

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 703**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2008 E 08804779 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014 EP 2205595**

54 Título: **Derivados de indol y de bencimidazol sustituidos con oxadiazol y oxazol como inhibidores de DGAT1**

30 Prioridad:

28.09.2007 US 976064 P

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

29.12.2014

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse, 35
4056 Basel , CH**

72 Inventor/es:

**KWAK, YOUNG-SHIN y
COPPOLA, GARY MARK**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 525 703 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de indol y de bencimidazol sustituidos con oxadiazol y oxazol como inhibidores de DGAT1

- 5 La obesidad se puede ver como un trastorno de equilibrio de energía, que se presenta cuando el consumo de energía excede el gasto de energía, convirtiéndose la mayoría del exceso de calorías en triglicéridos, y se almacenan en el tejido adiposo. Los medicamentos actualmente aprobados para el tratamiento de obesidad tratan de restablecer el equilibrio de energía primordialmente mediante la disminución del consumo de energía ya sea mediante la supresión del apetito, o bien interfiriendo con la absorción de lípidos en el intestino delgado. Debido al rápido aumento en la prevalencia de obesidad en todo el mundo y a la falta de eficacia de las terapias médicas actuales, se requieren terapias farmacológicas novedosas para combatir la obesidad.
- 10 Una estrategia terapéutica potencial involucra inhibir la síntesis de triglicéridos. Aunque los triglicéridos son esenciales para la fisiología normal, la acumulación excesiva de triglicéridos da como resultado obesidad y, en particular cuando se presenta en los tejidos no adiposos, está asociada con resistencia a la insulina. DGAT es una enzima que cataliza la última etapa en la biosíntesis de triacilglicerol. DGAT cataliza el acoplamiento de un 1,2-diacilglicerol con un acil CoA graso, dando como resultado la Coenzima A y triacilglicerol. Se han identificado dos
- 15 enzimas que exhiben actividad de DGAT: DGAT1 (acil CoA - diacilglicerol acil-transferasa 1, véase Cases y colaboradores, Proc. Natl. Acad. Sci. 95: 13018 - 13023, 1998) y DGAT2 (acil-CoA - diacilglicerol acil-transferasa 2, véase Cases y colaboradores, J. Biol. Chem. 276: 38870 - 38876, 2001). DGAT1 y DGAT2 no comparten una homología significativa de secuencia de proteína. Es importante proteger los ratones con desactivación genética de DGAT1 de la ganancia de peso inducida por una dieta alta en grasas y de la resistencia a la insulina (Smith y
- 20 colaboradores, Nature Genetics 25: 87 - 90, 2000). El fenotipo de los ratones con desactivación genética de DGAT1 sugiere que un inhibidor de DGAT1 tiene utilidad para el tratamiento de la obesidad y de las complicaciones asociadas con la obesidad.

La publicación internacional WO 2006/134317 A1 describe derivados de oxadiazol que son inhibidores de DGAT y por lo tanto son útiles en el tratamiento, por ejemplo, de la obesidad.

- 25 La presente invención proporciona compuestos que son útiles para el tratamiento o la prevención de las condiciones o los trastornos asociados con la actividad de DGAT, en especial la actividad de DGAT1 en animales, en particular en seres humanos.

Un compuesto que tiene la siguiente estructura:

A-Q-B-C-D

- 30 en donde

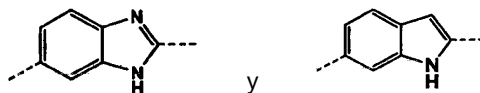
A es un alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, amino opcionalmente sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo sustituido o no sustituido;

Q es un heterociclo o heteroarilo divalente o trivalente de cinco miembros, en donde el grupo Q es;



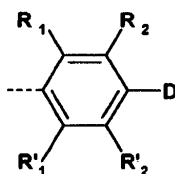
y

- 35 B es un grupo heteroarilo divalente sustituido o no sustituido seleccionado a partir de uno de los siguientes grupos:



y

C es



en donde

- R_1 se selecciona a partir de hidrógeno, ciano, alquilsulfonilamino inferior, alcanoilamino, halógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxi inferior, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, y NO_2 ,

- 5 - R'_1 , R_2 y R'_2 se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ariloxi, alquilo inferior, alcoxi, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, y NO_2 ,

- D se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alcanoilamino, carboxi, carbamoilo, - $O-L_2-E$, - $S-L_2-E'$, - $C(O)-O-L_2-E$, - L_2-E'' , y - NR_e-L_2-E' ,

- L_2 es - $(CH_2)_n-(CR_5R_5)_p-(CH_2)_m$ -

- 10 - E es alquilo, acilo, alcoxicarbonilo, ácido fosfónico, fosfonato, cicloalcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heterociclioxicarbonilo, carboxi, carbamoilo, sulfonilo, - SO_2-OH , sulfamoil, sulfonilcarbamoilo, sulfoniloxi, sulfonamido, - $C(O)-OR-PRO$, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y donde $n' + m' + p'$ es igual a cero, E no es sulfoniloxi o sulfonamido,

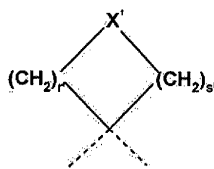
- 15 - E' es alquilo, acilo, alcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heterociclioxicarbonilo, carboxi, carbamoilo, sulfonilcarbamoilo, sulfonilo, - SO_2-OH , sulfamoil, sulfonamido, ácido fosfónico, fosfonato, sulfoniloxi, - $C(O)OR-PRO$, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y donde $n' + m' + p'$ es igual a cero, E' no es sulfamoilo, sulfonamida, ácido fosfónico, fosfonato, o sulfoniloxi,

- 20 - E'' es alquilo, acilo, alcoxicarbonilo, ácido fosfónico, fosfonato, cicloalcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heterociclioxicarbonilo, carboxi, carbamoilo, sulfonilo, sulfamoil, sulfoniloxi, sulfonamido, - SO_2-OH , sulfonilcarbamoilo, - $C(O)-OR-PRO$, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido,

- m' , n' y p' son, independientemente uno de otro, un número entero de 0 a 4,

- $m' + n' + p'$ está entre 0 y 12,

- 25 R_5 y R_5 son, independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, o alquilo inferior, o R_5 y R_5 se unen entre sí para formar un residuo espiro de la fórmula



en donde

- X' es NR_x , O , S o $CR_xR_{x''}$,

- 30 - r' y s' son, independientemente uno del otro, cero o un número entero de 1 a 3,

- R_x es hidrógeno o alquilo inferior,

- $R_{x'}$ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, o alquilo inferior,

- $R_{x''}$ es hidrógeno o alquilo inferior; o

un estereoisómero, enantiómero, o tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

cualquier grupo alquilo inferior tiene 1-7 átomos de carbono;

5 un grupo cicloalquilo es un grupo hidrocarbonado monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3 - 12 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede contener uno o más dobles enlaces carbono - carbono;

amino opcionalmente sustituido se refiere a un grupo amino primario o secundario que puede estar opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado independientemente a partir de alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, acilo, sulfonilo, alcoxycarbonilo, cicloalcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, heteroaralcoxycarbonilo, y carbamoilo;

10 grupos alquilo sustituidos están sustituidos por 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halo, hidroxilo, alcanoilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarboniloxi, alcanoiloxi, tiol, alquiltio, alquiltiono, alquilsulfonilo, sulfamoilo, sulfonamido, carbamoilo, ciano, carboxi, acilo, arilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, aralcanoilo, aralquiltio, arilsulfonilo, ariltio, aroilo, aroiloxi, ariloxycarbonilo, aralcoxi, guanidino, amino opcionalmente sustituido y heterociclilo;

15 grupos cicloalquilo sustituidos están sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo, halo, oxo, hidroxilo, alcoxi, alcanoilo, acilamino, carbamoilo, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo y heterociclilo;

20 grupos arilo sustituidos están sustituidos por 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo opcionalmente sustituido, trifluorometilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi, acilo, alcanoiloxi, alcanoilo, fenilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, nitro, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido y heterociclilo opcionalmente sustituido; y

25 grupos heterociclilo sustituidos están sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo opcionalmente sustituido, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxilo protegido, halo, oxo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi, cicloalquilo, carboxi, heterociclooxi, alcoxycarbonilo, mercapto, nitro, ciano, sulfamoilo, alcanoiloxi, aroiloxi, ariltio, ariloxi, alquiltio, formilo, carbamoilo, aralquilo y arilo opcionalmente sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, acilamino, alquilamino, dialquilamino y halo.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto como se definió anteriormente, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 La presente invención también proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de trastornos metabólicos tales como obesidad, diabetes, anorexia nerviosa, bulimia, caquexia, síndrome X, resistencia a la insulina, hipoglicemia, hiperglicemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, y enfermedad hepática grasa no alcohólica; enfermedades cardiovasculares, tales como aterosclerosis, arteriosclerosis, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad de la arteria coronaria, cardiomiopatía, infarto de miocardio, angina de pecho, hipertensión, hipotensión, accidente cerebrovascular, isquemia, lesión por reperfusión isquémica, aneurisma, restenosis y estenosis vascular; enfermedades neoplásicas, tales como tumores sólidos, cáncer de piel, melanoma, linfoma y cánceres endoteliales, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de estómago, otros cánceres del tracto gastrointestinal (por ejemplo, cáncer de esófago y cáncer de páncreas), cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer hepático, cáncer de vejiga, cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer testicular y cáncer de ovario; condiciones dermatológicas, como el acné vulgaris.

45 El tratamiento de la prevención de la DGAT o trastornos o condiciones relacionadas con la DGAT1 enumerados anteriormente consiste en la administración al sujeto que requiera del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en esta invención. El tratamiento también puede incluir la administración conjunta de agentes terapéuticos adicionales.

50 A continuación se enumeran las definiciones de diversos términos usados para describir los compuestos de la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos tal como se utilizan en toda la memoria descriptiva a menos que se limiten de otra manera en casos específicos ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande, por ejemplo, en donde un punto de unión de un cierto grupo está limitado a un átomo específico dentro de ese grupo.

- El término "alquilo sustituido o no sustituido" se refiere a grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que tienen 1 - 20 átomos de carbono, preferiblemente 1 - 10 átomos de carbono, que contienen 0 a 3 sustituyentes. Los ejemplos de grupos alquilo no sustituidos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo y similares. Los grupos alquilo sustituidos incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo sustituidos con uno o más de los siguientes grupos: halo, hidroxilo, alcanilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo, alcanilo, tiol, alquiltio, alquiltio, alquilsulfonilo, sulfamilo, sulfonamida, carbamilo, ciano, carboxi, acilo, arilo, alqueno, alquino, aralquilo, aralcanilo, aralquiltio, arilsulfonilo, ariltio, aroilo, aroilo, ariloxi, ariloxycarbonilo, aralcoxi, guanidino, amino opcionalmente sustituido, heterociclilo.
- El término "alquilo inferior" se refiere a aquellos grupos alquilo como se describen más arriba, que tienen 1 - 7, preferiblemente 2 - 4 átomos de carbono.
- El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.
- El término "alqueno" se refiere a cualquiera de los grupos alquilo anteriores, que tienen cuando menos dos átomos de carbono, y que además contienen un doble enlace carbono - carbono en el punto de unión. Se prefieren los grupos que tienen 2 - 4 átomos de carbono.
- El término "alquino" se refiere a cualquiera de los grupos alquilo anteriores, que tienen cuando menos dos átomos de carbono, y que contienen además un triple enlace carbono - carbono en el punto de unión. Se prefieren los grupos que tienen 2 - 4 átomos de carbono.
- El término "alqueno" se refiere a un puente de cadena recta de 4 - 6 átomos de carbono conectados por enlaces sencillos, por ejemplo, $-(CH_2)_x-$, en donde x es 4 - 6, el cual puede estar interrumpido con uno o más heteroátomos seleccionados a partir de O, S, S(O), S(O)₂ o NR, en donde R puede ser hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, acilo, carbamilo, sulfonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo o aralcoxycarbonilo y similares; y el alqueno puede estar además sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir de alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, oxo, halógeno, hidroxilo, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo y similares.
- El término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos opcionalmente sustituidos de 3 a 12 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede contener uno o más dobles enlaces carbono - carbono, o el cicloalquilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes, tales como alquilo, halo, oxo, hidroxilo, alcoxi, alcanilo, acilamino, carbamilo, alquilamino, dialquilamino, tiol, tioalquilo, ciano, carboxilo, alcoxycarbonilo, sulfonilo, sulfonamido, sulfamilo, heterociclilo y similares.
- El término "carboxamida" se refiere a $-C(O)-NHR_{\square}$, en donde R_{\square} se selecciona a partir de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido, y carboxamida es preferiblemente $-C(O)-NH_2$.
- Los ejemplos de grupos hidrocarbonados monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, y ciclohexenilo y similares.
- Los ejemplos de grupos hidrocarbonados bicíclicos incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo y similares.
- Los ejemplos de grupos hidrocarbonados tricíclicos incluyen adamantilo y similares.
- El término "alcoxi" se refiere a alquil-O-.
- El término "alcanilo" se refiere a alquil-C(O)-.
- El término "cicloalcanilo" se refiere a cicloalquil-C(O)-.
- El término "alcanilo" se refiere a alquil-C(O)-O-.
- Los términos "alquilamino" y "dialquilamino" se refieren a alquil-NH- y (alquil)₂N-, respectivamente.
- El término "alcanilamino" se refiere a alquil-C(O)-NH-.
- El término "alquiltio" se refiere a alquil-S-.

El término "alquiltionio" se refiere a alquil-S(O)-.

El término "alquilsulfonilo" se refiere a alquil-S(O)₂-.

El término "alcoxycarbonilo" se refiere a alquil-O-C(O)-.

El término "alcoxycarboniloxi" se refiere a alquil-O-C(O)O-.

- 5 El término "carbamoilo" se refiere a H₂NC(O)-, alquil-NHC(O)-, (alquil)₂NC(O)-, aril-NHC(O)-, alquil(aril)-NC(O)-, heteroaril-NHC(O)-, alquil(heteroaril)-NC(O)-, aralquil-NHC(O)-, alquil(aralquil)-NC(O)-, heterocicliil-NHC(O)-, cicloalquil-NHC(O)-, y similares.

El término "sulfamoilo" se refiere a H₂NS(O)₂-, alquil-NHS(O)₂-, (alquil)₂NS(O)₂-, aril-NHS(O)₂-, alquil(aril)-NS(O)₂-, (aril)₂NS(O)₂-, heteroaril-NHS(O)₂-, aralquil-NHS(O)₂-, heteroaralquil-NHS(O)₂- y similares.

- 10 El término "sulfonilcarbamoilo" se refiere a sulfonil-NHC(O)- o HO-SO₂-NHC(O)-.

El término "sulfonamido" se refiere a alquil-S(O)₂-NH-, aril-S(O)₂-NH-, aralquil-S(O)₂-NH-, heteroaril-S(O)₂-NH-, heteroaralquil-S(O)₂-NH-, alquil-S(O)₂-N(alquil)-, aril-S(O)₂-N(alquil)-, aralquil-S(O)₂-N(alquil)-, heteroaril-S(O)₂-N(alquil)-, heteroaralquil-S(O)₂-N(alquil)- y similares.

- 15 El término "sulfonilo" se refiere a alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, aralquilsulfonilo, heteroaralquil-sulfonilo, cicloalquilsulfonilo y similares.

El término "sulfonato" o "sulfoniloxi" se refiere a alquil-S(O)₂-O-, aril-S(O)₂-O-, aralquil-S(O)₂-O-, heteroaril-S(O)₂-O-, heteroaralquil-S(O)₂-O- y similares.

- 20 El término "amino opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo amino primario o secundario, el cual puede estar opcionalmente sustituido por un sustituyente tal como alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicliilo, heteroarilo, acilo, sulfonilo, alcoxycarbonilo, cicloalcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, heteroaralcoxycarbonilo, carbamoilo y similares.

- 25 El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarbonados aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 14 o de 6 a 12 átomos de carbono en la porción del anillo, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, antrilo, y tetrahidronaftilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes, tales como alquilo opcionalmente sustituido, trifluorometilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi, y acilo, alcanilo, alcanoilo, fenilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, nitro, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquiltionio, sulfonilo, sulfonamido, heterocicliilo opcionalmente sustituido y similares.

El término "arilo monocíclico" se refiere a fenilo opcionalmente sustituido como se describe bajo arilo.

- 30 El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo enlazado directamente a través de un grupo alquilo, tal como bencilo.

El término "aralcanoilo" se refiere a aralquil-C(O)-.

El término "aralquiltio" se refiere a aralquil-S-.

El término "aralcoxi" se refiere a un grupo arilo enlazado directamente a través de un grupo alcoxi.

- 35 El término "arilsulfonilo" se refiere a aril-S(O)₂-.

El término "ariltio" se refiere a aril-S-.

El término "aroilo" se refiere a aril-C(O)-.

El término "aroiloxi" se refiere a aril-C(O)-O-.

El término "aroilamino" se refiere a aril-C(O)-NH-.

- 40 El término "ariloxycarbonilo" se refiere a aril-O-C(O)-.

El término "cicloalcoxycarbonilo" se refiere a cicloalquil-O-C(O)-.

El término "heterocicliloxycarbonilo" se refiere a heterocicli-O-C(O)-.

5 El término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un grupo cíclico aromático o no aromático, completamente saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, por ejemplo, el cual es un sistema anular monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 12 miembros, o tricíclico de 10 a 15 miembros, el cual tiene cuando menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados a partir de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno, y átomos de azufre, en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre también pueden estar opcionalmente oxidados. El grupo heterocíclico se puede unir a un heteroátomo o un átomo de carbono.

10 Los ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, triazolilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, N-óxido de piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, tiomorfolinilsulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, 1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilo y similares.

20 Los ejemplos de grupos heterocíclicos bicíclicos incluyen indolilo, dihidroindolilo, benzotiazolilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzotiazinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, decahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizínilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo-[2,3-c]-piridinilo, furo-[3,2-b]-piridinilo] o furo[2,3-b]-piridinilo), dihidroisoindolilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), ftalazinilo y similares.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos tricíclicos incluyen carbazolilo, dibenzoazepinilo, ditienoazepinilo, bencindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, xantenilo, carbolinilo y similares.

25 El término "heterociclilo" incluye grupos heterocíclicos sustituidos. Los grupos heterocíclicos sustituidos se refieren a grupos heterocíclicos sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: alquilo opcionalmente sustituido, incluyendo trifluorometilo; hidroxilo (o hidroxilo protegido); halo (halógeno) por ejemplo, Cl, F, Br; oxo, es decir, = O; amino opcionalmente sustituido; alcoxi; cicloalquilo; carboxi; heterociclooxi; alcoxicarbonilo, tal como alcoxicarbonilo inferior no sustituido; mercapto; nitro; ciano; sulfamoilo; alcanoiloxi; aroiloxi; ariltio; ariloxi; alquiltio; formilo; carbamoilo; aralquilo; o arilo opcionalmente sustituido
30 con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, acilamino, alquilamino, dialquilamino o halo.

El término "heterociclooxi" denota un grupo heterocíclico enlazado a través de un puente de oxígeno.

Los términos "heterocicloalquilo saturado o insaturado" o "heterocicloalquilo" se refieren a grupos heterocíclicos o heterociclilo no aromáticos como se describe más arriba.

35 El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático, por ejemplo, arilo monocíclico o bicíclico, tal como pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tetrazol, isotiazolilo, furilo, tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, N-óxido de piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzofurilo y similares, opcionalmente sustituidos por, por ejemplo, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, metoxi o halo.

El término "heteroarilsulfonilo" se refiere a heteroaril-S(O)₂-.

40 El término "ácido fosfónico" se refiere a -P(O)₂-OH.

El término "fosfonato" se refiere a -P(O)₂-R, en donde R se selecciona a partir de un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo sustituido o no sustituido, de preferencia un fenilo sustituido o no sustituido, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido, o un grupo éster de ácido carboxílico. De preferencia, el grupo fenilo R está sustituido o no sustituido por un halógeno o un alquilo inferior (por ejemplo, 4-Me-fenilo).

45 El término "heteroarilo" se refiere a heteroaril-C(O)-. El término "heteroarilamino" se refiere a heteroaril-C(O)NH-. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo heteroarilo enlazado a través de un grupo alquilo. El término "heteroaralcanoilo" se refiere a heteroaralquil-C(O)-. El término "heterociclilo" se refiere a heterocicli-O-C(O)-. El término "heteroaralcanoilamino" se refiere a heteroaralquil-C(O)NH-.

El término "acilo" se refiere a alcanilo, cicloalcanilo, aroilo, heteroarilo, aralcanilo, heteroaralcanilo, heterociclilo y similares. El término "acilamino" se refiere a alcanilamino, aroilamino, heteroarilamino, aralcanilamino, heteroaralcanilamino y similares.

5 El término "divalente" se refiere a un residuo enlazado a al menos dos residuos y que tiene opcionalmente otros sustituyentes. Como ejemplo, dentro del contexto de la presente invención, la expresión "residuo de fenilo divalente sustituido o no sustituido" se considera que es equivalente a la expresión "residuo de fenileno sustituido o no sustituido".

10 Para los derivados del grupo carboxilo -C(O)-O-R-PRO, el término "R-PRO" se refiere a los derivados de éster comunes que pueden servir como un profármaco. Los derivados de profármaco de cualquier compuesto de la invención son los derivados de dichos compuestos que luego de su administración, liberan el compuesto progenitor *in vivo* por medio de algún proceso químico o fisiológico, por ejemplo, un profármaco después de ser llevado hasta el pH fisiológico o a través de acción enzimática, se convierte en el compuesto progenitor. Se prefieren los derivados de éster farmacéuticamente aceptables que se pueden convertir mediante solvolisis bajo condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico progenitor, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono o disustituídos, tales como los ésteres de alquilo inferior de ω -(amino, mono o dialquilamino inferior, carboxi, alcoxicarbonilo inferior), los ésteres de alquilo inferior de α -(alcanilo inferior, alcoxicarbonilo inferior o dialquil aminocarbonilo inferior), tales como el éster de pivaloilo inferior y similares, convencionalmente utilizados en el arte.

20 En una realización preferida, la fracción A se selecciona del grupo que consiste de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo arilo monocíclico de 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un grupo heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido de 6 miembros, un grupo arilo bicíclico sustituido o no sustituido de 9 o 10 miembros, un bifenilo sustituido o no sustituido, un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo heterociclilo bicíclico de 9 o 10 miembros. Cuando la fracción A es un grupo alquilo sustituido o no sustituido, es en una primera forma de realización preferida un grupo alquilo inferior.

25 Cuando la fracción A es un grupo alcoxi sustituido o no sustituido, es en una primera forma de realización preferida un grupo alcoxi inferior.

30 Cuando la fracción A es un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, es en una primera realización preferida, un grupo cicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 5 o 6 miembros o un grupo adamantilo sustituido o no sustituido.

35 En una realización preferida, la fracción A se selecciona del grupo que consiste de un grupo arilo sustituido o no sustituido preferentemente fenilo, o naftilo, y un grupo heterociclilo monocíclico o bicíclico sustituido o no sustituido. Los sustituyentes preferidos de la fracción A son halógeno, alquilo, fenilo, cicloalquilo, ciano, trifluorometilo, alcoxi, hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, acilo, alcanilo inferior, arilo inferior, alquilo inferior, ariltio, oxo, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo, carbamilo, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, y heterociclilo. Más preferiblemente, los sustituyentes de la fracción A se seleccionan a partir de halógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, alcanilo inferior, -C(O)-NH-alquilo, -C(O)-N(alquilo)₂, -C(O)-NH-fenilo, cicloalquilo, ciano, oxo, trifluorometilo, alcoxi inferior sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, fenilo inferior sustituido o no sustituido, arilo inferior, hidroxilo, heteroarilo monocíclico de 5 miembros sustituido o no sustituido, heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros, carbamilo, amino opcionalmente sustituido.

40 Cuando la fracción A es un grupo arilo sustituido o no sustituido, es en una primera realización preferida, un fenilo sustituido o no sustituido, un naftilo sustituido o no sustituido o un bifenilo sustituido o no sustituido.

45 Otros sustituyentes de la fracción A son independientemente uno de otro seleccionados a partir de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido; hidroxilo (o hidroxilo protegido); halo (halógeno), por ejemplo Cl, F, Br; oxo, es decir, = O; amino opcionalmente sustituido; alcoxi; cicloalquilo; carboxi; heterociclooxi; alcoxicarbonilo, tal como alcoxicarbonilo inferior no sustituido; mercapto; nitro; ciano; sulfamilo; alcanilo inferior; aroilo inferior; ariltio; arilo inferior; alquiltio; formilo; carbamilo; arilo inferior; o arilo opcionalmente sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, acilamino, alquilamino, dialquilamino o halo, trifluorometilo, acilo, alcanilo, tiol, alquiltio, ariltio, carbamilo, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, heterociclilo y similares.

50 Cuando la fracción A es un heterociclilo monocíclico, es en una primera realización preferida, un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido de 5 o 6 miembros.

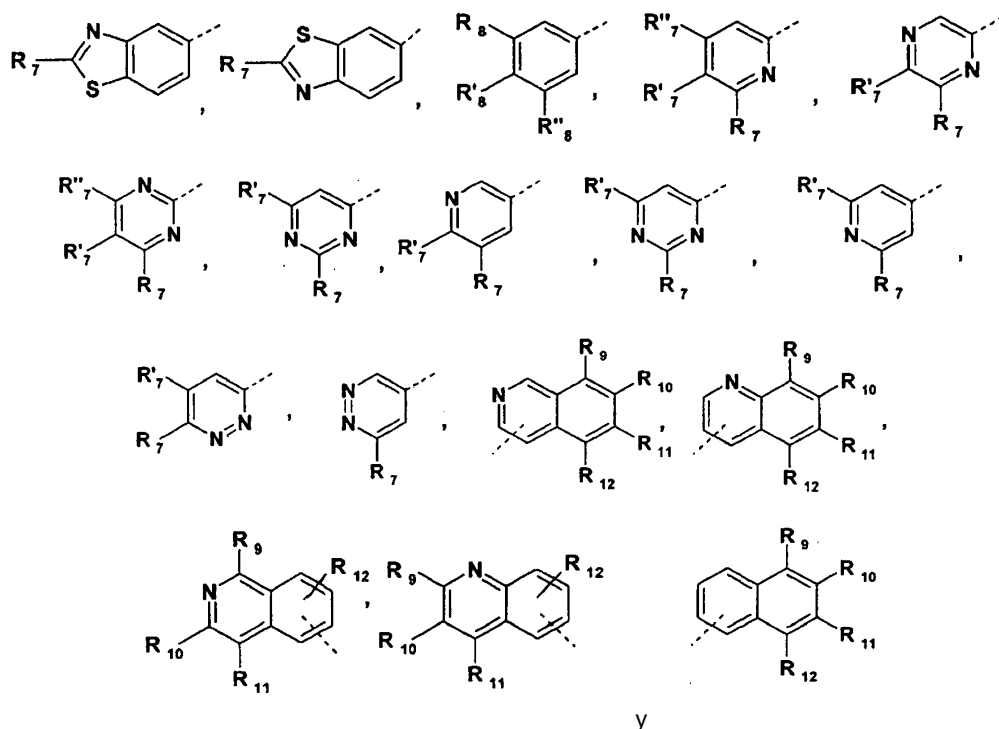
Cuando la fracción A es un heteroarilo monocíclico, es preferiblemente un imidazol sustituido o no sustituido, pirazol, triazol, tiazol, piridina, N-óxido de piridina, piridazina, pirimidina, triazina o un residuo de pirazina.

