil C₁₋₄C(=O)-, HO(O=)C-, alquil C₁₋₄-O(O=)C-, alquilsulfonilamino C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, R³C(=O)N(R⁴)-, NH₂(HN=)C-, R³N(R⁴)C(=O)-, R³N(R⁴)S(O)_m-, Q²-, Q²-C(=O)-, Q²-O-, Q²-alquil C₁₋₄-O-, o dos grupos L adyacentes están unidos opcionalmente para formar una cadena alquileo que tiene 3 o 4 miembros en la que uno o dos átomos de carbono (no adyacentes) se reemplazan opcionalmente por átomos de oxígeno;

m es 0, 1 o 2;

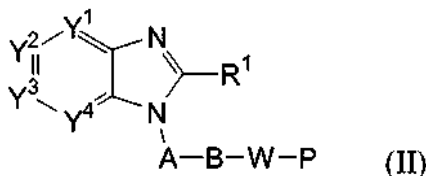
R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;

R⁵ es H, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-O(=)C- o alquil C₁₋₄-O(O=)C-; y

Q² es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5-12 miembros, o un anillo tricíclico de 5-12 miembros que contiene opcionalmente hasta 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en la que dicho anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, alquenilo C₁₋₄, alquinilo C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ halo-sustituido, alquiltio C₁₋₄, nitro, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino, ciano, HO-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, aminosulfonilo, alquil C₁₋₄-O(=)C-, R³(R⁴)C(=O)N-, HO(O=)C-, alquil C₁₋₄-O(O=)C-, alquilsulfonilamino C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, alquil C₁₋₄-C(=O)NH- o NH₂(HN=)C-; tienen una acción antagonista hacia las prostaglandinas y, de esta manera, son útiles en terapia, particularmente para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre el grupo que consiste en dolor, fiebre o inflamación asociadas con fiebre reumática, gripe u otras infecciones víricas, resfriado común, dolor lumbar y cervical, dolor esquelético, dolor post-parto, dismenorrea, dolor de cabeza, migraña, dolor de muelas, esguinces y torceduras, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo la artritis reumatoide, enfermedades degenerativas de las articulaciones (osteoartritis), gota y espondilitis anquilosante, bursitis, quemaduras, incluyendo lesiones producidas por radiación y por agentes químicos corrosivos, quemaduras solares, dolor posterior a procedimientos quirúrgicos y dentales o fracturas óseas, enfermedades inmunes y autoinmunes tales como lupus sistémico eritematoso; SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), cánceres gastrointestinales tales como cáncer de colon; transformaciones celulares neoplásicas o crecimiento metastásico de tumores; retinopatía diabética, angiogénesis tumoral; contracción del músculo liso inducida por prostanoides asociada con dismenorrea, parto prematuro, rinitis alérgica, dermatitis atópica, asma o trastornos relacionados con eosinófilos, hiperinmunoglobulinemia, enfermedad de Castleman, mieloma; enfermedad de Alzheimer, trastornos del sueño, trastorno endocrino; glaucoma; pérdida de hueso; osteoporosis; promoción de la formación de hueso; enfermedad de Paget: citoprotección en úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerosa, diverticulitis u otras lesiones gastrointestinales; hemorragias GI y pacientes sometidos a quimioterapia; trastornos de la coagulación seleccionados entre hipoprotrombinemia, hemofilia y otros problemas de hemorragias; enfermedad renal; trombosis; enfermedad oclusiva vascular; antes de una operación quirúrgica; y anti-coagulación, o similares, en mamíferos, especialmente en los seres humanos

Breve divulgación de la invención

La presente invención proporciona un compuesto, que es un compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo:



en la que

cada uno de Y¹, Y², Y³ e Y⁴

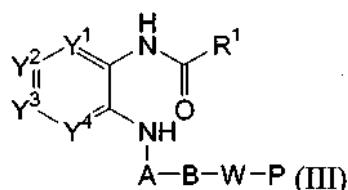
es independientemente N, CH o C(L);

R¹

es H, alquilo C₂₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈ halo-sustituido, alquil C₁₋₈-S(O)_m-, Q¹-, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₈)amino, (alquil C₁₋₄)-C(=O)-N(R³)- o (alquil C₁₋₄)-S(O)_m-N(R³)-, en la que dicho alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈ y alquinilo C₂₋₈ están opcionalmente sustituidos con halo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄-, (alquil C₁₋₄)-S(O)_m-, cicloalquil C₃₋₇-, ciano, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1,2-dihidronaftilo, Q¹-, Q¹-C(=O)-, Q¹-O-, Q¹-S(O)_m-, Q¹-(alquil C₁₋₄)-O-, Q¹-(alquil C₁₋₄)-S(O)_m-, Q¹-(alquil

- C_{1-4} -C(O)-N(R³)-, Q¹-(alquil C₁₋₄)-N(R³)- o (alquil C₁₋₄)-C(O)-N(R³)-;
- Q¹ es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5-12 miembros que contiene opcionalmente hasta 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, y está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ halo-sustituido, alquiltio C₁₋₄, nitro, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino, ciano, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-(alquilo C₁₋₄), alquilsulfonilo C₁₋₄, amino-sulfonilo, alquil C₁₋₄(=O)-, HO-C(=O)-, (alquil C₁₋₄)-O-C(=O)-, R³N(R⁴)C(=O)-, alquilsulfonilamino C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, R³C(=O)N(R⁴)- o NH₂-C(=NH)-;
- 5
- A es un anillo de benceno opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes o un anillo de piridina opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ halo-sustituido, alquiltio C₁₋₄, nitro, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino, ciano, hidroxialquilo C₁₋₄, (alcoxi C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, aminosulfonilo, acetilo, R³N(R⁴)C(=O)-, HO-C(=O)-, (alquil C₁₋₄)-O-C(=O)-, alquilsulfonilamino C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, R³C(=O)-N(R⁴)-y NH₂-C(=NH)-;
- 10
- 15
- 20 B es alquilenilo C₂₋₆, cicloalquilenilo C₃₋₇, alquenileno C₂₋₆ o alquinileno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;
- W es NH u O;
- P es H, un grupo protector o Q³-OC(=O)-;
- Q³ es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, nitro, ciano, alquilsulfonilo C₁₋₄, (alquil C₁₋₄)-C(=O)-, HO-C(=O)-, o (alquil C₁₋₄)-O-C(=O)-;
- 25
- L es halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ halo-sustituido, alquiltio C₁₋₄, nitro, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino, ciano, hidroxialquilo C₁₋₄, (alcoxi C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, aminosulfonilo, (alquil C₁₋₄)-C(=O)-, HO-C(=O)-, (alquil C₁₋₄)-O-C(=O)-, alquilsulfonilamino C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, R³C(=O)N(R⁴)-, NH₂-C(=NH)-, R³N(R⁴)C(=O)- o R³N(R⁴)S(O)_m-, o dos grupos L adyacentes están unidos opcionalmente para formar una cadena alquilenilo que tiene 3 o 4 miembros en la que uno o dos átomos de carbono (no adyacentes) se reemplazan opcionalmente por átomos de oxígeno;
- 30
- 35
- m es 0, 1 o 2; y
- cada uno de R³ y R⁴ son independientemente H o alquilo C₁₋₄; o
- 40 Y² es CH o C(L);
- R¹ es metilo o como se ha definido anteriormente; y
- Y¹, Y³, Y⁴, Q¹, A, B, W, P, Q³, L, m, R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente.

Además, la presente invención proporciona un compuesto, que es un compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo:



- 45 en la que
- Y¹, Y², Y³ e Y⁴ es cada uno independientemente N, CH o C(L), en la que L es como se ha definido en la fórmula (II) anterior;

- R¹ es metilo o un grupo como se ha definido en la fórmula (II) anterior;
 A, B y W son como se han definido en la fórmula (II) anterior; y
 P es H, un grupo protector o Z-S(O)₂-N(R²)-C(=O)-, en la que
 R² es H o alquilo C₁₋₄; y
- 5 Z es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5-12 miembros que contiene opcionalmente hasta 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, y está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, alqueno C₁₋₄, alqueno C₁₋₄, hidroxi, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ halo-sustituido, alquiltio C₁₋₄, nitro, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino, ciano, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-(alquilo C₁₋₄), alquilsulfonilo C₁₋₄, aminosulfonilo, (alquil C₁₋₄)-C(=O)-, R³C(=O)N(R⁴)-, HO-C(=O)-, (alquil C₁₋₄)-O-C(=O)-, cicloalquilo C₃₋₇, (alquil C₁₋₄)sulfonilamino, NH²-C(=NH)-, Q²-S(O)_m-, Q²-O-, Q²-N(R³)- o -Q²-; en la que
 10 Q² es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5-12 miembros opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, alqueno C₁₋₄, alqueno C₁₋₄, hidroxi, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ halo-sustituido, alquiltio C₁₋₄, nitro, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino, ciano, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-(alquilo C₁₋₄), alquilsulfonilo C₁₋₄, aminosulfonilo, (alquil C₁₋₄)C(=O)-, R³C(=O)N(R⁴)-, HO-C(=O)-, (alquil C₁₋₄)-O-C(=O)-, cicloalquilo C₃₋₇, alquilsulfonilamino C₁₋₄, (alquil C₁₋₄)-C(=O)-NH-, o NH²-C(=NH)-; o es un anillo tricíclico de 5-12 miembros que contiene opcionalmente hasta 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S; cada uno de R³ y R⁴ es independientemente H o alquilo C₁₋₄;
 15 m es 0, 1 o 2,
- 20

Descripción detallada de la invención

- El término "alquilo", como se usa en este documento, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado que incluye, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo y neopentilo.
- 25 El término "alqueno", como se usa en este documento, se refiere a un radical hidrocarburo que tiene al menos un doble enlace que incluye, pero sin limitación, etenilo, propenilo, 1-butenilo y 2-butenilo.
- El término "alquino", como se usa en este documento, se refiere a un radical hidrocarburo que tiene al menos un triple enlace que incluye, pero sin limitación, etinilo, propinilo, 1-butinilo y 2-butinilo.
- El término "halo", como se usa en este documento, se refiere a F, Cl, Br o I, preferentemente F o Cl.
- 30 El término "cicloalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un radical carbocíclico saturado que incluye, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo y ciclodecilo.
- El término "alcoxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo O-alquilo, en el que "alquilo" se ha definido anteriormente.
- 35 La expresión "anillo aromático monocíclico", como se usa en este documento, se refiere a un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático monocíclico (y que contiene 0-4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S) que incluye, pero sin limitación, fenilo, pirazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, imidazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazinilo, piridazinilo, isooxazolilo, isotiazolilo, triazolilo y furazanilo.
- 40 La expresión "anillo aromático bicíclico", como se usa en este documento, se refiere a un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático monocíclico o bicíclico (y que contiene 0-4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S) que incluye, pero sin limitación, naftilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo y quinoxalinilo.
- El término "alqueno", como se usa en este documento, se refiere a hidrocarburo saturado (de cadena lineal o ramificada), en el que un átomo de hidrógeno se retira de cada uno de los carbonos terminales tales como metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno.
- 45 El término "cicloalqueno", como se usa en este documento, se refiere a grupos cicloalquilo divalentes que incluyen, pero sin limitación, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno y cicloheptileno.
- El término "alqueno", como se usa en este documento, se refiere a un radical separador hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace que incluye, pero sin limitación, -CH=CH-, -CH=CHCH- y -CH=CHCH(CH₃)-.
- 50 El término "alquino", como se usa en este documento, se refiere a un radical separador hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace que incluye, pero sin limitación, -C=C-, -C-C=CCH₂- y -C=CCH(CH₃)-.
- La expresión "anillo tricíclico", como se usa en este documento, se refiere a un radical carbocíclico saturado que incluye, pero sin limitación, adamantilo y triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano.

La expresión "dos grupos L adyacentes están unidos opcionalmente para formar una cadena alquileo que tiene 3 o 4 miembros en la que uno o dos átomos de carbono (no adyacentes) se reemplazan opcionalmente por átomos de oxígeno", como se usa en este documento, se refiere, pero sin limitación, a -O-CH₂-O-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-O-, -O-CH₂CH₂-O-, -CH₂CH₂CH₂-O-, -O-CH₂CH₂CH₂-, -CH₂-O-CH₂CH₂- y -CH₂CH₂O-CH₂-.

- 5 El término "arilo", como se usa en este documento, se refiere a radicales aromáticos que incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo.

La expresión "grupo protector", como se usa en este documento, se refiere a un grupo protector hidroxilo o amino que se selecciona entre grupos protectores hidroxilo o amino típicos descritos en Protective Groups in Organic Synthesis editado por T. W. Greene y col. (John Wiley & Sons, 1991);

- 10 La expresión "que trata", como se usa en este documento, se refiere a invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección a la que se aplica tal término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en este documento, se refiere al acto de tratar, como "que trata" que se ha definido inmediatamente anterior.

Los compuestos individuales preferentes de fórmula (I) que se han mencionado anteriormente son los siguientes:

- 15 3-((4-{2-[[[(5-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-2-etil-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina);
3-((4-{2-[[[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenilo)-2-etil-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina);
N-[5-[[[2-{4-(2-etil-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)fenil]etil]amino]carbonil]amino]sulfonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- 20 6-etil-5-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]bencimidazol;
6-cloro-5-ciano-2-etil-1-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-1*H*-bencimidazol;
2-etil-5,7-dimetil-3-(4-{2-[[[etil]([[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina];
2-etil-5,7-dimetil-3-(4-{2-[[[propil]([[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina];
25 (4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenilo)-2-[4-(2-etil-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)fenil]-1-metil-etilo;
5,7-dimetil-3-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenilo)-2-propil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
2-isopropil-5,7-dimetil-3-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
2-butil-5,7-dimetil-3-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
2-isobutil-5,7-dimetil-3-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
- 30 5,7-dimetil-3-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenilo)-2-neopentil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
5,7-dimetil-3-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenilo)-2-[2-(1,3-tiazol-2-il)etil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
- 35 3-{4-[2-[[[(4-bifenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil]-2-etil-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
2-etil-5,7-dimetil-3-{4-[2-[[[(1-naftil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
2-etil-5,7-dimetil-3-{4-[2-[[[(2-naftil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
2-etil-5,7-dimetil-3-(4-{2-[[[(2-tienil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
3-((4-{2-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-2-etil-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina);
3-((4-{2-[[[(4,5-dicloro-2-tienil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-2-etil-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina);
3-((4-{2-[[[(1-benzotien-2-il)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-2-etil-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina);
3-((4-{2-[[[(2-clorofenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-2-etil-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina);
2-etil-5,6-dimetil-3-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
5,6-dicloro-2-etil-3-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
5-cloro-2-etil-7-metil-3-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
6-ciano-2-etil-5,7-dimetil-3-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
- 45 2-etil-4,6-dimetil-1-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
4-metil-2-etil-3-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)bencimidazol;
7-cloro-2-etil-3-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)bencimidazol;
5-metoxi-2-etil-3-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)bencimidazol;
5-acetil-2-etil-3-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)bencimidazol;
- 50 5-ciano-2-etil-1-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-1*H*-bencimidazol;
2-etil-5-hidroxil-1-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-1*H*-bencimidazol;
2-etil-4,5-dimetil-1-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-1*H*-bencimidazol;
4,6-dimetil-2-etil-3-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)bencimidazol;
5,6-dimetil-1-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenilo)-1*H*-bencimidazol;
- 55 5,6-dicloro-2-etil-1-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-1*H*-bencimidazol;
carbamato de 2-[4-(5,6-dicloro-2-etil-1*H*-bencimidazol-1-il)fenil]etil-(4-metilfenil)sulfonilo;
6-cloro-5-trifluorometil-1-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-1*H*-bencimidazol;
sulfonilcarbamato de 4-((6-cloro-2-etil-5-trifluorometil-1*H*-bencimidazol-1-il)fenil)-(4-metilfenilo);
5-cloro-6-metil-1-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-1*H*-bencimidazol;
- 60 6-cloro-2-etil-1-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;
2-etil-3-{4-[2-[[[(3-hidroxil(óxido)amino]fenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil]-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;

- 3-((4-{2-[[[(4-clorofenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-2-etil-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina; n-[4-(((2-[4-(2-etil-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)fenil]etil)amino)carbonil]amino)sulfonil]fenil)-2,2-dimetil propanamida;
- 5 3-((4-{2-[[[(2-clorofenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-2-etil-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina; 3-((4-{2-[[[(3-clorofenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-2-etil-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina; 3-((4-{2-[[[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-2-etil-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina; 3-((4-{2-[[[(5-bromo-2-tienil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-2-etil-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina; 3-((4-{2-[[[(2-bromofenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-2-etil-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina; 3-((4-{2-[[[(4-cloro-3-nitrofenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-2-etil-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
- 10 (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de 2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)fenil]etil; (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de 2-[4-[5,7-dimetil-2-(metilamino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]fenil]etil; *N*-[[2-[4-[5,7-dimetil-2-(metilamino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]fenil]etil]amino]carbonil]-4-metilbencenosulfonamida; *N*-[[2-[4-[2-etil-5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-bencimidazol-1-il]fenil]etil]amino]carbonil]-4-metilbencenosulfonamida;
- 15 2-etil-4,6-dimetil-1-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida; (2-clorofenil)sulfonilcarbamato de 2-[4-[6-cloro-2-etil-5-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]fenil]etil; (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de 2-[4-[6-cloro-2-etil-5-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]-2-piridinil]etil; (5-metil-2-piridinil)sulfonilcarbamato de 2-[4-[6-cloro-2-etil-5-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]fenil]etil; (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de 2-[4-[6-cloro-2-(1*H*-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]fenil]etil;
- 20 (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de 2-[4-[6-cloro-2-(4-piridinil)-5-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]fenil]etil; (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de 2-[4-[5-(aminocarbonil)-6-cloro-2-etil-1*H*-bencimidazol-1-il]fenil]etil; *N*-[[2-[4-[6-cloro-2-etil-5-(metilsulfonil)-1*H*-bencimidazol-1-il]fenil]etil]amino]carbonil]-4-metilbencenosulfonamida; (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de 2-[4-[6-cloro-2-etil-5-(metilsulfonil)-1*H*-bencimidazol-1-il]fenil]etil; *N*-[[2-[4-(2-etil-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)fenil]etil]amino]carbonil]-2-tiofenosulfonamida;
- 25 (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de 2-[4-(4,6-dimetil-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)fenil]etil; (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de 2-[4-(2-butil-4,6-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)fenil]etil; (5-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonilcarbamato de 2-[4-[6-cloro-2-etil-5-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]fenil]etil;
- 30 (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de 2-[4-[4,6-dimetil-2-(3-fenilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il]fenil]etil; (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de 2-[4-[6-cloro-2-(2-piridinil)-5-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]fenil]etil; (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de (1*S*)-2-[4-[6-cloro-2-etil-5-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]fenil]-1-metiletil; (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de 2-[6-[6-cloro-2-etil-5-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]-3-piridinil]etil; *N*-[[2-[4-[6-cloro-2-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]fenil]etil]amino]carbonil]-4-metilbencenosulfonamida; y
- 35 *N*-[[2-[4-[5,7-dimetil-2-(1*H*-pirazol-3-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]fenil]etil]amino]carbonil]-4-metilbencenosulfonamida; (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de 2-[4-[2-(1,1-dimetiletil)-4,6-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il]fenil]etil; (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de 2-[4-[2-[1-(acetilamino)-1-metiletil]-6-cloro-5-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]fenil]etil;
- 40 6-cloro-2-etil-1-(4-{2-[metil[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida; y sales de los mismos.