Cuando la fracción A es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros, es preferiblemente una piridina sustituida o no sustituida, pirimidina, piridazina, N-óxido de piridina o residuo de pirazina.

- 5 Cuando la fracción A es un heterociclilo bicíclico, es preferiblemente un heterociclilo bicíclico de 9 o 10 miembros sustituido o no sustituido, seleccionado preferiblemente de bencimidazol sustituido o no sustituido, benzopirrol, benzoxazol, benzotiazol, oxazolopiridina, tiazolopiridina, imidazolopiridina, indol, quinolina, isoquinolina, benzofurano, benzotiofeno, indazol, cinolina, quinazolina, cumarina, quinoxalina o un residuo de ftalazina. Más preferiblemente, el grupo heterociclilo bicíclico se selecciona de un grupo bencimidazol, benzoxazol, quinolina, isoquinolina, benzotiazol, oxazolopiridina, tiazolopiridina o imidazolopiridina sustituido o no sustituido.

En una realización preferida adicional, la fracción A es un fenilo sustituido o no sustituido.

- 10 En una realización preferida, la fracción A es un grupo arilo sustituido o no sustituido, o un grupo heterociclilo monocíclico o bicíclico sustituido o no sustituido, seleccionado del grupo que consiste de:



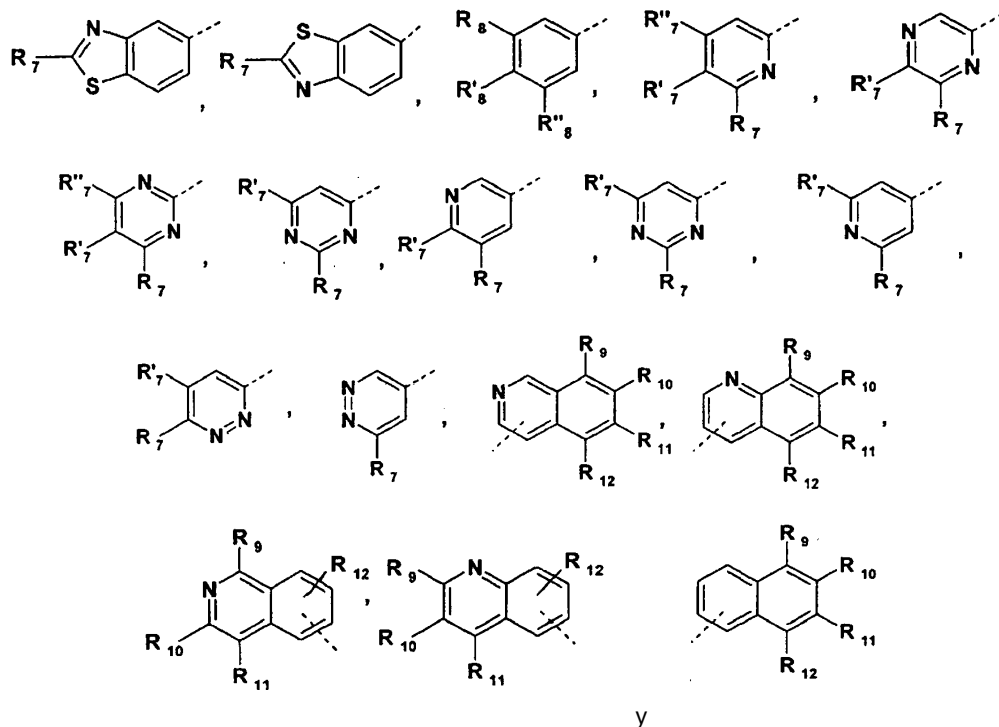
- 15 en donde:

- 20 R_7 , R'_7 y R''_7 se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido; hidroxilo (o hidroxilo protegido); halo (halógeno) por ejemplo, Cl, F, Br; oxo, es decir, = O; amino opcionalmente sustituido; alcoxi; cicloalquilo; carboxi; heterociclooxi; alcocixarbonilo, tal como alcocixarbonilo inferior no sustituido; mercapto; nitro; ciano; sulfamoilo; alcanoiloxi; aroiloxi; ariltio; ariloxi opcionalmente sustituido; alquiltio; formilo; carbamoilo; aralquilo opcionalmente sustituido; fenilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, opcionalmente sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, acilamino, alquilamino o halo, de preferencia solamente uno o dos de los sustituyentes R_7 , R'_7 y R''_7 no es hidrógeno, y

- 25 R_8 , R'_8 , y R''_8 se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, trifluorometilo, trifluorometoxi, cicloalquilo, halo, hidroxilo, alcoxi, acilo, alcanoiloxi, alcanoil, fenilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, nitro, ciano, carboxi, alcocixarbonilo, carbamoilo, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, heterociclilo opcionalmente sustituido y similares, por ejemplo, de preferencia un heteroarilo monocíclico de 5 miembros, y de preferencia solamente uno o dos de los sustituyentes R_8 , R'_8 y R''_8 no es hidrógeno, y

- 30 R_9 , R_{10} , R_{11} , y R_{12} se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, trifluorometilo, trifluorometoxi, cicloalquilo, halo, hidroxilo, alcoxi, acilo, alcanoiloxi, alcanoil, fenilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, nitro, ciano, carboxi, alcocixarbonilo, carbamoilo, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, heterociclilo opcionalmente sustituido y similares, por ejemplo, de preferencia un heteroarilo monocíclico de 5 miembros.

En una realización preferida, la fracción A es un grupo arilo sustituido o no sustituido, o un grupo heterociclilo monocíclico o bicíclico sustituido o no sustituido, seleccionado a partir del grupo que consiste en:



5

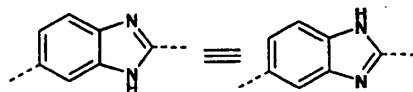
en donde,

R₇, R'₇ y R''₇ se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, halo, alquilo inferior opcionalmente sustituido; trifluorometilo, de preferencia solamente uno o dos de los sustituyentes R₇, R'₇ y R''₇ no es hidrógeno, y

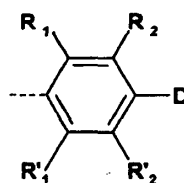
10 R₈, R'₈, y R''₈ se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, trifluorometilo, trifluorometoxi, halo, hidroxilo, alcoxi opcionalmente sustituido, acilo, alcanilo, fenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, ciano, carbamilo, y de preferencia solamente uno o dos de los sustituyentes R₈, R'₈, y R''₈ no es hidrógeno, y

15 R₉, R₁₀, R₁₁, y R₁₂ se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, trifluorometilo, trifluorometoxi, cicloalquilo, halo, hidroxilo, alcoxi, acilo, alcanilo, fenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, tiol, alquilo, arilo, nitro, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, carbamilo, alquilo, sulfonilo, sulfonamido, heterociclilo opcionalmente sustituido y similares, por ejemplo, de preferencia un heteroarilo monocíclico de 5 miembros.

En la presente memoria descriptiva, las dos fracciones B a continuación se deben considerar como equivalentes



20 En una realización preferida la fracción C es:

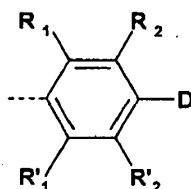


en donde

- R₁ se selecciona a partir de halógeno, ciano, alquilsulfonilamino inferior, alcanoilamino, alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxi inferior, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, y NO₂,
- R'₁ se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxi inferior; alquilamino inferior, dialquilamino inferior, y NO₂,

5 - R₂ y R'₂ son hidrógeno.

En otra realización preferida, la fracción C es:



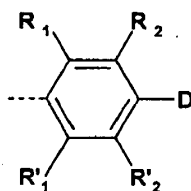
en donde

- R₁ se selecciona a partir de halógeno, trifluorometilo y alquilo inferior,

10 - R'₁ se selecciona a partir de hidrógeno, nitro, halógeno, trifluorometilo y alquilo inferior,

- R₂ y R'₂ son hidrógeno.

En otra realización preferida, la fracción C es:



en donde

15 - R₁ se selecciona a partir de halógeno, trifluorometilo y alquilo inferior,

- R'₁ se selecciona a partir de nitro, halógeno, trifluorometilo y alquilo inferior,

- R₂ y R'₂ son hidrógeno.

En una realización preferida, la fracción D se selecciona a partir de hidrógeno, hidroxilo, ciano, alcanoilamino, carboxilo, carbamoilo, -O-L₂-E, -S-L₂-E', -C(O)-O-L₂-E, -L₂-E'', y -NR₆-L₂-E',

20 en donde:

- L₂ es -(CH₂)_n-(CR₅R₅)_p-(CH₂)_m,

- E es alquilo, acilo, alcoxicarbonilo, ácido fosfónico, fosfonato, cicloalcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heterocicliloxi-carbonilo, carboxi, carbamoilo, sulfonilo, -SO₂-OH, sulfamoilo, sulfonilcarbamoilo, sulfoniloxi, sulfonamido, -C(O)-O-R-PRO, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, y cuando n' + m' + p' es igual a cero, E no es sulfoniloxi, o sulfonamido,

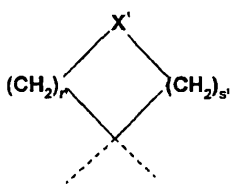
25

- E' es alquilo, acilo, alcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heterociclil oxicarbonilo, carboxi, carbamoilo, arilo sustituido o no sustituido, sulfonilcarbamoilo, sulfonilo, sulfamoilo, sulfonamido, ácido fosfónico, fosfonato, sulfoniloxi, -SO₂-OH, -C(O)-O-R-PRO, heterociclilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, y cuando n' + m' + p' es igual a cero, E' no es sulfamoilo, sulfonamido, ácido fosfónico, fosfonato, o sulfoniloxi.

30

- E" es alquilo, acilo, alcóxicarbonilo, ácido fosfónico, fosfonato, cicloalcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heterocicliloxycarbonilo, carbamoilo, sulfonilo, sulfamoilo, sulfoniloxi, sulfonamido, -SO₂-OH, sulfonilcarbamoilo, -C(O)-O-H-PRO, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido,

- 5
- m', n' y p' son, independientemente unos de otros, un número entero de 0 a 4,
 - m' + n' + p' está entre 0 y 12, de preferencia 0, 1, 2, 3 o 4.
 - R₅ y R_{5'} son, independientemente unos de otros, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, o alquilo inferior, o R₅ y R_{5'} se unen entre si para formar un residuo espiro de la fórmula:



10

en donde

- X' es NR_x, O, S o CR_{x'}R_{x''}
- r' y s' son, independientemente uno del otro, un número entero de 0 a 3,
- R_x es hidrógeno o alquilo inferior,

- 15
- R_x es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, o alquilo inferior,
 - R_{x''} es hidrógeno o alquilo inferior;

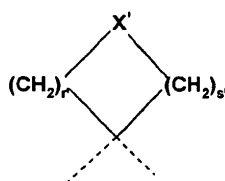
En una modalidad preferida adicional, la fracción D se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alcanoilamino, carboxi, -O-L₂-E, -L₂-E", -C(O)-O-L₂-E y -NR₆-L₂-E',

en donde:

- 20
- L₂ es -(CH₂)_n-(CR₅R_{5'})_p-(CH₂)_m-
 - E es alquilo, acilo, alcóxicarbonilo, ácido fosfónico, fosfonato, cicloalcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heterocicliloxycarbonilo, carboxi, carbamoilo, sulfonilo, -SO₂-OH, -C(O)-O-R-PRO, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido,
- 25
- E' es alquilo, acilo, alcóxicarbonilo, cicloalcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heterocicliloxycarbonilo, carboxi, carbamoilo, sulfonilo, -SO₂-OH, -C(O)-O-R-PRO, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido,

- E'' es alquilo, acilo, alcóxicarbonilo, ácido fosfónico, fosfonato, cicloalcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heterocicliloxycarbonilo, carboxi, sulfoniloxi, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido,

- 30
- m', n' y p' son, independientemente unos de otros, un número entero de 0 a 4,
 - m' + n' + p' está entre 0 y 12, o es 0, 1, 2, 3 o 4, o de preferencia 0, 1 o 2,
 - R₅ y R_{5'} son, independientemente uno del otro, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, o alquilo inferior, o R₅ y R_{5'} se unen entre si para formar un residuo espiro de la fórmula:



en donde,

- X' es NR_x , O, S o CR_xR_x
- r' y s' son, independientemente uno del otro, un número entero de 0 a 3,

- 5
- R_x es hidrógeno o alquilo inferior,
 - $R_{x'}$ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, o alquilo inferior,
 - $R_{x''}$ es hidrógeno o alquilo inferior.

En una realización preferida adicional, la fracción D se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alcanoilamino, carboxilo, $-O-L_2-E$, $-L_2-E''$, $-C(O)-O-L_2-E$ y $-NR_6-L_2-E'$,

10 en donde:

- L_2 es $-(CH_2)_n-(CR_5R_5)_p-(CH_2)_m-$
- E es alquilo, acilo, alcoxicarbonilo, ácido fosfónico, fosfonato, cicloalcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, carboxi, carbamoilo, sulfonilo, $-SO_2-OH$, $-C(O)-O-R-PRO$, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido,

- 15
- E' es alquilo, acilo, alcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, carboxi, carbamoilo, sulfonilo, $-SO_2-OH$, $-C(O)-O-R-PRO$, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido,

- 20
- E'' es alquilo, acilo, alcoxicarbonilo, ácido fosfónico, fosfonato, cicloalcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, carboxi, sulfonilo, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido,

- m' , n' y p' son, independientemente unos de otros, un número entero de 0 a 4,
- $m' + n' + p'$ está entre 0 y 12, o es 0, 1, 2, 3 o 4, o de preferencia 0, 1 o 2,
- R_5 y $R_{5'}$ son, independientemente uno del otro, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, o alquilo inferior
- R_6 es hidrógeno o alquilo inferior.

- 25
- En una segunda realización preferida adicional, la fracción D se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alcanoilamino, carboxi, carbamoilo, $-L_2$ -(alquilo inferior sustituido o no sustituido), $-L_2$ -alcoxicarbonilo, $-L_2$ -acilo, $-L_2$ -(heteroarilo sustituido o no sustituido), u $-O-L_2-E$,

en donde:

- L_2 es $-(CH_2)_n-(CR_5R_5)_p-(CH_2)_m-$

- 30
- E es un alquilo inferior sustituido o no sustituido, acilo, un alcoxicarbonilo inferior sustituido o no sustituido, ácido fosfónico, fosfonato, cicloalcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, carboxi, carbamoilo, sulfonilo, heterociclilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido,

- m' , n' y p' son, independientemente unos de otros, un número entero de 0 a 4,

- $m' + n' + p'$ está entre 0 y 12, o es 0, 1, 2, 3 o 4, o de preferencia 0, 1 o 2,
- R_5 y R_5' son, independientemente uno del otro, hidrógeno.

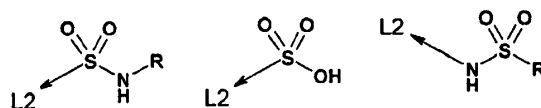
De preferencia, el residuo divalente $-L_2-$ tiene la siguiente orientación: $-O-(CH_2)_n-(CR_5R_5')_p-(CH_2)_m \rightarrow E$, $-S-(CH_2)_n-(CR_5R_5')_p-(CH_2)_m \rightarrow E'$, $-C(O)-O-(CH_2)_n-(CR_5R_5')_p-(CH_2)_m \rightarrow E'$; $-(CH_2)_n-(CR_5R_5')_p-(CH_2)_m \rightarrow E''$, $-NR_6-(CH_2)_n-(CR_5R_5')_p-(CH_2)_m \rightarrow E''$.

En otro aspecto, el residuo divalente $-L_2-$ tiene la siguiente orientación: $-(CH_2)_m-(CR_5R_5')_p-(CH_2)_n \rightarrow E''$, en donde n' es 1, p' es 1, y m' es 0; R_5R_5' son independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo, $-CH_2-CH_2-E''$, $-CH_2-C(H)-(CH_3)-E''$ o $-CH_2-C(CH_3)_2-E''$.

10 Cuando E es un grupo de ácido sulfónico o un derivado del mismo, de preferencia se selecciona a partir de un grupo $-S(O)_2-OH$, un grupo $-S(O)_2-NHR^{10}$, o un grupo $-S(O)_2-R^{10}$, en donde R^{10} se selecciona a partir de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo sustituido o no sustituido, de preferencia un fenilo sustituido o no sustituido, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido, o un grupo éster de ácido carboxílico. Más preferiblemente E se selecciona a partir de un grupo $-S(O)_2-OH$, o un grupo $-S(O)_2-R^{10}$.
15 De preferencia el grupo fenilo R^{10} esta sustituido o no sustituido por un halógeno o un alquilo inferior (por ejemplo, 4-Me-fenil-).

El grupo de ácido sulfónico o derivado del mismo se puede unir a la fracción L2 a través de su átomo de azufre o a través de su átomo de nitrógeno. De preferencia, se une a la fracción L2 a través de su átomo de azufre.

Las fórmulas químicas de las realizaciones preferidas también se muestran a continuación:

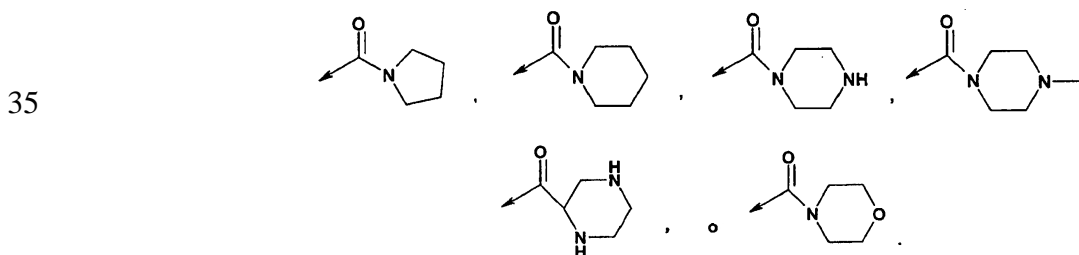


20 en donde R tiene el mismo significado que R^{10} definido anteriormente.

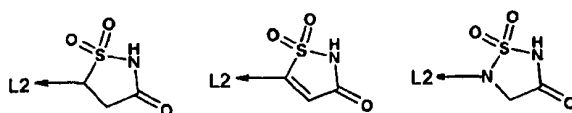
Quando E es un acilo, es de preferencia un heterocicliloilo o un alcanilo, los cuales están sustituidos o no sustituidos como se definió anteriormente en la presente invención. El sustituyente preferido es uno o más sustituyentes, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, seleccionados a partir de un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido, un grupo alcoxi inferior sustituido o no sustituido, trifluorometilo, un halógeno, nitro, amino opcionalmente sustituido, ciano, carboxi, y/o un grupo tiol.
25

Quando E es a "heterocicliloilo" es decir, heterociclil-C(O)-, de preferencia la fracción carbonilo " $-C(O)-$ " está enlazada a un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros monocíclico o un grupo heterociclilo de 9 o 10 miembros bicíclico sustituidos o no sustituidos, a través de un amino miembro del anillo. El "grupo heterocicliloilo" puede estar sustituido o no sustituido como se define en la presente invención para los anillos heterociclilo. Un sustituyente preferido es uno o más sustituyentes, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, seleccionados a partir de un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido, un grupo alcoxi inferior sustituido o no sustituido, trifluorometilo, un halógeno, nitro, amino opcionalmente sustituido, ciano, carboxi, y/o un grupo tiol.
30

En una realización, el "grupo heterocicliloilo" contiene un heterociclilo completamente saturado. Los ejemplos de grupos heterociclilo preferidos, que pueden estar sustituidos o no sustituidos son:



Quando E es un alcanilo, la fracción alquilo es de preferencia un alquilo inferior sustituido o no sustituido. Los sustituyentes preferidos, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, se seleccionan a partir de $-CF_3$, halógeno, hidroxilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, nitro, amino opcionalmente sustituido, ciano, carboxi, y/o un grupo tiol.



- 5 En una realización adicional, la fracción E se selecciona a partir de ácido fosfónico, $-P(O_2)$ -(alquilo inferior sustituido o no sustituido), $-P(O_2)$ -(fenilo sustituido o no sustituido), carboxi, $-S(O)_2-OH$, $-S(O)_2$ -(alquilo inferior sustituido o no sustituido), $-S(O)_2$ -(fenilo sustituido o no sustituido), $-S(O)_2$ -trifluorometilo, un alquilo inferior sustituido o no sustituido, un heterociclilo sustituido o no sustituido, un alcanoilil sustituido o no sustituido, un alcocarbonilo sustituido o no sustituido, un feniloxycarbonilo sustituido o no sustituido, $-C(O)-NH$ -(alquilo inferior sustituido o no sustituido), $-C(O)-N$ -(alquilo inferior sustituido o no sustituido)₂, $-C(O)-NH_2$, un heterociclilo monocíclico de 5 miembros sustituido o no sustituido.

En una realización adicional, la fracción D es hidrógeno, alcanoilamino inferior, o carboxi.

- 10 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto como se definió anteriormente y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización preferida, el compuesto utilizado para la fabricación del medicamento es uno de los definidos en el presente documento, especialmente los compuestos aquí descritos específicamente.

Entre los trastornos preferidos asociados con DGAT, en especial con DGAT1, se pueden mencionar los siguientes:

- 15 Trastornos metabólicos, tales como obesidad, diabetes, anorexia nerviosa, bulimia, caquexia, síndrome X, resistencia a la insulina, hipoglicemia, hiperglicemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, pancreatitis, y enfermedad de hígado graso no alcohólico; enfermedades cardiovasculares, tales como aterosclerosis, arterioesclerosis, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad de arterias coronarias, cardiomiopatía, infarto de miocardio, angina de pecho, hipertensión, hipotensión, accidente cerebrovascular, isquemia, lesión isquémica por reperfusión, aneurisma, restenosis, y estenosis vascular; enfermedades neoplásicas, tales como tumores sólidos, cáncer de piel, melanoma, linfoma, y cánceres endoteliales, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de estómago, otros cánceres del tracto gastrointestinal (por ejemplo, cáncer esofágico y cáncer pancreático),
- 20 cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer testicular, y cáncer de ovario; condiciones dermatológicas, tales como acné vulgaris.
- 25

De preferencia, el trastorno asociado con DGAT1 es tolerancia deteriorada a la glucosa, diabetes tipo 2, y obesidad.

Los compuestos de la invención, dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes, poseen uno o más centros estereogénicos. Los diastereoisómeros, isómeros ópticos, es decir, enantiómeros, e isómeros geométricos, y mezclas de los mismos, resultantes, están abarcados por la presente invención.

- 30 Los procesos descritos en la presente invención para la preparación de los compuestos anteriores, se pueden llevar a cabo bajo una atmósfera inerte, de preferencia bajo atmósfera de nitrógeno.

- En los compuestos de partida e intermediarios que se convierten en los compuestos de la presente invención de una forma descrita aquí, los grupos funcionales presentes, tales como los grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo, están opcionalmente protegidos por los grupos protectores convencionales que son comunes en la química orgánica preparativa. Los grupos amino, tiol, carboxilo, e hidroxilo protegidos son aquéllos que se pueden convertir bajo condiciones suaves en los grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo libres, sin que se destruya la estructura molecular o sin que tengan lugar otras reacciones secundarias indeseadas.
- 35

- El propósito de introducir los grupos protectores es proteger los grupos funcionales de las reacciones indeseadas con los componentes de reacción, bajo las condiciones empleadas para llevar a cabo una transformación química deseada. La necesidad y elección de los grupos protectores para una reacción particular es conocida por aquellos capacitados en el arte, y depende de la naturaleza del grupo funcional que se vaya a proteger (grupo hidroxilo, grupo amino, etc.), de la estructura y estabilidad de la molécula de la que sea parte el sustituyente, y de las condiciones de reacción.
- 40

- Los grupos protectores bien conocidos que satisfacen estas condiciones y su introducción y remoción se describen, por ejemplo, en McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres, NY (1973); y en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1999).
- 45

Las reacciones anteriormente mencionadas se llevan a cabo de acuerdo con los métodos convencionales, en presencia o en ausencia de diluyentes, de preferencia, tales como aquéllos que sean inertes para los reactivos y que

sean solventes de los mismos, de catalizadores, agentes de condensación u otros agentes, respectivamente, y/o en atmósferas inertes, a bajas temperaturas, a temperatura ambiente, o a temperaturas elevadas, de preferencia en o cerca del punto de ebullición de los solventes utilizados, y a presión atmosférica o por encima de la atmosférica. Los solventes, catalizadores y condiciones de reacción preferidos se estipulan en los Ejemplos ilustrativos adjuntos.

5 La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en la cual se usa un producto intermediario que puede ser obtenido en cualquier etapa de los mismos como material de partida, y se llevan a cabo las etapas restantes, o en donde los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en donde los componentes de la reacción se utilizan en la forma de sus sales o antípodas ópticamente puros.

10 Los compuestos de la invención e intermediarios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con métodos generalmente ya conocidos.

15 Dependiendo de la elección de los materiales de partida y de los métodos, los nuevos compuestos pueden estar en la forma de uno de los posibles isómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans) sustancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodas), racematos o mezclas de los mismos. Los posibles isómeros anteriormente mencionados o mezclas de los mismos están dentro del alcance de esta invención.

Cualquiera de las mezclas resultantes de isómeros se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

20 Finalmente, los compuestos de la invención se obtienen ya sea en forma libre, o bien en forma de una sal de los mismos, de preferencia, en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o como un derivado de profármaco de los mismos.

25 Los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos se pueden convertir en sales con bases farmacéuticamente aceptables. Estas sales incluyen sales de metales alcalinos, como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, como sales de calcio y magnesio; sales de amonio con bases orgánicas, por ejemplo, sales de trimetilamina, sales de dietilamina, las sales de tris(hidroximetil)metilamina, sales de dicitclohexilamina, y sales de N-metil-D-glucamina; sales con aminoácidos como arginina, lisina y similares. Las sales se pueden formar empleando métodos convencionales, convenientemente en presencia de un solvente etéreo o alcohólico, tal como un alcohol inferior. A partir de las soluciones de éste último, las sales se pueden precipitar con éteres, por ejemplo, éter dietílico. Las sales resultantes se pueden convertir en los compuestos libres mediante el tratamiento con ácidos. Estas u otras sales también se pueden utilizar para la purificación de los compuestos obtenidos.

30

35 Los compuestos de la invención, en general, se pueden convertir en sales de adición de ácido, en especial sales farmacéuticamente aceptables. Éstas se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos, tales como ácidos minerales, por ejemplo, ácido sulfúrico, fosfórico o ácido halohídrico, o con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácidos alcanocarboxílicos (de 1 a 4 átomos de carbono), los cuales, por ejemplo, están sustituidos o no sustituidos por halógeno, por ejemplo, ácido acético, tales como los ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, ácido oxálico, succínico, maleico o fumárico, tales como los ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como los aminoácidos, por ejemplo, ácido aspártico o glutámico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como los ácidos alquilsulfónicos (de 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo, ácido metanosulfónico; o ácidos arilsulfónicos, los cuales están sustituidos o no sustituidos (por ejemplo por halógeno).

40

45 Los derivados de profármacos de cualquier compuesto de la invención son los derivados de estos compuestos que, después de su administración, liberan el compuesto progenitor *in vivo* a través de algún proceso químico o fisiológico, por ejemplo, un profármaco al ser llevado a pH fisiológico o a través de la acción enzimática, se convierte en el compuesto progenitor. Los ejemplos de derivados de profármacos son, por ejemplo, los ésteres de ácidos carboxílicos libres, y los derivados S-acilo y O-acilo de los tioles, alcoholes o fenoles, en donde acilo tiene el significado dado aquí anteriormente. Se prefieren los derivados de éster farmacéuticamente aceptables que se puedan convertir mediante solvólisis bajo condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico progenitor, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono o disustituidos, y similares, convencionalmente utilizados en el arte.

50 Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización.

Como se describió anteriormente en la presente invención, los compuestos de la presente invención se pueden emplear para el tratamiento de las condiciones mediadas por DGAT, en especial la actividad de DGAT1. Por

consiguiente, estos compuestos se pueden emplear terapéuticamente para el tratamiento de tolerancia desmejorada a la glucosa, diabetes tipo 2, y obesidad.

5 La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto farmacológicamente activo de la presente invención, solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son aquéllas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal; administración transdérmica y parenteral a mamíferos, incluyendo el hombre, para el tratamiento de las condiciones mediadas por DGAT, en especial la actividad de DGAT1. Estas condiciones incluyen tolerancia desmejorada a la glucosa, diabetes tipo 2, y obesidad.

10 Por consiguiente, los compuestos farmacológicamente activos de la invención se pueden emplear en la fabricación de composiciones farmacéuticas que comprendan una cantidad efectiva de los mismos, en conjunto o en mezcla con excipientes o vehículos adecuados para su aplicación enteral o parenteral. Se prefieren las tabletas y las cápsulas de gelatina que comprendan al ingrediente activo junto con:

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

15 b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también,

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea,

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o

20 e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Las composiciones inyectables son de preferencia soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios convenientemente se preparan a partir de emulsiones o suspensiones grasas.

25 Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores del pH. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente de 0,1 a 75%, de preferencia aproximadamente de 1 a 50%, del ingrediente activo.

30 Las formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo. Los vehículos convenientes incluyen solventes farmacológicamente aceptables que pueden ser absorbidos para ayudar al paso a través de la piel del huésped. De una forma característica, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un elemento de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de la velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una tasa controlada y predeterminada
35 durante un período de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Por lo tanto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas como se describió anteriormente, para el tratamiento de las condiciones mediadas por DGAT, en especial por la actividad de DGAT1, de preferencia, tolerancia desmejorada a la glucosa, diabetes tipo 2, y obesidad.

40 Las composiciones farmacéuticas pueden contener una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención como se definió anteriormente, ya sea solo o bien en una combinación con otro agente terapéutico, por ejemplo, cada uno en una dosis terapéutica efectiva como se reporta en la técnica. Estos agentes terapéuticos incluyen:

45 a) agentes antidiabéticos, tales como insulina, derivados y miméticos de insulina; secretagogos de insulina, tales como las sulfonilureas, por ejemplo, Glipizida, gliburida y Amarilo; ligandos del receptor de sulfonilurea insulino-trópicos, tales como meglitinidas, por ejemplo, nateglinida y repaglinida; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B), tales como PTP-112; inhibidores de proteína de transferencia de colesterol éster (CETP), tales como torcetrapib, inhibidores de GSK3 (glicógeno sintasa quinasa-3), tales como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 y NN-57-05445; ligandos RXR, tales como GW-0791 y AGN-194204; inhibidores del cotransportador de glucosa dependiente de sodio, tales como T-1095; inhibidores de glicógeno fosforilasa A, tales

como BAY R3401; biguanidas, tales como metformina; inhibidores de alfa-glucosidasa, tales como acarbosa; GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1), análogos de GLP-1, tales como Exendina-4 y miméticos de GLP-1; e inhibidores de DPPIV (dipeptidil peptidasa IV), tales como vildagliptina;

5 b) agentes hipolipidémicos, tales como inhibidores de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA), por ejemplo, lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y rivastatina; inhibidores de escualeno sintasa; ligandos del FXR (receptor farnesoide X) y LXR (receptor de hígado X); colestiramina; fibratos; ácido nicotínico y aspirina;

c) agentes contra la obesidad, tales como orlistat o rimonabant; y

10 d) agentes contra la hipertensión, por ejemplo, diuréticos del asa, tales como ácido etacrínico, furosemida y torsemida; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril ytrandolapril; inhibidores de la bomba de membrana de Na-K-ATPasa, tales como digoxina; inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de ACE/NEP, tales como omapatrilato, sampatrilato y fasidotrilo; antagonistas de angiotensina II, tales como candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, telmisartán y valsartán, en particular valsartán; inhibidores de renina, tales como ditekiren, zankiren, terlakiren, aliskiren, RO 66-1132 y RO-66-1168; bloqueadores del receptor β -adrenérgico, tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos, tales como digoxina, dobutamina y milrinona; bloqueadores del canal de calcio, tales como amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina y verapamilo; antagonistas del receptor de aldosterona; e inhibidores de aldosterona sintasa;

20 e) agonistas de los receptores activadores del proliferador de peroxisoma, tales como fenofibrato, pioglitazona, rosiglitazona, tesaglitazar, BMS-298585, L-796449, los compuestos específicamente descritos en la solicitud de patente WO 2004/103995, es decir, los compuestos de los ejemplos 1 a 35, o los compuestos específicamente enlistados en la reivindicación 21, o los compuestos específicamente descritos en la solicitud de patente WO 03/043985 es decir, los compuestos de los ejemplos 1 a 7, o los compuestos específicamente enlistados en la reivindicación 19, y en especial el ácido (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-il-metoxil]-bencenosulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico o una sal del mismo.

25 Otros compuestos antidiabéticos específicos son descritos por Patel Mona en Expert Opin Investig Drugs, 2003, 12(4), 623 - 633, en las figuras 1 a 7. Un compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea de una manera simultánea, o después del otro ingrediente activo, ya sea por separado, por la misma o por diferente vía de administración, o juntos en la misma formulación farmacéutica.

30 La estructura de los agentes terapéuticos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tornar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de las bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo, IMS World Publications).

35 Por lo tanto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de otro agente terapéutico, de preferencia seleccionado a partir de antidiabéticos, agentes hipolipidémicos, agentes contra la obesidad o agentes contra la hipertensión, más preferiblemente a partir de agentes antidiabéticos o hipolipidémicos, como se describe más arriba.

40 La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas como se describen más arriba para uso como un medicamento.

La presente invención se refiere además al uso de las composiciones o combinaciones farmacéuticas como se describe más arriba, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las condiciones mediadas por la actividad de DGAT, de preferencia la actividad de DGAT1, preferiblemente tolerancia desmejorada a la glucosa, diabetes tipo 2, y obesidad.

45 Por consiguiente, la presente invención también se refiere a un compuesto como se define en las reivindicaciones y como se describe más arriba, para uso como un medicamento; al uso de un compuesto como se define en las reivindicaciones y como se describe más arriba, para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de las condiciones mediadas por la actividad de DGAT, de preferencia la actividad de DGAT1, y a una composición farmacéutica para uso en las condiciones mediadas por la actividad de DGAT, de preferencia por la actividad de DGAT1, que comprende un compuesto como se define en las reivindicaciones y como se describe más arriba, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

Una dosificación unitaria para un mamífero de aproximadamente 50 a 70 kg puede contener entre aproximadamente 1 mg y 1000 mg, de una manera conveniente entre aproximadamente 5 y 500 mg del ingrediente activo. La dosificación terapéuticamente efectiva del compuesto activo depende de la especie de animal de sangre caliente (mamífero), del peso corporal, de la edad y de la condición individual, de la forma de administración, y del compuesto involucrado.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención también proporciona una combinación terapéutica, por ejemplo, un kit, por ejemplo un kit de partes, para usarse en cualquier método como se define en la presente invención, la cual comprende un compuesto como se define en las reivindicaciones y como se describe más arriba, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse de una manera concomitante o en secuencia con al menos una composición farmacéutica que comprende cuando menos otro agente terapéutico, de preferencia seleccionado a partir de agentes antidiabéticos, agentes hipolipidémicos, agentes contra la obesidad y agentes contra la hipertensión, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

De una manera similar, la presente invención proporciona un kit de partes, el cual comprende: (i) una composición farmacéutica de la invención; y (ii) una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto seleccionado a partir de un agente antidiabético, un agente hipolipidémico, un agente contra la obesidad y un agente contra la hipertensión, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la forma de dos unidades separadas de los componentes (i) a (ii).

De preferencia, un compuesto de la invención se administra a un mamífero que lo necesite.

De preferencia, un compuesto de la invención se utiliza para el tratamiento de una enfermedad que responda a la modulación de la actividad de DGAT, en especial de DGAT1.

De preferencia, la condición asociada con la actividad de DGAT, en especial de DGAT1, se selecciona a partir de tolerancia desmejorada a la glucosa, diabetes tipo 2, y obesidad.

Como se utiliza a través de toda la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, el termino "tratamiento" abarca todas las diferentes formas o modos de tratamiento que son conocidos por los expertos en la técnica pertinente, y en particular incluye el tratamiento preventivo, curativo, de retraso en el progreso, y paliativo.

Las propiedades anteriormente citadas se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Estos compuestos se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, de preferencia soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea en forma enteral, parenteral, convenientemente en forma intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el intervalo de concentraciones de entre aproximadamente 10^{-2} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo*, dependiendo de la vía de administración, puede estar en el intervalo de entre aproximadamente 0,1 mg/kg y 1000 mg/kg, de preferencia entre aproximadamente 1 mg/kg y 100 mg/kg.

La actividad de los compuestos de acuerdo con la invención se puede evaluar mediante los siguientes métodos o mediante los métodos bien descritos en el arte:

La preparación enzimática utilizada en este ensayo es una preparación de membrana a partir de células Sf9 que sobreexpresan (His)₆DGAT1 humana. Durante todas las etapas, las muestras se enfriaron a 4°C. Las células Sf9 que expresan (His)₆DGAT1 humana, se descongelaron a temperatura ambiente, y se volvieron a suspender en una proporción de 10:1 (mL de regulador/g de células) en HEPES 50 mM, inhibidor de proteasa completo una vez, pH de 7,5. El sedimento resuspendido se homogeneizó durante 1 min utilizando un homogeneizador Brinkman PT 10/35 con un generador de 20 mm. Se lisaron las células utilizando un. Avestin Emulsiflex (enfriado a 4°C) a 10.000-15.000 psi. Se centrifugó el lisado a 100.000 x g durante 1 hora a 4°C. Se removió el sobrenadante, y se resuspendió el sedimento en HEPES 50 mM, inhibidor de proteasa completo 1x, pH de 7,5 hasta 1/6 del volumen del sobrenadante. Se combinó el sedimento resuspendido y se homogeneizó con 10 golpes de un pistilo de teflón impulsado por un motor Glas-Col en la posición 70. Se cuantificó la concentración de proteína de la preparación de membrana utilizando un ensayo de proteína de BCA con SDS al 1%. Se formaron alícuotas de una preparación de membrana, se congeló sobre hielo seco, y se almacenó a -80°C.

Para 50 mL, se agregan 25 mL de regulador patrón HEPES 0,2 M, 0,5 mL de MgCl₂ 1 M (concentración final 5 mM), y 24,5 mL de H₂O milli-Q a los 55 mL del homogeneizador Wheaton Potter-Elvehjem. Se agrega la preparación enzimática (0,1 mL) al regulador, y se homogeneiza la mezcla con 5 golpes sobre hielo utilizando el sistema homogeneizador de velocidad variable Glas-Col en la posición 70.

5 Para 50 mL, se agregan 0,5 mL de dioleína 10 mM a 9,5 mL de EtOH en un tubo centrífugo cónico de tapa de rosca Falcon de 50 mL. Se agregan 5 mL de acetato de sodio 10 mM, pH de 4,5, seguido por 0,5 mL de oleoil-CoA 10 mM. Finalmente, se agregan los 4,5 mL restantes de acetato de sodio 10 mM, pH de 4,5, seguido por 30 mL de H₂O milli-Q. Se debe agitar suavemente la solución a mano para inducir la mezcla. Las concentraciones finales de EtOH y acetato de sodio son del 20% y 2 mM, respectivamente.

Se disuelven los compuestos secos en el volumen apropiado de DMSO hasta una concentración final de 10 mM. Se utiliza una respuesta a la dosis triple de 10 puntos para evaluar la potencia del compuesto. Todas las diluciones se llevan a cabo en DMSO en una microplaca Greiner de 384 pozos.

10 1. Se agregan 2 µL del compuesto en DMSO a los pozos apropiados. Se agregan 2 µL de DMSO a los controles de actividad del 100% y de inhibición del 100%.

2. Se agregan 25 µL de la mezcla enzimática a todos los pozos, y se incuba(n) la(s) placa(s) durante 10 min a temperatura ambiente.

15 3. Se agregan 10 µL de ácido acético al 20% para detener la reacción a los pozos de control para inhibición del 100%. La(s) placa(s) se someten a agitación tipo vórtice utilizando un agitador de vórtice de múltiples tubos Troemner (posición 7 durante 10 segundos).

4. Se agregan 25 µL de mezcla de sustrato a todos los pozos. La(s) placa(s) se someten a agitación tipo vórtice utilizando un agitador de vórtice de múltiples tubos Troemner (posición 7 durante 10 segundos). Se incuba(n) la(s) placas durante 30 min a temperatura ambiente.

20 5. Se agregan 10 µL de ácido acético al 20% para detener la reacción a todos los pozos. Las placas se someten a agitación tipo vórtice utilizando un agitador de vórtice de múltiples tubos Troemner (posición 7 durante 10 segundos).

6. Se agregan 50 µL de 1-butanol con el estándar interno de tripalmitoleato de glicerilo a todos los pozos.

7. Se sella(n) la(s) placa(s) con sellador de placas súper fuerte Pierce utilizando el termosellador.

8. La(s) placa(s) se somete(n) a agitación tipo vórtice utilizando un agitador de vórtice de múltiples tubos Troemner (posición 10 durante 5 min).

25 9. La(s) placa(s) se centrifugan a 162 x g (1000 rpm para el rotor GH-3.8) durante 5 min utilizando un centrífuga de mesa Beckman GS-6R.

Las muestras se analizan mediante LC/MS/MS utilizando un LC Waters 1525µ y un MS Quattro Micro API. En donde se indica, se utilizó tripalmitoleína como estándar interno para controlar la variación del instrumento.

Los datos se convierten en el porcentaje de inhibición antes del ajuste de la curva utilizando la siguiente ecuación:

30
$$\% \text{ de Inhibición} = \frac{\text{(respuesta del compuesto - respuesta del 100\% de inhibición del control)}}{\text{(respuesta del 100\% de actividad del control - respuesta del 100\% de inhibición del control)}} \times 100$$

Empleando el método descrito anteriormente, se demostró que los compuestos de la presente invención poseen una actividad inhibitoria con valores de IC₅₀ en el intervalo de 0,001 µM hasta 100 µM.

La Tabla 1 muestra la actividad inhibitoria (valores IC₅₀) de los compuestos representativos para la DGAT1 humana.

Ejemplo	IC ₅₀ (µM)
1-38, 1-43, 1-59, 1-62	0.054, 0.080, 0.009, 0.015
1-29, 1-51,	0.4, 0.31
1-15, 1-25	2.3, 4.7
1-24, 1-34	mayor a 10

La actividad sobre los receptores de DGAT2 se puede evaluar como se describe en la solicitud internacional de patente WO03/053363.

Métodos de preparación:

En la descripción que se encuentra más adelante de los métodos generales de preparación y síntesis:

5 * Ar puede representar D-C- en donde D y C son como se definió aquí anteriormente.

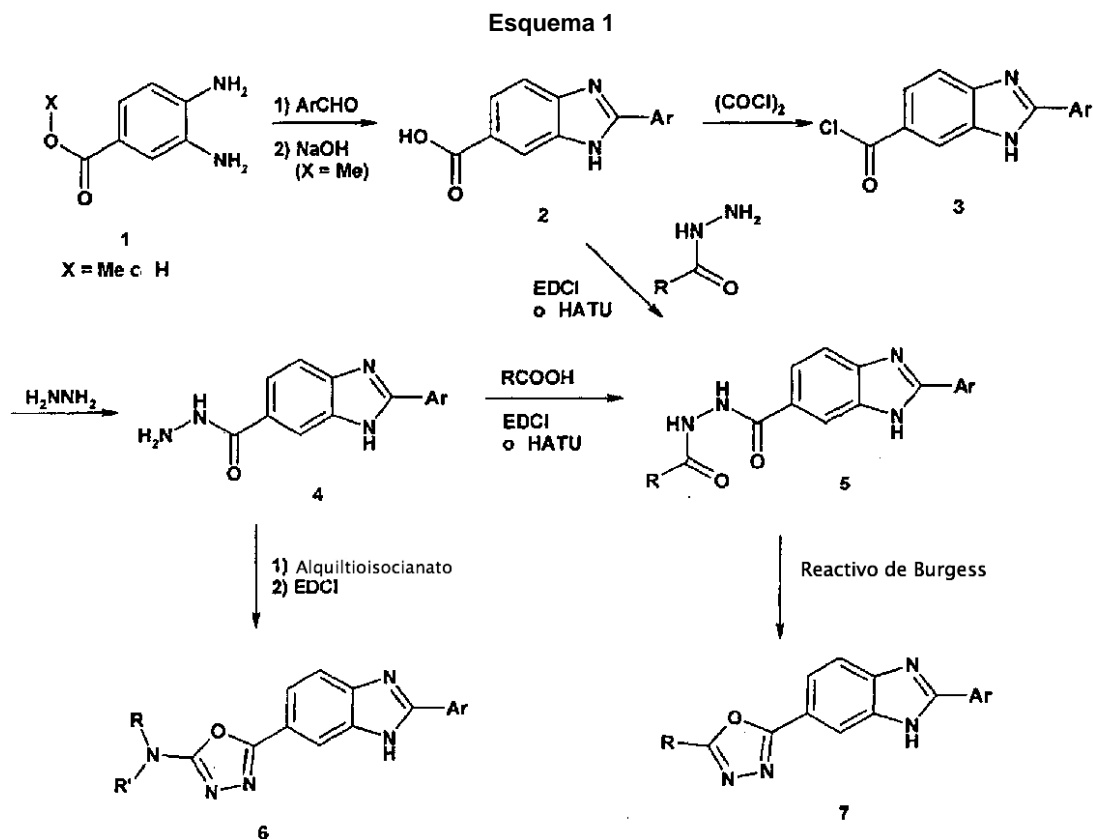
* ArCHO puede representar D-C-CHO, en donde D y C son como se definió aquí anteriormente.

* RNH₂ puede representar H₂N-(CH₂)_n-(CR₄R_{4'})_p-(CH₂)_m-A o A-(CH₂)_n-(CR₄R_{4'})_p-(CH₂)_m-NH₂ en donde A, R₄, R_{4'}, p, n y m tienen la misma definición que para L1 que se definieron aquí más arriba.

10 * RCOCl puede representar Cl-C(OHCH₂)_n-(CR₄R_{4'})_p-(CH₂)_m-A o A-(CH₂)_n-(CR₄R_{4'})_p-(CH₂)_m-C(O)-Cl en donde A, R₄, R_{4'}, p, n y m tienen la misma definición que para L1, que se definieron aquí más arriba.

* Y puede representar A-L1-

* R, R' pueden representar A, en donde A es como se definió aquí más arriba.

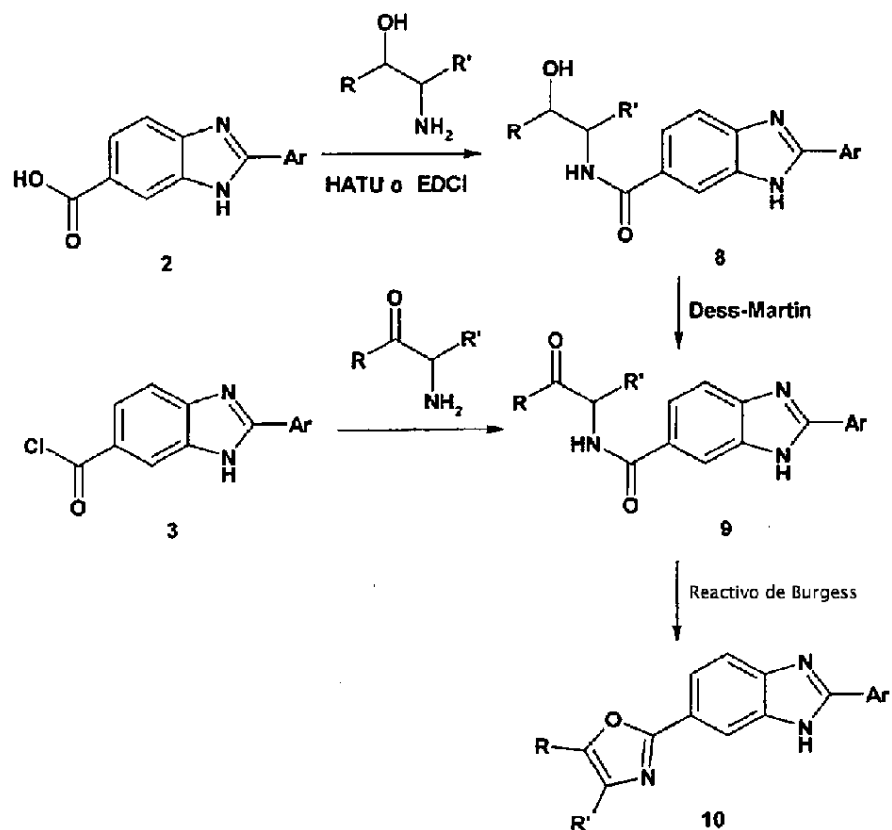


15 La ciclocondensación oxidativa del ácido 3,4-diamino-benzoico o su éster metílico con benzaldehído sustituido proporciona el núcleo de bencimidazol. La reacción se lleva a cabo al aire en un medio oxidante, tal como DMSO o nitrobenzeno, de preferencia el primero, en presencia de un catalizador tal como Oxone, FeCl₃, Sc(OTf)₃/Cu(OTf)₂, o Yb(OTf)₃/Cu(OTf)₂. Después de la saponificación del éster, se convierte el ácido carboxílico resultante en cloruro de ácido mediante la acción del cloruro de oxalilo, y la posterior amidación con hidracina en presencia de una base tal como, pero sin limitarse a, TEA, DIPEA, piridina, o Na₂CO₃, proporciona los compuestos 4. Los compuestos 4 se convierten en los compuestos 5 mediante reacciones de amidación con una variedad de ácidos alquilarcoxisílicos o aromáticos mediante reactivos de acoplamiento tales como, pero sin limitarse a, EDCI o HATU. Los compuestos 5 se obtienen de una manera alternativa a partir de los compuestos 3 mediante reacciones de amidación con una variedad de acil hidracidas de una forma análoga. Los compuestos 5 se convierten para formar los compuestos 7

20

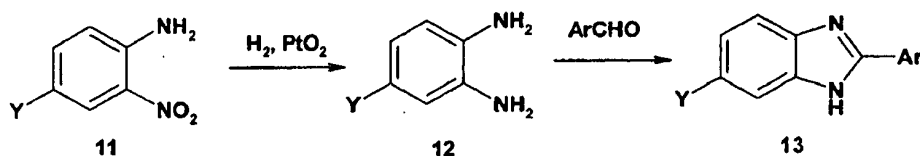
mediante ciclocondensación. Además, los compuestos 4 se transforman en tioureas, y posterior ciclización, utilizando EDCI, proporciona los compuestos 6.

Esquema 2



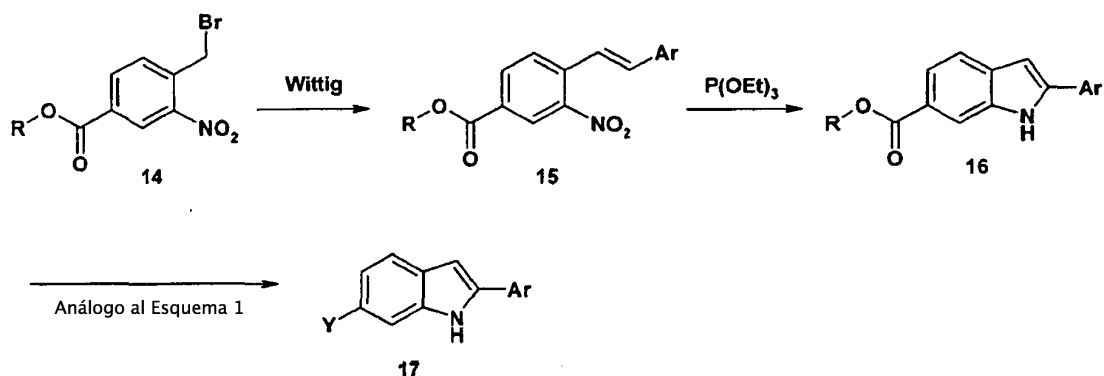
- 5 De una forma similar, los compuestos 2 se convierten en los compuestos 8 mediante reacciones de amidación con una variedad de 1,2-aminoalcoholes en presencia de reactivos de acoplamiento, tales como, pero sin limitarse a, HATU o EDCI. La oxidación del grupo hidroxilo en los compuestos 8 proporciona los compuestos 9, los cuales sufren ciclocondensación para proporcionar los compuestos 10. Los compuestos 9 se obtienen de una manera alternativa a partir de los compuestos 3 mediante reacción de amidación con una variedad de aminocetonas.

10 Esquema 3



En otra forma de síntesis, la formación de benzimidazol mediante ciclocondensación se puede llevar a cabo en una etapa posterior, con el eventual sustituyente en la posición 5 previamente instalado en el anillo. El ácido 4-amino-3-nitro-benzoico comercialmente disponible se convierte en los compuestos 11 de una manera análoga al Esquema 2.

15 Esquema 4



Los compuestos 14 se convierten en los compuestos 17 mediante transformaciones, tales como olefinación de Wittig y ciclización reductiva, utilizando P(OEt)_3 , seguido por los procedimientos descritos en el Esquema 1.

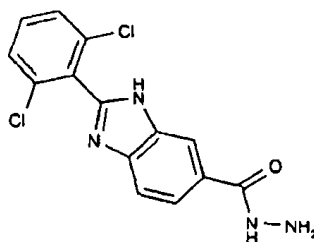
- 5 Método 10 de HPLC: 4.6 mm x 5 cm, Inersil, C8-3, fase inversa, tamaño de partículas de 3,0 μm , haciendo la corrida con un gradiente del 10 al 90% de MeCN/agua (formato de amonio 5 mM) durante un periodo de 2 min a una velocidad de flujo de 4 mL/min, a 50°C. Detección DAD-UV, 220 - 600 nm.

Síntesis de intermediarios

Los siguientes intermediarios se utilizan en la preparación de los Ejemplos.

Intermediario 1.

- 10 Hidrazida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico



A. Metil éster del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico.

- 15 Se agrega lentamente una solución de FeCl_3 (1,46 g, 9,02 mmol) en DMSO (10 mL) a una solución en agitación de 2,6-dicloro-benzaldehído (5,27 g, 30,1 mmol) y metil éster del ácido 3,4-diamino-benzoico (5,00 g, 30,1 mmol) en DMSO (90 mL). La reacción se deja agitando al aire durante 17 horas. Se agrega FeCl_3 adicional (0,73 g, 4,51 mmol). Se agita durante 24 horas adicionales. Se diluye con EtOAc (600 mL) y se extrae con agua (50 mL, 3 veces). Se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evapora el solvente. Se tritura el residuo con DCM para proporcionar el producto deseado como un sólido de color café claro: RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,96 (s, 3 H) 7,55 - 7,63 (m, 3 H) 7,71 (d, $J = 8,21$ Hz, 1 H) 8,04, (dd, $J = 8,53, 1,58$ Hz, 1 H) 8,37 (br, s, 1 H); (M+H) $^+$ 320,9.