Los compuestos individuales más preferentes de esta invención son los siguientes:

- 6-etil-5-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-5-*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]bencimidazol;
- 45 6-cloro-5-ciano-2-etil-1-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-1*H*-bencimidazol; (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de 2-[4-(2-etil-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)fenil]-1-metiletil; 5,7-dimetil-3-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-2-[2-(1,3-tiazol-2-il)etil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina;
- 50 2-etil-5,7-dimetil-3-(4-{2-[[[(2-tienil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina; 3-((4-{2-[[[(2-clorofenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-2-etil-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina; 2-etil-5,6-dimetil-3-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina; 5,6-dicloro-2-etil-3-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina; 2-etil-4,6-dimetil-1-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina; 5-metoxi-2-etil-3-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)bencimidazol;
- 55 5-acetil-2-etil-3-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)bencimidazol; 5-ciano-2-etil-1-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-1*H*-bencimidazol; 2-etil-5-hidroxi-1-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-1*H*-bencimidazol; 2-etil-4,5-dimetil-1-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-1*H*-bencimidazol;
- 60 4-((6-cloro-2-etil-5-trifluorometil-1*H*-bencimidazol-1-il)fenil)-4-metilfenil sulfonilcarbamato; y 6-cloro-2-etil-1-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida; (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de 2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)fenil]etil; (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de 2-[4-[5,7-dimetil-2-(metilamino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]fenil]etil; *N*-[[2-[4-[5,7-dimetil-2-(metilamino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]fenil]etil]amino]carbonil]-4-metilbencenosulfonamida;

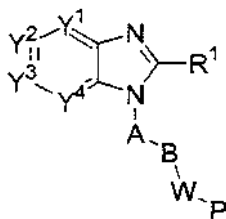
- 5 *N*-{[(2-{4-[2-etil-5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1*H*-bencimidazol-1-il]fenil}etil)amino]carbonil}-4-metilbencenosulfonamida;
 2-etil-4,6-dimetil-1-(4-{2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;
 (2-clorofenil)sulfonilcarbamato de 2-{4-[6-cloro-2-etil-5-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]fenil}etilo;
 (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de 2-{5-[6-cloro-2-etil-5-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]-2-piridinil}etilo;
 (5-metil-2-piridinil)sulfonilcarbamato de 2-{4-[6-cloro-2-etil-5-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]fenil}etilo;
 (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de 2-{4-[6-cloro-2-(1*H*-pirazol-3-il)-5-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]fenil}etilo;
 (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de 2-{4-[6-cloro-2-(4-piridinil)-5-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]fenil}etilo;
 (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de 2-{4-[5-(aminocarbonil)-6-cloro-2-etil-1*H*-bencimidazol-1-il]fenil}etilo;
 10 *N*-{[(2-{4-[6-cloro-2-etil-5-(metilsulfonil)-1*H*-bencimidazol-1-il]fenil}etil)amino]carbonil}-4-metilbencenosulfonamida;
 (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de 2-{4-[6-cloro-2-etil-5-(metilsulfonil)-1*H*-bencimidazol-1-il]fenil}etilo;
N-{[(2-{4-(2-etil-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)fenil}etil)amino]carbonil}-2-tiofenosulfonamida;
 (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de 2-[4-(4,6-dimetil-2-fenil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)fenil]etilo;
 (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de 2-[4-(2-butil-4,6-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il)fenil]etilo;
 (5-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonilcarbamato de
 15 2-{4-[6-cloro-2-etil-5-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]fenil}etilo;
 (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de 2-{4-[4,6-dimetil-2-(3-fenilpropil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il]fenil}etilo;
 (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de 2-{4-[6-cloro-2-(2-piridinil)-5-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]fenil}etilo;
 (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de (1*S*)-2-{4-[6-cloro-2-etil-5-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]fenil}-1-metiletilo;
 (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de 2-{6-[6-cloro-2-etil-5-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]-3-piridinil}etilo;
 20 *N*-{[(2-{4-[6-cloro-2-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]fenil}etil)amino]
 carbonil}-4-metilbencenosulfonamida; y
N-{[(2-{4-[5,7-dimetil-2-(1*H*-pirazol-3-il)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il]fenil}etil)amino]carbonil}-4-metilbencenosulfo
 namida;
 (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de 2-{4-[2-(1,1-dimetiletil)-4,6-dimetil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-1-il]fenil}etilo;
 25 (4-metilfenil)sulfonilcarbamato de
 2-{4-[2-[1-(acetilamino)-1-metiletil]-6-cloro-5-(trifluorometil)-1*H*-bencimidazol-1-il]fenil}etilo;
 6-cloro-2-etil-1-(4-{2-[metil[[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carbonil]amino]etil}fenil)-1*H*-bencimidazol-5-carboxamida;
 y
 sales de los mismos.

30 **Síntesis General**

Los siguientes Esquemas de reacción ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención. A menos que se indique otra cosa, Y¹ a Y⁴, R¹ a R⁷, A, B, W, Z, L, m, P, Q¹ y Q² en los Esquemas de reacción y el análisis que siguen se han definido anteriormente en el presente documento.

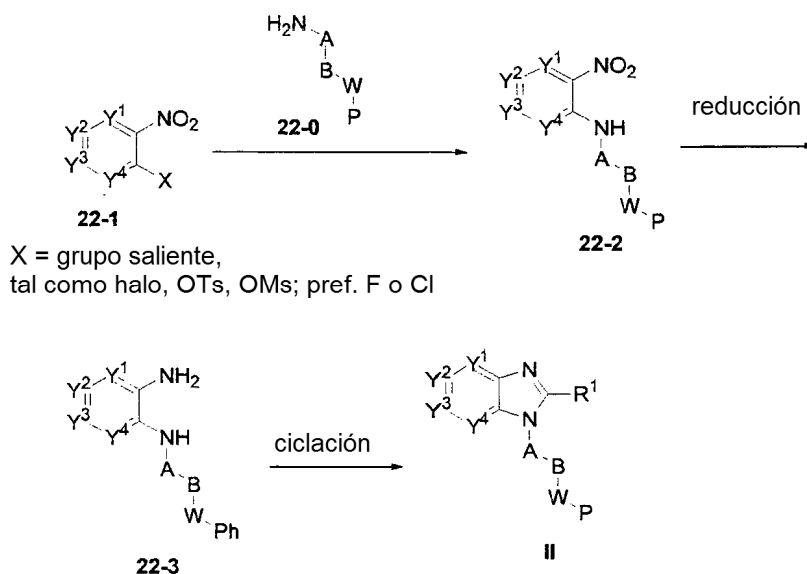
35 En una etapa de reacción deseada de los procedimientos descritos en lo sucesivo en la presente, la protección de los grupos hidroxilo o amino y la eliminación de los grupos protectores hidroxilo o amino con los reactantes y reactivos usados puede realizarse de acuerdo con procedimientos conocidos, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Synthesis editado por T. W. Greene y col. (John Wiley & Sons, 1991). Los grupos protectores hidroxilo o amino típicos incluyen bencilo, C₂H₅O(C=C)-, CH₃(C=O)-, t-butildimetilsililo (TBS), benciloxicarbonilo representado como Z y t-But-O-C(=O)- representado como t-Boc o Boc.

40 Los compuestos imidazol condensados a arilo o heteroarilo de Fórmula (II) de esta invención pueden prepararse por una diversidad de procedimientos sintéticos conocidos por los expertos en la técnica.



(II)

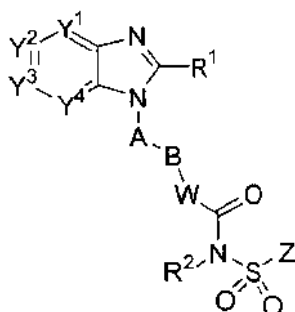
El Esquema de Reacción 22 ilustra un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (II).

Esquema 22

El compuesto de fórmula (II) puede prepararse a partir del compuesto de **22-1(1-1)** de acuerdo con el procedimiento similar al que se describe el Esquema 1.

- 5 Reactantes y reactivos usados puede realizarse de acuerdo con procedimientos conocidos, tales como los descritos en *Protective Groups in Organic Synthesis* editado por T. W. Greene y col. (John Wiley & Sons, 1991). Los grupos protectores hidroxilo o amino típicos incluyen bencilo, $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}(\text{C}=\text{O})-$, $\text{CH}_3(\text{C}=\text{O})-$, t-butildimetilsililo (TBS), benciloxicarbonilo

El Esquema de Reacción 1 ilustra un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)

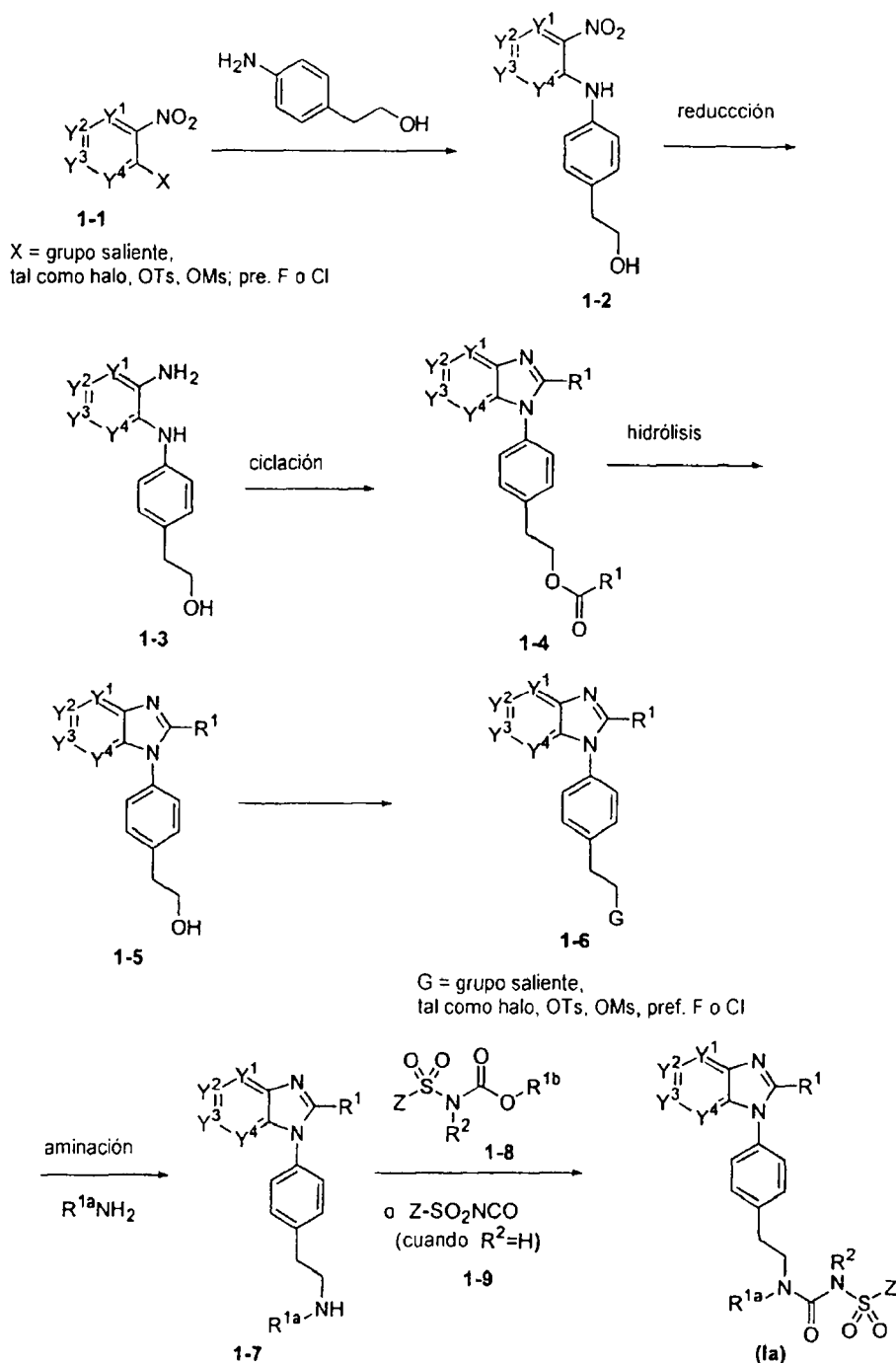


- 10 (I)
- en la que A es fenilo, B es etileno, W es $\text{R}^{1a}\text{-N}$, en la que R^{1a} es H o alquilo C_{1-4} , y R^{1b} es alquilo o arilo C_{1-4} (en lo sucesivo en el presente documento representado por la Fórmula (Ia)).

El compuesto (Ia) puede prepararse a través del procedimiento que comprende:

- 15 (a) acoplamiento de la reacción de un compuesto de fórmula 1-1 con 4-aminofenetilalcohol, en la que X es un grupo saliente tal como halo, mesilato (OMs) o tosilato (OTs) para dar un compuesto de nitroanilina de fórmula 1-2;
- (b) reducción del compuesto de nitroanilina resultante de fórmula 1-2 para dar un compuesto diamina de fórmula 1-3;
- (c) formación del anillo de bencimidazol o imidazopiridina con el compuesto de fórmula 1-3 para dar un compuesto de fórmula 1-4;
- 20 (d) hidrólisis del compuesto de fórmula 1-4 para dar un compuesto de fórmula 1-5; conversión del grupo hidroxilo del compuesto 1-5 en un grupo saliente adecuado, tal como halo, OMs u OTs para dar un compuesto de fórmula 1-6;
- (e) aminación del compuesto de fórmula 1-6 para dar un compuesto amino de fórmula 1-7; y
- (f) formación de sulfonilurea con el compuesto de fórmula 1-7 para dar el compuesto de fórmula (Ia).

Esquema 1



Cada etapa de reacción se describe más específicamente como se indica a continuación:

- 5 (a)-(b) La reacción de acoplamiento (a) puede realizarse en ausencia, o presencia, de una base en un disolvente inerte a la reacción o sin disolvente. Una base preferente se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, un hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, fluoruro potásico, hidruro sódico o hidruro potásico, o una amina, tal como trietilamina, tributilamina, diisopropilamina, 2,6-lutidina, piridina o dimetilaminopiridina en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los
- 10 disolventes inertes a la reacción preferentes incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenzono, piridina, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahydrofurano, dimetilformamida (DMF), 1,4-dioxano, dimetilsulfóxido (DMSO) o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a 150 °C, pero si es

necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario. Después, el compuesto resultante de fórmula **1-2** puede extraerse y someterse a reducción para dar el compuesto de fórmula **1-3**. La reducción puede realizarse en presencia de un agente reductor adecuado en un disolvente inerte a la reacción o sin disolvente. Un agente reductor preferente se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, LiAlH_4 , LiBH_4 , Fe, Sn o Zn. Cuando un reactivo reductor es Fe, Sn o Zn, si se desea, la reacción se realiza en condiciones ácidas en presencia de agua. Los disolventes inertes a la reacción preferentes incluyen, pero sin limitación, metanol, etanol, diglima, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de $-100\text{ }^\circ\text{C}$ a $250\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente en el intervalo de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $150\text{ }^\circ\text{C}$, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario. La reducción también puede realizarse en condiciones de hidrogenación conocidas en presencia de un catalizador de metal en una atmósfera de hidrógeno o en presencia de fuentes de hidrógeno, tales como hidrazina o ácido fórmico. Si se desea, la reacción se realiza en condiciones ácidas, por ejemplo, en presencia de ácido clorhídrico o ácido acético. Un catalizador de metal preferente se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, catalizadores de níquel, tales como níquel Raney, catalizadores de paladio, tales como Pd-C, catalizadores de platino, tales como PtO_2 , o catalizadores de rutenio, tal como $\text{RuCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_3$. Los disolventes inertes a la reacción preferentes incluyen, pero sin limitación, metanol, etanol, acetato de etilo, THF o mezclas de los mismos. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de $-100\text{ }^\circ\text{C}$ a $150\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente en el intervalo de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $100\text{ }^\circ\text{C}$, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario.

(c) El compuesto de fórmula **1-3** puede ciclarse para formar un anillo bencimidazol o imidazopiridina mediante cualquier procedimiento sintético aplicable a compuestos de estructura relacionada conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, véase Grimmett, M.R. Imidazoles and Their Benzo Derivatives: (iii) Synthesis and Applications. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Kevin T. Potts, Eds.; Pergamon Press Ltd.: Oxford, Reino Unido, 1984; Vol. 5, págs. 457-498, Grimmett, M.R. Imidazoles. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Ichiro Shinkai, Eds.; Elsevier Science Ltd.: Oxford, Reino Unido, 1996; Vol. 3, págs. 77-220, Townsend L.B.; Wise D.S. Bicyclo 5-6 Systems: Three Heteroatoms 2:1. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Christopher A. Ramsden, Eds.; Elsevier Science Ltd.: Oxford, Reino Unido, 1996; Vol. 7, págs. 283-349). Por ejemplo, el compuesto de fórmula **1-3** se hace reaccionar con un reactivo de ciclación apropiado para dar el compuesto de fórmula **1-4** en un disolvente inerte a la reacción en presencia, o ausencia, de un reactivo de acoplamiento. Si se desea, esta reacción puede catalizarse por un ácido, tal como ácido para-toluenosulfónico o ácido canforsulfónico. Los reactivos de ciclación adecuados incluyen, pero sin limitación, un ácido carboxílico, un ácido amino carboxílico, un anhídrido de ácido (por ejemplo, anhídrido acético, anhídrido isobutírico, anhídrido benzoico, anhídrido isonicotínico y similares), una formamidina (por ejemplo, alquilato de formamidina, tal como acetato de formamidina), un haluro de alquil carbonilo (por ejemplo, un haluro de cicloalquil carbonilo, un haluro de carbonilo bicíclico o bicíclico-heterocíclico, un haluro de carbonilo espirocarbocíclico o espiro-heterocíclico), un arilo o un haluro de aril alquilo carbonilo (por ejemplo, haluro de fenilacetilo), un ácido heteroaril carboxílico (por ejemplo, un compuesto de ácido piperidinil carboxílico), ortoformiato de trialquilo (por ejemplo, ortoformiato de trietilo), y similares. Los disolventes inertes a la reacción adecuados incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenzoceno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahydrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), 1,4-dioxano, dimetilsulfóxido (DMSO) o mezclas de los mismos. Los reactivos de acoplamiento adecuados son aquellos usados típicamente en la síntesis peptídica que incluyen, pero sin limitación, diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIPC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), difenilfosforilazida (DPPA), o similares. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de $-100\text{ }^\circ\text{C}$ a $250\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente en el intervalo de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a la temperatura de reflujo, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a pocos días, preferentemente de 30 minutos a 48 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario.