- 20 B. Ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico.

- 25 Se toma el metil éster del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (1,00 g, 3,11 mmol) en metanol (6 mL) y NaOH 1 N (6 mL) y se agita durante 24 horas. Se agrega NaOH 1 N adicional (6 mL) y se agita durante 30 horas adicionales. Se concentra a presión reducida. Se neutraliza el concentrado a 0°C mediante la adición gota a gota de HCl 1 N (12 mL). Se recolecta el precipitado resultante y se lava con agua seguido por Et_2O . Se seca el sólido en un horno al vacío para proporcionar el ácido deseado como un sólido de color café: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,60 - 7,67 (m, 1 H) 7,68 (s, 2 H) 7,70 (d, $J = 2,15$ Hz, 1 H) 7,89 (d, $J = 8,46$ Hz, 1 H) 8,24 (br, s, 1 H) 12,83 (br, s, 1 H) 13,23 (br, s, t H); (M+H) $^+$ 306,9.

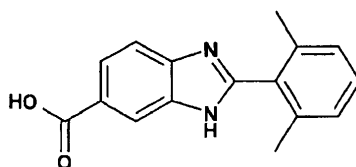
C. Hidrazida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico.

- 30 Se suspende el ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (2,50 g, 8,14 mmol) en DCM (35 mL) y se enfría a 0°C bajo atmósfera de N_2 . Se agrega DMF (0,2 mL). Se agrega cloruro de oxalilo (0,75 mL, 8,55 mmol) de

una forma gota a gota. Después de 30 min se permite que la reacción se caliente hasta temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se agrega TEA (2,38 mL, 17,1 mmol). Se agrega la mezcla de reacción a un matraz cargado con hidracina (2,56 mL, 81,4 mmol), DCM (40 mL), y THF (10 mL) a 0°C bajo atmósfera de N₂. Después de la adición, se permite que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente. Después de 17 horas, se diluye la reacción con NaHCO₃ saturado, y se recolecta el sólido resultante. Se recoge el sólido en EtOAc (800 mL) y se extrae con agua (50 mL). Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentra. Se filtra el precipitado resultante y se lava con Et₂O para proporcionar la hidrazida deseada como un sólido de color café: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,52 (br, s, 2 H) 7,58 - 7,66 (m + tautómero, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,70 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,74 (br, s, 1 H) 7,80 (tautómero, d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,04 (tautómero, br, s, 1 H) 8,21 (tautómero, br, s, 1 H) 9,78 (d, J = 12,88 Hz, 1 H) 13,08 (br, s, 1 H); (M+H)⁺ 320,9.

Intermediario 2.

Ácido 2-(2,6-dimetilfenil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico.



A. Metil éster del ácido 2-(2,6-dimetilfenil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico.

A una solución de 10,0 g (60,2 mmol) de metil-3,4-diamino-benzoato, 10,5320 g (60,2 mmol) de 2,6-dicloro-benzaldehído, y 100 mL de DMSO, se le agregaron 1,9642 g (9,64 mmol) de FeCl₃ en porciones durante 5 min. Se agitó la solución color café oscuro al aire a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, luego se la lavó con agua, salmuera, y se secó con Na₂SO₄. Se removió la mayor parte del solvente al vacío hasta que se precipitó un sólido. Se filtró el sólido para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,15 (s, 6 H) 3,93 (s, 3 H) 7,26 (d, J = 7,45 Hz, 2 H) 7,37 - 7,42 (m, 1 H) 7,65 (d, J = 8,34 Hz, 0,5 H) 7,80 - 7,83 (m, 0,5 H) 7,87 - 7,95 (m, 1 H) 8,16 (d, J = 1,14 Hz, 0,4 H) 8,33 (s, 0,5 H) 13,00 (d, J = 15,28 Hz, 1 H). MS (m/z) 281,1 M (+1), t_R = 1,30, Método 10.

B. Ácido 2-(2,6-dimetilfenil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico.

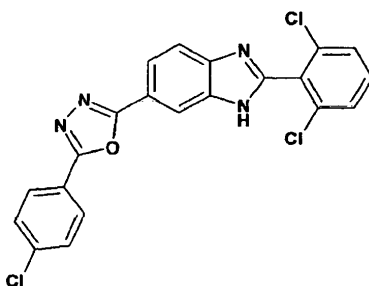
A una suspensión de color café de 7,23 g (25,8 mmol) del metil éster del ácido 2-(2,6-dimetilfenil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico en 50 mL de metanol, se le agregaron 80 mL de NaOH (1 N). Se dejó agitando a temperatura ambiente durante 48 horas. Se secó la solución rojiza/café, y al residuo se le agregaron 50 mL de agua, y se la llevó hasta pH 4. Se filtró el sólido para producir un rendimiento casi cuantitativo del compuesto del título como un sólido de color amarillento. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,03 (s, 6 H) 7,14 (d, J = 7,58 Hz, 2 H) 7,27 (t, J = 7,64 Hz, 1 H) 7,50 (d, J = 8,46 Hz, 0,5 H) 7,67 (d, J = 8,46 Hz, 0,5 H) 7,78 (dd, J = 15,09, 3,40 Hz, 1 H) 8,03 (s, 0,5 H) 8,20 (s, 0,5 H) 12,64 (br, s, 1 H) 12,85 (d, J = 16,29 Hz, 1 H). MS (m/z) 267,1 M (+1), t_R = 0,87, Método 10.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones sobre la misma. Si no se menciona otra cosa, todas las evaporaciones se llevan a cabo a presión reducida, de preferencia entre aproximadamente 0,0667 y 0,133 bar (50 mm de Hg y 10,0 mm de Hg). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis, punto de fusión (p.f.) y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR y RMN. Las abreviaturas empleadas son aquéllas convencionales en la técnica.

Ejemplo 1-1

6-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-2-(2,6-diclorofenil)-1H-benzimidazol.



A. N'-[2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzimidazol-5-carbonil]-hidrazida del ácido 4-cloro-benzoico.

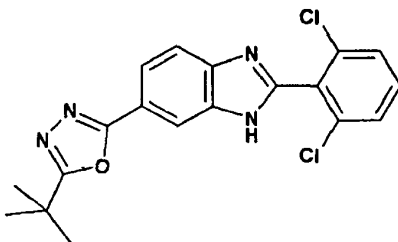
5 A una solución amarilla de 1,00 g (3,26 mmol) de ácido 2-(2,6-dimetilfenil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico, 0,5554 g (3,26 mmol) de hidrazida del ácido 4-cloro-benzoico, y 18 mL de DMF, se le agregaron 0,7501 g (3,91 mmol) de EDCI, y 0,5280 g (3,91 mmol) de HOBt. Se dejó agitándose a temperatura ambiente durante 6 horas. Se agregaron 20 mL de agua y se recolectaron los precipitados resultantes mediante filtración, para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,59 - 7,72 (m, 5 H) 7,81 - 7,89 (m, 1,5 H) 7,93 - 7,99 (m, 2,5 H) 8,17 (s, 0,5 H) 8,34 (s, 0,5 H) 10,51 - 10,66 (m, 2H) 13,23 (d, J = 28,67 Hz, 1 H). MS (m/z) 460,9 M (+1), t_R = 1,18 (amplio), Método 10.

10 B. 6-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-2-(2,6-diclorofenil)-1H-benzimidazol.

15 A un vial para microondas de 20 mL se le agregaron 0,500 g (1,09 mmol) de N'-[2-(2,8-diclorofenil)-3H-benzimidazol-5-carbonil]-hidrazida del ácido 4-cloro-benzoico, 13 mL de THF, y 0,5187 g (2,18 mmol) de reactivo de Burgess. Se colocó la suspensión en el reactor de microondas a 150°C durante 20 min. Se concentró la solución cruda y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (ACN/DCM, de 1:9 a 6:4), para producir el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,62 - 7,67 (m, 1 H) 7,68 - 7,74 (m, 4,5 H) 7,78 - 7,81 (m, 0,6 H) 7,94 (d, J = 8,46 Hz, 0,5 H) 8,02 - 8,10 (m, 1 H) 8,17 - 8,22 (m, 2 H) 8,33 (d, J = 1,01 Hz, 0,4 H) 8,49 - 8,52 (m, 0,6 H) 13,36 (d, J = 10,36 Hz, 1 H). MS (m/z) 442,9 M (+1), t_R = 1,49, Método 10.

Ejemplo 1-2

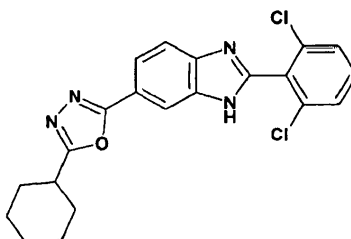
6-(5-terbutil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-benzimidazol.



20 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga al Ejemplo 1-1, utilizando hidrazida piválica. Se concentró la mezcla de reacción final y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc / Heptano, de 1:9 a 7:3) para producir el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 7,62 - 7,67 (m, 1 H) 7,69 - 7,73 (m, 2 H) 7,77 (d, J = 8,59 Hz, 0,5 H) 7,90 (s, 1 H) 7,95 (dd, J = 8,46, 1,39 Hz, 0,5 H) 8,18 (s, 0,5 H) 8,34 (s, 0,5 H) 13,28 (d, J = 6,57 Hz, 1 H). MS (m/z) 387,1 M (+1), t_R = 1,36, Método 10.

Ejemplo 1-3

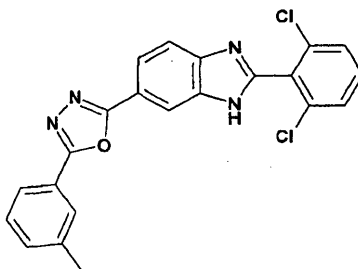
6-(5-Ciclohexil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-benzimidazol.



- 5 Se sintetizó el compuesto del título de una manera análoga al Ejemplo 1-1. Se concentró la mezcla de reacción final y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc / Heptano, de 1:9 a 7:3) para producir el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 - 1,28 (m, 1 H) 1,31 - 1,41 (m, 2 H) 1,51 - 1,64 (m, 3 H) 1,68 - 1,75 (m, 2 H) 2,00 - 2,07 (m, 2 H) 2,95- 3,03 (m, 1 H) 7,56 - 7,61 (m, 1 H) 7,62 - 7,66 (m, 2 H) 7,71 (br, 3,1 H) 7,84 (br, s, 1 H) 8,16 (d, J = 56,46 Hz, 1 H) 13,24 (s, 1 H), MS (m/z) 413,1M (+1), t_R = 1,50, Método 10.

Ejemplo 1-4

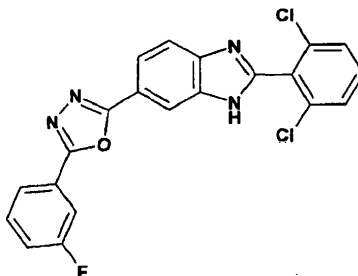
2-(2,6-Diclorofenil)-6-(5-m-tolil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-1H-benzimidazol.



- 10 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga al Ejemplo 1-1. Se concentró la mezcla de reacción final y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH / DCM, de 0,5:9,5 a 1:9) para producir el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,46 (s, 3 H) 7,46 - 7,50 (m, 1 H) 7,54 (t, J = 7,64 Hz, 1 H) 7,64 - 7,69 (m, 1 H) 7,70 - 7,75 (m, 2 H) 7,82 (br, s, 0,5 H) 7,97 - 8,04 (m, 2 H) 8,07 (br, s, 1 H) 8,35 (br, s, 0,3 H) 8,52 (br, s, 0,5 H) 13,36 (br, s, 1 H). MS (m/z) 421,1 M (+1), t_R = 1,47, Método 10.

15 Ejemplo 1-5

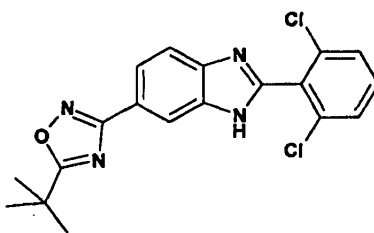
2-(2,6-Diclorofenil)-6-[5-(3-fluoro-fenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol.



- 20 Se sintetizó el compuesto del título de una manera análoga al Ejemplo 1-1. Se concentró la mezcla de reacción final y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc / Heptano, de 1:9 a 7:3) para producir el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DM80-d₆) δ ppm 7,73 - 7,79 (m, 1 H) ,86 - 7,92 (m, 1 H) 7,93 - 7,98 (m, 2,8 H) 8,05 (br, s, 0,5 H) 8,17 (br, s, 0,3 H) 8,23 - 8,30 (m, 2 H) 8,32 (d, J = 6,32 Hz, 1 H) 8,60 (br, s, 0,4 H) 8,78 (br, s, 0,5 H) 13,60 (br, s, 1 H). MS (m/z) 425,0 M (+1), t_R = 1,46, Método 10.

Ejemplo de referencia 1-6

6-(5-ter-Butil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-benzoimidazol.



25

A. 2-(2,6-Diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-carbonitrilo.

5 En un vial de centelleo de 20 mL, se agregaron 0,500 g (2,86 mmol) de 2,6-diclorobenzaldehído, 0,3804 g (2,86 mmol) de 3,4-diamino-benzonitrilo, y 6 mL de DMSO. A la solución color marrón se le agregaron 0,1995 g (1,23 mmol) de FeCl₃. Se dejó agitándose a temperatura ambiente al aire durante 18 horas. Se extrajo con EtOAc y se lavó con agua, y salmuera. Se secó y se purificó sobre cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc / Heptano, de 1:9 a 7:3) para producir el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,62 - 7,72 (m, 4 H) 7,79 (br, s, 1 H) 8,27 (br, s, 1 H) 13,48 (br, s, 1 H). MS (m/z) 288,1. M (+1), t_R = 1,18, Método 10.

B. 2-(2,6-Diclorofenil)-N-hidroxi-3H-benzoimidazol-5-carboxamidina.

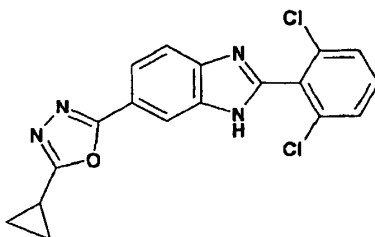
10 A un matraz de fondo redondo de 25 mL se le agregaron 0,100 g (0,347 mmol) de 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-carbonitrilo, 2 mL de EtOH, 0,0482 g (0,694 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina, y 0,048 mL (0,694 mmol) de Et₃N. Se dejó agitándose a 80°C, bajo reflujo, durante 4 horas. Se redujo al vacío, y el producto crudo se utilizó directamente en la siguiente reacción. MS (m/z) 321,1 M (+1), t_R = 0,93, Método 10.

C. 6-(5-ter-Butil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-benzoimidazol.

15 A un matraz de fondo redondo de 25 mL se le agregaron 0,111 g (0,347 mmol) de 2-(2,6-diclorofenil)-N-hidroxi-3H-benzoimidazol-5-carboxamidina, y 2,5 mL de anhídrido pivalico (solvente). Se dejó agitándose a 100°C durante 18 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, KOH 1 N, y salmuera. Se secó con MgSO₄ y los volátiles se removieron al vacío. El crudo se purificó sobre cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc / Heptano, de 1:9 a 5:5) para producir el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 (s, 9 H) 7,62 - 7,67 (m, 1 H) 7,68 - 7,76 (m, 2,5 H) 7,84 7,98 (m, 1,5 H) 8,18 (br, s, 0,5 H) 8,32 (br, s, 0,5 H) 13,20 (br, s, 1 H). MS (m/z) 387,1 M (+1), t_R = 1,55, Método 10.

20 Ejemplo 1-7

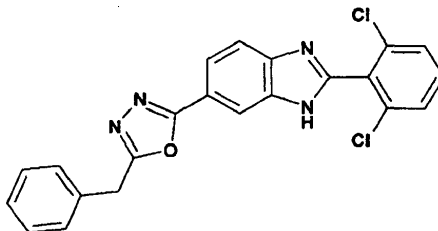
6-(5-Ciclopropil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-benzoimidazol.



25 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga al Ejemplo 1-1. Se concentró la mezcla de reacción final y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc / Heptano, de 1:9 a 10:0) para producir el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,14 - 1,23 (m, 4 H) 2,80 - 2,37 (m, 1 H) 7,63 - 7,68 (m, 1 H) 7,69 - 7,77 (m, 2,5 H) 7,85 - 7,94 (m, 1,4 H) 8,13 (s, 0,4 H) 8,29 (s, 0,5 H) 13,30 (s, 1 H). MS (m/z) 371,0 M (+1), t_R = 1,24, Método 10.

Ejemplo 1-8

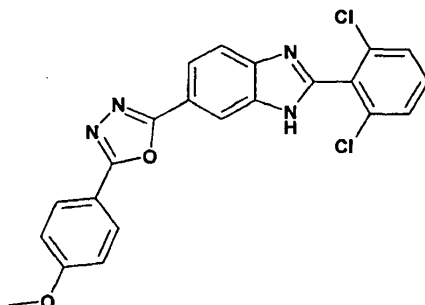
6-(5-Bencil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-benzoimidazol.



30 Se sintetizó el compuesto del título de una manera análoga al Ejemplo 1-1. Se concentró la mezcla de reacción final y se purificó el residuo mediante cromatografía, en columna de gel de sílice (EtOAc / Heptano, de 1:9 a 10:0) para producir el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,40 (s, 2 H) 7,30 - 7,34 (m, 1 H) 7,38 - 7,46 (m, 4 H) 7,64 - 7,69 (m, 1 H) 7,70 - 7,74 (m, 2 H) 7,77 (d, J = 8,46 Hz, 0,5 H) 7,85 - 7,93 (m, 1,5 H) 8,13 (s, 0,5 H) 8,28 (s, 0,4 H) 13,32 (br, s, 1 H). MS (m/z) 421,1 M (+1), t_R = 1,38, Método 10.

Ejemplo 1-9

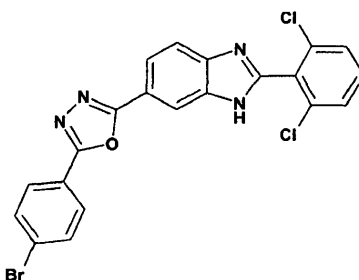
2-(2,6-Diclorofenil)-6-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol.



- 5 Se sintetizó el compuesto del título de una manera análoga al Ejemplo 1-1. Se concentró la mezcla de reacción final y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc / Heptano, de 1:9 a 6:4) para producir el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,94 (s, 3 H) 7,25 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,69 - 7,74 (m, 1 H) 7,76 - 7,80 (m, 2 H) 7,86 (d, J = 8,46 Hz, 0,5 H) 7,99 (d, J = 7,07 Hz, 0,4 H) 8,06 - 8,15 (m, 1 H) 8,18 (d, J = 8,72 Hz, 2 H) 8,37 (br, s, 0,4 H) 8,54 (br, s, 0,5 H) 13,40 (br, s, 1 H). MS (m/z) 437,1 M (+1), t_R = 1,45, Método 10.

10 Ejemplo 1-10

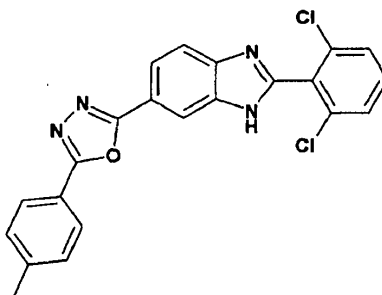
6-[5-(4-Bromo-fenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-2-(2,6-diclorofenil)-1H-benzoimidazol.



- 15 Se sintetizó el compuesto del título de una manera análoga al Ejemplo 1-1. Se concentró la mezcla de reacción final y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc / Heptano, de 1:9 a 7.5:2.5) para producir el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,68 - 7,74 (m, 1 H) 7,76 - 7,80 (m, 2 H) 7,86 (d, J = 8,21 Hz, 0,5 H) 7,93 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 8,00 (d, J = 6,82 Hz, 0,4 H) 8,08 - 8,16 (m, 1 H) 8,19 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 8,40 (br, s, 0,4 H) 8,57 (br, s, 0,5 H) 13,42 (br, s, 1 H). MS (m/z) 486,9 M (+1), t_R = 1,57, Método 10.

Ejemplo 1-11

2-(2,6-Diclorofenil)-6-(5-p-tolil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-1H-benzoimidazol.



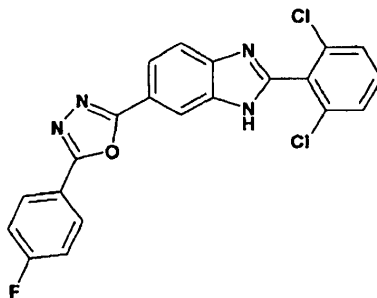
20

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga al Ejemplo 1-1. La mezcla de reacción final se concentró y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc / Heptano, de 1:9 a 7:3) para producir el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 6,61 (d, J = 7,96 Hz, 2 H) 6,77 -

6,83 (m, 1 H) 6,84 - 6,88 (m, 2 H) 6,94 (d, J = 8,34 HZ, 0,5 H) 7,08 (d, J = 8,46 Hz, 0,4 H) 7,16 - 7,25 (m, 3 H) 7,46 (s, 0,4 H) 7,64 (s, 0,5 H) 12,49 (d, J = 7,33 Hz, 1 H). MS (m/z) 421.1 M (+1), t_R = 1,52, Método 10.

Ejemplo 1-12

2-(2,6-Diclorofenil)-6-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol.



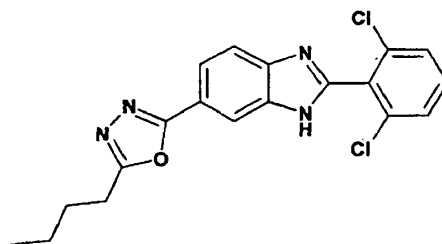
5

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga al Ejemplo 1-1. Se concentró la mezcla de reacción final y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc / Heptano de 1:9 a 7:3) para producir el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,41 - 7,47 (m, 2 H) 7,57 - 7,62 (m, 1 H) 7,63 - 7,67 (m, 2 H) 7,74 (d, J = 8,46 Hz, 0,6 H) 7,88 (d, J = 8,59 Hz, 0,5 H) 7,96 - 8,04 (m, 1 H) 8,16 - 8,22 (m, 2 H) 8,27 (d, J = 0,88 Hz, 0,4 H) 8,45 (s, 0,6 H) 13,30 (d, J = 11,24 Hz, 1 H). MS (m/z) 424.9 M (+1), t_R = 1,47, Método 10.

10

Ejemplo 1-13

6-(5-Butil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-benzoimidazol.

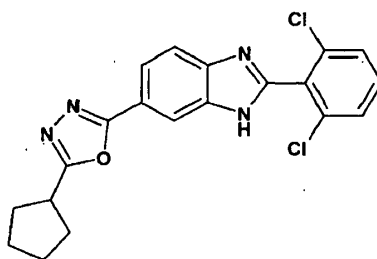


15

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga al Ejemplo 1-1. Se concentró la mezcla de reacción final y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc / Heptano, de 1:9 a 7:3) para producir el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,01 (t, J = 7,39 Hz, 3 H) 1,44 - 1,53 (m, 2 H) 1,80 - 1,88 (m, 2 H) 3,02 (t, J = 7,45 Hz, 2 H) 7,69 - 7,74 (m, 1 H) 7,75 - 7,79 (m, 2 H) 7,83 (d, J = 8,46 Hz, 0,6 H) 7,93 - 8,02 (m, 1,4 H) 8,21 (s, 0,4 H) 8,35 (s, 0,5 H) 13,38 (s, 1 H). MS (m/z) 387.3 M (+1), t_R = 1,43, Método 10.

Ejemplo 1-14

20 6-(5-Ciclopentil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-2-(2,6-diclorofenil)-1H-benzoimidazol.

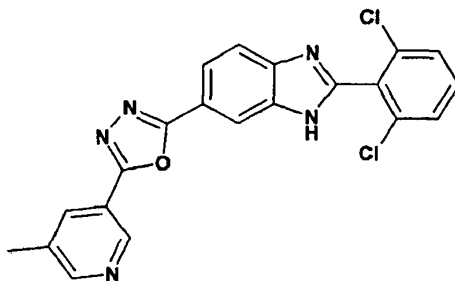


25

Se sintetizó el compuesto del título de una manera análoga al 10 Ejemplo 1-1. La mezcla de reacción final se concentró y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc / Heptano, de 1:9 a 7:3) para producir el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,66 - 1,84 (m, 4 H) 1,91 - 2,01 (m, 2 H) 2,09 - 2,18 (m, 2 H) 3,43 - 3,51 (m, 1 H) 7,65 - 7,69 (m, 1 H) 7,71 - 7,79 (m, 2,5 H) 7,88 - 7,97 (m, 1,5 H) 8,17 (s, 0,4 H) 8,31 (s, 0,6 H) 13,32 (br, s, 1 H). MS (m/z) 399,1 M (+1), t_R = 1,43, Método 10.

Ejemplo 1-15

2-(2,6-Diclorofenil)-6-[5-(5-metil-piridin-3-il)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol.



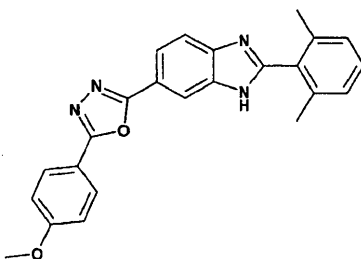
A. N'-[2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-carbonil]-hidrazida del ácido 5-metil-nicotínico.

- 5 A una solución amarilla de 0,200 g (0,623 mmol) de hidrazida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (intermediario 1), 0,0854 g (0,623 mmol) del ácido 5-metil-nicotínico, y 5 mL de DMF, se le agregaron 0,1453 g (0,747 mmol) de EDCI, y 0,1010 g (0,747 mmol) de HOBt. Se dejó agitándose a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregaron 5 mL de agua, EtOAc y se filtró el sólido, para producir 0,1680 g del compuesto del título. Se utilizó directamente en la siguiente reacción. MS (m/z) 440,0 M (+1), t_R = 1,00, Método 10.
- 10 B. 2-(2,6-Diclorofenil)-6-[5-(5-metil-piridin-3-il)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol.

Se sintetizó el compuesto del título de una manera análoga a la etapa B del Ejemplo 1-1. Se concentró la mezcla de reacción final y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc / Heptano, de 1:9 a 10:0) para producir el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,58 (s, 3 H) 7,76 - 7,81 (m, 1 H) 7,83 - 7,87 (m, 2 H) 7,94 (d, J = 8,46 Hz, 0,6 H) 8,08 (d, J = 8,46 Hz, 0,4 H) 8,18 - 8,26 (m; 1 H) 8,48 - 8,55 (m, 1,4 H) 8,68 (s, 0,6 H) 8,81 (s, 1 H) 9,29 (s, 1 H) 13,50 (d; J = 11,37 Hz, 1 H). MS (m/z) 422,1 M (+1), t_R = 1,31, Método 10.