(d) La hidrólisis del compuesto de fórmula **1-4** puede realizarse mediante procedimientos convencionales. La hidrólisis puede realizarse por tratamiento con base. Una base preferente se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, un hidróxido, alcóxido, carbonato o haluro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico o yoduro de litio, en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferentes incluyen, pero sin limitación, agua, metanol, etanol, isopropanol, tetrahydrofurano (THF), benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenzoceno, piridina, diclorometano, 1,2-dicloroetano, o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de $-100\text{ }^\circ\text{C}$ a $250\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente en el intervalo de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a la temperatura de reflujo, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario.

(e)-(f) La etapa (e) y la etapa (f) pueden realizarse en condiciones conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula **1-5** puede convertirse en el grupo halógeno usando un agente

de halogenación en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los agentes de halogenación preferentes incluyen, pero sin limitación, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, cloruro de para-toluenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo, haluro ácido, tal como cloruro ácido o bromuro ácido, tri-haluro de fósforo, tal como tricloruro de fósforo o tribromuro de fósforo, penta-haluro de fósforo, tal como pentacloruro de fósforo, N-halo-succinimida, tal como N-clorosuccinimida (NCS) o N-bromosuccinimida (NBS), oxiclóruo de fósforo, haluro de trimetilsililo, tal como cloruro de trimetilsililo o bromuro de trimetilsililo, reactivos de fósforo, tales como trifenil fosfina, tributil fosfina o trifenilfosfito en presencia de una fuente de halógeno, tal como tetracloruro de carbono, tetrabromuro de carbono, bromo, yodo, NBS o NCS. Los disolventes inertes a la reacción preferentes incluyen, pero sin limitación, tetrahydrofurano (THF), benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, piridina, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, tetrabromuro de carbono, o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario. Como alternativa, un grupo hidroxil del compuesto de fórmula **1-5** puede convertirse en el grupo sulfonato usando un agente de sulfonación en presencia, o ausencia, de una base. Los agentes de sulfonación preferentes incluyen, pero sin limitación, cloruro de para-toluenosulfonilo, anhídrido para-toluenosulfónico, cloruro de metanosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, anhídrido trifluorometanosulfónico, o similares en presencia, o ausencia, de un disolvente inerte a la reacción. Una base preferente se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, un hidróxido, alcóxido, carbonato, haluro o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, fluoruro potásico, hidruro potásico, hidruro sódico o hidruro potásico, o una amina, tal como trietilamina, tributilamina, diisopropilamina, piridina o dimetilaminopiridina en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferentes incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, piridina, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahydrofurano, dimetilformamida (DMF), 1,4-dioxano, dimetilsulfóxido (DMSO) o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario.

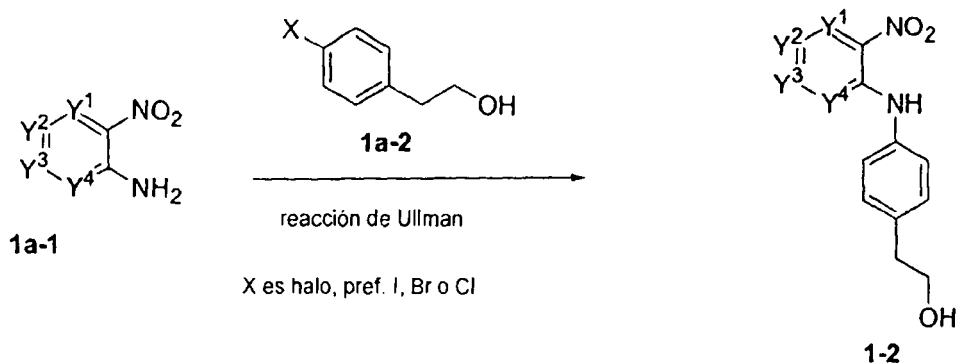
Después, el compuesto resultante de fórmula **1-6** puede someterse a la aminación para dar el compuesto de fórmula **1-7**. Por ejemplo, el compuesto de fórmula **1-6** se hace reaccionar con $R^{1a}\text{-NH}_2$, en la que R^{1a} es como se ha definido anteriormente en el presente documento. Los reactantes pueden calentarse juntos en ausencia o presencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferentes incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, piridina, diclorometano, 1,2-dicloroetano, o mezclas de los mismos. Preferentemente, la reacción realizada en presencia de base. Una base preferente se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, un hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico o hidruro potásico, o una amina, tal como trietilamina, tributilamina, diisopropilamina, piridina o dimetilaminopiridina. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario.

(g) El compuesto de fórmula **1-7** puede tratarse con $Z\text{-SO}_2\text{N}(R^2)\text{C}(=\text{O})\text{O-R}^{1b}$, en la que R^{1b} es arilo o alquilo C_{1-4} , o $Z\text{-SO}_2\text{NCO}$ para dar el compuesto de fórmula (**1a**). La reacción puede realizarse en ausencia o presencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferentes incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, piridina, diclorometano, 1,2-dicloroetano, o mezclas de los mismos. Si se desea, la reacción puede realizarse en presencia de base, tal como trietil amina, diisopropilamina o N-metilmorfolina. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario.

El compuesto de fórmula **1-2** también puede prepararse mediante la reacción de Ullman como se muestra en el Esquema 1a. Un compuesto de fórmula **1a-1** puede tratarse con un compuesto de fórmula **1a-2** en ausencia o presencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferentes incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, piridina, dimetilformamida (DMF), dimetoxietano (DME) o mezclas de los mismos. Preferentemente, la reacción se realiza en presencia de un catalizador de metal. Un catalizador de metal preferente se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, cobre y níquel. Preferentemente, la reacción se realiza en presencia de base. Una base preferente se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, un hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico o hidruro potásico, o una amina, tal como trietilamina, tributilamina, diisopropil-etilamina, piridina o dimetilaminopiridina. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo, pero si es necesario, puede emplearse una

temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario.

Esquema 1a

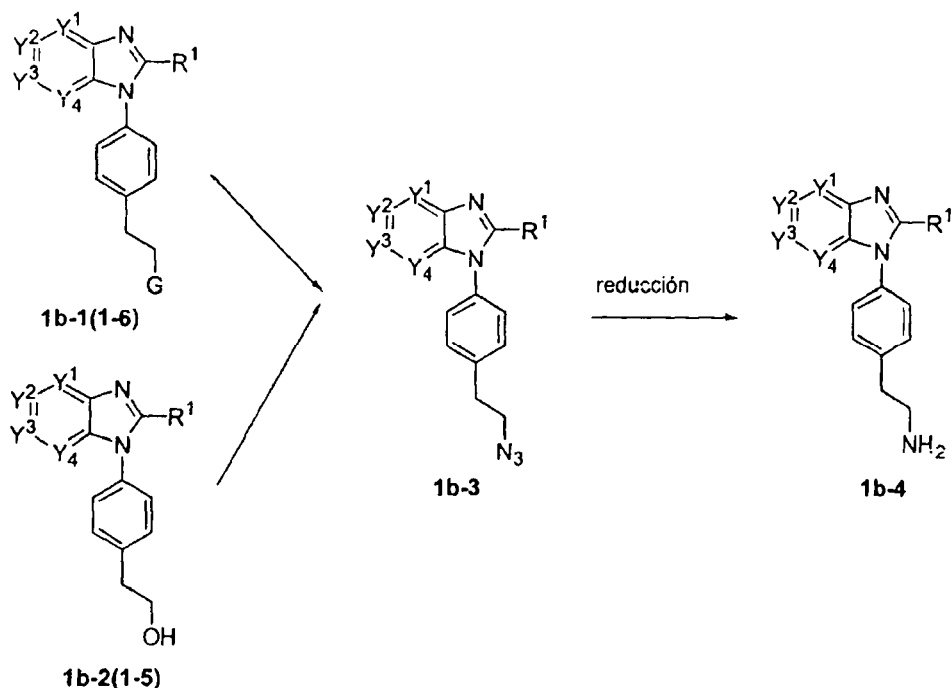


5 Como se muestra en el Esquema 1b, un compuesto intermedio de fórmula **1b-4** (1-7, en la que R^{1a} es H) puede prepararse a través del procedimiento que comprende:

- formación de azida; y
- reducción del compuesto de azida resultante de fórmula **1b-3** para dar un compuesto de amina de la fórmula **1b-4**.

10

Esquema 1b



Más específicamente, el desplazamiento nucleófilo con azida puede realizarse mediante procedimientos convencionales en ausencia o presencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferentes incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenzoceno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, dimetilformamida (DMF), dimetoxietano (DME), hexametilfosforamida (HMPA) o mezclas de los mismos. Los agentes de azida preferentes se seleccionan entre, pero sin limitación, azida sódica o azida de litio. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de varios minutos a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario.

15

20

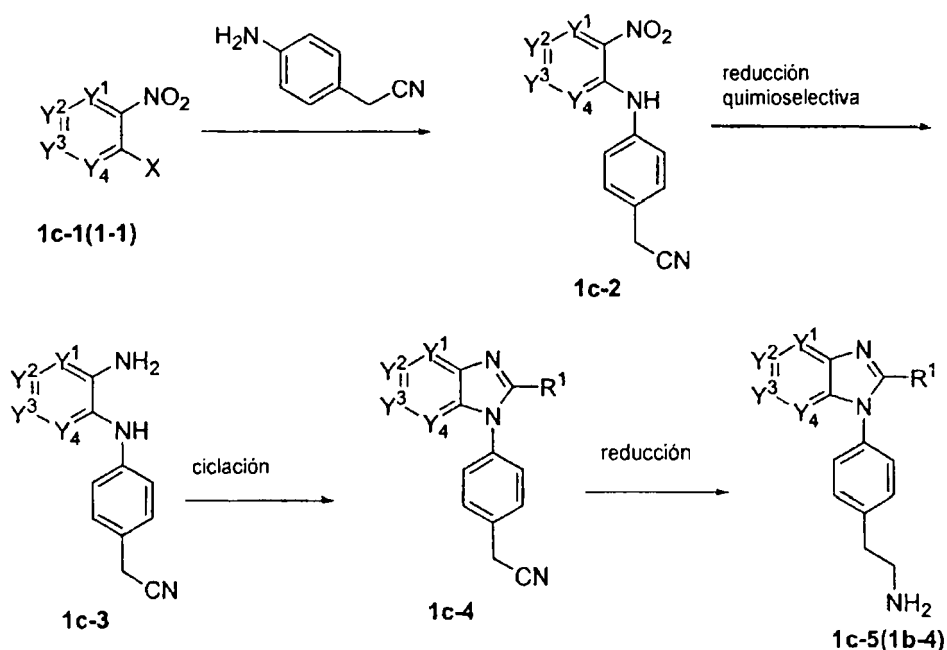
Un compuesto de fórmula **1b-3** también puede prepararse mediante la reacción Mitsunobu. El compuesto de fórmula **1b-2** puede tratarse con difenilfosforil azida (DPPA) o HN_3 en presencia de azodicarboxilato de dialquilo, tal como azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y un reactivo de fosfina, tal como trifenilfosfina. Preferentemente, esta reacción puede realizarse en un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferentes incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofurano (THF), éter dietílico, dimetilformamida (DMF), benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenzono, diclorometano, 1,2-dicloroetano, dimetoxietano (DME), o mezclas de los mismos. La reducción puede realizarse en presencia de un agente reductor adecuado, tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico, fosfito de trietilo, trifenilfosfina, cinc, hidruro de dibutil estaño o diborano en un disolvente inerte a la reacción seleccionado entre, pero sin limitación, THF, éter dietílico, metanol, etanol. Si se desea, la reacción puede realizarse en condiciones ácidas en presencia de ácido clorhídrico o ácido acético. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de $-100\text{ }^\circ\text{C}$ a $250\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente en el intervalo de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a la temperatura de reflujo, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario.

La reducción también puede realizarse en condiciones de hidrogenación conocidas en presencia de un catalizador de metal, tal como catalizadores Lindlar, catalizadores níquel Raney, catalizadores de paladio o catalizadores de platino (preferentemente catalizadores Lindlar, catalizadores de paladio o catalizadores de platino). Esta reacción puede realizarse en una atmósfera de hidrógeno en un disolvente inerte a la reacción, tal como metanol, etanol, acetato de etilo o THF. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de $-100\text{ }^\circ\text{C}$ a $250\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente en el intervalo de $0\text{ }^\circ\text{C}$ a la temperatura de reflujo, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario.

Como se muestra en el Esquema **1c**, un compuesto intermedio de fórmula **1c-5(1b-4)** también puede prepararse a través del procedimiento que comprende:

- (a) acoplamiento de la reacción de un compuesto de fórmula **1c-1(1-1)**, en la que X es un grupo saliente tal como halo, mesilato y tosilato, con un 4-aminofenilacetnitrilo para dar un compuesto de nitroanilina de fórmula **1c-2**;
 (b) reducción quimioselectiva del compuesto de nitroanilina resultante de fórmula **1c-2** para dar un compuesto diamina de fórmula **1c-3**;
 (c) formación del anillo de bencimidazol o imidazopiridina con el compuesto de fórmula **1c-3** para dar un compuesto de fórmula **1c-4**; y
 (d) reducción del compuesto resultante de fórmula **1c-4** para dar un compuesto de amina de la fórmula **1c-5(1b-4)**.

Esquema 1c



Cada etapa de reacción se describe más específicamente como se indica a continuación.

- (a)-(b) La reacción de acoplamiento (a) puede realizarse en ausencia, o presencia, de una base en un disolvente inerte a la reacción o sin disolvente. Una base preferente se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, un

hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, fluoruro potásico, hidruro sódico o hidruro potásico, o una amina, tal como trietilamina, tributilamina, diisopropilamina, 2,6-lutidina, piridina o dimetilaminopiridina en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferentes incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenzoceno, piridina, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahydrofurano, dimetilformamida (DMF), 1,4-dioxano, dimetilsulfóxido (DMSO) o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a 150 °C, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario.

Después, el compuesto resultante de fórmula **1c-2** puede extraerse y someterse a reducción para dar el compuesto de fórmula **1c-3**. La reducción puede realizarse en presencia de un agente reductor en un disolvente inerte a la reacción o sin disolvente. Un agente reductor preferente se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, Fe, Sn o Zn. Si se desea, la reacción se realiza en condiciones ácidas en presencia de agua. Los disolventes inertes a la reacción preferentes incluyen, pero sin limitación, metanol, etanol, diglima, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a 150 °C, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario.

(c) El compuesto de fórmula **1c-3** puede ciclarse para formar un anillo bencimidazol o imidazopiridina mediante cualquier procedimiento sintético aplicable a compuestos de estructura relacionada conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, véase Grimmett, M.R. Imidazoles and Their Benzo Derivatives: (iii) Synthesis and Applications. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Kevin T. Potts, Eds.; Pergamon Press Ltd.: Oxford, Reino Unido, 1984; Vol. 5, págs. 457-498, Grimmett, M.R. Imidazoles. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Ichiro Shinkai, Eds.; Elsevier Science Ltd.: Oxford, Reino Unido, 1996; Vol. 3, págs. 77-220, Townsend L.B.; Wise D.S. Bicyclo 5-6 Systems: Three Heteroatoms 2:1. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Christopher A. Ramsden, Eds.; Elsevier Science Ltd: Oxford, Reino Unido, 1996; Vol. 7, págs. 283-349). Por ejemplo, el compuesto de fórmula **1c-3** se hace reaccionar con un reactivo de ciclación apropiado para dar el compuesto de fórmula **1c-4** en un disolvente inerte a la reacción en presencia, o ausencia, de un reactivo de acoplamiento. Si se desea, esta reacción puede catalizarse por un ácido, tal como ácido para-toluenosulfónico o ácido canforsulfónico. Los reactivos de ciclación adecuados incluyen, pero sin limitación, un ácido carboxílico, un ácido amino carboxílico, un anhídrido de ácido (por ejemplo, anhídrido acético, anhídrido isobutírico, anhídrido benzoico, anhídrido isonicotínico y similares), una formamidina (por ejemplo, alquilato de formamidina, tal como acetato de formamidina), un haluro de alquil carbonilo (por ejemplo, un haluro de cicloalquil carbonilo, un haluro de carbonilo bicíclico o bicíclico-heterocíclico, un haluro de carbonilo espirocarbocíclico o espiro-heterocíclico), un arilo o un haluro de aril alquilo carbonilo (por ejemplo, haluro de fenilacetilo), un ácido heteroaril carboxílico (por ejemplo, un compuesto de ácido piperidinil carboxílico), disulfuro de carbono, ortoformiato de trialquilo (por ejemplo, ortoformiato de trietilo), y similares. Los disolventes inertes a la reacción adecuados incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenzoceno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahydrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), 1,4-dioxano, dimetilsulfóxido (DMSO) o mezclas de los mismos. Los reactivos de acoplamiento adecuados son aquellos usados típicamente en la síntesis peptídica que incluyen, pero sin limitación, diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIPC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), difenil-fosforilazida (DPPA), o similares. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a pocos días, preferentemente de 30 minutos a 48 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario.

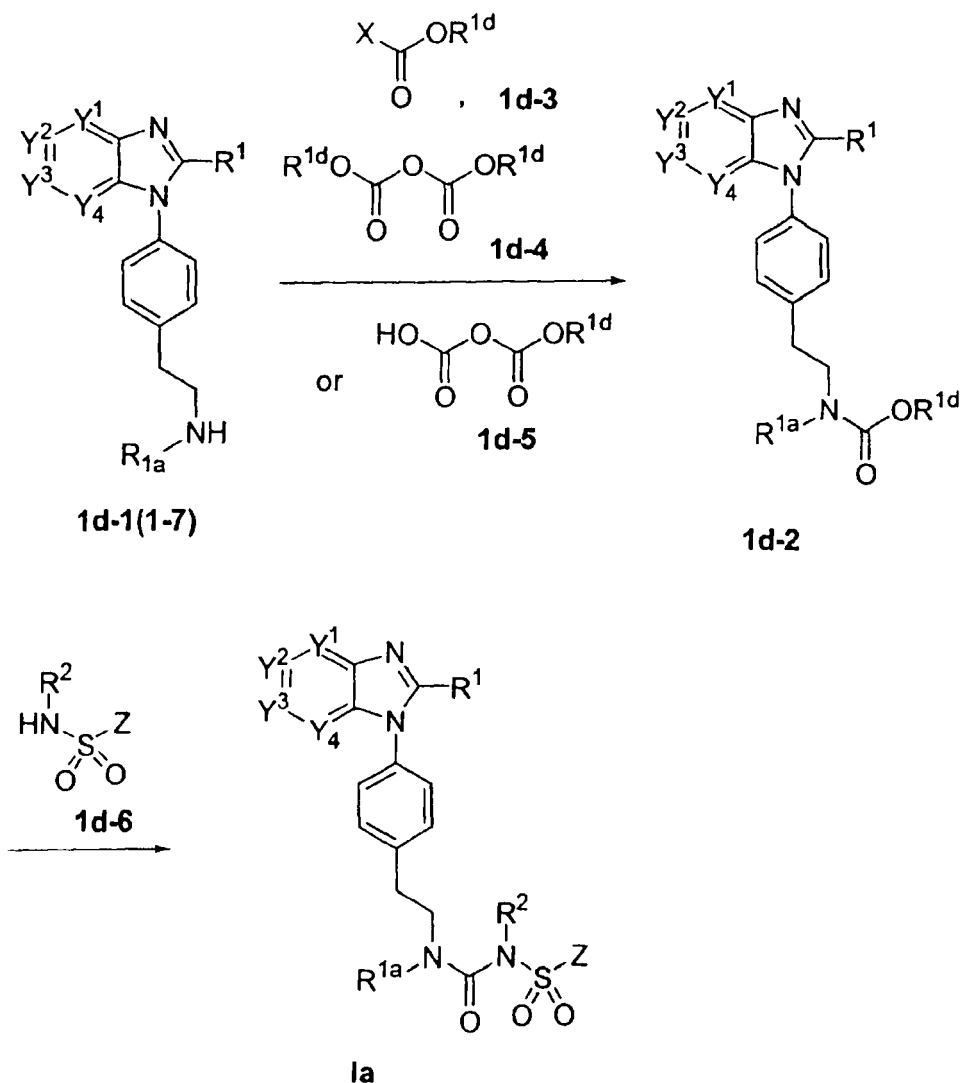
La reducción del compuesto de fórmula **1c-4** puede realizarse en presencia de un agente reductor adecuado, tal como diborano, complejo de borano-sulfuro de metilo, o hidruro de litio y aluminio en un disolvente inerte a la reacción seleccionado entre, pero sin limitación, THF o éter dietílico. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario.

La reducción del compuesto de fórmula **1c-4** también puede realizarse en condiciones de hidrogenación conocidas, tales como en presencia de un catalizador de metal, tal como catalizadores níquel Raney, catalizadores de paladio o catalizadores de platino en una atmósfera de hidrógeno. Esta reacción puede realizarse en un disolvente inerte a la reacción, tal como metanol, etanol, cloroformo o THF en presencia o ausencia de cloruro ácido. Si es necesario, esta reducción puede realizarse a la presión adecuada en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 10 kg/cm², preferentemente en el intervalo de 1 a 6 kg/cm². Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día,

preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario.

El compuesto de fórmula (1a) también puede prepararse a partir del compuesto de fórmula 1d-1 (1-7) a través de un compuesto de carbamato de fórmula 1d-2, como se representa en el Esquema 1d.

5

Esquema 1d

El compuesto de fórmula 1d-1(1-7) puede tratarse con los agentes de carbonación (R^{1d} es arilo o alquilo C₁₋₄), tales como haloformiato de alquilo o arilo, dicarbonato de dialquilo o diarilo o dicarbonato ácido de alquilo o arilo en presencia o ausencia de una base. Las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, un hidróxido, alcóxido, carbonato, haluro o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, fluoruro potásico, hidruro sódico o hidruro potásico, o una amina, tal como trietilamina, tributilamina, diisopropilamina, piridina o dimetilaminopiridina en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferentes incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenzono, piridina, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahydrofurano, dimetilformamida (DMF), 1,4-dioxano, dimetilsulfóxido (DMSO) o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a 150 °C, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de varios minutos a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario.

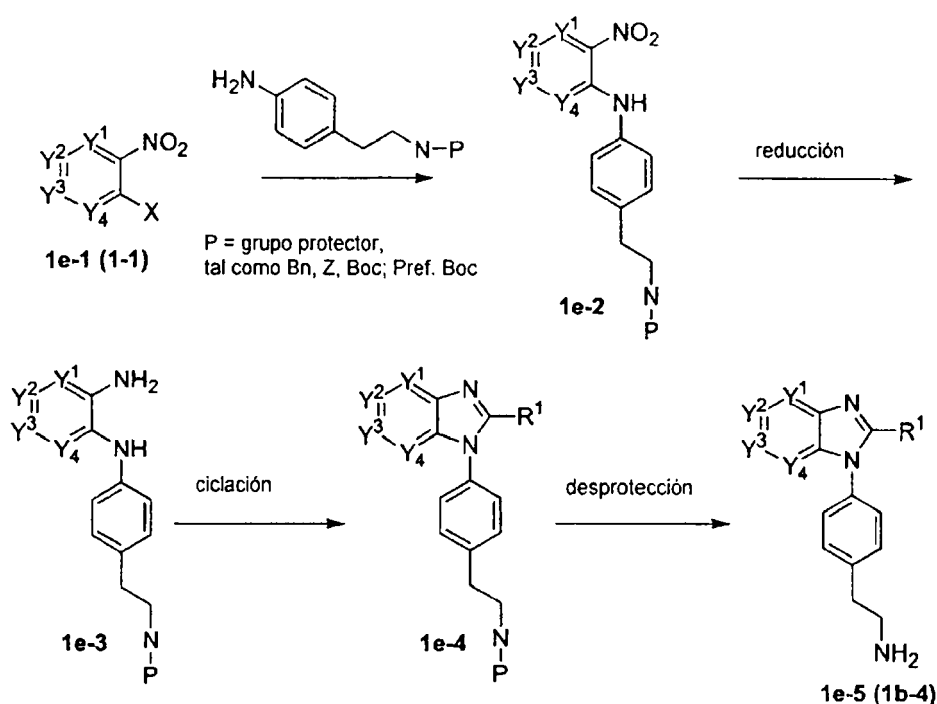
El compuesto carbamato resultante de fórmula 1d-2 puede hacerse reaccionar con el compuesto de sulfonamida en presencia de una base tal como se ha enumerado anteriormente, en un disolvente inerte a la reacción que se ha enumerado anteriormente (preferentemente DMF). Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a 150 °C, pero si es necesario, puede emplearse una

temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario.

Como se muestra en el Esquema 1e, un compuesto intermedio de fórmula 1e-5 (1b-4) también puede prepararse a través del procedimiento que comprende:

- 5 (a) acoplamiento de la reacción de un compuesto de fórmula 1e-1 (1-1), en la que X es un grupo saliente tal como halo, mesilato, tosilato y triflato con una 4-aminofeniletamina protegida para dar un compuesto de nitroanilina de fórmula 1e-2;
- (b) reducción del compuesto de nitroanilina resultante de fórmula 1e-2 para dar un compuesto diamina de fórmula 1e-3;
- 10 (c) formación del anillo de bencimidazol o imidazopiridina con el compuesto de fórmula 1e-3 para dar un compuesto de fórmula 1e-4; y
- (d) desprotección del compuesto resultante de fórmula 1e-4 para dar un compuesto de amina de la fórmula 1e-5 (1b-4).

Esquema 1e



- 15 Cada etapa de reacción se describe más específicamente como se indica a continuación.
- (a)-(b) La reacción de acoplamiento (a) puede realizarse en ausencia, o presencia, de una base en un disolvente inerte a la reacción. Una base preferente se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, un hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico o hidruro potásico, o una amina, tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, 2,6-lutidina, piridina o dimetilaminopiridina en presencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferentes incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenzono, piridina, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahydrofurano, dimetilformamida (DMF), 1,4-dioxano, dimetilsulfóxido (DMSO) o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a 150 °C, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario.
- 20 Después, el compuesto resultante de fórmula 1e-2 puede extraerse y someterse a reducción para dar el compuesto de fórmula 1e-3. La reducción puede realizarse en presencia de un agente reductor en un disolvente inerte a la reacción. Un agente reductor preferente se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, Fe, Sn o Zn. Si se desea, la reacción se realiza en condiciones ácidas en presencia de agua. Los disolventes inertes a la reacción preferentes incluyen, pero sin limitación, metanol, etanol, diglima, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a 150 °C, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de
- 25
- 30
- 35

reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario. La reducción también puede realizarse en condiciones de hidrogenación conocidas en presencia de un catalizador de metal en una atmósfera de hidrógeno o en presencia de fuentes de hidrógeno, tales como hidrazina o ácido fórmico. Si se desea, la reacción se realiza en condiciones ácidas, por ejemplo, en presencia de ácido clorhídrico o ácido acético. Un catalizador de metal preferente se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, catalizadores de níquel, tales como níquel Raney, catalizadores de paladio, tales como Pd-C, catalizadores de platino, tales como PtO₂, o catalizadores de rutenio, tal como RuCl₂(Ph₃P)₃. Los disolventes inertes a la reacción preferentes incluyen, pero sin limitación, metanol, etanol, acetato de etilo, THF o mezclas de los mismos. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de -100 °C a 150 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a 100 °C, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario.

(c) El compuesto de fórmula **1e-3** puede ciclarse para formar un anillo bencimidazol o imidazopiridina mediante cualquier procedimiento sintético aplicable a compuestos de estructura relacionada conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, véase Grimmett, M.R. Imidazoles and Their Benzo Derivatives: (iii) Synthesis and Applications. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Kevin T. Potts, Eds.; Pergamon Press Ltd.: Oxford, Reino Unido, 1984; Vol. 5, págs. 457-498, Grimmett, M.R. Imidazoles. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Ichiro Shinkai, Eds.; Elsevier Science Ltd.: Oxford, Reino Unido, 1996; Vol. 3, págs. 77-220, Townsend L.B.; Wise D.S. Bicyclo 5-6 Systems: Three Heteroatoms 2:1. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Christopher A. Ramsden, Eds.; Elsevier Science Ltd.: Oxford, Reino Unido, 1996; Vol. 7, págs. 283-349). Por ejemplo, el compuesto de fórmula **1e-3** se hace reaccionar con un reactivo de ciclación apropiado para dar el compuesto de fórmula **1e-4** en un disolvente inerte a la reacción en presencia, o ausencia, de un reactivo de acoplamiento. Si se desea, esta reacción puede catalizarse por un ácido, tal como ácido para-toluenosulfónico o ácido canforsulfónico. Los reactivos de ciclación adecuados incluyen, pero sin limitación, un ácido carboxílico, un ácido amino carboxílico, un anhídrido de ácido (por ejemplo, anhídrido acético, anhídrido isobutírico, anhídrido benzoico, anhídrido isonicotínico y similares), una formamida (por ejemplo, alquilato de formamida, tal como formamida acetato), un haluro de alquil carbonilo (por ejemplo, un haluro de cicloalquil carbonilo, un haluro de carbonilo bicíclico o bicíclico-heterocíclico, un haluro de carbonilo espirocarbocíclico o espiro-heterocíclico), un arilo o un haluro de aril alquilo carbonilo (por ejemplo, haluro de fenilacetilo), un ácido heteroaril carboxílico (por ejemplo, un compuesto de ácido piperidinil carboxílico), disulfuro de carbono, ortoformiato de trialquilo (por ejemplo, ortoformiato de trietilo), y similares. Los disolventes inertes a la reacción adecuados incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenzoceno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahydrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), 1,4-dioxano, dimetilsulfóxido (DMSO) o mezclas de los mismos. Los reactivos de acoplamiento adecuados son aquellos usados típicamente en la síntesis peptídica que incluyen, pero sin limitación, diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIPC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), difenil-fosforilazida (DPPA), o similares. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a pocos días, preferentemente de 30 minutos a 48 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario.

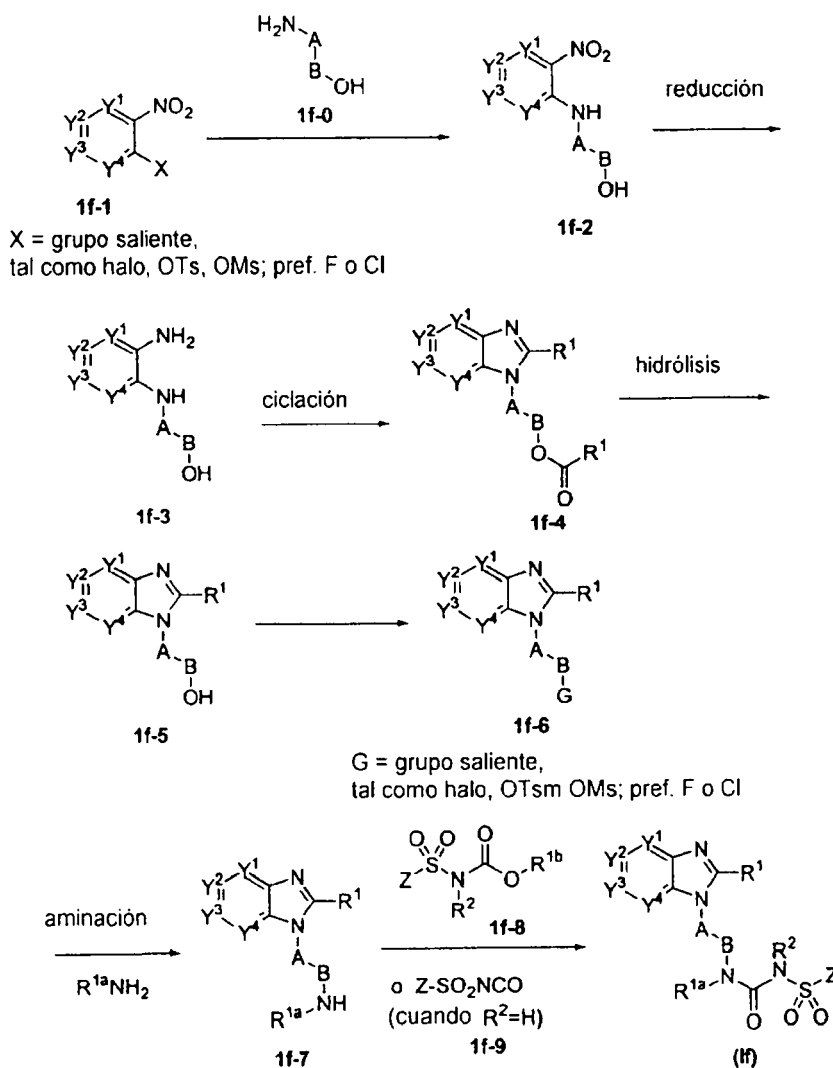
(d) La desprotección del compuesto de fórmula **1e-4** puede realizarse de acuerdo con los procedimientos conocidos, tales como los descritos en *Protective Groups in Organic Synthesis* editado por T. W. Greene y col. (John Wiley & Sons, 1991). Los grupos protectores amino típicos incluyen bencilo representado como Bn, benciloxycarbonilo representado como Cbz o Z y t-But-O-C(=O)- representado como t-Boc o Boc. En el caso de la protección con Bn o Z, la eliminación de los grupos protectores amino puede realizarse, por ejemplo, pero sin limitación, en condiciones de hidrogenólisis conocidas en presencia de un catalizador de metal en una atmósfera de hidrógeno o en presencia de fuentes de hidrógeno, tales como ácido fórmico o formiato amónico en un disolvente inerte a la reacción. Si se desea, la reacción se realiza en condiciones ácidas, por ejemplo, en presencia de ácido clorhídrico o ácido acético. Un catalizador de metal preferente se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, catalizadores de paladio, tales como Pd-C. Los disolventes inertes a la reacción preferentes incluyen, pero sin limitación, metanol, etanol, acetato de etilo, THF o mezclas de los mismos. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de -100 °C a 150 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a 100 °C, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario. En el caso de protección Boc, la eliminación de los grupos protectores amino puede realizarse, por ejemplo, pero sin limitación, en condiciones de hidrólisis de ácido conocidas en un disolvente inerte a la reacción o sin disolvente. Si se desea, la reacción se realiza en condiciones ácidas, por ejemplo, en presencia de ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético con un eliminador inerte a la reacción de cationes de t-butilo. El eliminador inerte a la reacción preferente de cationes de t-butilo incluyen, pero sin limitación, benceno, tiofenol, anisol, tioanisol, tiocresol, cresol o sulfuro de dimetilo. Los disolventes inertes a la reacción preferentes incluyen, pero sin limitación, metanol, etanol, acetato de etilo, dioxano o mezclas de los mismos. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de -100 °C a 150 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a 100 °C, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario.

El Esquema de Reacción 1f ilustra un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (If) en la que W es R^{1a}-N, en la que R^{1a} es H o alquilo C₁₋₄, y R^{1b} es alquilo o arilo C₁₋₄ (en lo sucesivo en el presente documento representado por la Fórmula (If)).

El compuesto (If) puede prepararse a través del procedimiento que comprende:

- 5 (a) acoplamiento de la reacción de un compuesto de fórmula **1f-1** con un compuesto de fórmula **1f-0** en la que X es un grupo saliente tal como halo, mesilato (OMs) o tosilato (OTs) para dar un compuesto de nitroanilina de fórmula **1f-2**;
- (b) reducción del compuesto de nitroanilina resultante de fórmula **1f-2** para dar un compuesto diamina de fórmula **1f-3**;
- 10 (c) formación del anillo de bencimidazol o imidazopiridina con el compuesto de fórmula **1f-3** para dar un compuesto de fórmula **1f-4**;
- (d) hidrólisis del compuesto de fórmula **1f-4** para dar un compuesto de fórmula **1f-5**; conversión del grupo hidroxilo del compuesto **1f-5** en un grupo saliente adecuado, tal como halo, OMs u OTs para dar un compuesto de fórmula **1f-6**;
- 15 (e) aminación del compuesto de fórmula **1f-6** para dar un compuesto amina de fórmula **1f-7**; y
- (f) formación de sulfonilurea con el compuesto de fórmula **1f-7** para dar el compuesto de fórmula (If).

Esquema 1f



Cada etapa de reacción se describe más específicamente como se indica a continuación:

- 20 (a)-(b) La reacción de acoplamiento (a) puede realizarse en ausencia, o presencia, de una base en un disolvente inerte a la reacción o sin disolvente. Una base preferente se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, un hidróxido, alcóxido, carbonato, haluro o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tales como hidróxido sódico,

hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, fluoruro potásico, hidruro sódico o hidruro potásico, o una amina, tal como trietilamina, tributilamina, diisopropil-etil-amina, 2,6-lutidina, piridina o dimetilaminopiridina en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferentes incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, piridina, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahydrofurano, dimetilformamida (DMF), 1,4-dioxano, dimetilsulfóxido (DMSO) o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a 150 °C, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario. Después, el compuesto resultante de fórmula **1f-2** puede extraerse y someterse a reducción para dar el compuesto de fórmula **1f-3**. La reducción puede realizarse en presencia de un agente reductor adecuado en un disolvente inerte a la reacción o sin disolvente. Un agente reductor preferente se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, LiAlH₄, LiBH₄, Fe, Sn o Zn. Cuando un reactivo reductor es Fe, Sn o Zn, si se desea, la reacción se realiza en condiciones ácidas en presencia de agua. Los disolventes inertes a la reacción preferentes incluyen, pero sin limitación, metanol, etanol, diglima, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a 150 °C, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario. La reducción también puede realizarse en condiciones de hidrogenación conocidas en presencia de un catalizador de metal en una atmósfera de hidrógeno o en presencia de fuentes de hidrógeno, tales como hidrazina o ácido fórmico. Si se desea, la reacción se realiza en condiciones ácidas, por ejemplo, en presencia de ácido clorhídrico o ácido acético. Un catalizador de metal preferente se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, catalizadores de níquel, tales como níquel Raney, catalizadores de paladio, tales como Pd-C, catalizadores de platino, tales como PtO₂, o catalizadores de rutenio, tal como RuCl₂(Ph₃P)₃. Los disolventes inertes a la reacción preferentes incluyen, pero sin limitación, metanol, etanol, acetato de etilo, THF o mezclas de los mismos. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de -100 °C a 150 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a 100 °C, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario.