Ejemplo 1-16

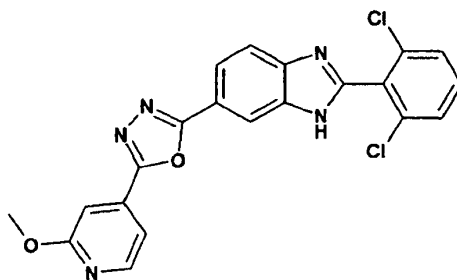
2-(2,6-Dimetil-fenil)-6-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol.



- 20 A un vial para microondas de 5 mL se le agregaron 0,2225 g (0,537 mmol) de la N'-[2-(2,6-dimetilfenil)-3H-benzoimidazol-5-carbonil]-hidrazida del ácido 4-metoxi-benzoico, 4 mL de THF, y 0,2558 g (1,107 mmol) de reactivo de Burgess. Se colocó la suspensión en el reactor de microondas a 150°C durante 15 min. Se concentró la solución cruda y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc / DCM, de 1:9 a 6:4) para producir el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,28 (s, 6 H) 4,02 (s, 3 H) 7,35 (dd, J = 15,73, 8,27 Hz, 4 H) 7,50 (t, J = 7,64 Hz, 1 H) 7,87 (d, J = 8,34 Hz, 0,5 H) 8,04 (d, J = 8,46 Hz, 0,5 H) 8,15 (dd, J = 12,19, 8,65 Hz, 1 H) 8,24 - 8,29 (m, 2 H) 8,38 (s, 0,4 H) 8,60 (s, 0,5 H) 13,15 (d, J = 14,27 Hz, 1 H). MS (m/z) 397,2 M (+1), t_R = 1,48, Método 10.

Ejemplo 1-17

2-(2,6-Diclorofenil)-6-[5-(2-metoxi-piridin-4-il)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol.



A. N'-[2-(2,6-Diclorofenil)-3H-benzimidazol-5-carbonil]-hidrazida del ácido 2-metoxi-isonicotínico (4b).

Se sintetizó el compuesto del título de una manera análoga a la etapa A del Ejemplo 1-15. Se utilizó directamente en la siguiente reacción. MS (m/z) 456,0 M (+1), t_R = 1,06, Método 10.

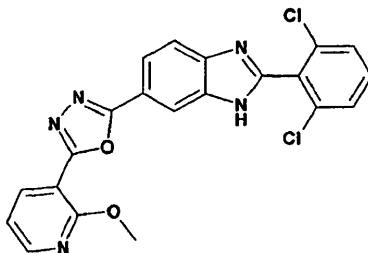
5 B. 2-(2,6-Diclorofenil)-6-[5-(2-metoxi-piridin-4-il)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzimidazol (3b).

Se sintetizó el compuesto del título de una manera análoga a la etapa B del Ejemplo 1-1. Se concentró la mezcla de reacción final y se purificó el residuo mediante HPLC ácida (ACN / H₂O, de 3:7 a 10:0) (TFA al 0,1% en agua), para producir el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,15 (s, 3 H) 7,73 (s, 1 H) 7,82 - 7,92 (m, 4 H) 8,06 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,29 (dd, J = 8,53, 1,58 Hz, 1 H) 8,63 (d, J = 5,31 Hz, 1 H) 8,68 (s, 1 H). MS (m/z) 438,0 M (+1), t_R = 1,39, Método 10.

10

Ejemplo 1-18

2-(2,6-Diclorofenil)-6-[5-(2-metoxi-piridin-3-il)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzimidazol.



A. N'-[2-(2,6-Diclorofenil)-3H-benzimidazol-5-carbonil]-hidrazida del ácido 2-metoxi-nicotínico (4c).

15 Se sintetizó el compuesto del título de una manera análoga a la etapa A del Ejemplo 1-15. Se utilizó directamente en la siguiente reacción. MS (m/z) 456,0 M (+1), t_R = 1,05, Método 10.

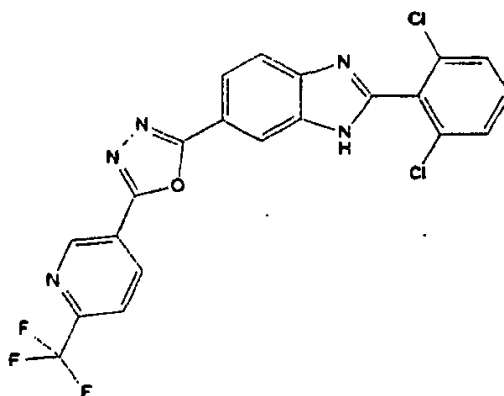
B. 2-(2,6-Diclorofenil)-6-[5-(2-metoxi-piridin-3-il)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzimidazol (3c).

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga al Ejemplo 1-1. Se concentró la mezcla de reacción final y se purificó el residuo mediante HPLC ácida (ACN / H₂O, de 3:7 a 10:0) (TFA al 0,1% en agua), para producir el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1H 4,20 (s, 3 H) 7,40 (dd, J = 7,52, 4,99 Hz, 1 H) 7,77 - 7,82 (m, 1 H) 7,86 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 8,01 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 8,17 (dd, J = 8,53, 1,58 Hz, 1 H) 3,51 (s, 1 H) 8,61 (ddd, J = 8,94, 7,11, 1,89 Hz, 2 H). MS (m/z) 438,0 M (+1), t_R = 1,32, Método 10.

20

Ejemplo 1-19

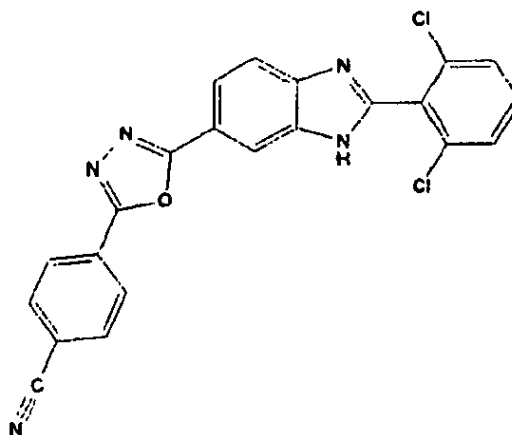
2-(2,6-Diclorofenil)-6-[5-(6-trifluoro-metil-piridin-3-il)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzimidazol.



- Se agregó cloruro de 6-trifluorometil-nicotinoilo (119 μ L, 0,817 mmol) a una solución de hidrazida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (250 mg, 0,778 mmol) en THF (10 mL) y EDIPA (149 μ L, 0,856 mmol). Se agitó la reacción durante 17 horas. Se diluyó la reacción con EtOAc (75 mL) y se extrajo con agua (20 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se recogió el concentrado en DMF (3 mL) y se lo transfirió a un vial para microondas cargado con reactivo de Burgess (555 mg, 2,33 mmol). La reacción se calentó a 150°C durante 15 min mediante irradiación de microondas. Se diluyó la reacción con EtOAc (75 mL) y se extrajo con agua (15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (del 15 al 40% de ACN / DCM), y se trituró la película incolora resultante con MeOH / DCM, para proporcionar el compuesto del título (214 mg): RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,64 - 7,68 (m, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,73 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,83 (tautómero, d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,97 (tautómero, d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,12 (dd, J = 14,15, 8,72 Hz, 1 H) 8,21 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,41 (tautómero, s, 1 H) 8,60 (tautómero, s, 1 H) 8,85 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 9,54 (s, 1 H) 13,41 (d, J = 14,15 Hz, 1 H); LCMS t_R : 1,53 min, MS (m/z) 476,7.

Ejemplo 1-20

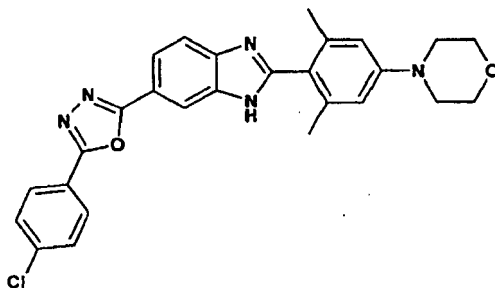
- 4-{5-[2-(2,6-Diclorofenil)-3H-benzimidazol-5-il]-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-benzonitrilo.



- Se combinan ácido 4-ciano-benzoico (120 mg, 0,817 mmol), hidrazida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (250 mg, 0,778 mmol), HATU (445 mg, 1,17 mmol), EDIPA (204 μ L, 1,17 mmol), y DMF (5 mL), y se agitan durante 25 horas. Se diluye la reacción con EtOAc (75 mL) y se extrae con agua (15 mL). Se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida. Se recoge el concentrado en DMF (3 mL) y se agrega reactivo de Burgess (555 mg, 2,33 mmol). Se calienta la reacción a 150°C durante 20 min mediante irradiación de microondas. Se diluye la reacción con EtOAc (75 mL) y se extrae con agua (20 mL). Se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , y se concentra a presión reducida. El concentrado se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (del 10 al 40% de ACN / DCM), para proporcionar un sólido de color blanco. El sólido se suspende en agua y se agita durante 6 horas. Se recolecta el sólido mediante filtración y se lava con Et_2O . Se seca el sólido al vacío a 40°C durante 2 días, para proporcionar el compuesto del título (138 mg) como un sólido de color blanco: RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,63 - 7,68 (m, 1 H) 7,70 - 7,74 (m, 2 H) 7,79 - 7,85 (tautómero, m, 1 H) 7,96 (tautómero, d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,06 - 8,15 (m, 3 H) 8,35 - 8,40 (m + tautómero, 2 H) 8,52 - 8,60 (m, 1 H) 13,39 (d, J = 12,76 Hz, 1 H); LCMS t_R = 1,35 min, MS (m/z) 432,0.

- Ejemplo 1-21**

6-[5-(4-Cloro-fenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-2-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-1H-benzoimidazol



A. Metil éster del ácido 2-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico

- 5 Se agitaron 3,65 g de 3,4-diaminobenzoato de metilo y 3,3 g de 2,6-dimetil-4-hidroxi-benzaldehído en 25 mL de DMSO a temperatura ambiente. Se agregó una solución de 170 mg de FeCl_3 en 5 mL de DMSO mediante una pipeta, y se agitó la reacción a la misma temperatura durante 5 días. Se diluyó luego la reacción con agua y se recolectó el precipitado resultante mediante filtración. Se lavó la torta del filtro con agua y heptano, y se secó con aire en el embudo de succión, para proporcionar el compuesto del título. Tiempo de retención por LCMS 1,01 min. $(\text{M}+\text{H})^+ = 297,01$, Método 10.

10 B. Metil éster del ácido 2-(2,6-dimetil-4-trifluorometanosulfonilo-fenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico

- 15 Se agitaron 2,9 g del metil éster del ácido 2-(4-hidroxi-2,6-dimetil-fenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico en 20 mL de DMF anhidra a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se los trató con 1,9 mL de diisopropil-etilamina y 3,8 g de PhNTf_2 y se agitó la reacción a la misma temperatura durante 3 días. Se diluyó la reacción con agua y se recolectó el precipitado resultante mediante filtración. Se lavó la torta del filtro con agua, y se secó con aire en el embudo de succión, para proporcionar el compuesto del título. Tiempo de retención por LCMS 1,50 min. MS $(\text{m}/\text{z}) = 429,0$. Método 10.

C. Metil éster del ácido 2-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico

- 20 A una solución agitada de 2,4 g del metil éster del ácido 2-(2,6-dimetil-4-trifluorometanosulfonilo-fenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico en 6 mL de tolueno, se le agregaron 4 mL de morfolina, 280 mg de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 400 mg de $\text{P}(\text{bifenil})\text{t-Bu}_2$ y 2,0 g de K_3PO_4 . Se selló el recipiente de reacción y se calentó a 80°C durante la noche. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se diluyó con agua y heptano. Se recolectó el precipitado resultante mediante filtración, se lavó con agua y se secó, para proporcionar el compuesto del título. Tiempo de retención por LCMS = 1,14 min, $\text{m}/\text{z} = 366,2$, Método 10.

D. Ácido 2-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico

- 25 A una solución agitada de 1,83 g del metil éster del ácido 2-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico crudo en 20 mL de THF, se le agregaron 20 mL de agua y 400 mg de LiOH , y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con 100 mL de agua y se neutralizó con HCl 6 N. Se recolectó el precipitado resultante mediante filtración y se secó, para proporcionar el compuesto del título. Tiempo de retención por LCMS = 0,75 min. $\text{m}/\text{z} = 852,1$. Método 10.

30 E. N'-[2-(2,6-Dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3H-benzoimidazol-5-carbonil]-hidrazida del ácido 4-cloro-benzoico

- 35 A una solución agitada del ácido 2-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico crudo en 10 mL de DMF, se le agregaron 900 mg de hidrazida del ácido 4-cloro-benzoico, 1,1 g de EDCI y 700 mg de HOBt. Se agitó la reacción a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se recolectaron los precipitados resultantes mediante filtración, y se purificaron mediante cromatografía en columna ($\text{DCM}:\text{MeOH} = 20:1$), para producir el compuesto del título. Tiempo de retención por LCMS = 1,19 min, $\text{m}/\text{z} = 504,1$, Método 10.

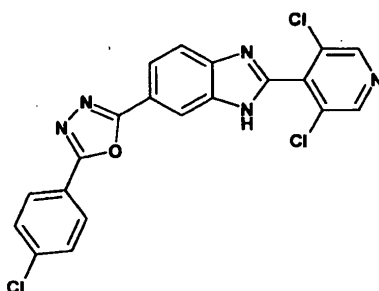
F. 6-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-2-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-1H-benzoimidazol

- 40 Se colocaron 252 mg de la N'-[2-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-3H-benzoimidazol-5-carbonil]-hidrazida del ácido 4-cloro-benzoico en un tubo de microondas y se disolvieron en 4 mL de THF. Se agregaron 300 mg de hidróxido de (metoxi-carbonil-sulfamoyl)trietilamonio (reactivo de Burgess), y se selló el tubo y sometió a irradiación por microondas a 150°C durante 30 min. Se diluyó luego la reacción con agua y heptano. Se recolectó el precipitado

mediante filtración y se purificó por cromatografía en columna (heptano : acetato de etilo = 1:1 a 1:2), para proporcionar el compuesto del título. Tiempo de retención por LCMS 1,44 min, m/z = 486,1, Método 10. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,29 (br, s, 6 H) 3,36 (br, s, 5 H) 3,99 (br, s, 4 H) 6,95 (br, s, 2 H) 7,81 (s, 2 H) 7,95 (br, s, 1 H) 8,25 (br, s, 1 H) 8,32 (br, s, 2 H) 8,56 (br, s, 1 H).

5 Ejemplo de referencia 1-22

6-[5-(4-Cloro-fenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol.



A. Metil éster del ácido 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico.

- 10 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la etapa A del Intermediario 2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,88 (s, 3 H) 7,76 (br, s, 1 H) 7,92 (d, J = 6,32 Hz, 1 H) 8,32 (br, s, 1 H) 8,90 (s, 2 H) 13,44 (s, 1 H). MS (m/z) 322,0 M (+1), t_R = 1,08, Método 10.

B. Ácido 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico.

- 15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la etapa B del Intermediario 2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,73 (br, s, 1 H) 7,91 (d, J = 6,95 Hz, 1 H) 8,29 (br, s, 1 H) 8,90 (s, 2 H) 12,87 (br, s, 1 H) 13,41 (br, s, 1 H). MS (m/z) 308,0 M (+1), t_R = 0,77, Método 10.

C. N'-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-3H-benzoimidazol-5-carbonil]-hidrazida del ácido 4-cloro-benzoico.

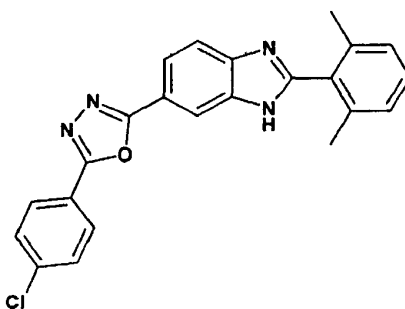
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la etapa A del Ejemplo 1-1. El producto crudo se usó directamente en la siguiente reacción. MS (m/z) 461,9 M (+1), t_R = 1,10 (amplia), Método 10.

D. 6-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1H-benzoimidazol.

- 20 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la etapa B del Ejemplo 1-1. Se concentró la mezcla de reacción final y se purificó el residuo sobre cromatografía en columna de gel de sílice (ACN/DCM, 1:9 a 6:4) para producir el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,69 - 7,76 (m, 2 H) 7,91 (d, J = 6,82 Hz, 1 H) 8,09 (d, J = 8,21 Hz, 1 H) 8,17 - 8,23 (m, 2 H) 8,49 (br, s, 1 H) 8,92 (s, 2 H) 13,50 (br, s, 1 H). MS (m/z) 443,9 M (+1), t_R = 1,42. Método 10.

25 Ejemplo 1-23

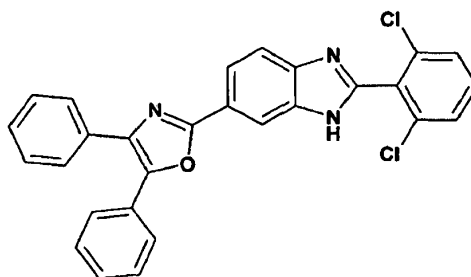
6-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-2-(2,6-dimetilfenil)-1H-benzoimidazol.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1-16. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,12 (s, 6 H) 7,22 (d, $J = 7,58$ Hz, 2 H) 7,35 (t, $J = 7,5\text{B}$ Hz, 1 H) 7,68 - 7,75 (m, 2,5 H) 7,89 (d, $J = 8,46$ Hz, 0,5 H) 7,98 - 8,05 (m, 1 H) 8,19 (t, $J = 7,71$ Hz, 2 H) 8,25 (s, 0,5 H) 8,47 (s, 0,5 H) 13,01 (d, $J = 16,04$ Hz, 1 H). MS (m/z) 401,1 M (+1), $t_R = 1,44$, Método 10.

5 Ejemplo 1-24

2-(2,6-Diclorofenil)-6-(4,5-difenil-oxazol-2-il)-1H-benzoimidazol.



A. ((1R,2S)-2-hidroxi-1,2-difenil-etil)-amida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico.

10 A un vial de centelleo de 20 mL se le agregaron 0,200 g (0,651 mmol) del intermediario 1, 0,0825 g (0,716 mmol) de 2-amino-ciclohexanol, 5 mL de DMF, 0,1815 mL (1,30 mmol) de Et_3N , y 0,4952 g (1,3 mmol) de HATU. Se dejó agitándose a temperatura ambiente durante 18 horas. Se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, y se secó con Na_2SO_4 . El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la etapa A del Ejemplo 1-24. Se utilizó directamente en la siguiente reacción. MS (m/z) 502,1 M (+1), $t_R = 1,34$, Método 10.

B. ((R)-2-oxo-1,2-difenil-etil)-amida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico.

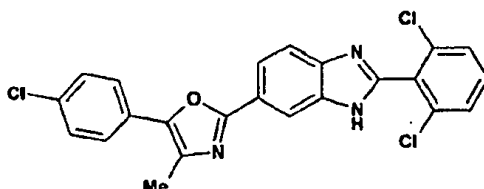
15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la etapa B del Ejemplo 1-24. El producto crudo se utilizó directamente en la siguiente reacción. MS (m/z) 500,1 M (+1), $t_R = 1,46$, Método 10.

C. 2-(2,6-diclorofenil)-6-(4,5-difenil-oxazol-2-il)-1H-benzoimidazol.

20 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1-24 con la excepción de que se concentró la solución color marrón y se purificó el residuo sobre cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/DCM, 1:9 a 6:4), para producir el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,42 - 7,56 (m, 6,5 H) 7,64 - 7,80 (m, 8 H) 7,91 (d, $J = 8,59$ Hz, 0,6 H) 8,04 - 8,12 (m, 1 H) 8,29 (d, $J = 0,88$ Hz, 0,5 H) 8,46 (d, $J = 0,76$ Hz, 0,5 H) 13,27 (s, 1 H). MS (m/z) 482,1 M (+1), $t_R = 1,79$, Método 10.

Ejemplo 1-25

6-[5-(4-Clorofenil)-4-metil-oxazol-2-il]-2-(2,6-diclorofenil)-1 H-benzoimidazol



25

A. 2-Bromo-1-(4-clorofenil)-propan-1-ona

30 Se trató una solución agitada de p-cloropropiofenona (2,0 g, 11,9 mmol) en diclorometano (35 mL) con una gota de HBr al 48%, y una gota de bromo. Cuando se descargó el color, se agregó bromo (608 μL , 1,90 g, 11,9 mmol) gota a gota. Se agitó la solución hasta 15 min después de que se hubo descargado completamente el color, luego se concentró la mezcla a presión reducida, para producir el compuesto del título.

B. N,N-Diformil-2-amino-1-(4-clorofenil)-propiofenona

Se agitó una solución de 2-bromo-1-(4-clorofenil)-propan-1-ona a partir de la etapa A, y diformil amida de sodio (1,24 g, 13,0 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se vertió la solución en acetato de etilo y se extrajo una vez con agua y cinco veces con salmuera. Se secó la fase orgánica, se filtró, y se removió el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía utilizando un gradiente del 20 al 50% de heptano / acetato de etilo, para producir el compuesto del título.

C. Clorhidrato de 1-(4-clorofenil)-2-aminopropiofenona

Se agitó una solución de N,N-diformil-2-amino-1-(4-clorofenil)-propiofenona (2,36 g, 9,85 mmol) en 40 mL 19:1 de etanol / HCl concentrado, a temperatura ambiente durante 18 horas. Se removió el solvente a presión reducida para producir el compuesto del título.

10 D. [2-(4-Clorofenil)-1-metil-2-oxoetil]-amida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico

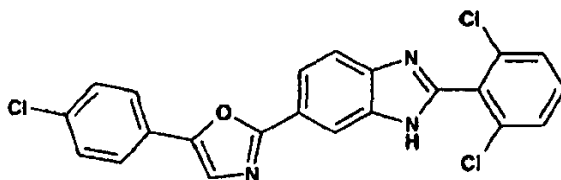
Se agitó una mezcla del clorhidrato de 1-(4-clorofenil)-2-amino-propiofenona (365 mg, 1,66 mmol), clorhidrato de cloruro de 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzimidazol-5-carbonilo (600 mg, 1,66 mmol) (Ejemplo 1-27, etapa E), y trietilamina (924 μ L, 671 mg, 6,63 mmol) en THF (25 mL), a temperatura ambiente durante 18 horas. Se vertió la solución en acetato de etilo y se extrajo con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica, se filtró, y se removió el solvente a presión reducida. Se pasó por cromatografía el residuo utilizando un gradiente del 50 al 90% de heptano / acetato de etilo, para producir el compuesto del título. MS: m/z 473,9 (MH); RMN 1 H (acetona- d_6): δ 8,57 (m, amplia, 1H), 8,37 (m, 3H), 8.11 (m, amplia, 1H), 7,83 (m, 5H), 5.92 (quinteto, J = 7,2 Hz, 1H), 1,75 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

E. 6-[5-(4-Clorofenil)-4-metiloxazol-2-il]-2-(2,6-diclorofenil)-1H-benzimidazol

Se calentó una mezcla de [2-(4-clorofenil)-1-metil-2-oxoetil]-amida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (480 mg, 1,02 mmol) y reactivo de Burgess (848 mg, 4,06 mmol) en THF (10 mL), en un aparato de microondas a 150°C durante 30 min. Se vertió la mezcla en acetato de etilo y se extrajo con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica, se filtró, y se removió el solvente a presión reducida. Se trituró el aceite residual con acetonitrilo, para proporcionar el compuesto del título. RMN 1 H (DMSO- d_6): δ 8,40 (s, amplia, 0,5H), 8,22 (s, amplia, 0,5H), 8,0 (m, 1H), 7,72 (m, 8H), 2,47 (s, 3H). MS: m/z 455,9 (M+1); MS de alta resolución (M+H): teoría: 454,0281, medida: 454,0279.

Ejemplo 1-26

6-[5-(4-Clorofenil)-oxazol-2-il]-2-(2,6-diclorofenil)-1H-benzimidazol



A. N,N-Diformil-2-amino-1-(4-clorofenil)-acetofenona

30 Se agitó una mezcla de 2-bromo-1-(4-clorofenil)-acetofenona (500 mg, 2,14 mmol) y diformil amida de sodio (244 mg, 2,57 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se vertió la mezcla en acetato de etilo, se extrajo una vez con agua y cinco veces con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se removió el solvente a presión reducida. Se pasó el residuo por cromatografía utilizando un gradiente del 20 al 60% de heptano / acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título.

35 B. Clorhidrato de 1-amino-2-(4-clorofenil)-acetofenona

Se agitó una solución de N,N-diformil-2-amino-1-(4-clorofenil)-acetofenona (490 mg, 2,14 mmol) en 20 mL de 19:1 etanol / HCl concentrado a temperatura ambiente durante 18 horas. Se removió el solvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

C. Metil éster del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico

40 A una solución del metil éster del ácido 3,4-diaminobenzoico (3,32 g, 20 mmol) y 2,6-diclorobenzaldehído (3,5 g, 20 mmol) en DMF (20 mL) + agua (2 mL), se le agregó oxone (2,46 g, 4 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas, y luego se agregó EtOAc. Se lavó la mezcla con agua y salmuera, y luego se secó sobre

sulfato de sodio. Se removió el solvente a presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo.

D. Ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico

- 5 A una solución del metil éster del ácido 2-(2,6-dicloro-fenil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (5,8 g) en 40 mL de MeOH/THF (1:1), se le agregó NaOH 1 N (20 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas, y luego se agregó HCl 1 N hasta un pH de 3. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua, y se secó a presión reducida, para producir el compuesto del título.

E. Clorhidrato de cloruro de 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzimidazol-5-carbonilo

- 10 Se agitó una mezcla del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (5 g) en cloruro de tionilo (10 mL) que contenía una cantidad catalítica de DMF a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó cloruro de metileno, y se filtró el sólido resultante, se lavó con cloruro de metileno, y se secó a presión reducida, para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillento.

F. [2-(4-Clorofenil)-2-oxo-etil]-amida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico

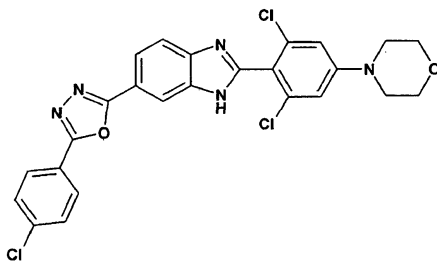
- 15 Se agitó una mezcla del clorhidrato de 1-amino-2-(4-clorofenil)-acetofenona (320 mg, 1,55 mmol), clorhidrato de cloruro de 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzimidazol-5-carbonilo (562 mg, 1,55 mmol), y trietilamina (866 mL, 629 mg, 6,21 mmol) en THF (20 mL) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se vertió la mezcla en acetato de etilo y se extrajo con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica, se filtró, y se removió el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía utilizando un gradiente del 50 al 90% de heptano / acetato de etilo, para producir el compuesto del título como un sólido. MS: m/z 460,0 (M+1). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 13,21 (s, 0,45H), 13,15 (s, 0,55H), 8,93(m, 1H), 8,32 (s, 0,55H), 8,14 (s, 0,45H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,66 (m, 5H), 4,79 (d, J = 5,4 Hz, 2H).
- 20

G. 6-[5-(4-Clorofenil)-oxazol-2-il]-2-(2,6-diclorofenil)-1H-benzimidazol

- 25 Se calentó una mezcla de la [2-(4-clorofenil)-2-oxo-etil]-amida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (310 mg, 0,68 mmol) y reactivo de Burgess (644 mg, 2,70 mmol) en THF (10 mL) en un aparato de microondas a 150°C durante 30 min. Se vertió la mezcla en acetato de etilo y se extrajo con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica, se filtró, y se removió el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía utilizando un gradiente del 40 al 75% de heptano / acetato de etilo, seguido por una segunda cromatografía con diclorometano / acetona (gradiente de 0 - 20%), para producir el compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,69 (m, amplia, 1H), 8,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,2, Hz 2H), 8,04 (s, amplia, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (m, 3H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 2H). MS: m/z 441,9 (M+1); MS de alta resolución (M+H) : teoría 440,0124, medida 440,0126.
- 30

Ejemplo 1-27

6-[5-(4-Clorofenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-2-(2,6-dicloro-4-morfolin-4-il-fenil)-1H-benzimidazol.



- 35 A. N'-(4-amino-3-nitro-benzoi)-hidrazida del ácido 4-cloro-benzoico

- 40 A la hidrazida del ácido 4-cloro-benzoico (5,0 g, 29 mmol) y ácido 4-amino-3-nitro-benzoico (5,3 g, 29 mmol) en DMF (100 mL), se les agregó HOBT (3,9 g, 29 mmol) y EDCI (5,5 g, 29 mmol), seguido por trietilamina (12,1 mL, 87 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó agua (50 mL) a la mezcla de reacción. Se recolectó el precipitado mediante filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 7,08 (d, J = 8,97 Hz, 1 H) 7,61 (m, 2 H) 7,82 - 7,97 (m, 5 H) 8,66 (d, J = 2,15 Hz, 1 H) 10,52 (s, 1 H) 10,57 (s, 1 H; (M+H)+ = 335,0

B. 2,6-Dicloro-4-morfolin-4-il-benzaldehído.

Se agrega gota a gota sec-BuLi (1,4 M en ciclohexano, 5,44 mL) a una solución de 4-(3,5-dicloro-fenil)-morfolina (Tetrahedron (2001), 57(36), 7657 - 7664, 1,60 g, 6,93 mmol) en THF seco (20 mL) bajo atmósfera de N₂ a -78°C. Se deja agitando durante 30 min. Se agrega lentamente DMF (2,68 mL, 34,7 mmol) a la solución fría. Después de la desaparición del material de partida mediante TLC, se calienta la reacción a 0°C. Se detiene la reacción mediante la adición de H₂O (15 mL) y se extrae la mezcla con EtOAc (150 mL). Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evapora el solvente. Se tritura el sólido resultante con Et₂O para proporcionar el compuesto del título. Se evapora el filtrado para proporcionar otra cosecha del compuesto del título como un sólido de color amarillo: RMN ¹H (400 MHz, Acetonitrilo-d₃) δ ppm 3,46 - 3,54 (m, 4 H) 3,85 - 3,93 (m, 4 H) 7,06 (s, 2 H) 10,44(s, 1 H); MS (m/z) 260,0 (M + 1).

10 C. 4-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-2-nitro-fenilamina.

A un vial para microondas de 20 mL, se le agregó 1,00 g (2,99 mmol) de la N'-(4-amino-3-nitro-benzoil)-hidrazida del ácido 4-cloro-benzoico, 12 mL de THF, y 1,9934 g (8,36 mmol) de reactivo de Burgess. Se colocó la suspensión en el microondas a 150°C durante 30 min. A la suspensión de color anaranjado / amarillo se le agregaron 5 mL de MeOH, y se recolectó el precipitado resultante mediante filtración, y se secó para producir el compuesto del título, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,31 (d, J = 8,97 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 3,12 - 8,19 (m, 2,7 H) 8,25 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 8,77 (d, J = 2,02 Hz, 1 H). MS (m/z) 317,0 M (+1), t_R = 1,33, Método 10.

D. 4-[5-(4-Clorofenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-benceno-1,2-diamina.

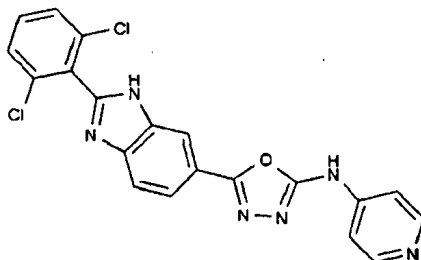
A un matraz de fondo redondo de 25 mL se le agregaron 0,4137 g (1,31 mmol) de 4-[5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-2-nitro-fenilamina, 4 mL de THF / EtOH (1:1). Se enjuagó al vacío 3 veces, y luego se agregaron 0,1655 g de PtO₂ (40% en peso) como una suspensión en 2 mL de THF / EtOH (1:1). Se enjuagó con H₂ 3 veces, y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregaron 10 mL de DCM y Celite, y se dejó agitando durante 1 hora. Se filtró luego la mezcla a través de un cojin de Celite, y se lavó la torta del filtro con 20 mL de DCM. Se redujo el filtrado al vacío para producir el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,85 (br, s, 1,7 H) 5,31 (br, s, 1,7 H) 6,62 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,19 (dd, J = 8,08, 1,89 Hz, 1 H) 7,26 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,66 - 7,70 (m, 2 H) 8,02 - 8,06 (m, 2 H). MS (m/z) 287,2 M (+1), t_R = 1,18, Método 10.

E. 6-[5-(4-Clorofenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-2-(2,6-dicloro-4-morfolin-4-il-fenil)-1H-benzoimidazol.

A un matraz de fondo redondo de 50 mL se le agregaron 0,2250 g (0,785 mmol) de 4-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-benceno-1,2-diamina, 0,2041 g (0,785 mmol) de 2,6-dicloro-4-morfolin-4-il-benzaldehído, y 5 mL de DMSO. A esta solución color marrón oscuro se le agregaron 0,0190 g (0,118 mmol) de FeCl₃. Se dejó agitando al aire durante 18 horas. Luego se extrajo el producto crudo con EtOAc, y se lavaron los extractos combinados con agua, salmuera y se secaron con Na₂SO₄. Se removieron los volátiles al vacío, y se purificó el concentrado sobre gel de sílice (ACN/DCM, 1:9 a 10:0) para producir el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,30 (d, J = 5,05 Hz, 4 H) 3,71 - 3,77 (m, 4 H) 7,17 (s, 2 H) 7,70 - 7,75 (m, 2 H) 7,90 (d, J = 8,72 Hz, 1 H) 7,99 - 8,07 (m, 1 H) 8,19 (d, J = 8,21 Hz, 2 H) 8,27 (br, s, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 13,17 (d, J = 8,97 Hz, 1 H). MS (m/z) 528,0 M (+1), t_R = 1,41, Método 10.

Ejemplo 1-28

{5-[2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-4-il-amina.

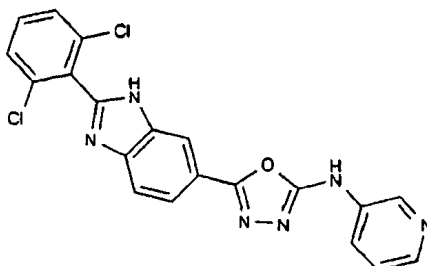


Se combinan 4-amino-piridina (30 mg, 0,312 mmol) y di-imidazol-1-il-metanotona (56 mg, 0,312 mmol) en DMF (0,3 mL), y se agitan durante 2 días. Se agrega hidrazida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (77 mg, 0,240 mmol) y se diluye con DMF (1,5 mL). Se calienta la reacción a 80°C durante 1 hora. Se agrega EDCI (92 mg, 0,480 mmol) y se calienta durante 1 hora a 80°C. Se deja enfriar la reacción a temperatura ambiente, y se diluye la reacción con agua. Se recolecta el precipitado resultante mediante filtración. Se purifica el sólido mediante HPLC de fase inversa (20 a 50% de ACN / H₂O + NH₄OH 5 mM), para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H

(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,63 - 7,68 (m, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,73 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,76 - 7,97 (m, 4 H) 8,05 - 8,27 (m, 1 H) 8,58 (d, J = 6,44 Hz, 2 H) 13,34 (br, s, 1 H); MS (m/z) 423,0 (M+1).

Ejemplo 1-29

{5-[2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-piridin-3-il-amina.



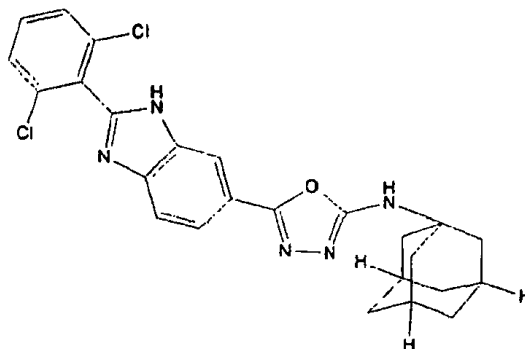
5

Se combinan 3-aminopiridina (30 mg, 0,312 mmol) y di-imidazol-1-il-metanotona (56 mg, 0,312 mmol) en DMF (0,3 mL), y se agita durante 2 días. Se agrega hidrazida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (77 mg, 0,240 mmol) y se diluye con DMF (1,5 mL). Se calienta la reacción a 80°C durante 1 hora. Se agrega EDCI (92 mg, 0,480 mmol) y se calienta durante 1 hora a 80°C. Se deja enfriar la reacción a temperatura ambiente, y se diluye la reacción con agua. Se recolecta el precipitado resultante mediante filtración. Se purifica el sólido mediante HPLC de fase inversa (25 - 65% de ACN / H₂O + NH₄OH 5 mM), para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,44 (dd, J = 8,34, 4,80 Hz, 1 H) 7,63 - 7,67 (m, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,72 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,87 (br, s, 2 H) 8,13 (ddd, J = 8,40, 2,59, 1,39 Hz, 2 H) 8,25 (dd, J = 4,80, 1,26 Hz, 1 H) 8,80 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 10,98 (s, 1 H) 13,30 (br, s, 1 H); MS (m/z) 423,1 (M+1).

10

15 Ejemplo 1-30

Adamantan-1-il-{5-[2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]-oxadiazol-2-il}-amina.

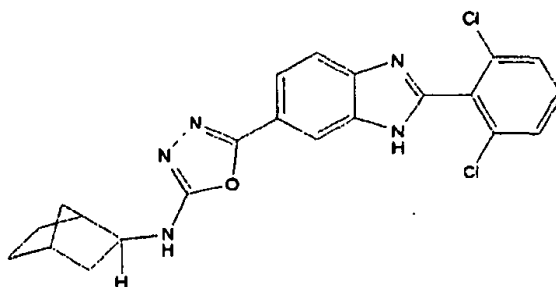


Se combinan hidrazida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (100 mg, 0,310 mmol) y 1-isotiocianato-adamantano (78 mg, 0,403 mmol) en DMF (2 mL), y se calientan a 70°C durante 1 hora. Se agrega EDCI (119 mg, 0,620 mmol), y se calienta la reacción durante 1 hora. Se permite que la reacción se enfríe a temperatura ambiente, y se diluye con agua (10 mL). Se recolecta el precipitado resultante mediante filtración, y se purifica el sólido mediante HPLC de fase inversa (35 - 65% de ACN / H₂O + NH₄OH 5 mM), para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,74 1,82 (m, 6 H) 2,12 (s, e H) 2,15 (br, s, 3 H) 7,55 - 7,63 (m, 3 H) 7,76 (br, s, 1 H) 7,93 (br, s, 1 H) 8,18 (br, s, 1 H); MS (m/z) 480,1 (M+1).

20

25 Ejemplo 1-31

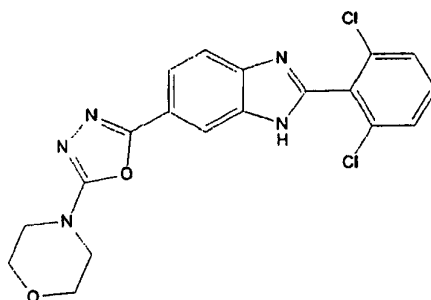
Biciclo[2.2.1]-hept-2-il-{5-[2-(2,6-dicloro-fenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]-oxadiazol-2-il}-amina.



- 5 Se agrega di-imidazol-1-il-metanotona (72 mg, 0,403 mmol) a una solución de biciclo[2.2.1]hept-2-il-amina (48 μ L, 0,403 mmol) en DMF (1 mL), y se agita durante 3 horas. Se agrega hidrazida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (100 mg, 0,310 mmol) y DMF (1 mL) a la reacción. Se calienta la mezcla a 80°C durante 1,5 horas. Se agrega EDCI (119 mg, 0,620 mmol), y se calienta durante 1 hora. Se permite que la reacción se enfríe a temperatura ambiente, y se diluye con agua (15 mL). Se recolecta el precipitado resultante mediante filtración. Se suspende el sólido en ACN en ebullición. Se permite que la suspensión se enfríe a temperatura ambiente, y luego a 4°C. Se filtra para recolectar el sólido de color blanco. Se suspende el sólido en NaOH 1 N (3 mL) y se agita durante 20 min. Se filtra y se lava el sólido con NaOH 1 N, agua, y Et₂O. Se seca el sólido en un horno al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,17 - 1,35 (m, 3 H) 1,42 - 1,49 (m, 1 H) 1,50 - 1,64 (m, 3 H) 1,87 (ddd, J = 12,98, 8,05, 2,08 Hz, 1 H) 2,33 (br, s, 1 H) 2,40 (d, J = 4,04 Hz, 1 H) 3,54 (dd, J = 7,77, 2,84 Hz, 1 H) 7,55 - 7,63 (m, 3 H) 7,77 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,92 (dd, J = 8,53, 1,20 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H); MS (m/z) 439,9 (M+1).
- 10

Ejemplo 1-32

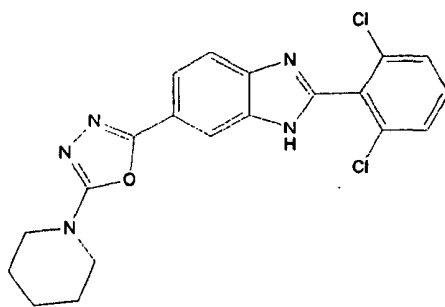
- 15 2-(2,6-Diclorofenil)-6-(5-morfolin-4-il-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-1H-benzoimidazol.



- 20 Se añade gota a gota una solución al 20% de fosgeno en tolueno (163 μ L, 0,310 mmol) a una solución de morfolina (27 μ L, 0,310 mmol) en DCM (3 mL) y EDIPA (108 μ L, 0,620 mmol) a 0°C. Se agitó la reacción durante 25 min antes de la adición de hidrazida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (50 mg, 0,155 mmol) y DMF (1 mL). Se dejó fundir el hielo del baño de hielo, calentando lentamente la reacción a temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante 4 días. Se transfirió la reacción a un vial para microondas cargado con reactivo de Burgess (110 mg, 0,465 mmol), y se calentó la mezcla mediante irradiación de microondas a 150°C durante 15 min. Se diluyó la reacción con EtOAc (50 mL), y se extrajo con agua (10 mL). Se concentró la fase orgánica hasta obtener un aceite amarillo, y se purificó mediante HPLC de fase inversa (20 - 45% de ACN / H₂O + NH₄OH 5mM), para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,66 - 3,72 (m, 4 H) 3,90 - 3,96 (m, 4 H) 7,63 - 7,72 (m, 3 H) 7,87 (d, J = 7,96 Hz, 1 H) 8,03 (dd, J = 8,59, 1,26 Hz, 1 H) 8,30 (br, s, 1 H); MS (m/z) 416,1 (M+1).
- 25

Ejemplo 1-33

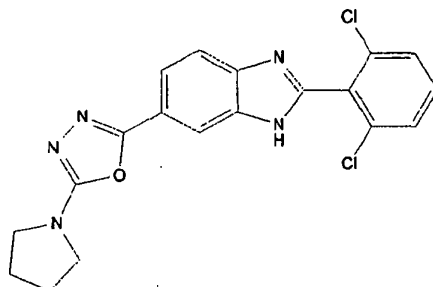
2-(2,6-Dicloro-fenil)-6-(5-piperidin-1-il-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-1H-benzoimidazol.



- Una solución al 20% de fosgeno en tolueno (163 μ L, 0,310 mmol) se le agregó gota a gota a una solución de piperidina (31 μ L, 0,310 mmol) en DCM (2 mL) y EDIPA (108 μ L, 0,620 mmol) a 0°C bajo atmósfera de N_2 . Se agitó la reacción durante 40 min antes de la adición de hidrazida del ácido 2-(2,6-dicloro-fenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (50 mg, 0,155 mmol) y DMF (1 mL). Se dejó fundir el hielo en el baño de hielo, calentando lentamente la reacción a temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante 4 días. Se diluyó la reacción con EtOAc (60 mL) y se extrajo con agua (10 mL). Se concentró la fase orgánica hasta obtener un aceite amarillo. Se añadió el aceite amarillo a un vial para microondas cargado con THF (1,5 mL) y reactivo de Burgess. Se calentó la mezcla mediante irradiación de microondas a 150°C durante 15 min. Se concentró la reacción, y se diluyó el concentrado con agua. Se recolectó el precipitado resultante mediante filtración y se purificó mediante HPLC de fase inversa (25 - 60% de ACN / H_2O + NH_4OH 5 mM), para proporcionar el compuesto del título: RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,74 (br, s, 6 H) 3,57 - 3,64 (m, 4 H) 7,55 - 7,63 (m, 3 H) 7,78 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,94 (dd, J = 8,53, 1,33 Hz, 1 H) 8,20 (br, s, 1 H); MS(m/z) 414,1 (M+1).

Ejemplo 1-34

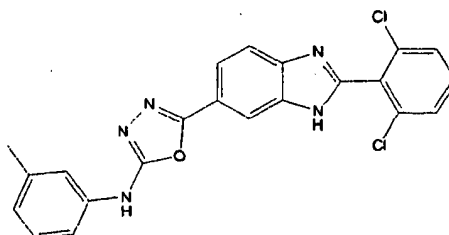
- 2-(2,6-diclorofenil)-6-(5-pirrolidin-1-il-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-1 H-benzoimidazol.



- Se añadió gota a gota una solución al 20% de fosgeno en tolueno (163 μ L, 0,310 mmol) a una solución de pirrolidina (51 μ L, 0,620 mmol) en THF (2 mL) y EDIPA (216 μ L, 1,24 mmol) a 0°C bajo atmósfera de N_2 . Se agitó la reacción durante 20 min antes de la adición de hidrazida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (100 mg, 0,310 mmol) y NMP (1 mL). Se removió el baño de hielo después de 2 horas, y la reacción se dejó agitándose durante la noche. La reacción se calentó a 60°C durante 1,5 horas antes de concentrarse. Se agregó el concentrado a un vial para microondas cargado con reactivo de Burgess (220 mg, 0,930 mmol), y se calentó la mezcla a 150°C durante 15 min mediante irradiación de microondas. La reacción se dividió entre EtOAc y H_2O . Se concentró la fase orgánica y se purificó mediante HPLC en fase inversa (25 - 50% de ACN / H_2O + NH_4OH 5 mM), para proporcionar el compuesto del título: RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,05 - 2,14 (m, 4 H) 3,58 - 3,67 (m, 4 H) 7,55 - 7,64 (m, 3 H) 7,79 (br, s, 1 H) 7,94 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,19 (br, s, 1 H); MS m/z = 400,1 (M+1).

Ejemplo 1-35

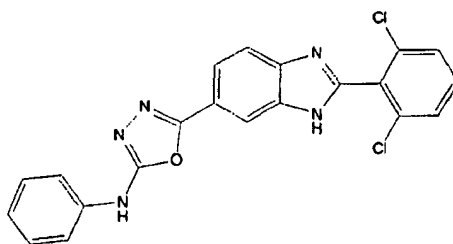
{5-[2-(2,6-Diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]-oxadiazol-2-il}-m-tolil-amina.



- 5 A una solución de hidrazida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (150 mg, 0,466 mmol) en DMF (3 mL) se le agrega m-tolil isotiocianato (69 μ L, 0,512 mmol), y se agita durante 3,5 horas. Se agrega EDCI (179 mg, 0,932 mmol) y se calienta a 80°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluye la reacción con EtOAc (75 mL), y se extrae con agua (15 mL). Se evapora la fase orgánica, y se recristaliza a partir de tolueno/ EtOAc. Se suspende el sólido en NaOH 1 N. Se recolecta el sólido, se lava con agua y Et₂O para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 6,90 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,26 (t, J = 7,77 Hz, 1 H) 7,37 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,56 - 7,65 (m, 3 H) 7,82 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,01 (dd, J = 8,53, 1,33 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H); MS m/z 436,1 (M+1).

Ejemplo 1-36

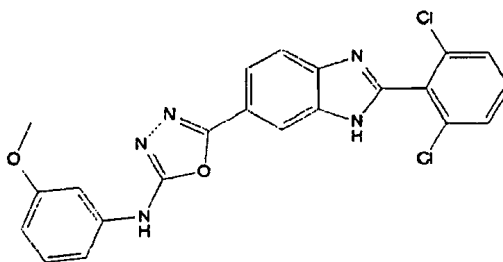
- 10 {5-[2-(2,6-Diclorofenil)-3H-benzimidazol-5-il]-[1,3,4]-oxadiazol-2-il}-fenil-amina.



- 15 A una solución de hidrazida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (150 mg, 0,466 mmol) en DMF (3 mL), se le agrega fenil isotiocianato (97 μ L, 0,512 mmol), y se agita durante 3,5 horas. Se agrega EDCI (179 mg, 0,932 mmol) y se calienta a 80°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluye la reacción con EtOAc (75 mL), y se extrae con agua (15 mL). Se evapora la fase orgánica y se suspende el residuo resultante en NaOH 1 N (5 mL). Se recolecta el sólido y se lava con agua. Se recoge el sólido en tolueno / EtOAc en ebullición. Se deja enfriar. Se recolecta el sólido, se lava con Et₂O, y se seca en un horno al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillento: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,03 (t, J = 7,39 Hz, 1 H) 7,39 (t, J = 7,96 Hz, 2 H) 7,63 - 7,69 (m, 3 H) 7,71 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,73 (t, J = 1,89 Hz, 1 H) 7,77 (tautómero A, d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,83 (tautómero B, dd, J = 8,46, 1,52 Hz, 1 H) 7,91 (dd, J = 8,46, 1,52 Hz, 1 H) 8,05 (tautómero B, d, J = 1,01 Hz, 1 H) 8,17 (tautómero A, s, 1 H) 10,68 (s, 1 H) 13,30 (d, J = 4,17 Hz, 1 H); MS (m/z) = 422,0 (M+1).

Ejemplo 1-37

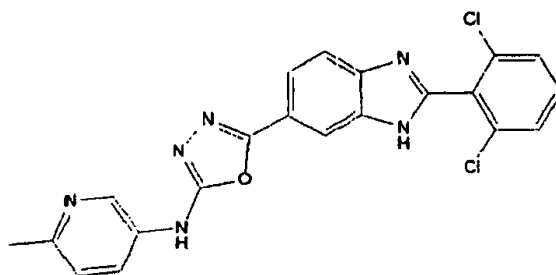
- {5-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-3H-benzimidazol-5-il]-[1,3,4]-oxadiazol-2-il}-(3-metoxi-fenil)-amina.



- 25 A una solución de hidrazida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (150 mg, 0,466 mmol) en DMF (3 mL), se le agrega isotiocianato de 3-metoxi-fenilo (69 μ L, 0,512 mmol), y se agita durante 1,5 horas. Se agrega EDCI (179 mg, 0,932 mmol) y se calienta a 80°C durante 50 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluye la reacción con EtOAc (75 mL) y se extrae con agua (15 mL). Se evapora la fase orgánica, y se suspende el sólido en NaOH 1 N. Se recolecta el sólido, se lava con agua y Et₂O. Se suspende el sólido en tolueno / EtOAc en ebullición. Se enfría la suspensión a 4°C y se filtra. Se lava el sólido con Et₂O. Se suspende nuevamente el sólido en NaOH 1 N y se agita durante 1 hora. Se recolecta el sólido y se lava con agua y Et₂O. Se seca para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,78 (s, 3 H) 6,61 (dd, J = 8,15, 1,83 Hz, 1 H) 7,14 - 7,19 (m, 1 H) 7,28 (t, J = 8,15 Hz, 1 H) 7,34 (t, J = 2,15 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J = 9,35, 6,69 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,84 (br, s, 2 H) 7,72 (d, J = 1,89 Hz, 1 H) 8,11 (br, s, 1 H) 10,67 (br, s, 1 H) 13,29 (br, s, 1 H); MS m/z = 452,1 (MH).

Ejemplo 1-38

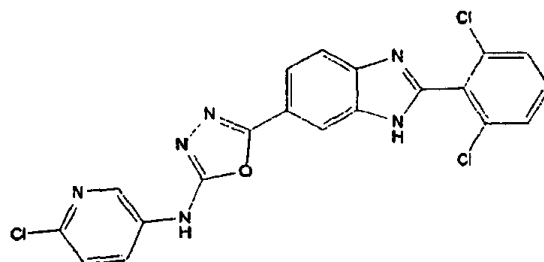
- {5-[2-(2,6-Diclorofenil)-3H-benzimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-(6-metil-piridin-3-il)-amina.



- 5 Se combinan 3-amino-6-metil-piridina (66 mg, 0,606 mmol) y di-imidazol-1-il-metanotiona (108 mg, 0,606 mmol) en DMF (1,5 mL), y se agitan durante 4 horas. Se agrega hidrazida del ácido 2-(2,6-dicloro-fenil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (150 mg, 0,466 mmol) y DMF (1 mL). Se agita durante 3 días. Se agrega EDCI (179 mg, 0,932 mmol) y se calienta a 80°C durante 45 min. Después de enfriar, se diluye la reacción con EtOAc (50 mL), y se extrae con agua (10 mL) y NaOH 1 N (10 mL). Se combinan las capas acuosas, y se dejan reposar durante la noche. Se filtran las capas acuosas combinadas, y se lava el sólido recolectado con Et₂O. Se suspende el sólido en tolueno / EtOAc en ebullición. Se permite que la suspensión se enfríe a 4°C, y se recolecta el sólido. Se lava con Et₂O. Se purifica el sólido mediante HPLC en fase inversa (20 - 65% de ACN / H₂O + NH₄OH 5 mM), para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,48 (s, 3 H) 7,33 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,54 - 7,6,8 (m, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,73 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,86 (br, s, 2 H) 8,04 (dd, J = 8,40, 2,46 Hz, 1 H) 8,13 (br, s, 1 H) 8,70 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 10,88 (br, s, 1 H); MS m/z = 437,0 (M+1).

Ejemplo 1-39

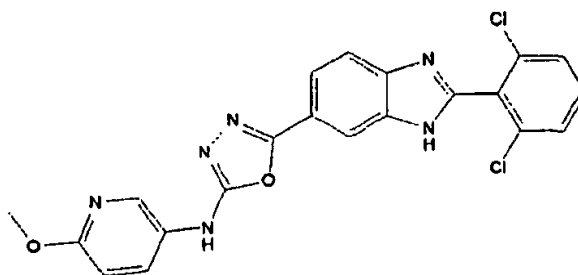
(6-Cloro-piridin-3-il)-{5-[2-(2,6-dicloro-fenil)-3H-benzimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-amina.