(c) El compuesto de fórmula **1f-3** puede ciclarse para formar un anillo bencimidazol o imidazopiridina mediante cualquier procedimiento sintético aplicable a compuestos de estructura relacionada conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, véase Grimmett, M.R. *Imidazoles and Their Benzo Derivatives: (iii) Synthesis and Applications*. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Kevin T. Potts, Eds.; Pergamon Press Ltd.: Oxford, Reino Unido, 1984; Vol. 5, págs. 457-498, Grimmett, M.R. *Imidazoles*. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Ichiro Shinkai, Eds.; Elsevier Science Ltd: Oxford, Reino Unido, 1996; Vol. 3, págs. 77-220, Townsend L.B.; Wise D.S. *Bicyclo 5-6 Systems: Three Heteroatoms 2:1*. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Christopher A. Ramsden, Eds.; Elsevier Science Ltd.: Oxford, Reino Unido, 1996; Vol. 7, págs. 283-349). Por ejemplo, el compuesto de fórmula **1f-3** se hace reaccionar con un reactivo de ciclación apropiado para dar el compuesto de fórmula **1f-4** en un disolvente inerte a la reacción en presencia, o ausencia, de un reactivo de acoplamiento. Si se desea, esta reacción puede catalizarse por un ácido, tal como ácido para-toluenosulfónico o ácido canforsulfónico. Los reactivos de ciclación adecuados incluyen, pero sin limitación, un ácido carboxílico, un ácido amino carboxílico, un anhídrido de ácido (por ejemplo, anhídrido acético, anhídrido isobutírico, anhídrido benzoico, anhídrido isonicotínico y similares), una formamidina (por ejemplo, alquilato de formamidina, tal como acetato de formamidina), un haluro de alquil carbonilo (por ejemplo, un haluro de cicloalquil carbonilo, un haluro de carbonilo bicíclico o bicíclico-heterocíclico, un haluro de carbonilo espirocarbocíclico o espiro-heterocíclico), un arilo o un haluro de aril alquilo carbonilo (por ejemplo, haluro de fenilacetilo), un ácido heteroaril carboxílico (por ejemplo, un compuesto de ácido piperidinil carboxílico), ortoformiato de trialquilo (por ejemplo, ortoformiato de trietilo), y similares. Los disolventes inertes a la reacción adecuados incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahydrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), 1,4-dioxano, dimetilsulfóxido (DMSO) o mezclas de los mismos. Los reactivos de acoplamiento adecuados son aquellos usados típicamente en la síntesis peptídica que incluyen, pero sin limitación, diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIPC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), difenilfosforilazida (DPPA), o similares. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a pocos días, preferentemente de 30 minutos a 48 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario.

(d) La hidrólisis del compuesto de fórmula **1f-4** puede realizarse mediante procedimientos convencionales. La hidrólisis puede realizarse por tratamiento con base. Una base preferente se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, un hidróxido, alcóxido, carbonato o haluro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico o yoduro de litio, en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferentes incluyen, pero sin limitación, agua, metanol, etanol, isopropanol, tetrahydrofurano (THF), benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, piridina, diclorometano, 1,2-dicloroetano, o mezclas de

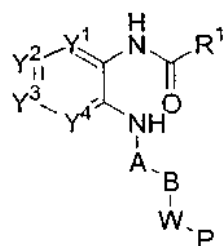
los mismos. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario.

(e)-(f) La etapa (e) y la etapa (f) puede realizarse en condiciones conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula **1f-5** puede convertirse en el grupo halógeno usando un agente de halogenación en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los agentes de halogenación preferentes incluyen, pero sin limitación, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, cloruro de para-toluenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo, haluro ácido, tal como cloruro ácido o bromuro ácido, tri-haluro de fósforo, tal como tricloruro de fósforo o tribromuro de fósforo, penta-haluro de fósforo, tal como pentacloruro de fósforo, N-halo-succinimida, tal como N-clorosuccinimida (NCS) o N-bromosuccinimida (NBS), oxiclóruo de fósforo, haluro de trimetilsililo, tal como cloruro de trimetilsililo o bromuro de trimetilsililo, reactivos de fósforo, tales como trifenil fosfina, tributil fosfina o trifenilfosfito en presencia de una fuente de halógeno, tal como tetracloruro de carbono, tetrabromuro de carbono, bromo, yodo, NBS o NCS. Los disolventes inertes a la reacción preferentes incluyen, pero sin limitación, tetrahydrofurano (THF), benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, piridina, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, tetrabromuro de carbono, o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario. Como alternativa, un grupo hidroxilo del compuesto de fórmula **1f-5** puede convertirse en el grupo sulfonato usando un agente de sulfonación en presencia, o ausencia, de una base. Los agentes de sulfonación preferentes incluyen, pero sin limitación, cloruro de para-toluenosulfonilo, anhídrido para-toluenosulfónico, cloruro de metanosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, anhídrido trifluorometanosulfónico, o similares en presencia, o ausencia, de un disolvente inerte a la reacción. Una base preferente se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, un hidróxido, alcóxido, carbonato, haluro o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, fluoruro potásico, hidruro sódico o hidruro potásico, o una amina, tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, piridina o dimetilaminopiridina en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferentes incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, piridina, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahydrofurano, dimetilformamida (DMF), 1,4-dioxano, dimetilsulfóxido (DMSO) o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario.

Después, el compuesto resultante de fórmula **1f-6** puede someterse a la aminación para dar el compuesto de fórmula **1f-7**. Por ejemplo, el compuesto de fórmula **1f-6** se hace reaccionar con $R^{1a}\text{-NH}_2$, en la que R^{1a} es como se ha definido anteriormente en el presente documento. Los reactantes pueden calentarse juntos en ausencia o presencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferentes incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, piridina, diclorometano, 1,2-dicloroetano, o mezclas de los mismos. Preferentemente, la reacción realizada en presencia de base. Una base preferente se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, un hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico o hidruro potásico, o una amina, tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, piridina o dimetilaminopiridina. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario.

(g) El compuesto de fórmula **1f-7** puede tratarse con $Z\text{-SO}_2\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(=\text{O})\text{O-R}^{1b}$, en la que R^{1b} es arilo o alquilo C_{1-4} , o $Z\text{-SO}_2\text{NCO}$ para dar el compuesto de fórmula (If). La reacción puede realizarse en ausencia o presencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferentes incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, piridina, diclorometano, 1,2-dicloroetano, o mezclas de los mismos. Si se desea, la reacción puede realizarse en presencia de base, tal como trietil amina, diisopropiletilamina o N-metilmorfolina. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a un día, preferentemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario.

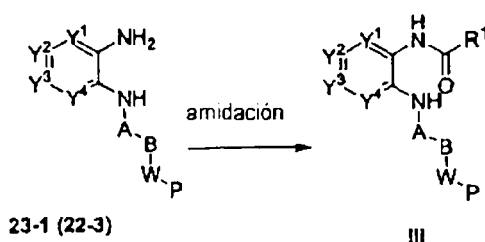
Además, los compuestos de arilo o heteroarilo de Fórmula (III) de esta invención pueden prepararse por una diversidad de procedimientos sintéticos conocidos por los expertos en la técnica.



(III)

El Esquema de Reacción 23 ilustra un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (II).

Esquema 23

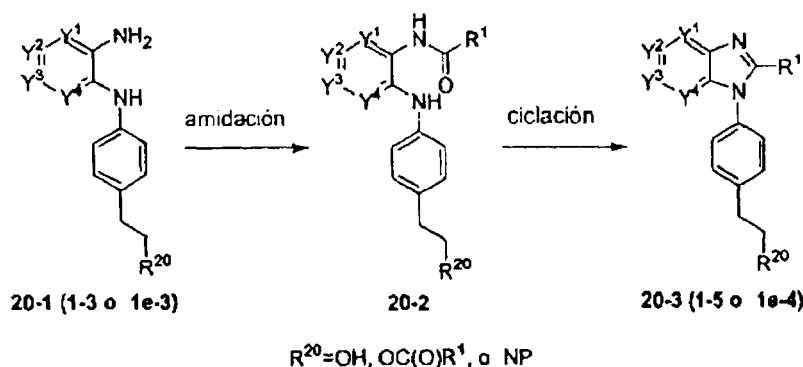


5 El compuesto de fórmula (III) puede prepararse a partir del compuesto de **23-1(22-3)** de acuerdo con el procedimiento similar al que se describe el Esquema 20.

Como se muestra en el Esquema 20, el compuesto de fórmula **1-5** o **1e-4** (véanse los esquemas 1 y 1a) también puede prepararse a través del procedimiento que comprende:

- 10 (a) acilación de un compuesto de fórmula **20-1**;
 (b) ciclación del anillo de bencimidazol o imidazopiridina de un compuesto de fórmula **20-2** para dar un compuesto de fórmula **20-3**.

Esquema 20



Cada etapa de reacción se describe más específicamente como se indica a continuación.

- 15 (a) Un compuesto de fórmula **20-1 (1-3 o 1e-3)** se hace reaccionar con un reactivo de acilación apropiado para dar un compuesto de fórmula **20-2** en un disolvente inerte a la reacción en presencia, o ausencia, de un reactivo de acoplamiento y/o aditivo. Los reactivos de acilación adecuados incluyen, pero sin limitación, un ácido carboxílico, un ácido amino carboxílico, un anhídrido de ácido (por ejemplo, anhídrido acético, anhídrido isobutírico, anhídrido benzoico, anhídrido isonicotínico y similares), una formamidina (por ejemplo, alquilato de formamidina, tal como acetato de formamidina), un haluro de alquilo carbonilo (por ejemplo, un haluro de cicloalquilo carbonilo, un haluro de carbonilo bicíclico, heterocíclico o bicíclico-heterocíclico, un haluro de carbonilo espirocarbocíclico o espiro-heterocíclico), un arilo o un haluro de aril alquilo carbonilo (por ejemplo, haluro de fenilacetilo), un ácido heteroaril carboxílico (por ejemplo, un compuesto de ácido piperidinil carboxílico), ortoformiato de trialquilo (por ejemplo, ortoformiato de trietilo), y similares. Los disolventes inertes a la reacción adecuados incluyen, pero sin limitación, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenzono, diclorometano, 1,2-dicloroetano,
- 20
- 25

tetrahydrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), 1,4-dioxano, dimetilsulfóxido (DMSO) o mezclas de los mismos. Los reactivos de acoplamiento adecuados son aquellos usados típicamente en la síntesis peptídica que incluyen, pero sin limitación, dicitohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIPC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), difenilfosforilazida (DPPA), hexafluorofosfato de N-[(1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metiliden]-N-metilmetanaminio (HBTU), hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformamidinio (TFFH), hexafluorofosfato de bromo[tri(1-pirrolidinil)]fosfonio (PyBroP), cloruro de bis(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fosfínico (BOP-Cl), hexafluorofosfato de (1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)[tri(1-pirrolidinil)]fosfonio (PyBOP), o similares. Los aditivos adecuados incluyen, pero sin limitación, 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ol (HOBt), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-fc]piridin-3-ol (HOAt), N,N-dimetil-4-piridinamina (DMAP), o similares. La reacción puede realizarse a una temperatura en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a pocos días, preferentemente de 30 minutos a 48 horas, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario.

(b) El compuesto de amida resultante de fórmula **20-2** también puede ciclarse para formar un anillo de bencimidazol o imidazopiridina en presencia de una base (Bashir, M.; Kingston, D. G. I.; Carman, R. J.; Van Tassell, R. L.; Wilkins, T. D., *Heterocycles*, 1987, 26, 2877-2886). Una base preferente se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, un hidróxido, alcóxido o carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido potásico, carbonato sódico, o carbonato potásico, en un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferentes incluyen, pero sin limitación, agua, metanol, etanol, tetrahydrofurano (THF), benceno, tolueno, xileno, diclorometano, etilenglicol, o mezclas de los mismos. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100 °C a 250 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a 70 °C, pero si es necesario, puede emplearse una temperatura inferior o superior. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 hora a 5 días, preferentemente de 3 horas a 2 días, sin embargo, pueden emplearse tiempos de reacción más cortos o más largos, si es necesario. la técnica..

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F y ³⁶Cl, respectivamente. Los compuestos de la presente invención, que contienen los isótopos que se han mencionado anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como ³H y ¹⁴C, son útiles en el ensayo de distribución de fármaco y/o tejidos sustrato. Los isótopos titulados, es decir, ³H, y carbono-14, es decir, ¹⁴C, se prefieren particularmente por su fácil presentación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ²H, puede proporcionar ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor semivida *in vivo* o una reducción de los requisitos de dosificación e, incluso, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos pueden prepararse generalmente realizando el procedimiento desvelado en los Esquemas que se han desvelado anteriormente y/o los Ejemplos y Preparaciones que se indican a continuación, sustituyendo un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible por un reactivo no marcado con isótopos.

Preferentemente, los compuestos de fórmula (I) son útiles como un analgésico, un antiinflamatorio, un diurético, y similares, en sujetos mamíferos, especialmente seres humanos que necesitan tales agentes. La afinidad, actividades antagonistas y actividad analgésica pueden demostrarse mediante los siguientes ensayos respectivamente.

Procedimiento para evaluar actividades biológicas

Ensayos *in vitro*

Ensayo de unión a membrana celular del receptor de EP de rata

50 Expresión estable de receptores EP1, 2, 3 y 4 de rata en la línea celular de riñón embrionario humano (HEK293)

Los clones de ADNc de los receptores EP1, 2, 3 y 4 de rata se obtienen por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a partir de bibliotecas de ADNc de riñón o corazón de rata (Clontech).

Las células renales embrionarias humanas (HEK 293) se transfectan de forma estable con vectores de expresión para los receptores EP1, 2, 3 y 4 de rata de acuerdo con el procedimiento descrito en el artículo; the journal of biological chemistry vol. 271 N° 39, pág. 23642-23645.

Preparación de fracción de membrana:

Se cultiva el transfectante EP1, 2, 3 y 4 en medio de Eagle modificado por Dulbecco que contiene suero de ternera fetal al 10%, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomina y 600 µg/ml de G418 (medio de selección) a 37°C en una atmósfera humidificada del 5% de CO₂ en aire. Para la preparación de membrana, las células se recogen con solución

salina tamponada con fosfato (PBS) y se centrifugan a 400 x g durante 5 min. El sedimento se suspende con PBS frío (4°C) que contiene Pefabloc (fluoruro de 4-(2-aminoetil)-bencenosulfonilo (AEBSF)) 1 mM, Phosphoramidon 10 µM, Pepstatina A 1 µM, Elastatinal 10 µM, Antipain 100 µM. Las células se lisan con alterador celular ultrasónico durante 20 segundos de sonicación. Después las mezclas celulares se centrifugan a 45.000 x g durante 30 minutos. El sedimento se resuspende en tampón de ensayo (ácido 2-morfolinoetanosulfónico (MES) 10 mM-KOH, ácido etilendiamina tetraacético (EDTA) 1 mM, MgCl₂ 10 mM, pH 6,0), y la concentración de proteínas se determina por procedimiento de Bradford (ensayo Bio-Rad). Esta preparación de membrana se almacena en congelador a -80°C hasta su uso para el ensayo de unión.

Ensayo de unión:

10 Ensayo de unión a membrana

Se realizan ensayos de unión a membrana [³H]-PGE₂ en la mezcla de reacción de MES 10 mM/KOH (pH 6,0), MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM, [³H]-PGE₂ 1 nM (Amersham TRK431, 164Ci/mmol), 2~10 µg de proteína de fracción de membrana (transflectante EP1, 2, 3 y 4 de rata/HEK293) y compuesto de ensayo (el volumen total es 0,1 ml en placa de polipropileno de 96 pocillos). La incubación se realiza durante 60 min. a temperatura ambiente antes de la separación del radioligando unido y libre por filtración rápida a través de filtros de fibra de vidrio (Printed Filtermat B, 1205-404, fibra de vidrio, espesor doble, tamaño 102 x 258 mm, Wallac inc., preimpregnado en polietileno al 0,2%). Los filtros se lavan con tampón de ensayo y se determina el [³H]-PGE₂ residual unido al filtro por recuento de centello líquido (1205 Betaplate™). La unión específica se define como la diferencia entre la unión total y la unión no específica que se determina en presencia de PGE₂ 10 µM.

20 Ensayo de AMPc en transflectante EP₄ de rata

Se mantienen células HEK293 que expresan receptores EP₄ de rata (células rEP₄) en DMEM que contiene FCS al 10% y 600 µg/ml geneticina. Para recoger las células rEP₄, se aspira el medio de cultivo y las células en matraz de 75 cm² se lavan con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS). Se añaden otros 10 ml de PBS a las células y se incuban durante 20 min., a temperatura ambiente. Las células EP₄ de rata se recogen por pipeteo y se centrifugan a 300 g durante 4 min. Las células se resuspenden en DMEM son rojo neutro a una densidad de 5 x 10⁵ células/ml. Las células (70 µl) se mezclan con 70 µl de DMEM (son rojo neutro) que contiene IBMX 2 mM (inhibidor de PDE), PGE₂ 1 nM y compuestos de ensayo en tubos de PCR, y se incuban a 37°C durante 10 min. La reacción se detiene calentando a 100°C durante 10 min. con termociclador. La concentración de AMPc en mezclas de reacción se determina con el kit de AMPc SPA (Amersham) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Referencia: Eur.J.Pharmacol. 340 (1997) 227-241

Ensayos in vivo

Hiperalgnesia mecánica inducida por carragenina en ratas:

Se dejaron en ayunas durante una noche a ratas SD macho de 4 semanas de edad (Japan SLC). La hiperalgnesia se indujo por inyección intraplantar de A-carragenina (0,1 ml de suspensión al 1% p/v en solución salina, Zushikagaku). Los compuestos de ensayo (1 ml de metilcelulosa al 0,1%/100 g de peso corporal) se dan por vía oral a las 5,5 horas después de la inyección de carragenina. El umbral de dolor mecánico se midió por medido de analgesia (Ugo Basile) a las 4, 5, 6,5 y 7,5 horas después de la inyección de carragenina y se calculó el cambio en el umbral de dolor. Referencia: Randall L.O. & Selitto I.J., Arch. Int. Pharmacodyn. 111,409-419, 1957

Hiperalgnesia térmica inducida por prostaglandina E₂(PGE₂) en ratas:

Se dejaron en ayunas durante una noche a ratas SD macho de 4 semanas de edad (Japan SLC). La hiperalgnesia se indujo por inyección intraplantar de 100 ng de PGE₂ en DMSO al 5%/solución salina (100 µl) en la pata posterior derecha de las ratas. A los animales se les dio por vía oral o intravenosa vehículo (po: metil celulosa al 0,1%, iv: DMSO al 10%/solución salina) o un compuesto de ensayo 15 ó 5 min. antes de la inyección de PGE₂, respectivamente. Las ratas se colocaron en jaulas de plástico del aparato de ensayo plantar (Ugo Basile) y la fuente de calor radiante móvil se enfocó a la pata posterior derecha de las ratas. Se midió la latencia de retirada de la para térmica (segundos) a los 15 min. después de la inyección de PGE₂ y se calculó el cambio en el umbral de retirada. Referencia: Hargreaves K. y col., Pain 32, 77-88, 1988.

La mayoría de los compuestos preparados en los ejemplos de trabajo parecieron demostrar en adelante mayor afinidad por receptores EP₄ que por receptores EP₁, 2 y 3.

50 Algunos compuestos preferidos preparados en los ejemplos de trabajo descritos a continuación se ensayaron por el procedimiento anterior, y mostraron un valor de DE₅₀ por debajo de 60 mg/kg.

Los compuestos de imidazol condensados con arilo o heteroarilo de fórmula (I) de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral o tópica a mamíferos. En general, estos compuestos se administran de forma más deseable a seres humanos en dosis que varían de 0,1 mg a 3000 mg, preferentemente de 1 mg a 500 mg, que pueden administrarse en una única dosis o en dosis divididas a lo largo de todo el día, aunque necesariamente habrá

variaciones dependiendo del peso y estado del sujeto que se esté tratando, la patología que se esté tratando y la vía particular de administración elegida. Sin embargo, por ejemplo, se emplea de forma más deseable un nivel de dosificación que está en el intervalo de 0,01 mg a 10 mg por kg de peso corporal por día para el tratamiento de dolor asociado con inflamación.

5 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en solitario o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables por cualquiera de las vías anteriores previamente indicadas, y dicha administración puede realizarse en dosis únicas o múltiples. Más particularmente, los nuevos agentes terapéuticos de la invención pueden administrarse en una amplia diversidad de diferentes formas de dosificación, es decir, pueden combinarse con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, grageas, trociscos, caramelos duros, polvos, pulverizaciones, cremas, bálsamos, supositorios, gelatinas, geles, 10 pastas, lociones, pomadas, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes, y similares. Dichos vehículos incluyen diluyentes sólidos o cargas, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden edulcorarse y/o aromatizarse adecuadamente. En general, los compuestos terapéuticamente eficaces de la presente invención están presentes en dichas formas de dosificación a niveles de concentración que varían del 5% al 95% en peso.

Para administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato de calcio, fosfato dipotásico y glicina junto con diversos disgregantes tales como almidón y preferentemente almidón de maíz, patata o tapioca, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes de granulación como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, agentes 20 lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco a menudo son muy útiles para propósitos de formación de comprimidos. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina; materiales preferidos a este respecto también incluyen lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el ingrediente activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materia colorante o colorantes y, si así se desea, agentes emulsionantes y/o de suspensión también, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones similares de los mismos.

Para administración parenteral, pueden emplearse soluciones de un compuesto de la presente invención en aceite de sésamo o cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las soluciones acuosas deben tamponarse adecuadamente (preferentemente pH>8) si fuera necesario y el diluyente líquido volverse primero isotónico. Estas soluciones acuosas son adecuadas para propósitos de inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas para propósitos de inyección intra-articular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se consigue fácilmente por técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas para los especialistas en la técnica. Además, también es posible administrar los compuestos de la presente invención de forma tópica cuando se tratan afecciones inflamatorias de la piel y esto puede hacerse preferentemente mediante cremas, gelatinas, geles, 35 pastas, pomadas y similares, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

Ejemplos

La invención se ilustra en los siguientes ejemplos no limitantes en los que, a menos que se indique otra cosa: todas las operaciones se realizaron a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de 18 °C-25 °C; la evaporación del disolvente se realizó usando un evaporador rotatorio a presión reducida con una temperatura del baño de hasta 60 °C; 40 las reacciones se controlaron por cromatografía de capa fina (TLC) y los tiempos de reacción se proporcionan sólo con fines ilustrativos; los puntos de fusión (p.f.) proporcionados están sin corregir (el polimorfismo puede producir puntos de fusión diferentes); la estructura y la pureza de todos los compuestos aislados se aseguró por al menos una de las siguientes técnicas: TLC (placas de TLC pre-recubiertas con gel de sílice Merck 60F₂₅₄), espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear (RMN), espectros de absorción de infrarrojos (IR) o microanálisis. Los rendimientos se proporcionan sólo con fines ilustrativos. La cromatografía de columna ultrarrápida se realizó usando gel de sílice 60 de Merck (ASTM, malla 230-400). Los datos espectrales de masas de baja resolución (EI) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Automass 120 (JEOL). Los datos de los espectros de masas de baja resolución (IEN) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Quattro II (Micromass) o en un ZMD (Micromass). Los datos de RMN se 45 determinaron a 270 MHz (espectrómetro JEOL JNM-LA 270) o a 300 MHz (espectrómetro JEOL JNM-LA300) usando cloroformo deuterado (99,8% D) o dimetilsulfóxido (99,9% D) como disolvente, a menos que se indique otra cosa, con respecto a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en partes por millón (ppm); las abreviaturas convencionales usadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, quint = quintuplete, m = multiplete, a = ancho, etc. Los espectros de IR se midieron con un espectrómetro de infrarrojos de Shimadzu (IR-470). Los símbolos químicos tienen sus significados habituales; p.e. (punto de ebullición), p.f. (punto de fusión), l (litro(s)), ml (mililitro(s)), g (gramo(s)), mg 50 (miligramo(s)), mol (moles), mmol (milimoles), equiv. (equivalente(s)), quant. (rendimiento cuantitativo).

Ejemplo 1 (Referencia)2-ETIL-5,7-DIMETIL-3-(4-{2-[(4-METILFENIL)SULFONIL]AMINO}CARBONIL)AMINO}ETIL}FENIL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINAETAPA 1. 4,6-Dimetil-3-nitro-2(1H)-piridinona

5 Una mezcla de nitroacetato de etilo (80,0 g, 601 mmol) en hidróxido de amonio (NH₃ al 25% en agua, 400 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, y después la solución se concentró mediante secado al aire. El residuo se disolvió en agua (450 ml). A la solución se le añadieron 2,4-pentanodiona (73,1 g, 730 mmol), piridina (16,2 ml, 200 mmol) y ácido acético (11,4 ml, 200 mmol), y la mezcla se agitó durante 7 días más. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida, dando 35,0 g (35%) del compuesto del título en forma de sólidos de color amarillo: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 12,44 (1H, s a), 6,06 (1H, s), 2,19 (3H, s), 2,13 (3H, s).

ETAPA 2. 2-Cloro-4,6-dimetil-3-nitropiridina

15 Una mezcla de 4,6-dimetil-3-nitro-2(1H)-piridinona (etapa 1, 10,0 g, 29,7 mmol) en oxiclورو de fósforo (35 ml, 187,3 mmol) se agitó a 95 °C durante 3 h y después se enfrió a 45 °C. La cantidad en exceso de oxiclورو de fósforo se retiró por destilación a presión reducida a 45 °C. El residuo se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (75 ml). La solución resultante se enfrió a 0°C, y en la solución se añadió gota a gota ácido clorhídrico 2 N (50 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con ácido clorhídrico 2 N (4 x 25 ml), NaOH acuoso 2 N (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida, dando 10,0 g (90%) del compuesto del título en forma de sólidos de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,07 (1H, s), 2,56 (3H, s), 2,35 (3H, s).

ETAPA 3. 2-{4-[(4,6-Dimetil-3-nitro-2-piridinil)amino]fenil}etanol

20 Una mezcla de 2-cloro-4,6-dimetil-3-nitropiridina (etapa 2, 1,3 g, 7,0 mmol) y 4-aminofeniletanol (1,4 g, 10,2 mmol) se puso en un tubo cerrado herméticamente y se calentó a 150 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (2:1), proporcionando 1,6 g (80%) del compuesto del título en forma de sólidos de color naranja: RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,55 (1H, s a), 7,57 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,52 (1H, s), 3,84 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,85 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,54 (3H, s), 2,42 (3H, s).

ETAPA 4. 2-{4-[(3-Amino-4,6-dimetil-2-piridinil)amino]fenil}etanol

30 A una solución agitada de 2-{4-[(4,6-dimetil-3-nitro-2-piridinil)amino]fenil}etanol (etapa 3, 1,6 g, 5,6 mmol) en acetato de etilo (15 ml) se le añadió Pd al 10%-C (160 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador de paladio se retiró por filtración y se lavó con etanol (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida, proporcionando 1,3 g (92%) del compuesto del título en forma de sólidos de color amarillo pálido: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,10 (4H, s), 6,61 (1H, s), 3,81 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,80 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,36 (3H, s), 2,19 (3H, s).

ETAPA 5. propionato de 2-[4-(2-Etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)fenil]etilo

35 A una suspensión agitada de 2-{4-[(3-amino-4,6-dimetil-2-piridinil)amino]fenil}etanol (etapa 4, 1,3 g, 5,1 mmol) en tolueno (30 ml) se le añadió gota a gota cloruro de propionilo (990 mg, 10,7 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con NaOH acuoso 2 N (50 ml) y salmuera (50 ml) y después se secó (MgSO₄). La retirada del disolvente dio 1,8 g (cuant.) del compuesto del título en forma de sólidos de color pardo: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,41 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,90 (1H, s), 4,37 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,04 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,82 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,65 (3H, s), 2,52 (3H, s), 2,35 (2H, c, J = 7,6 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,6 Hz).

ETAPA 6. 2-[4-(2-Etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)fenil]etanol

45 A una solución de propionato de 2-[4-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)fenil]etilo (etapa 5, 1,75 g, 5,1 mmol) en metanol/THF (v/v, 1:1, 28 ml) se le añadió LiOH acuoso 4 N (4,6 ml, 18,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (gradiente de elución de 2:1 a 0:1), proporcionando 1,3 g (86%) del compuesto del título en forma de sólidos de color pardo claro: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,40 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,91 (1H, s), 3,81-3,75 (2H, m), 3,47 (1H, s a), 2,92 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,81 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,66 (3H, s), 2,51 (3H, s), 1,27 (3H, t, J = 7,6 Hz).

ETAPA 7. 3-[4-(2-Cloroetil)Fenil]-2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridina

50 A una solución de 2-[4-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)fenil]etanol (etapa 6, 2,2 g, 7,4 mmol) en tolueno (40 ml) se le añadió cloruro de tionilo (2,0 ml, 23,6 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 h. Los

componentes volátiles se retiraron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (gradiente de elución de 2:1 a 1:1), proporcionando 2,1 g (90%) del compuesto del título en forma de sólidos de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,41 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,90 (1H, s), 3,78 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,15 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,83 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,71 (3H, s), 2,54 (3H, s), 1,28 (3H, t, J = 7,6 Hz).

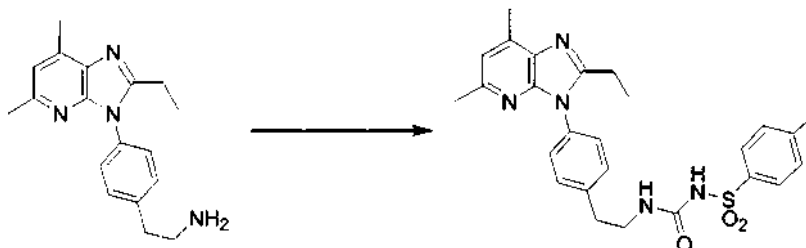
ETAPA 8. 2-[4-(2-Etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)fenil]etil azida

A una solución agitada de 3-[4-(2-cloroetil)fenil]-2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (etapa 7, 2,8 g, 9,0 mmol) y KI (1,5 g, 9,0 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió azida sódica (1,2 g, 18,0 mmol), y después la mezcla resultante se agitó durante una noche a 100 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y después se secó (Na₂SO₄). Después de la eliminación del disolvente, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:1), proporcionando 2,35 g (85%) del compuesto del título en forma de sólidos de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,41 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,90 (1H, s), 3,59 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,99 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,83 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,65 (3H, s), 2,52 (3H, s), 1,27 (3H, t, J = 7,6 Hz).

ETAPA 9. 2-[4-(2-Etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)fenil]etilamina

A una solución de 2-[4-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)fenil]etil azida (etapa 8, 2,35 g, 7,3 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió Pd al 10%-C (200 mg). La mezcla resultante se agitó durante 4 h en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol/trietilamina (100:5:1), proporcionando 2,01 g (94%) del compuesto del título en forma de sólidos de color blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,39 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,90 (1H, s), 3,05 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,88-2,78 (4H, m), 2,65 (3H, s), 2,51 (3H, s), 1,28 (3H, t, J = 7,6 Hz).

ETAPA 10. 2-Etil-5,7-dimetil-3-(4-{2-[(4-metilfenil)sulfonyl]amino}carbonil)amino}etil)fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridina



A una solución de 2-[4-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)fenil]etilamina (etapa 9, 1,2 g, 4,0 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió isocianato de *p*-toluenosulfonyl (805 mg, 4,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20:1), proporcionando 1,10 g (56%) del compuesto del título en forma de sólidos de color blanco:

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,85 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,91 (1H, s), 6,12 (1H, s a), 3,55-3,46 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,74-2,64 (5H, m), 2,42 (3H, s), 2,41 (3H, s), 1,21 (3H, t, J = 7,6 Hz).

Ejemplo 2

3-[4-{2-[(4-BIFENILSULFONIL)AMINO]CARBONIL}AMINO}ETIL]FENIL-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

ETAPA 1. 2-[4-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)fenil]etilcarbamato de fenilo

A una solución agitada de 2-[4-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)fenil]etilamina (etapa 9 del Ejemplo 1, 1,55 g, 5,3 mmol) y trietilamina (0,80 ml, 5,8 mmol) en diclorometano (26 ml) enfiada en un baño de hielo se le añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (0,69 ml, 5,5 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla de reacción se repartió entre bicarbonato sódico acuoso saturado (30 ml) y diclorometano (30 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo se recristalizó en diclorometano/hexano, dando 1,90 g (87%) del compuesto del título en forma de cristales de color pardo pálido: RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,43-7,11 (9H, m), 6,91 (1H, s), 5,50 (1H, s a), 3,57 (2H, pseudo c, J = 6,9 Hz), 2,98 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,83 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,66 (3H, s), 2,52 (3H, s), 1,28 (3H, t, J = 7,6 Hz).

ETAPA 2. 3-{4-[2-((4-Bifenilsulfonil)amino)carbonil]amino}etil}fenil}-2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridina

A una solución agitada de 4-bifenilsulfonamida (Greenlee, W. J.; Walsh, T. F.; y col. *Eur. Pat. Appl.*, EP 617001 (1994)., 56 mg, 0,24 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió NaH (dispersión en aceite al 60%, 20 mg, 0,5 mmol) a temperatura ambiente. Después de 5 min, se añadió 2-[4-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)fenil]etilcarbamato de fenilo (etapa 1, 100 mg, 0,24 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h más. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron (MgSO₄). La retirada del disolvente dio sólidos oleosos de color blanco. La purificación por TLC preparativa (acetato de etilo) dio 66 mg (50%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro: EM (IEN) m/z 554 (M + H)⁺; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,06 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,60-7,53 (2H, m), 7,48-7,36 (3H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,92 (1H, s), 6,11 (1H, t a, J = 5,5 Hz), 3,54 (2H, dt, J = 5,9, 6,0 Hz), 2,89 (2H, d, J = 6,0 Hz), 2,64 (2H, c, J = 7,5 Hz), 2,66 (3H, s), 2,40 (3H, s), 1,18 (3H, t, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 32-ETIL-5,7-DIMETIL-3-{4-[2-((1-NAFTILSULFONIL)AMINO)CARBONIL]AMINO}ETIL}FENIL}-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 2 a partir de 2-[4-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)fenil]etilcarbamato de fenilo (etapa 1 del Ejemplo 2) y 1-naftilsulfonamida (Amswald, M.; Neumann, W.P. *Chem. Ber.*, **1991**, *124*, 1997; Khorgami, M.H. *Synthesis*, **1972**, 574). EM (IEN) m/z 528 (M + H)⁺; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,52-8,48 (1H, m), 8,36 (1H, dd, J = 1,1, 7,3 Hz), 8,11 (1H, d, 8,3 Hz), 8,00-7,94 (1H, m), 7,63-7,50 (3H, m), 7,20 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,94 (1H, s), 6,32 (1H, t a, J = 5,7 Hz), 3,50 (2H, dt, J = 5,9, 6,0 Hz), 2,82 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,68 (2H, c, J = 7,5 Hz), 2,65 (3H, s), 2,41 (3H, s), 1,21 (3H, t, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 42-ETIL-5,7-DIMETIL-3-{4-[2-((2-NAFTILSULFONIL)AMINO)CARBONIL]AMINO}ETIL}FENIL}-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 2 a partir de 2-[4-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)fenil]etilcarbamato de fenilo (etapa 1 del Ejemplo 18) y 2-naftilsulfonamida. EM (IEN) m/z 528 (M + H)⁺; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,60 (1H, s), 8,01-7,84 (5H, m), 7,64-7,52 (2H, m), 7,20-7,08 (4H, m), 6,92 (1H, s), 6,20 (1H, t, J = 5,6 Hz), 3,52-3,45 (2H, c, J = 6,1 Hz), 2,84-2,80 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,71-2,62 (2H, c, J = 6,6 Hz), 2,66 (3H, s), 2,43 (3H, s), 1,22-1,16 (3H, t, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 52-ETIL-5,7-DIMETIL-3-(4-{2-((2-TIENIL)SULFONIL)AMINO}CARBONIL)AMINO}ETIL}FENIL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 2 a partir de 2-[4-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)fenil]etilcarbamato de fenilo (etapa 1 del Ejemplo 2) y 2-tiofenosulfonamida (Huang, H.C.; Reinhard, E.J.; Reitz, D.B. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 7201; Graham, S.L.; Scholz, T.H. *Synthesis*, **1986**, 1031). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,01 (1H, s), 7,78 (1H, dd, J = 1,3, 4,9 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 1,3, 4,9 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 3,8, 5,0 Hz), 6,92 (1H, s), 6,05 (1H, t, J = 5,3 Hz), 3,53 (2H, c, J = 6,2 Hz), 2,96 (3H, s), 2,88 (3H, s), 2,87 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,67 (2H, c, J = 7,5 Hz), 2,65 (3H, s), 2,43 (3H, s), 1,20 (3H, t, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 63-(4-{2-((5-CLORO-2-TIENIL)SULFONIL)AMINO}CARBONIL)AMINO}ETIL}FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 2 a partir de 2-[4-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)fenil]etilcarbamato de fenilo (etapa 1 del Ejemplo 2) y 5-cloro-2-tiofenosulfonamida. EM (IEN) m/z 518 (M + H)⁺; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,99 (1H, s), 7,58-7,56 (1H, m), 7,23-7,15 (4H, m), 6,94-6,92 (1H, m), 6,04 (1H, a), 3,53-3,51 (2H, m), 2,87 (2H, m), 2,73-2,65 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,65 (3H, s), 2,44 (3H, s), 1,21 (3H, t, J = 7,6 Hz).

Ejemplo 73-(4-{2-[(4,5-DICLORO-2-TIENIL)SULFONIL]AMINO}CARBONIL)AMINO}ETIL}FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 2 a partir de 2-[4-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b] piridin-3-il)fenil]etilcarbamato de fenilo (etapa 1 del Ejemplo 2) y 5,6-dicloro-2-tiofenosulfonamida.
EM (IEN) m/z 552 (M + H)⁺; RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,49 (1H, s), 7,27-7,14 (4H, m), 6,84 (1H, s), 3,47 (2H, a), 2,75 (2H, a), 2,69 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,64 (3H, s), 2,38 (3H, s), 1,22 (3H, t, J = 7,6 Hz).