- 15 Se combinan 3-amino-6-cloro-piridina (78 mg, 0,606 mmol) y di-imidazol-1-il-metanotiona (108 mg, 0,606 mmol) en DMF (1,5 mL), y se agitan durante 4 horas. Se agrega hidrazida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (150 mg, 0,466 mmol) y DMF (1 mL). Se agitan durante 3 días. Se agrega EDCI (179 mg, 0,932 mmol) y se calienta a 80°C durante 45 min. Después de enfriarse, se diluye la reacción con EtOAc (50 mL), y se extrae con agua (10 mL) y NaOH 1 N (10 mL). Se combinan las capas acuosas y se dejan reposar durante la noche. Se evapora la fase orgánica. Se filtran las capas acuosas combinadas, y se lava el sólido recolectado con Et₂O. Se combina el sólido con el residuo a partir de la fase orgánica, y se purifica el material mediante HPLC en fase inversa (20 - 65% de ACN / H₂O + NH₄OH 5 mM), para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,56 (d, J = 8,72 Hz, 1 H) 7,63 - 7,68 (m, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,72 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,86 (br, s, 2 H) 8,13 (br, s, 1 H) 8,16 (dd, J = 8,78, 2,97 Hz, 1 H) 8,64 (d, J = 2,91 Hz, 1 H) 11,16 (s, 1 H) 13,31 (br, s, 1 H); MS m/z 458,9 (M+1).

Ejemplo 1-40

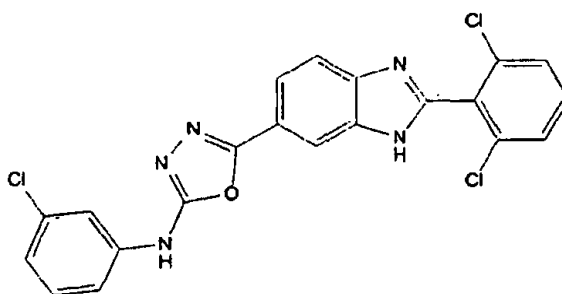
{5-[2-(2,6-Diclorofenil)-3H-benzimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina.



Se combinan 3-amino-6-metoxi-piridina (64 μ L, 0,606 mmol) y di-imidazol-1-il-metanotona (108 mg, 0,606 mmol) en DMF (1,5 mL), y se agitan durante 3 horas. Se agregan hidrazida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (150 mg, 0,466 mmol) y DMF (1 mL). Se calientan a 80°C durante 1 hora. Se agrega EDCI (179 mg, 0,932 mmol), y se calienta a 80°C durante 1 hora. Después de enfriar, se diluye la reacción con EtOAc (50 mL) y se extrae con agua (10 mL). Se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentra. Se tritura el concentrado con EtOAc / tolueno caliente, para obtener un sólido de color blanco. Se suspende el sólido en NaHCO_3 saturado, y se agita vigorosamente. Se recolecta el sólido y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (10 - 100% de EtOAc / HEP, 0 - 50% de metanol / DCM), para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco: RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,84 (s, 3 H) 6,89 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,62 - 7,67 (m, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,72 (d, J = 1,64 Hz, 1 H) 7,76 (tautómero, d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,81 (tautómero, dd, J = 8,46, 1,26 Hz, 1 H) 7,85 - 7,92 (mezcla de tautómeros, m, 1 H) 7,96 - 8,01 (m, 1 H) 8,03 (tautómero, s, 1 H) 8,16 (tautómero, s, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 10,63 (s, 1 H) 13,28 (s, 1 H); MS m/z = 453,0 (M+1).

Ejemplo 1-41

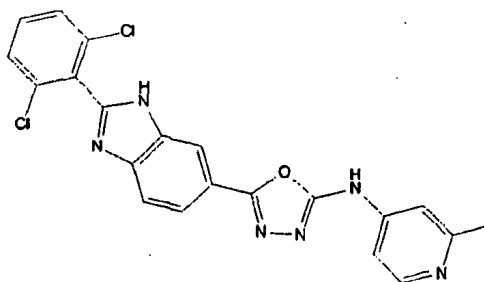
(3-Clorofenil)-{5-[2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-amina.



A una solución de hidrazida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (150 mg, 0,466 mmol) en DMF (3 mL), se le agrega isotiocianato de 3-clorofenilo (69 μ L, 0,512 mmol), y se agita durante 1,75 horas. Se agrega EDCI (179 mg, 0,932 mmol) y se calienta a 80°C durante 30 min. Se deja agitándose a temperatura ambiente durante la noche. Se diluye la reacción con EtOAc (50 mL) y se extrae con agua (10 mL) y NaOH 1 N (10 mL). Se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evapora el solvente. Se combinan las fases acuosas, se enfrían a 4°C, y se filtran. Se combinan los sólidos y se suspenden en tolueno / EtOAc en ebullición. Se enfría la suspensión a 4°C y se filtra. Se lava el sólido con Et_2O . Se seca para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco: RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,07 (ddd, J = 7,96, 2,02, 0,76 Hz, 1 H) 7,40 (t, J = 8,15 Hz, 1 H) 7,50 - 7,55 (m, 1 H) 7,62 - 7,67 (m, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,72 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,75 - 7,91 (m, 3 H) 8,11 (br, s, 1 H) 10,99 (br, s, 1 H) 13,28 (br, s, 1 H); MS m/z = 457,9 (M+1).

Ejemplo 1-42

{5-[2-(2,6-Diclorofenil)-3H-benzimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-(2-metil-piridin-4-il)-amina.

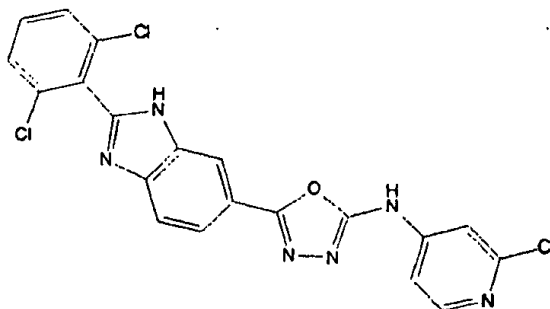


Se combinan 4-amino-3-metil-piridina (66 mg, 0,606 mmol) y di-imidazol-1-il-metanotona (108 mg, 0,606 mmol) en DMF (1,5 mL), y se agitan durante la noche. Se agrega hidrazida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico (150 mg, 0,466 mmol) y DMF (1,5 mL). Se calientan a 80°C durante 1 hora. Se agrega EDCI (179 mg, 0,932 mmol), y se calienta a 80°C durante 1 hora. Después de enfriarse, se diluye la reacción con EtOAc (75 mL), y se extrae con agua (15 mL). Se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentra. Se recoge el concentrado en tolueno / EtOAc en ebullición, y se enfría a 4°C. Se recolecta el precipitado resultante, y se purifica mediante HPLC de fase inversa (20 - 45% de ACN / H_2O + NH_4OH 5 mM), para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro: RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , 100°C) δ ppm 2,46 (s, 3 H) 7,36 (dd, J = 5,75, 2,14 Hz, 1 H)

7,42 (s, 1 H) 7,59 - 7,67 (m, 3 H) 7,81 (d, J = 8,68 Hz, 1 H) 7,87 (dd, J = 8,44, 1,47 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,27 (d, J = 5,69 Hz, 1 H); MS m/z = 487,0 (M+1).

Ejemplo 1-43

(2-Cloro-piridin-4-il)-{5-[2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-amina.



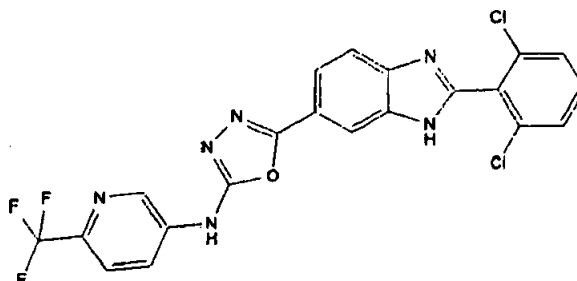
5

Se combinan 4-amino-3-cloro-piridina (78 mg, 0,606 mmol) y di-imidazol-1-il-metanotona (108 mg, 0,606 mmol) en DMF (1,5 mL), y se agitan durante la noche. Se agrega hidrazida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (150 mg, 0,466 mmol) y DMF (1,5 mL). Se calientan a 80°C durante 1 hora. Se agrega EDCI (179 mg, 0,932 mmol), y se calienta a 80°C durante 1 hora. Después de enfriarse, se diluye la reacción con EtOAc (75 mL) y se extrae con agua (15 mL). Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentra. Se purifica el concentrado mediante HPLC de fase inversa (25 - 40% de ACN / H₂O + NH₄OH 5 mM), para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,51 (d, J = 4,17 Hz, 1 H) 7,62 - 7,68 (m, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,73 (dd, J = 7,39, 1,96 Hz, 2 H) 7,75 - 7,87 (m, 1 H) 7,87 7,95 (m, 1 H) 8,07 (tautómero, br, s., 1 H) 8,19 (tautómero, br, s., 1 H) 8,29 (d, J = 5,68 Hz, 1 H) 11,58 (br, s, 1 H) 13,32 (br, s, 1 H); MS m/z = 456,9 (M+1).

10

15 Ejemplo 1-44

{5-[2-(2,6-Diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina.



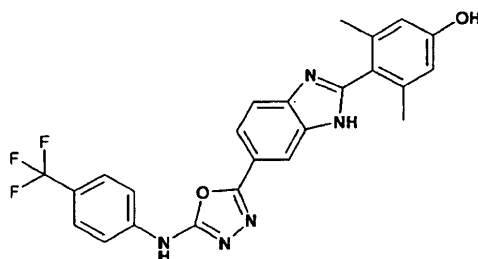
Se combinan 3-amino-6-trifluorometil-piridina (98 mg, 0,606 mmol) y di-imidazol-1-il-metanotona (108 mg, 0,606 mmol) en DMF (1,5 mL), y se agitan durante la noche. Se agregan hidrazida del ácido 2-(2,6-dicloro-fenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (150 mg, 0,466 mmol) y DMF (1 mL). Se agitan durante 6,5 horas. Se agrega EDCI (179 mg, 0,932 mmol) y se calienta a 80°C durante 1 hora. Después de enfriarse, se diluye la reacción con EtOAc (75 mL), y se extrae con agua (15 mL). Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evapora el solvente. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (3 - 6% de metanol / DCM), para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillento: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,62 - 7,68 (m, 1 H) 7,71 (d, J = 1,01 Hz, 1 H) 7,73 (t, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,78 (tautómero, d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,82 - 7,87 (tautómero, m, 1 H) 7,90 - 7,94 (m, 1 H) 7,96 (d, J = 8,72 Hz, 1 H) 8,08 (tautómero, d, J = 0,88 Hz, 1 H) 8,21 (tautómero, s, 1 H) 8,38 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,90 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 11,51 (s, 1 H) 13,32 (d, J = 2,91 Hz, 1 H); MS m/z = 490,9 (MH).

20

25

Ejemplo 1-45

3,5-Dimetil-4-{6-[5-(4-trifluorometil-fenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-fenol.



A. 4-[5-(4-Trifluorometil-fenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benceno-1,2-diamina.

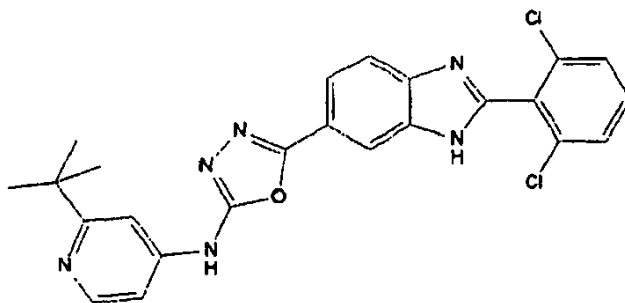
5 A un vial de 30 mL, se le agregaron 0,5 g (3,01 mmol) de 3,4-diaminobenzhidrazida, 25 mL de DCM, y 0,61 g (3,01 mmol) de 4-trifluorometil-fenil isotiocianato. Se dejó agitándose a temperatura ambiente durante 72 horas. Se concentró la suspensión color rosado al vacío, y se utilizó directamente en la siguiente reacción. MS (m/z) 370,0 M (+1), $t_R = 1,10$, Método 10. A un vial de centelleo de 20 mL se le agregaron 1,03 g (2,61 mmol) del producto crudo, 10 mL de DMF, y 0,55 g (2,87 mmol) de EDCI. Se dejó agitándose a 60°C durante 3 horas. Se agregó agua, y se filtró el sólido. Se utilizó directamente en la siguiente reacción. MS (m/z) 336,0 M (+1), $t_R = 1,24$, Método 10.

B. 3,5-Dimetil-4-{6-[5-(4-trifluorometil-fenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-fenol.

10 Se preparó el compuesto del título de una manera análoga a la etapa A del intermediario 2. Excepto que, a la mezcla de reacción se le agregaron EtOAc y agua, y se filtró el sólido, el cual produjo el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,04 (s, 6 H) 6,59 (s, 2 H) 7,73 - 7,84 (m, 5 H) 8,05 (br, s, 1 H) 9,62 (s, 1 H) 11,15 (s, 1 H) 12,85 (br, s, 1 H). MS (m/z) 466,0 M (+1), $t_R = 1,37$, Método 10.

Ejemplo 1-46

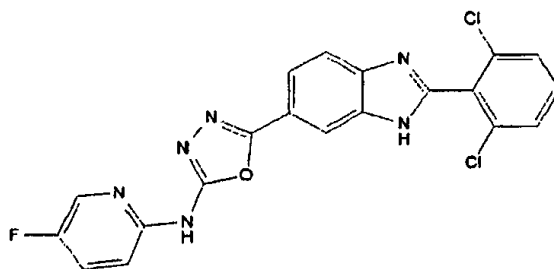
15 (2-ter-Butil-piridin-4-il)-{5-[2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-amina.



20 Se combinan 4-amino-3-ter-butil-piridina (91 mg, 0,606 mmol) y di-imidazol-1-il-metanotona (108 mg, 0,606 mmol) en DMF (1,5 mL), y se agitan durante la noche. Se agregan hidrazida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (150 mg, 0,466 mmol) y DMF (1 mL). Se agitan durante 6,5 horas. Se agrega EDCI (179 mg, 0,932 mmol) y se calienta a 80°C durante 1 hora. Después de enfriarse, se diluye la reacción con EtOAc (75 mL) y se extrae con agua (10 mL). Se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evapora el solvente. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (3 - 6% de metanol / DCM), seguido por HPLC en fase inversa (20 - 60% de ACN / H_2O + NH_4OH 5 mM), para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (s, 9 H) 7,41 (dd, J = 5,49, 1,33 Hz, 1 H) 7,63 - 7,73 (m, 4 H) 7,78 (tautómero, d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,81 - 7,86 (tautómero, m, 1 H) 7,91 (m, 1 H) 8,06 (tautómero, d, J = 0,88 Hz, 1 H) 8,19 (tautómero, s, 1 H) 8,41 (d, J = 5,56 Hz, 1 H) 11,13 (s, 1 H) 13,31 (d, J = 4,29 Hz, 1 H); MS m/z = 479,8 (M+1).

Ejemplo 1-47

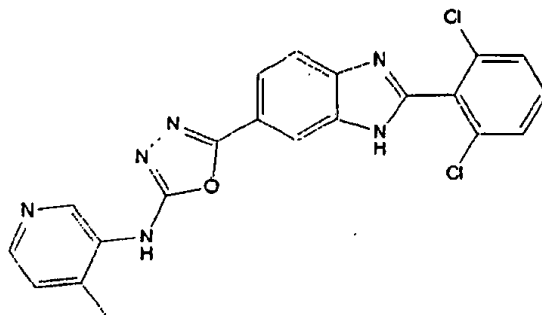
{5-[2-(2,6-Diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(5-fluoropiridin-2-il)-amina.



5 Se disuelve la 2-amino-5-fluoro-piridina (68 mg, 0,606 mmol) en una solución bifásica de CHCl_3 (15 mL) y NaHCO_3 saturado (15 mL). Se agrega tiosfogeno (46 μL , 0,606 mmol) a la fase orgánica, y se agita la reacción vigorosamente durante 1 hora. Se agrega hidrazida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (146 mg, 0,455 mmol) y se agita durante 7 horas. Se agrega 2-amino-5-fluoro-piridina adicional (68 mg, 0,606 mmol), y se agita durante la noche. Se filtra la reacción y se lava el sólido recolectado con DCM. Se concentra la fase orgánica del filtrado, y se combina con el sólido. Se agregan DMF (3 mL) y EDCI (174 mg, 0,910 mmol), y se calienta la reacción a 80°C durante 1 hora. Se permite que la reacción se enfríe a temperatura ambiente. Se diluye con EtOAc (75 mL) y se extrae con agua (15 mL). Se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentra. Se purifica el concentrado mediante cromatografía en gel de sílice (3 - 6% de metanol / DCM), seguido por HPLC en fase inversa (20 - 60% de ACN / H_2O + NH_4OH 5 mM), para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco: RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,62 - 7,68 (m, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,72 (d, $J = 1,77$ Hz, 1 H) 7,74 - 7,94 (m, 3 H) 8,01 (dd, $J = 9,22, 3,66$ Hz, 1 H) 8,05 (tautómero, s, 1 H) 8,19 (tautómero, s, 1 H) 8,35 (d, $J = 3,03$ Hz, 1 H) 11,37 (br, s, 1 H) 13,29 (s, 1 H); MS $m/z = 441,7$ (M+1).

15 Ejemplo 1-48

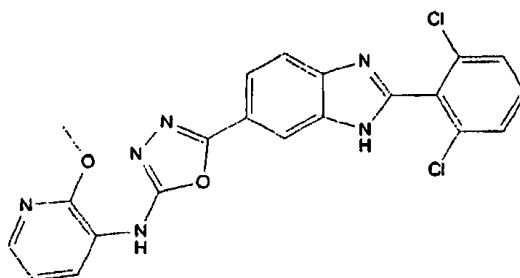
{5-[2-(2,6-Diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(4-metilpiridin-3-il)-amina.



20 Se combinan 3-amino-4-metil-piridina (66 mg, 0,606 mmol) y di-imidazol-1-il-metanotona (108 mg, 0,606 mmol) en DMF (1,5 mL), y se agitan durante 7,5 horas. Se agregan hidrazida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (150 mg, 0,466 mmol) y DMF (1 mL). Se agitan durante 3 días. Se agrega EDCI (179 mg, 0,932 mmol) y se calienta a 80°C durante 1 hora. Después de enfriarse, se diluye la reacción con EtOAc (75 mL) y se extrae con agua (15 mL). Se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evapora el solvente. Se purifica el residuo mediante HPLC en fase inversa (30 - 45% de ACN / H_2O + NH_4OH 5 mM), para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro: RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 7,30 (d, $J = 4,80$ Hz, 1 H) 7,62 - 7,68 (m, 1 H) 7,72 (d, $J = 2,02$ Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,83 (br, s, 2 H) 7,98 - 8,19 (m, 1 H) 8,24 (d, $J = 4,80$ Hz, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 9,95 (br, s, 1 H) 13,28 (br, s, 1 H); MS $m/z = 436,9$ (M+1).

Ejemplo 1-49

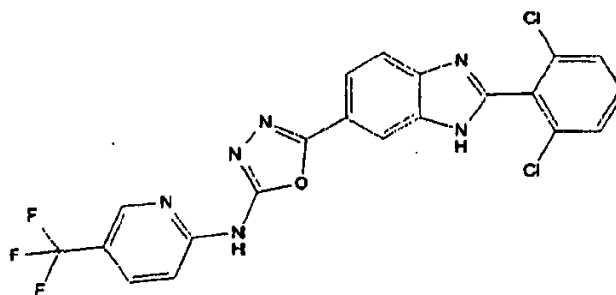
{5-[2-(2,6-Diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(2-metoxi-piridin-3-il)-amina.



- 5 Se combinan 2-metoxi-3-amino-piridina (75 mg, 0,606 mmol) y di-imidazol-1-il-metanotiona (108 mg, 0,606 mmol) en DMF (1,5 mL), y se agitan durante 7,5 horas. Se agrega hidrazida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (150 mg, 0,466 mmol) y DMF (1 mL). Se agitan durante 3 días. Se agrega EDCI (179 mg, 0,932 mmol), y se calienta a 80°C durante 1 hora. Después de enfriarse, se diluye la reacción con EtOAc (75 mL) y se extrae con agua (15 mL). Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evapora el solvente. Se purifica el residuo mediante HPLC en fase inversa (35 - 50% de ACN / H₂O + NH₄OH 5 mM), para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color café claro: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,98 (s, 3 H) 7,07 (dd, J = 7,77, 4,99 Hz, 1 H) 7,62 - 7,68 (m, 1 H) 7,72 (d, J = 1,89 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,74 - 7,92 (m, 3 H) 8,00 8,23 (m, 1 H) 8,42 (dd, J = 7,83, 1,64 Hz, 1 H) 10,12 (br, s, 1 H) 13,30 (br, s, 1 H); MS m/z = 452,9 (M+1).

Ejemplo 1-50

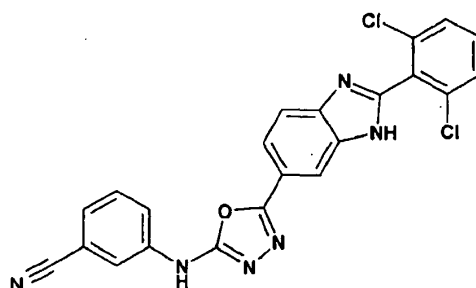
{5-[2-(2,6-Diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(5-trifluoro-metil-piridin-2-il)-amina.



- 15 Se disuelve la 2-amino-5-trifluoro-metil-piridina (164 mg, 1,01 mmol) en una solución bifásica de CHCl₃ (25 mL) y NaHCO₃ saturado (25 mL). Se agrega tiosfogeno (78 μL, 1,01 mmol) a la fase orgánica, y se agita la reacción vigorosamente durante 2,5 horas. Se separan las fases, y se extrae la fase acuosa con CHCl₃ (25 mL). Se concentran los orgánicos combinados, y se recoge el concentrado en DMF (3 mL). Se agrega hidrazida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (250 mg, 0,778 mmol), y se agita durante la noche. Se agrega EDCI (298 mg, 1,56 mmol) y se calienta a 80°C durante 4 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se diluye la reacción con EtOAc (75 mL), y se extrae con agua (15 mL). Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentra. Se purifica el concentrado mediante HPLC en fase inversa (35 - 50% de ACN / H₂O + NH₄OH 5 mM), para proporcionar el compuesto del título como un sólido color crema: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,63 - 7,68 (m, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,72 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,76 7,87 (m, 1 H) 7,88 - 7,94 (m, 1 H) 8,04 - 8,30 (m, 3 H) 8,72 (br, s, 1 H) 11,87 (br, s, 1 H) 13,31 (br, s, 1 H); MS m/z = 491,8 (MH).

25 Ejemplo 1-51

3-{5-[2-(2,6-Diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amino}-benzonitrilo.



A. 3-[5-(3,4-Diamino-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amino]-benzonitrilo.

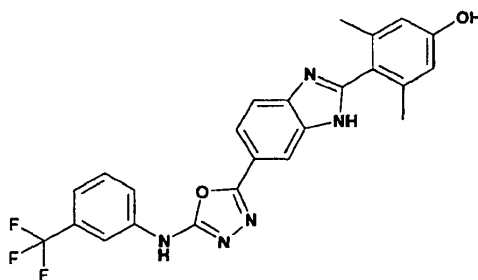
Se preparó el compuesto del título de una manera análoga a la etapa A del Ejemplo 1-45. MS (m/z) 293,0 M (+1), t_R = 1,03, Método 10.

B. 3-[5-[2-(2,6-Diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il-amino]-benzonitrilo.

- 5 Se preparó el compuesto del título de una manera análoga a la etapa B del Intermediario 1. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,61 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,70 - 7,79 (m, 2 H) 7,81 - 7,85 (m, 2 H) 7,89 (d, J = 8,34 Hz, 0,5 H) 7,94 - 8,05 (m, 2,5 H) 8,16 - 8,24 n(m, 1,5 H) 3,31 (br, s, 0,5 H) 11,28 (br, s, 1 H) 13,43 (br, s, 1 H). MS (m/z) 446,9 M (+1), t_R = 1,28, Método 10.

Ejemplo 1-52

- 10 3,5-Dimetil-4-{6-[5-(3-trifluorometil-fenil-amino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-fenol.



A. 4-[5-(3-Trifluorometil-fenil-amino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benceno-1,2-diamina.

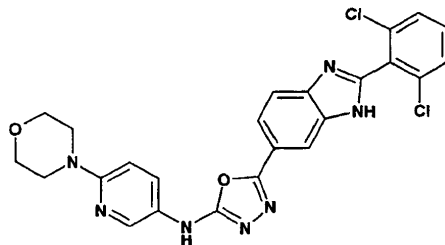
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la etapa A del Ejemplo 1-45. MS (m/z) 336,0 M (+1), t_R = 1,24, Método 10.

- 15 B. 3,5-Dimetil-4-(6-[5-(3-trifluorometil-fenil-amino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il)-fenol.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la etapa B del intermediario 1. RMN 1H (400 MHz) DMSO- d_6) δ ppm 1,98 (d, J = 2,91 Hz, 6 H) 6,53 (s, 2 H) 7,31 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,53 - 7,62 (m, 1,5 H) 7,67 - 7,72 (m, 0,5 H) 7,77 (t, J = 7,58 Hz, 2 H) 7,91 (s, 0,5 H) 8,05 (d, J = 3,79 Hz, 1,5 H) 9,56 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 11,02 (s, 1 H) 12,74 (d, J = 8,34 Hz, 1 H). MS (m/z) 465,7 M (+1), t_R = 1,35, Método 10.

20 Ejemplo 1-53

{5-[2-(2,6-Diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amina.



A. 4-[5-(6-Morfolin-4-il-piridin-3-il-amino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benceno-1,2-diamina.

- 25 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la etapa A del Ejemplo 1-45. MS (m/z) 358,9 M (+1), t_R = 0,77, Método 10.

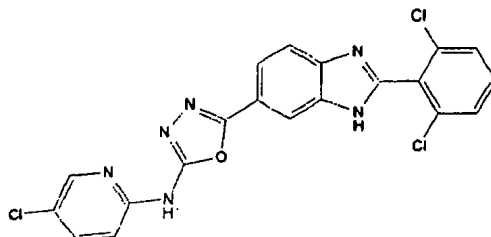
B. {5-[2-(2,6-Diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amina.

Se preparó el compuesto del título de una manera análoga a la etapa B del Intermediario 1. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,34 - 3,39 (m, 4 H) 3,67 - 3,74 (m, 4 H) 6,92 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 7,61 - 7,66 (m, 1 H) 7,68 - 7,80

(m, 3 H) 7,83 - 7,91 (m, 2 H) 8,01 (br, s, 0,5 H) 8,13 (s, 0,5 H) 8,39 (d, J = 2,65 Hz, 1 H) 10,43 (s, 1 H) 13,26 (br, s, 1 H). MS (m/z) 507,7 M (+1), t_R = 1,12, Método 10.

Ejemplo 1-54

(5-Cloro-piridin-2-il)-{5-[2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-amina.