Ejemplo 8

- 10 3-{4-[2-[(1-BENZOTIEN-2-ILSULFONIL)AMINO]CARBONIL]AMINO}ETIL}FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 2 a partir de 2-[4-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)fenil]etilcarbamato de fenilo (etapa 1 del Ejemplo 2) y 1-benzotiofeno-2-sulfonamida (Chern, J.; Leu, Y.; y col. *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 2276; Graham, S.L.; Shepard, K.L.; y col. *J. Med. Chem.*, **1989**, *32*, 2548).
p.f. 128,0-130,0 °C; EM (IEN) m/z 534 (M + H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,05-8,00 (3H, m), 7,50-7,42 (2H, m), 7,36 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,32 (2H, d, J = 7,4 Hz), 6,96 (1H, s), 6,61-6,56 (1H, m), 3,34-3,28 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,68 (2H, c, J = 7,5 Hz), 2,54 (3H, s), 2,40 (3H, s), 1,19 (3H, t, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 9

- 20 3-(4-{2-[(2-CLOROFENIL)SULFONIL]AMINO}CARBONIL)AMINO}ETIL}FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 10 del Ejemplo 1 a partir de 2-[4-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)fenil]etilamina (etapa 9 del Ejemplo 1) y isocianato de 2-clorobencenosulfonilo.
EM (IEN) m/z 512 (M + H)⁺; RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,21-8,17 (1H, d, 7,7 Hz), 7,57-7,43 (3H, m), 7,32-7,22 (4H, m), 6,93 (s, 1H), 6,34 (1H, t, J = 5,6 Hz), 3,56-3,49 (2H, c, J = 6,3 Hz), 2,89-2,85 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,80-2,71 (c, 2H, J = 7,6 Hz), 2,67 (3H, s), 2,49 (3H, s), 1,28-1,22 (3H, t, J = 7,6 Hz).

Ejemplo 10-Ejemplo 53

- 30 Los compuestos desvelados en lo sucesivo en el presente documento se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento: A una solución de la sulfonamida necesaria disponible en el mercado (0,05 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió una suspensión de NaH (0,1 mmol) en DMF (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min. A esta mezcla se le añadió una solución de 2-[4-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)fenil]etilcarbamato de fenilo (etapa 1 del Ejemplo 2, 7 mg, 0,05 mmol) en DMF (0,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de la eliminación de la DMF mediante purga de nitrógeno, el residuo se disolvió en agua (3 ml) y se cargó sobre una columna de 0,5 g/3 ml BondElute SCX. La fase sólida se lavó con MeOH (5 ml) y después se eluyó con HCl al 10%/MeOH (3 ml). El eluato se concentró a presión reducida, dando el compuesto del título.

Ejemplo 10

- 40 CLORHIDRATO DE 3-(4-{2-[(3,4-DICLOROFENIL)SULFONIL]AMINO}CARBONIL)AMINO}ETIL}FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 546,6 (M + H)⁺.

Ejemplo 11

- 45 CLORHIDRATO DE 2-ETIL-3-{4-[2-[(3-NITROFENIL)SULFONIL]AMINO]CARBONIL]AMINO}ETIL}FENIL)-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 523,3 (M + H)⁺.

Ejemplo 12

- 50 CLORHIDRATO DE 3-(4-{2-[(4-CLOROFENIL)SULFONIL]AMINO}CARBONIL)AMINO}ETIL}FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 512,5 (M + H)⁺.

Ejemplo 13

CLORHIDRATO DE
 2-ETIL-3-{4-[2-{{(4-NITROFENIL)SULFONIL}AMINO}CARBONIL}AMINO}ETIL}FENIL}-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 523,3 (M + H)⁺.

Ejemplo 14

CLORHIDRATO DE
 N-[4-{{(2-[4-(2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDIN-3-IL)FENIL}ETIL}AMINO}CARBONIL}AMINO}SULFONIL)FENIL]-2,2-DIMETILPROPANAMIDA

EM (IEN) m/z 577,5 (M + H)⁺.

Ejemplo 15

CLORHIDRATO DE
 3-(4-{2-{{(2-CLOROFENIL)SULFONIL}AMINO}CARBONIL}AMINO}ETIL}FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[5,4-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 512,4 (M + H)⁺.

Ejemplo 16

CLORHIDRATO DE
 3-(4-{2-{{(3-CLOROFENIL)SULFONIL}AMINO}CARBONIL}AMINO}ETIL}FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 512,5 (M + H)⁺.

Ejemplo 17

CLORHIDRATO DE
 3-(4-{2-{{(3-CLORO-2-TIENIL)SULFONIL}AMINO}CARBONIL}AMINO}ETIL}FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 518,6 (M + H)⁺.

Ejemplo 18

CLORHIDRATO DE
 3-(4-{2-{{(5-BROMO-2-TIENIL)SULFONIL}AMINO}CARBONIL}AMINO}ETIL}FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 564,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 19

CLORHIDRATO DE
 2-ETIL-3-{4-[2-{{(2-METIL-5-NITROFENIL)SULFONIL}AMINO}CARBONIL}AMINO}ETIL}FENIL}-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 537,3 (M + H)⁺.

Ejemplo 20

CLORHIDRATO DE
 3-(4-{2-{{(4-DIMETOXIFENIL)SULFONIL}AMINO}CARBONIL}AMINO}ETIL}FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 538,4 (M + H)⁺.

Ejemplo 21

CLORHIDRATO DE
 3-(4-{2-{{(4-BUTILFENIL)SULFONIL}AMINO}CARBONIL}AMINO}ETIL}FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 534,5 (M + H)⁺.

Ejemplo 22

CLORHIDRATO DE

5 2-ETIL-3-(4-{2-[(4-METOXIFENIL)SULFONIL]AMINO}CARBONIL)AMINO}ETIL}FENIL)-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 508,4 (M + H)⁺.

Ejemplo 23

CLORHIDRATO DE

10 2-ETIL-5,7-DIMETIL-3-[4-(2-{[(5-(FENILSULFANIL)-2-TIENIL]SULFONIL}AMINO)CARBONIL]AMINO}ETIL)FENIL]-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 592,4 (M + H)⁺.

Ejemplo 24

CLORHIDRATO DE

15 3-(4-{2-[(3,5-DICLOROFENIL)SULFONIL]AMINO}CARBONIL]AMINO}ETIL}FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 546,6 (M + H)⁺.

Ejemplo 25

CLORHIDRATO DE 3-(4-{2-[(2-BROMOFENIL)SULFONIL]AMINO}CARBONIL]AMINO}ETIL}FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

20 EM (IEN) m/z 558,0 (M + H)⁺.

Ejemplo 26

CLORHIDRATO DE

25 3-(4-{2-[(4,5-DICLORO-2-TIENIL)SULFONIL]AMINO}CARBONIL]AMINO}ETIL}FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 552,6 (M + H)⁺.

Ejemplo 27

CLORHIDRATO DE

30 3-[4-(2-{[(2-(2,4-DICLOROFENOXI)FENIL]SULFONIL}AMINO)CARBONIL]AMINO}ETIL)FENIL]-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 638,8 (M + H)⁺.

Ejemplo 28

CLORHIDRATO DE

35 3-(4-{2-[(5-CLORO-1,3-DIMETIL-1H-PIRAZOL-4-IL)SULFONIL]AMINO}CARBONIL]AMINO}ETIL}FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 530,3 (M + H)⁺.

Ejemplo 29

CLORHIDRATO DE

40 3-(4-{2-[(2,4-DIMETIL-1,3-TIAZOL-5-IL)SULFONIL]AMINO}CARBONIL]AMINO}ETIL}FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 523,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 30

CLORHIDRATO DE

3-(4-{2-[(4-CIANO FENIL)SULFONIL]AMINO}CARBONIL]AMINO}ETIL}FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 503,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 31

5 CLORHIDRATO DE
3-(4-{2-[(3,4-DIFLUOROFENIL)SULFONIL]AMINO}CARBONIL)AMINO}ETIL}FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 514,3 (M + H)⁺.

Ejemplo 32

10 CLORHIDRATO DE
3-(4-{2-[(2,5-DICLORO-3-TIENIL)SULFONIL]AMINO}CARBONIL)AMINO}ETIL}FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 552,3 (M + H)⁺.

Ejemplo 33

15 CLORHIDRATO DE
N-[5-[(2-[4-(2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDIN-3-IL)FENIL]ETIL)AMINO]CARBONIL]AMINO]SULFONIL)-1,3,4-TIADIAZOL-2-IL]ACETAMIDA

EM (IEN) m/z 543,0 (M + H)⁺.

Ejemplo 34

20 CLORHIDRATO DE
3-{4-[2-[(4-CLORO-3-NITROFENIL)SULFONIL]AMINO]CARBONIL]AMINO}ETIL}FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 557,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 35

25 CLORHIDRATO DE
3-(4-{2-[(4-BUTOXIFENIL)SULFONIL]AMINO}CARBONIL)AMINO}ETIL}FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 550,4 (M + H)⁺.

Ejemplo 36

30 CLORHIDRATO DE
3-[4-(2-[(2,6-DICLORO-4-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]SULFONIL)AMINO)CARBONIL]AMINO}ETIL}FENIL]-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 614,4 (M + H)⁺.

Ejemplo 37

35 CLORHIDRATO DE
3-[4-(2-[(4-(1-ADAMANTIL)FENIL]SULFONIL)AMINO]CARBONIL]AMINO}ETIL}FENIL]-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 612,4 (M + H)⁺.

Ejemplo 38

40 CLORHIDRATO DE
3-(4-{2-[(4,5-DIBROMO-2-TIENIL)SULFONIL]AMINO}CARBONIL)AMINO}ETIL}FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 642,0 (M + H)⁺.

Ejemplo 39

45 CLORHIDRATO DE
2-ETIL-5,7-DIMETIL-3-[4-(2-[(5-(2-TIENILSULFANIL)-2-TIENIL]SULFONIL)AMINO]CARBONIL]AMINO}ETIL}FENIL]-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 598,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 40

CLORHIDRATO DE

5 3-(4-{2-[(4-TERC-BUTILFENIL)SULFONIL]AMINO}CARBONIL)AMINO}ETIL}FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 534,4 (M + H)⁺.

Ejemplo 41

CLORHIDRATO DE

10 3-(4-{2-[(4-AMINO-3-CLOROFENIL)SULFONIL]AMINO}CARBONIL)AMINO}ETIL}FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 527,3 (M + H)⁺.

Ejemplo 42

CLORHIDRATO DE

15 2-ETIL-5,7-DIMETIL-3-(4-{2-[(2,4,5-TRICLOROFENIL)SULFONIL]AMINO}CARBONIL)AMINO}ETIL}FENIL)-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 580,4 (M + H)⁺.

Ejemplo 43

CLORHIDRATO DE

20 3-(4-{2-[(2,5-DIMETOXIFENIL)SULFONIL]AMINO}CARBONIL)AMINO}ETIL}FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 538,3 (M + H)⁺.

Ejemplo 44

CLORHIDRATO DE

25 3-(4-{2-[(6-ETOXI-1,3-BENZOTIAZOL-2-IL)SULFONIL]AMINO}CARBONIL)AMINO}ETIL}FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 579,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 45

CLORHIDRATO DE

30 3-(4-{2-[(2-AMINO-4-CLOROFENIL)SULFONIL]AMINO}CARBONIL)AMINO}ETIL}FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 527,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 46

CLORHIDRATO DE

35 2-ETIL-5,7-DIMETIL-3-[4-(2-[(5-(2-TIENILSULFONIL)-2-TIENIL]SULFONIL)AMINO)CARBONIL]AMINO}ETIL}FENIL]-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 630,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 47

CLORHIDRATO DE

40 3-[4-(2-[(2-CLORO-5-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]SULFONIL)AMINO)CARBONIL]AMINO}ETIL}FENIL]-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 580,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 48

CLORHIDRATO DE

45 3-[4-(2-[(2,3-DIHI-DRO-1,4-BENZODIOXIN-6-IL)SULFONIL]AMINO)CARBONIL]AMINO}ETIL}FENIL]-2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 536,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 49

CLORHIDRATO DE

5 2-ETIL-5,7-DIMETIL-3-[4-(2-[[[2-(FENILSULFANIL)FENIL]SULFONIL]AMINO)CARBONIL]AMINO}ETIL]FENIL]-3H-
IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 586,3 (M + H)⁺.

Ejemplo 50

CLORHIDRATO DE

10 3-(4-[2-[[[4-CORO-2,5-DIMETILFENIL]SULFONIL]AMINO]CARBONIL]AMINO}ETIL]FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-
3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 540,3 (M + H)⁺.

Ejemplo 51

CLORHIDRATO DE

15 3-(4-[2-[[[3-BROMO-5-CORO-2-TIENIL]SULFONIL]AMINO]CARBONIL]AMINO}ETIL]FENIL)-2-ETIL-5,7-DIMETIL-
3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 598,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 52

CLORHIDRATO DE

20 2-ETIL-5,7-DIMETIL-3-(4-[2-[[[4-VINILFENIL]SULFONIL]AMINO]CARBONIL]AMINO}ETIL]FENIL)-3H-IMIDAZO[4,5-
-b]PIRIDINA

EM (IEN) m/z 504,4 (M + H)⁺.

Ejemplo 53

CLORHIDRATO DE

25 2,4-DICORO-5-[[[2-[4-(2-ETIL-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDIN-3-IL)FENIL]ETIL]AMINO]CARBONIL]AMI-
NO]SULFONIL]BENZOATO DE METILO

EM (IEN) m/z 604,5 (M + H)⁺.

Ejemplo 54

3-PIRIDINILSULFONILCARBAMATO DE

2-[4-[6-CORO-2-ETIL-5-(TRIFLUOROMETIL)-1H-BENCIMIDAZOL-1-IL]FENIL]ETILO

30 ETAPA 1. 2-[[5-Cloro-4-trifluorometil-2-nitroanilino]fenil]etanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de 2,4-dicloro-5-trifluorometilnitrobenzoceno y 4-aminofeniletanol.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,69 (1H, s a), 8,58 (1H, s), 7,37 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,19 (1H, s), 3,93 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,94 (2H, t, J = 6,4 Hz).

35 ETAPA 2. 2-[[2-Amino-5-cloro-4-trifluorometil-anilino]fenil]etanol

El compuesto del título se preparó mediante calentamiento de una mezcla de 2-[[5-cloro-4-trifluorometil-2-nitroanilino]fenil]etanol (etapa 1), polvo de hierro y cloruro de amonio en etanol/agua (v/v, 2:1) a la temperatura de reflujo durante 1 h, mediante refrigeración, eliminación del catalizador, concentración del filtrado, extracción del residuo con acetato de etilo, lavado con agua, secado de la fase orgánica con MgSO₄ y se concentración, obteniendo el compuesto del título.

40 RMN ¹H (CDHCl₃) δ 7,17-7,15 (3H, m), 7,05 (1H, s), 6,92-6,88 (2H, m), 5,48 (1H, s a), 3,85 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,83 (2H, t, J = 6,6 Hz).

ETAPA 3. 2-[4-(6-Coro-2-etil-5-trifluorometil-1H-bencimidazol-1-il)fenil]etil propionato

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 1 a partir de 2-[[2-amino-5-cloro-4-trifluorometil-anilino]fenil]etanol (etapa 2) y cloruro de propionilo.

EM (IE) 424 (M+).

ETAPA 4. 2-[4-(6-Cloro-2-etil-5-trifluorometil-1H-bencimidazol-1-il)]fenil]etanol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1 a partir de propionato de 2-[4-(6-cloro-2-etil-5-trifluorometil-1H-bencimidazol-1-il)]fenil]etil (etapa 3).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,11 (1H, s), 7,50 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,21 (1H, s), 4,03-3,98 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,79 (2H, c, J = 7,5 Hz), 1,36 (3H, t, J = 7,5 Hz).

ETAPA 5. fenil carbonato de 2-[4-[6-cloro-2-etil-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il]]fenil]etilo

10 A una solución agitada de 2-[4-(6-Cloro-2-etil-5-trifluorometil-1H-bencimidazol-1-il)]fenil]etanol (etapa 4, 3,90 g, 10,6 mmol) en diclorometano (20 ml) y piridina (2 ml) se le añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (1,6 ml, 12,7 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1) proporcionó 4,2 g (82%) del compuesto del título en forma de un jarabe incoloro.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,12 (1H, s), 7,53-7,15 (10H, m), 4,56 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,20 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,79 (2H, c, J = 7,6 Hz), 1,36 (3H, t, J = 7,6 Hz).

EM (IE) m/z: 488 (M+).

ETAPA 6. 3-piridinilsulfonilcarbamato de 2-[4-[6-cloro-2-etil-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il]]fenil]etilo

20 A una solución agitada de 3-piridinasulfonamida (Rafik, Karaman; y col., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 4889, 120 mg, 0,76 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió NaH (dispersión en aceite al 60%, 27 mg, 0,68 mmol) a temperatura ambiente. Después de 10 min, se añadió 2-[4-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]pirimidin-3-il)]fenil]etilcarbamato de fenilo (etapa 5, 313 mg, 0,64 mmol), y la mezcla se agitó durante 9 h a 80 °C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante desarrollo por TLC con diclorometano/metanol (6:1) y mediante desarrollo por TLC con diclorometano/metanol (10:1) dio 67 mg (19%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,18 (1H, s), 8,73-8,72 (1H, m), 8,32-8,29 (1H, m), 8,09 (1H, s), 7,40-7,15 (6H, m), 4,33-4,29 (2H, m), 2,99-2,94 (2H, m), 2,78-2,71 (2H, m), 1,35-1,32 (3H, m).

EM (IEN) m/z: 553 (MH+), 551 ([M-H]⁻)

Ejemplo 55

2-PIRIDINILSULFONILCARBAMATO DE

30 2-[4-[6-CLORO-2-ETIL-5-(TRIFLUOROMETIL)-1H-BENCIMIDAZOL-1-IL]]FENIL}ETILO

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 54 a partir de 2-piridinasulfonamida (Naito, T.; y col., *Chem. Pharm. Bull.*, 1955, 3, 38) y 2-[4-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)]fenil]etilcarbamato (etapa 1 del Ejemplo 54).
p.f.: 127,0-130,0 °C

35 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,76-8,73 (1H, m), 8,24-8,21 (2H, m), 8,16 (1H, s), 8,03-7,97 (1H, m), 7,62-7,56 (1H, m), 7,37 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,17 (1H, s), 4,37 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,01 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,77 (2H, c, J = 7,6 Hz), 1,35 (3H, t, J = 7,6 Hz).

EM (IEN) m/z: 553 (MH+), 551 ([M-H]⁻).

Ejemplo 56

40 4-PIRIDINILSULFONILCARBAMATO DE

2-[4-[6-CLORO-2-ETIL-5-(TRIFLUOROMETIL)-1H-BENCIMIDAZOL-1-IL]]FENIL}ETILO

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 54 a partir de 4-piridinasulfonamida (Comrie, A. M.; y col., *J. Chem. Soc.*, **1958**, 3514) y 2-[4-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)]fenil]etilcarbamato (etapa 1 del Ejemplo 54).

45 RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,82 (2H, d, J = 5,2 Hz), 8,10 (1H, s), 7,87 (2H, d, J = 4,9 Hz), 7,44 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,27 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,20 (1H, s), 4,34 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,04 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,78 (2H, c, J = 7,6 Hz), 1,36 (3H, t, J = 7,6 Hz).

EM (IEN) m/z: 553 (MH+), 551 ([M-H]⁻).

Ejemplo 572-ETIL-3-(4-{2-[(4-PIRIDINILSULFONIL)AMINO]CARBONIL}AMINO)ETIL}FENIL)-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 2 a partir de 2-[4-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)fenil]etilcarbamato de fenilo (etapa 1 del Ejemplo 2) y piridinil-4-sulfonamida (Chem, Ji-Wang; Leu, Yu-Ling; y col., J. Med. Chem., 1997, 40, 2276; Graham, Samuel L.; Shepard, Kenneth L.; y col., J. Med. Chem., 1989, 32, 2548). p.f.: 227,9-228,7 °C.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,63 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,65 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,36 (4H, s), 6,96 (1H, s), 3,20 (2H, s a), 2,75 (s a, 2H), 2,70 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,53 (2H, s), 2,40 (3H, s), 1,20 (3H, t, J = 7,6 Hz).
 10 EM (IEN) m/z: 479 [(M+H)⁺], 477 [(M-H)].

Ejemplo 582-ETIL-3-(4-{2-[(2-PIRIDINILSULFONIL)AMINO]CARBONIL}AMINO)ETIL}FENIL)-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 2 a partir de 2-[4-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)fenil]etilcarbamato de fenilo (etapa 1 del Ejemplo 2) y piridinil-2-sulfonamida (Chem, Ji-Wang; Leu, Yu-Ling; y col., J. Med. Chem., 1997, 40, 2276; Graham, Samuel L.; Shepard, Kenneth L.; y col., J. Med. Chem., 1989, 32, 2548).
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,51 (1H, s a), 8,08 (1H, s a), 7,94 (1H, s a), 7,29 (2H, s), 7,19 (1H, s a), 6,91 (1H, s), 2,81 (2H, s a), 2,73 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,66 (3H, s), 2,78 (3H, s), 2,49 (m, 2H), 1,26 (3H, t, J = 7,3 Hz).
 20 EM (IEN) m/z: 479 [(M+H)⁺], 477 [(M-H)].

Ejemplo 592-ETIL-3-(4-{2-[(3-PIRIDINILSULFONIL)AMINO]CARBONIL}AMINO)ETIL}FENIL)-5,7-DIMETIL-3H-IMIDAZO[4,5-b]PIRIDINA

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 2 a partir de 2-[4-(2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)fenil]etilcarbamato de fenilo (etapa 1 del Ejemplo 2) y piridinil-3-sulfonamida (Chem, Ji-Wang; Leu, Yu-Ling; y col., J. Med. Chem., 1997, 40, 2276; Graham, Samuel L.; Shepard, Kenneth L.; y col., J. Med. Chem., 1989, 32, 2548).
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,15 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,83 (1H, dd, J = 1,9, 5,1 Hz), 8,34 (1H, dd, J = 6,5 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 4,9, 8,1 Hz), 7,12-7,23 (4H, m), 6,93 (1H, s), 5,92 (1H, s a), 3,51 (2H, c, J = 5,9 Hz), 2,86 (2H, m), 2,69 (3H, m), 2,66 (3H, s), 2,43 (3H, s), 1,27 (3H, t, J = 7,6 Hz).
 30 EM (IEN) m/z: 479 [(M+H)⁺]

Ejemplo 60(2-CLOROFENIL)SULFONILCARBAMATO DE 2-{4-[6-CLORO-2-ETIL-5-(TRIFLUOROMETIL)-1H-BENCIMIDAZOL-1-IL]-2-FENIL}ETILO

- 35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 54 a partir de fenil carbonato de 2-[4-[6-cloro-2-etil-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il]fenil]etilo y 2-clorofenilsulfonamida.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,18 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 4,3, 8,1 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,31 (1H, s), 4,29 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,94 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,76 (2H, c, J = 7,6 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,3 Hz)
 40 p.f. 202,4-202,8 °C
 EM (IEN) m/z: 586 [(M+H)⁺], 584 [(M-H)]

Ejemplo 61(2,4-DIMETIL-1,3-TIAZOL-5-IL)SULFONILCARBAMATO DE 2-{4-[6-CLORO-2-ETIL-5-(TRIFLUOROMETIL)-1H-BENCIMIDAZOL-1-IL]FENIL}ETILO

- 45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 54 a partir de fenil carbonato de 2-[4-[6-cloro-2-etil-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il]fenil]etilo y 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilsulfonamida.
 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,12 (1H, s), 7,41 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,27 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,20 (1H, s), 4,45 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,08 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,79 (2H, c, J = 7,7 Hz), 2,71 (3H, s), 2,68 (3H, s), 1,36 (3H, t, J = 7,7 Hz)
 50 p.f. 168,3-169,0 °C
 EM (IEN) m/z: 587 [(M+H)⁺], 585 [(M-H)]

Ejemplo 62(5-CLORO-1,3-DIMETIL-1H-PIRAZOL-4-IL)SULFONILCARBAMATO DE 2-{4-[6-CLORO-2-ETIL-5-(TRIFLUOROMETIL)-1H-BENCIMIDAZOL-1-IL]FENIL}ETILO

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 54 a partir de fenil carbonato de 2-{4-[6-cloro-2-etil-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il]fenil}etilo y 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il sulfonamida.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,12 (1H, s), 7,41 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,27 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,20 (1H, s), 4,45 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,08 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,79 (2H, c, J = 7,7 Hz), 2,71 (3H, s), 2,68(3H, s), 1,36 (3H, t, J = 7,7 Hz)

p.f. 192,0-192,7 °C

10 EM (IEN) m/z: 604 [(M+H)⁺], 602 [(M-H)]

Ejemplo 63MONO-CLORHIDRATO DE MONO-CLORHIDRATO DE (5-METIL-2-PIRIDINIL)SULFONILCARBAMATO DE 2-{4-[6-CLORO-2-ETIL-5-(TRIFLUOROMETIL)-1H-BENCIMIDAZOL-1-IL]FENIL}ETILO

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 54 a partir de fenil carbonato de 2-{4-[6-cloro-2-etil-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il]fenil}etilo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,57 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,77 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,17-7,25 (4H, m), 4,36 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,00 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,77 (2H, c, J = 7,5 Hz), 2,46 (3H, s), 1,36 (3H, t, J = 7,3 Hz)

p.f. 205,8 °C

20 EM (IEN) m/z: 567 [(M+H)⁺], 565 [(M-H)]

Ejemplo 64MONO-CLORHIDRATO DE (5-METIL-2-PIRIDINIL)SULFONILCARBAMATO DE 2-{4-[6-CLORO-2-ETIL-5-(TRIFLUOROMETIL)-1H-BENCIMIDAZOL-1-IL]FENIL}ETILO

25 El compuesto del título se preparó añadiendo HCl al 10% en metanol a una solución de (5-metil-2-piridinil)sulfonilcarbamato de 2-{4-[6-cloro-2-etil-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il]fenil}etilo (Ejemplo 63) a temperatura ambiente, mediante concentración de la mezcla y el tratamiento con éter dietílico, obteniendo el compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,53 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,78 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,53 (2H, s a), 7,41 (3H, s a), 4,38 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,21 (2H, s a), 3,07 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,47 (3H, s), 1,51 (3H, s a)

30 p.f. 200,2 °C

EM (IEN) m/z: 567 [(M+H)⁺], 565 [(M-H)]

Ejemplo 655-ISOQUINOLINILSULFONILCARBAMATO DE 2-{4-[6-CLORO-2-ETIL-5-(TRIFLUOROMETIL)-1H-BENCIMIDAZOL-1-IL]FENIL}ETILO

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 54 a partir de fenil carbonato de 2-{4-[6-cloro-2-etil-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il]fenil}etilo y 5-isoquinolinilsulfonamida.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,39 (1H, s), 8,70 (2H, t, J = 6,3 Hz), 8,43 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,29 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,12 (1H, s), 7,78 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,16-7,33 (5H, m), 4,32 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,97 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,77 (2H, c, J = 7,4 Hz), 1,346 (3H, t,

40 J=7,4 Hz)

EM (IEN) m/z: 603 [(M+H)⁺], 601 [(M-H)]

Ejemplo 665-QUINOLINILSULFONILCARBAMATO DE 2-{4-[6-CLORO-2-ETIL-5-(TRIFLUOROMETIL)-1H-BENCIMIDAZOL-1-IL]FENIL}ETILO

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 54 a partir de 4-(6-cloro-2-etil-5-trifluorometil-1-bencimidazol-1-il)fenetil-(4-metilfenil)sulfonilcarbamato y 5-quinolinilsulfonamida

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,43 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,20-8,25 (2H, m), 8,13 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,81-7,91 (2H, m), 7,68-7,72 (1H, m), 7,30-7,34 (2H, m), 7,12-7,16 (3H, m), 4,37 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,98 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,74 (2H, c, J = 7,4 Hz), 1,35 (3H, t, J = 7,4 Hz).

50 EM (IEN) m/z: 567 [(M+H)⁺], 565 [(M-H)]

Ejemplo 67[5-(DIMETILAMINO)-1-NAFTIL]SULFONILCARBAMATO DE
2-{4-[6-CLORO-2-ETIL-5-(TRIFLUOROMETIL)-1H-BENCIMIDAZOL-1-IL]FENIL}ETILO

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 54 a partir de fenil carbonato de 2-{4-[6-cloro-2-etil-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il]fenil}etilo y 5-(dimetilamino)-1-naftilsulfonamida.
- RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,46 (1H, dd, J = 1,2, 7,5 Hz), 8,12 (1H, s), 87,58 (2H, t, J = 8,3 Hz), 7,12-7,24 (6H, m), 4,30 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,93 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,75 (2H, c, J = 7,5 Hz), 1,35 (3H, t, J = 7,5 Hz)
p.f. 203,4 °C
- 10 EM (IEN) m/z: 645 [(M+H)⁺], 643 [(M-H)]

Ejemplo 68(1-METIL-1H-IMIDAZOL-4-IL)SULFONILCARBAMATO DE
2-{4-[6-CLORO-2-ETIL-5-(TRIFLUOROMETIL)-1H-BENCIMIDAZOL-1-IL]FENIL}ETILO

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 54 a partir de fenil carbonato de 2-{4-[6-cloro-2-etil-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il]fenil}etilo y 1-metil-1H-imidazol-4-ilsulfonamida.
- RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,13 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,55 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,20 (1H, s), 4,38 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,78 (3H, s), 3,04 (2H, d, J = 6,8 Hz), 2,79 (2H, c, J = 7,6 Hz), 1,36 (3H, t, J = 7,6 Hz)
- 20 p.f. 204,3 °C
EM (IEN) m/z: 556 [(M+H)⁺], 554 [(M-H)]

Ejemplo 69MONO-CLORHIDRATO DE (1-METIL-1H-IMIDAZOL-4-IL)SULFONILCARBAMATO DE
2-{4-[6-CLORO-2-ETIL-5-(TRIFLUOROMETIL)-1H-BENCIMIDAZOL-1-IL]FENIL}ETILO

- 25 El compuesto del título se preparó añadiendo HCl al 10% en metanol a una solución de 2-{4-[6-cloro-2-etil-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il]fenil}etil-(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonilcarbamato (Ejemplo 68) a temperatura ambiente, mediante concentración de la mezcla y el tratamiento con éter dietílico, obteniendo el compuesto del título.
- EM (IEN) m/z: 556 [(M+H)⁺], 554 [(M-H)]

Ejemplo 70(1,2-DIMETIL-1H-IMIDAZOL-4-IL)SULFONILCARBAMATO DE
2-{4-[6-CLORO-2-ETIL-5-(TRIFLUOROMETIL)-1H-BENCIMIDAZOL-1-IL]FENIL}ETILO

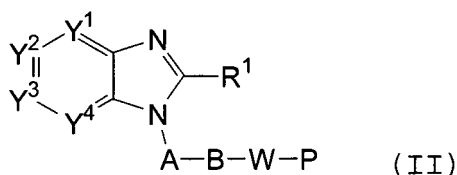
- 35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 54 a partir de fenil carbonato de 2-{4-[6-cloro-2-etil-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il]fenil}etilo y 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilsulfonamida.
- RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,12 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,41 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,19 (1H, s), 4,37 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,64 (3H, s), 3,04 (2H, d, J = 6,6 Hz), 2,79 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,42 (3H, s), 1,36 (3H, t, J = 7,6 Hz)
p.f. 221,2 °C
- EM (IEN) m/z: 570 [(M+H)⁺], 568 [(M-H)]

Ejemplo 71DICLORHIDRATO DE (1,2-DIMETIL-1H-IMIDAZOL-4-IL)SULFONILCARBAMATO DE
2-{4-[6-CLORO-2-ETIL-5-(TRIFLUOROMETIL)-1H-BENCIMIDAZOL-1-IL]FENIL}ETILO

- 45 El compuesto del título se preparó añadiendo HCl al 10% en metanol a una solución de 2-{4-[6-cloro-2-etil-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-il]fenil}etil-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonilcarbamato (Ejemplo 70) a temperatura ambiente, mediante concentración de la mezcla y el tratamiento con éter dietílico, obteniendo el compuesto del título.
- EM (IEN) m/z: 570 [(M+H)⁺], 568 [(M-H)].

REIVINDICACIONES

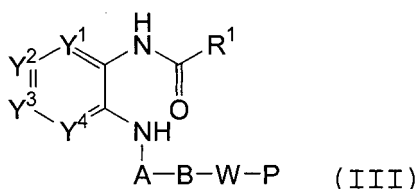
1. Un compuesto, que es un compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo:



en la que

- 5 cada uno de Y¹, Y², Y³ e Y⁴ es independientemente N, CH o C(L);
 R¹ es H, alquilo C₂₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈ halo-sustituido, alquil C₁₋₈-S(O)_m⁻, Q¹-, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₈)amino, (alquil C₁₋₄)-C(=O)-N(R³)- o (alquil C₁₋₄)-S(O)_m-N(R³)-, en los que dicho alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈ y alquino C₂₋₈ están opcionalmente sustituidos con halo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄-, (alquil C₁₋₄)-S(O)_m⁻, cicloalquil C₃₋₇-, ciano, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1,2-dihidronaftilo, Q¹-, Q¹-C(=O)-, Q¹-O-, Q¹-S(O)_m⁻, Q¹-(alquil C₁₋₄)-O-, Q¹-(alquil C₁₋₄)-S(O)_m⁻, Q¹-(alquil C₁₋₄)-C(O)-N(R³)-, Q¹-(alquil C₁₋₄)-N(R³)- o (alquil C₁₋₄)-C(O)-N(R³)-;
- 10 Q¹ es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5-12 miembros que contiene opcionalmente hasta 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, y está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ halo-sustituido, alquiltio C₁₋₄, nitro, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino, ciano, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-(alquilo C₁₋₄), alquilsulfonilo C₁₋₄, aminosulfonilo, alquil C₁₋₄(=O)-, HO-C(=O)-, (alquil C₁₋₄)-O-C(=O)-, R³N(R⁴)C(=O)-, alquilsulfonilamino C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, R³C(=O)N(R⁴)- o NH²-C(=NH)-;
- 15 A es un anillo de benceno opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes o un anillo de piridina opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ halo-sustituido, alquiltio C₁₋₄, nitro, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino, ciano, hidroxialquilo C₁₋₄, (alcoxi C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, aminosulfonilo, acetilo, R³N(R⁴)C(=O)-, HO-C(=O)-, (alquil C₁₋₄)-O-C(=O)-, alquilsulfonilamino C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, R³C(=O)-N(R⁴)- y NH₂-C(=NH)-;
- 20 B es alquilenilo C₂₋₆, cicloalquilenilo C₃₋₇, alquilenilo C₂₋₆ o alquilenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;
- 25 W es NH u O;
- P es H, un grupo protector o Q³-OC(=O)-;
- 30 Q³ es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, nitro, ciano, alquilsulfonilo C₁₋₄, (alquil C₁₋₄)-C(=O)-, HO-C(=O)-, o (alquil C₁₋₄)-O-C(=O)-;
- L es halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ halo-sustituido, alquiltio C₁₋₄, nitro, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino, ciano, hidroxialquilo C₁₋₄, (alcoxi C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-sulfonilo, aminosulfonilo, (alquil C₁₋₄)-C(=O)-, HO-C(=O)-, (alquil C₁₋₄)-O-C(=O)-, alquilsulfonilamino C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, R³C(=O)N(R⁴)-, NH₂-C(=NH)-, R³N(R⁴)C(=O)- o R³N(R⁴)S(O)_m⁻, o dos grupos L adyacentes están unidos opcionalmente para formar una cadena alquilenilo que tiene 3 o 4 miembros en la que uno o dos átomos de carbono (no adyacentes) se reemplazan opcionalmente por átomos de oxígeno;
- 35 m es 0, 1 o 2; y
- 30 cada uno de R³ y R⁴ es independientemente H o alquilo C₁₋₄; o
- 35 Y² es CH o C(L);
- R¹ es metilo o como se ha definido anteriormente; y
- Y¹, Y³, Y⁴, Q¹, A, B, W, P, Q³, L, m, R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente.

2. Un compuesto, que es un compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo:



- 40 en la que
- 45 cada uno de Y¹, Y², Y³ e Y⁴ es independientemente N, CH o C(L), en la que L es como se ha definido en la reivindicación 1;
- R¹ es metilo o un grupo como se ha definido en la reivindicación 1;
- A, B y W son como se han definido en la reivindicación 1; y
- P es H, un grupo protector o Z-S(O)₂-N(R²)-C(=O)-, en la que

R² es H o alquilo C₁₋₄; y

Z es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5-12 miembros que contiene opcionalmente hasta 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, y está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, alqueno C₁₋₄, alquino C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ halo-sustituido, alquiltio C₁₋₄, nitro, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino, ciano, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-(alquilo C₁₋₄), alquilsulfonilo C₁₋₄, aminosulfonilo, (alquil C₁₋₄)-C(=O)-, R³C(=O)N(R⁴)-, HO-C(=O)-, (alquil C₁₋₄)-O-C(=O)-, cicloalquilo C₃₋₇, (alquil C₁₋₄)sulfonilamino, NH²-C(=NH)-, Q²-S(O)_m-, Q²-O-, Q²-N(R³)- o -Q²-; en la que

Q² es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5-12 miembros opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, alqueno C₁₋₄, alquino C₁₋₄, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ halo-sustituido, alquiltio C₁₋₄, nitro, amino, mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino, ciano, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-(alquilo C₁₋₄), alquilsulfonilo C₁₋₄, aminosulfonilo, (alquil C₁₋₄)C(=O)-, R³C(=O)N(R⁴)-, HO-C(=O)-, (alquil C₁₋₄)-O-C(=O)-, cicloalquilo C₃₋₇, alquilsulfonilamino C₁₋₄, (alquil C₁₋₄)-C(=O)-NH-, o NH²-C(=NH)-; o es un anillo tricíclico de 5-12 miembros que contiene opcionalmente hasta 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S;

cada uno de R³ y R⁴ es independientemente H o alquilo C₁₋₄;

m es 0, 1 o 2.