5

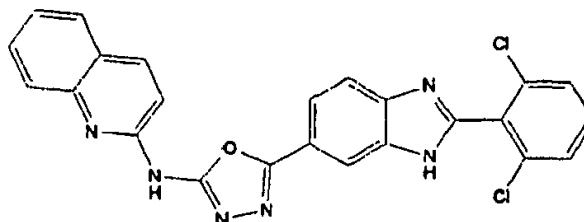
Se disuelve la 2-amino-5-cloro-piridina (130 mg, 1,01 mmol) en una solución bifásica de CHCl_3 (25 mL) y NaHCO_3 saturado (25 mL). Se agrega tiosfogeno (46 μL , 0,606 mmol) a la fase orgánica, y se agita la reacción vigorosamente durante 2 horas. Se agrega hidrazida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (250 mg, 0,778 mmol) y se agita durante la noche. Se filtra la reacción. Se extrae la fase acuosa con CHCl_3 (25 mL). Se concentran los orgánicos combinados y se combinan con el sólido. Se evapora el solvente para proporcionar un sólido de color amarillo. Se agregan DMF (3 mL) y EDCI (307 mg, 1,60 mmol), y se calienta la reacción a 80°C durante 1,5 horas. Se permite que la reacción se enfríe a temperatura ambiente. Se diluye con EtOAc (75 mL) y se extrae con agua (15 mL). Se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentra. Se recoge el concentrado en DMSO (2 mL), y se diluye con agua (50 mL). Se enfría la mezcla a 4°C y se recolecta el precipitado. Se recristaliza a partir de tolueno / ACN / MeOH, para proporcionar el compuesto del título como un sólido color crema: RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,62 - 7,68 (m, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,72 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,75 - 7,85 (m, 1 H) 7,85 - 7,93 (m, 1 H) 7,97 - 8,03 (m, 2 H) 8,06 (tautómero, s, 1 H) 8,19 (tautómero, s, 1 H) 8,39 (dd, J = 2,21, 0,95 Hz, 1 H) 11,50 (br, s, 1 H) 13,30 (br, s, 1 H); MS m/z = 456,9 (MH).

10

15

Ejemplo 1-55

20 {5-[2-(2,6-Diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-quinolin-2-il-amina.



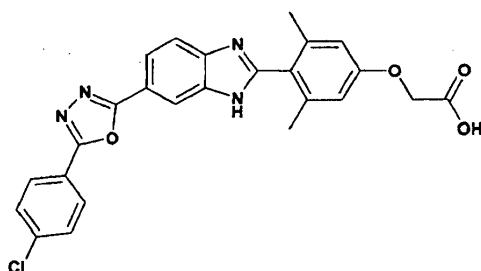
25

30

Se disuelve la 2-amino-quinolina (88 mg, 0,607 mmol) en una solución bifásica de CHCl_3 (15 mL) y NaHCO_3 saturado (15 mL). Se agrega tiosfogeno (47 μL , 0,607 mmol) a la fase orgánica, y se agita la reacción vigorosamente durante 3 horas. Se agrega hidrazida del ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (150 mg, 0,467 mmol) y se agita durante la noche. Se filtra la reacción. Se extrae la fase acuosa con CHCl_3 (20 mL). Se concentran los orgánicos combinados y se combinan con el sólido. Se evapora el solvente. Se agregan EDCI (96 mg, 0,500 mmol) y DMF (3 mL). Se calienta a 80°C durante 1 hora. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se diluye la reacción con EtOAc (75 mL) y se extrae con agua (15 mL). Se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentra. Se purifica el concentrado mediante HPLC en fase inversa (35 - 65% de ACN / H_2O + NH_4OH 5 mM), para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo: RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,19 (br, s, 1 H) 7,45 (m, 1 H) 7,55 - 7,64 (m, 3 H) 7,69 - 7,75 (m, 2 H) 7,82 (d, J = 7,83 Hz, 2 H) 8,05 (dd, J = 8,46, 1,52 Hz, 1 H) 8,16 (d, J = 9,35 Hz, 1 H) 8,32 (br, s, 1 H); MS m/z = 473,0 (M+1).

Ejemplo 1-56

Ácido (4-{6-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetil-fenoxi)-acético (16a).



A. Metil éster del ácido (4-{6-[N'-(4-cloro-benzoil)-hidrazinocarbonyl]-1H-benzimidazol-2-il}-3,5-dimetil-fenoxi)-acético.

- 5 A una solución de 0,300 g (0,847 mmol) del ácido 2-(4-metoxicarbonil-metoxi-2,6-dimetilfenil)-3H-benzimidazol-5-carboxílico, y 6 mL de DMF, se le agregaron 0,1338 mL (0,847 mmol) de ter-butilanilina, 0,1953 g (1,02 mmol) de EDCI, y 0,1374 g (1,02 mmol) de HOBt. Se agitó la solución color marrón a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla se le agregaron EtOAc y agua, y se filtró el sólido para producir el compuesto del título. Se utilizó directamente en la siguiente reacción. MS (m/z) 507,1 M (+1), $t_R = 1,13$, Método 10.

B. Metil éster del ácido (4-{6-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}-3,5-dimetil-fenoxi)-acético.

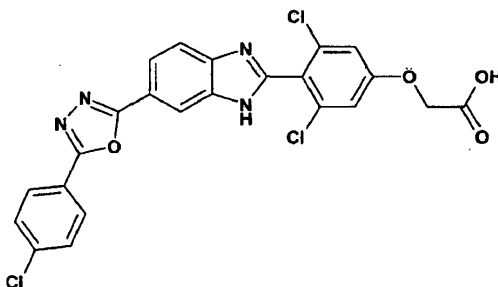
- 10 A un vial para microondas de 5 mL, se le agregaron 0,2010 g (0,369 mmol) del metil éster del ácido (4-{6-[N'-(4-clorobenzoil)-hidrazinocarbonyl]-1H-benzimidazol-2-il}-3,5-dimetil-fenoxi)-acético, 5 mL de THF, y 0,1890 g (0,793 mmol) del reactivo de Burgess. Se colocó la suspensión en el reactor de microondas a 150°C durante 20 min. Se concentró la solución de color marrón, y se purificó el residuo mediante gel de sílice (ACN/DCM, 1:9 a 5:5), para producir el compuesto del título. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,10 (s, 6 H) 3,72 (s, 4 H) 4,86 (s, 2 H) 6,81 (s, 2 H) 7,68 - 7,74 (m, 2,5 H) 7,87 (d, J = 8,46 Hz, 0,5 H) 7,97 - 8,04 (m, 1 H) 8,15 - 8,24 (m, 2,5 H) 8,45 (s, 0,5 H) 12,93 (d, J = 15,66 Hz, 1 H). MS (m/z) 489,1 M (+1), $t_R = 1,40$, Método 10.

C. Ácido (4-{6-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1 H-benzimidazol-2-il}-3,5-dimetil-fenoxi)-acético.

- 20 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la etapa B del Intermediario 2. En su lugar se utilizó LiOH. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,10 (s, 6 H) 4,72 (s, 2 H) 6,78 (s, 2 H) 7,71 (d, J = 8,72 Hz, 2,5 H) 7,82 - 7,9] (m, 0,5 H) 8,00 (br, s, 1 H) 8,14 - 8,27 (m, 2,5 H) 8,45 (br, s, 0,5 H) 12,97 (d, J = 17,68 Hz, 1,7 H). MS (m/z) 475,1 M (+1), $t_R = 1,06$, Método 10.

Ejemplo 1-57

Ácido (3,5-dicloro-4-{6-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}-fenoxi)-acético.



- 25 A. 4-(ter-Butil-dimetil-silaniloxi)-2,6-dicloro-benzaldehído.

- 30 A un matraz de fondo redondo de 250 mL a 0°C, se le agregaron 10,0 g (61,3 mmol) de 3,5-diclorofenol, 120 mL de DMF, y se dejó agitándose durante 10 min. Luego se agregaron 9,1887 g (135 mmol) de imidazol, y se dejó agitándose la solución de color amarillo oscuro a 0°C durante 10 min. Luego se agregaron 10,1770 g (67,5 mmol) de t-BDMS-Cl, desde amarillo pálido hasta transparente en 1 min, se dejó agitándose desde 0°C hasta temperatura ambiente durante 18 horas. Se llevó hasta 0°C, y se agregaron 120 mL de agua, y se agitó durante 10 min. Se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, y se secó con Na₂SO₄. Se purificó sobre gel de sílice (EtOAc / Heptano, 0:10 a 1:9), para producir el compuesto del título. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -0,00 (s, 6 H) 0,73 (s, 9 H) 6,70 (d, J = 1,89 Hz, 2 H) 6,99 (t, J = 1,83 Hz, 1 H).

B. 2,6-Dicloro-4-hidroxi-benzaldehído.

A un matraz de fondo redondo de 500 mL a -78°C , se le agregaron 80 mL de THF, 15,5054 g (55,9 mmol) de 4-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-2,6-dicloro-benzaldehído, y se agitaron durante 10 min. Luego se agregaron 41,1423 mL (57,6 mmol) de sec-butil-litio gota a gota durante 25 min, y se dejaron agitándose a -78°C durante 1,5 horas. A la suspensión en su mayor parte amarilla, se le agregaron 6,4682 mL (83,9 mmol) de DMF. La solución amarilla se dejó agitándose a -78°C durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le agregaron 1 mL de MeOH y 60 mL de HCl 1 N, y se dejaron calentar a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución color marrón se llevó hasta un pH de 4, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, y se secó con Na_2SO_4 . El sólido se separó del producto orgánico, se filtró, y se enjuagó con DCM, para producir el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,93 (s, 2 H) 10,24 (s, 1 H) 11,45 (s, 1 H). MS (m/z) 191,0 M (+1), t_{R} = 1,07, Método 10.

C. Metil éster del ácido 3,5-dicloro-4-formil-fenoxi)-acético.

A una solución de 1,0346 g (5,42 mmol) de 2,6-dicloro-4-hidroxi-benzaldehído, y 4 mL de DMSO, se le agregaron 0,6176 mL (6,50 mmol) de bromo-acetato de metilo. Luego se agregaron 0,5315 g (0,710 mmol) de K_2CO_3 y 0,1235 g (0,0710 mmol) de Cs_2CO_3 . Se dejó agitándose a temperatura ambiente durante 72 horas. Se agregaron 50 mL de agua, se filtro el sólido, y se enjuagó con 300 mL de agua, para producir el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,71 (s, 3 H) 5,03 (s, 2 H) 7,27 (s, 2 H) 10,27 (s, t H). MS (m/z) 263,0 M (+1), t_{R} = 1,21, Método 10.

D. Ácido 2-(2,6-dicloro-4-metoxicarbonil-metoxi-fenil)-3H-benzoimidazol-5-carboxílico.

A una solución de 0,7854 g (5,16 mmol) del ácido 1,2-diamino-benzoico, 1,3580 g (5,16 mmol) del metil éster del ácido 3,5-dicloro-4-formil-fenoxi)-acético en 10 mL de DMSO, se le agregaron 0,1255 g (0,774 mmol) de FeCl_3 en porciones. La solución color marrón oscuro se dejó agitándose al aire a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, luego se lavo con agua, salmuera, y se filtró el sólido, tanto de la capa orgánica como la acuosa, para producir el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,75 (s, 3 H) 5,06 (s, 2 H) 7,37 (s, 2 H) 7,54 - 7,96 (m, 2 H) 8,08 - 8,35 (m, 1 H) 12,79 (br, s, 1 H) 13,23 (d, J = 16,42 Hz, 1 H). MS (m/z) 395,0 M (+1), t_{R} = 0,81, Método 10.

E. Metil éster del ácido (3,5-dicloro-4-{6-[N'-(4-cloro-benzoil)-hidrazinocarbonil]-1H-benzoimidazol-2-il}-fenoxi)-acético.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la etapa A del Ejemplo 1-56. MS (m/z) 549,0 M (+1), t_{R} = 1,12, Método 10.

F. Metil éster del ácido (3,5-dicloro-4-{6-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-fenoxi)-acético.

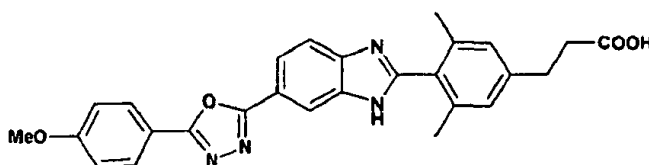
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la etapa B del Ejemplo 1-56. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,73 (s, 3 H) 5,04 (s, 2 H) 7,37 (s, 2 H) 7,72 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,77 (d, J = 8,46 Hz, 0,5 H) 7,92 (d, J = 8,46 Hz, 0,5 H) 8,00 - 8,09 (m, 1 H) 8,17 - 8,22 (m, 2 H) 8,31 (s, 0,5 H) 8,49 (s, 0,5 H) 13,28 (d, J = 11,12 Hz, 1 H). MS (m/z) 531,0 M (+1), t_{R} = 1,43, Método 10.

G. Ácido (3,5-dicloro-4-{6-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-fenoxi)-acético.

El Compuesto del título se preparó de una manera análoga a la etapa C del Ejemplo 1-56. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5,01 (s, 2 H) 7,43 (s, 2 H) 7,83 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,90 (br, s, 1 H) 8,04 (d, J = 6,95 Hz, 1 H) 8,17 (d, J = 7,45 Hz, 1 H) 8,31 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 8,43 (br, s, 1 H) 8,61 (d, J = 3,66 Hz, 1 H) 13,45 (d, J = 12,76 Hz, 1 H). MS (m/z) 516,9 M (+1), t_{R} = 1,08, Método 10.

40 **Ejemplo 1-58**

Ácido 3-(4-{6-[5-(4-metoxifenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propiónico



A. N'-(4-amino-3-nitrobenzoil)-hidrazida del ácido 4-metoxi-benzoico

5 A una solución del ácido 4-amino-3-nitrobenzoico (3,64 g, 20 mmol) en DMF (50 mL), se le agregaron HOBT (2,70 g, 20 mmol) y EDCI (3,83 g, 20 mmol). Después de la adición, se agitó la solución a 25°C durante 10 min, luego se agregó hidrazida del ácido 4-metoxibenzoico (3,32 g, 20 mmol), seguido por la adición de Net_3 (8,35 mL, 60 mmol). Se agitó la solución a 25°C durante la noche y se agregó agua. Se filtró la suspensión resultante y se lavó el sólido con agua. Se secó el sólido amarillo a presión reducida y se purificó mediante cromatografía instantánea (heptano/EtOAc = 1:3) para producir el compuesto del título. MS: m/z 331 (M+1).

B. 4-[5-(4-Metoxifenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-nitrofenilamina

10 Se irradió con microondas una solución de la N'-(4-amino-3-nitro-benzoil)-hidrazida del ácido 4-metoxi-benzoico (750 mg, 2,27 mmol) y reactivo de Burgess (1,62 g, 6,81 mmol) en THF (15 mL) a 150°C durante 20 min. Se removió el solvente a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea (heptano / EtOAc = 1:3) para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo. MS: m/z 313 (M+1).

C. 4-[5-(4-Metoxifenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benceno-1,2-diamina

15 Se hidrogenó una solución de la 4-[5-(4-metoxifenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-nitrofenilamina (1,0 g, 3,21 mmol) en 80 mL de EtOH / THF (1:1) sobre PtO_2 (100 mg) a una atmósfera durante 2 - 4 horas. Se filtró el catalizador a través de Celite, y se lavó con EtOH y THF. Se removió el solvente a presión reducida, para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo. MS: m/z 283 (M+1).

D. Metil éster del ácido (E)-3-(4-{6-[5-(4-metoxifenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-acrílico

20 A una solución de la 4-[5-(4-metoxifenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benceno-1,2-diamina (564 mg, 2,0 mmol) y metil éster del ácido 3-(4-formil-3,5-dimetilfenil)-acrílico (436 mg, 2,0 mmol) (Ejemplo 1-60, etapa C) en 10 mL de DMF y 1 mL de agua, se le agregó oxone (824 mg, 1,34 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min. Se agregó acetato de etilo, y se agitó durante un rato, luego se agregó agua. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con MgSO_4 y se filtraron. Se removió el solvente a presión reducida para producir el compuesto del título. MS: m/z 481 (M+1).

25 E. Metil éster del ácido 3-(4-{6-[5-(4-metoxifenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propiónico

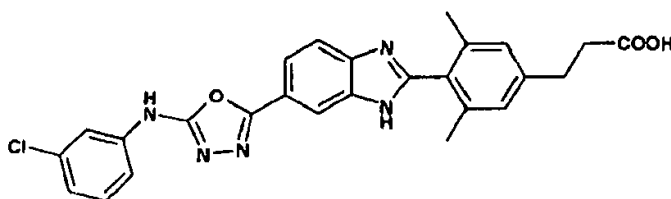
30 Se hidrogenó una solución del metil éster del ácido (E)-3-(4-{6-[5-(4-metoxifenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-acrílico (1,0 g) en 40 mL de EtOH / THF (1:1) sobre Pd/C al 5% (300 mg) a una atmósfera durante 3 horas. Se filtró el catalizador a través de Celite, y se lavó con EtOH y THF. Se removió el solvente a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea (heptano / EtOAc = 1:2) para producir el compuesto del título. MS: m/z 483 (M+1).

F. Ácido 3-(4-{6-[5-(4-metoxifenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propiónico

35 A una solución de metil éster del ácido 3-(4-{6-[5-(4-metoxifenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propiónico en MeOH (10 mL), se le agregó NaOH 1 N (10 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se acidificó la solución resultante cuidadosamente hasta un pH de 3 a 4 con HCl 1 N. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua, y se seco a presión reducida, para producir el compuesto del título. MS: m/z 469,1 (M+1). RMN ^1H (MeOD): δ 8,40 (s, amplia, 1H), 8,15 - 8,08 (m, 3H), 7,81 (s, amplia, 1H), 7,16 (d, J = 8,97 Hz, 2H), 7,10 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,93 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,15 (s, 6H).

Ejemplo 1-59

40 Ácido 3-(4-{6-[5-(3-clorofenil-amino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propiónico



A. 2,2,2-Trifluoro-N-(4-formil-3,5-dimetilfenil)-acetamida

5 A una solución de la N-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 6.391.865) (14,0 g, 47,3 mmol) en THF (200 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a -78°C, se le agregó lentamente metil-litio/LiBr (44,1 mL de una solución 1,5 M en Et₂O, 66,2 mmol). Después de 5 min de agitación, se agregó lentamente sec-BuLi (47,3 mL de una solución 1,4 M en ciclohexano, 66,2 mmol) a la solución de la reacción a -78°C. Después de 5 min, se agregó lentamente DMF anhidra (25,5 mL, 331 mmol), luego se calentó la solución a 25°C. Después de 30 min, se detuvo la mezcla de reacción con agua. Se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ y se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. Se removió el solvente a presión reducida, para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo. MS: m/z 246 (M+1).

10 B. 4-amino-2,6-dimetil-benzaldehído

15 Se agitó una mezcla de la 2,2,2-trifluoro-N-(4-formil-3,5-dimetilfenil)-acetamida anterior en MeOH (30 mL) y NaOH 1 N (30 mL) a temperatura ambiente durante la noche. A la suspensión se le agregaron 100 mL de agua, y se filtró el sólido, se lo lavó con agua, y se lo secó. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc, y se lavó la capa orgánica con agua, salmuera, se secó con MgSO₄, y se filtró. Se removió el solvente a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea (heptano / EtOAc = 4:1) para producir el compuesto del título. MS: m/z 150 (M+1).

C. Metil éster del ácido 3-(4-formil-3,5-dimetilfenil)-acrílico

20 A una suspensión del 4-amino-2,6-dimetil-benzaldehído (1,0 g, 6,71 mmol) en suficiente HBF₄ al 42% para poderse agitar a 0°C, se le agregó lentamente una solución de NaNO₂ (463 mg, 6,71 mmol) en agua (5 mL). Después de 30 min a 0°C, se agregó MeOH (20 mL), seguido por Pd(OAc)₂ (229 mg) y acrilato de metilo (1155 mg, 13,42 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 30 min, luego se filtró la suspensión a través de Celite y se lavó con CH₂Cl₂. Se extrajo el filtrado con CH₂Cl₂ y se lavó la capa orgánica con agua, salmuera, se secó con MgSO₄, y se filtró. Se removió el solvente a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea (heptano / EtOAc 10:1 a 5:1) para producir el compuesto del título. MS: m/z 219 (M+1).

25 D. Metil éster del ácido 3-(4-formil-3,5-dimetilfenil)-propiónico

Se hidrogenó una mezcla del metil éster del ácido 3-(4-formil-3,5-dimetilfenil)-acrílico (900 mg, 4,1 mmol) y Pd/C al 10% (90 mg) en CH₂Cl₂ (20 mL) a una atmósfera durante la noche. Se filtró el catalizador a través de Celite y se lavó con CH₂Cl₂. Se removió el solvente a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea (heptano / EtOAc = 5:1) para producir el compuesto del título. MS: m/z 221 (M+1).

30 E. Hidrazida del ácido 4-amino-3-nitrobenzoico

35 A una suspensión del ácido 4-amino-3-nitrobenzoico (1,64 g, 9 mmol) en THF (25 mL) se le agregó di-isopropil-carbodiimida (1,13 g, 9 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min, y a la solución amarilla resultante se le agregó hidracina (600 mg, 18 mmol). Se agitó la suspensión color naranja resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró el sólido y se lavó dos veces con THF, para producir el compuesto del título: MS: m/z 195,1 (M-1).

F. [5-(4-Amino-3-nitrofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-(3-clorofenil)-amina

40 A una solución de la hidrazida del ácido 4-amino-3-nitrobenzoico (320 mg, 1,63 mmol) en DMF (8 mL), se le agregó 3-cloroisotiocianato (277 mg, 1,63 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se agregó EDCI (627 mg, 3,26 mmol), y se agitó la mezcla a 65°C durante 5 horas. La mezcla se dejó enfriar y luego se vertió en agua. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó a presión reducida, para producir el compuesto del título como un sólido color naranja. MS: m/z 330,1 (M-1).

G. 4-[5-(3-Clorofenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benceno-1,2-diamina

45 Se hidrogenó una suspensión de la [5-(4-amino-3-nitrofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-(3-clorofenil)-amina (245 mg, 0,74 mmol) y PtO₂ (50 mg) en MeOH (30 mL) a una atmósfera durante 4 horas. Se filtró el catalizador sobre Celite y el filtrado se evaporó a presión reducida, para producir el compuesto del título. Éste se utilizó directamente en la siguiente reacción.

H. Metil éster del ácido 3-(4-{6-[5-(3-clorofenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propiónico

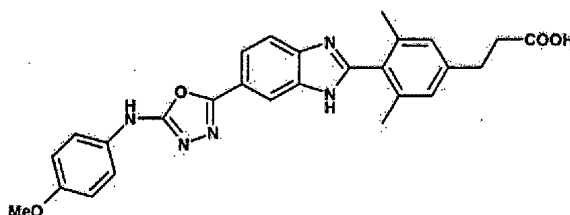
- 5 A una solución de 4-[5-(3-clorofenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benceno-1,2-diamina (210 mg, 0,7 mmol) y metil éster del ácido 3-(4-formil-3,5-dimetilfenil)-propiónico (169 mg, 0,77 mmol) (de la etapa D) en DMSO (2,5 mL), se le agregó Yb(OTf)₃ (86 mg, 0,14 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 72 horas. Se vertió la mezcla en agua, y se filtró y se lavó con agua el precipitado resultante. Se purificó el sólido mediante cromatografía instantánea utilizando MeOH / CH₂Cl₂ al 10% como eluyente, para producir el compuesto del título como un sólido de color café. MS: m/z 502,0 (M+1). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 12,91 (m, 0,6H), 10,93 (s, 0,3 H), 10,48 (dd, 0,3H), 8,33 (s, 0,4H), 8,13 (s, 0,6H), 7,89 - 7,73 (M, 2,3H), 7,68 (d, 0,3 H), 7,59 (d, 0,4H), 7,52 (m, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 1H), 7,08 (s, 3H), 8,61 (s, 3H), 2,87 (t, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

I. Ácido 3-(4-{6-[5-(3-clorofenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propiónico

- 10 A una solución del metil éster del ácido 3-(4-{6-[5-(3-clorofenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propiónico (190 mg, 0,38 mmol) en MeOH (10 mL), se le agregó NaOH 1,0 N (1,14 mL, 1,14 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se removió el solvente a presión reducida y se agregó agua. Se lavó la solución resultante con EtOAc, y se agregó HCl 1,0 N (1,14 mL) a la fase acuosa. La mezcla se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Se removió el solvente a presión reducida, y se trituró la goma resultante con MeCN, para producir el compuesto del título como un sólido color beige. MS: m/z 488,1 (MH). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 12,91 (s, amplia, 0,6H), 12,12 (s, amplia, 0,7H), 10,93 (s, 0,6 H), 8,17 - 7,95 (m, 1H), 7,90 - 7,65 (m, 3H), 7,53 (d, J = 9,47 Hz, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,12 7,05 (m, 3H), 2,84 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,10 (s, 6H).

Ejemplo 1-60

- 20 Ácido 3-(4-{6-[5-(4-metoxifenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propiónico



A. 4-[5-(4-metoxifenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-nitrofenilamina

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1-59, etapas E, F y G, utilizando isotiocianato de 4-metoxi-fenilo en la etapa F.

- 25 B. Metil éster del ácido 3-(4-{6-[5-(4-metoxi-fenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propiónico

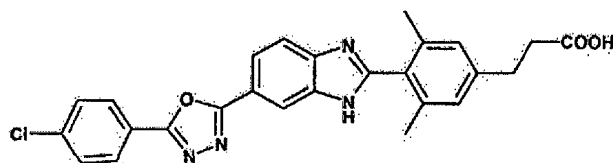
- 30 A una mezcla de 4-[5-(4-metoxifenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-nitrofenilamina (320 mg, 0,98 mmol) y metil éster del ácido 3-(4-formil-3,5-dimetilfenil)-propiónico (215 mg, 0,98 mmol) (del Ejemplo 1-59, etapa D) en EtOH (10 mL) se le agregó una solución de ditionito de sodio (511 mg, 2,94 mmol) en agua (4 mL), y se agitó la mezcla a 70°C durante 5 horas. Después del enfriamiento de la mezcla a temperatura ambiente, se agregó hidróxido de amonio. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 veces) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. Se removió el solvente a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía utilizando un gradiente del 80 al 100% de EtOAc / heptano como eluyente, para producir el compuesto del título. MS: m/z 498,1 (M+1).

C. Ácido 3-(4-{6-[5-(4-metoxifenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propiónico

- 35 Se preparó el compuesto del título de una manera análoga al Ejemplo 1-59, etapa I. MS: m/z 482,1 (M+1). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 13,00 (s, amplia, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,97 Hz, 2H), 7,07 (s, 2H), 6,97 (d, J = 8,97 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,82 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,09 (s, 6H).

Ejemplo 1-61

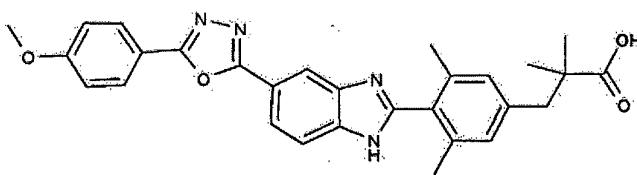
Ácido 3-(4-{6-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propiónico



- 5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1-58, utilizando la hidrazida del ácido 4-clorobenzoico en la etapa A y el metil éster del ácido 3-(4-formil-3,5-dimetil-fenil)-propiónico (Ejemplo 1-59, etapa D) en la etapa D. MS: m/z 473,7 (M+1). RMN ¹H (MeOD); δ ppm 8,43 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,72 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 7,65 (d, J 8,84 Hz, 2H), 7,10 (s, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,16 (s, 6H).

Ejemplo 1-62

Ácido 3-(4-{5-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-2,2-dimetil-propiónico



A. Metil éster del ácido 3-(4-formil-3,5-dimetilfenil)-2,2-dimetil-propiónico

- 10 A una solución agitada del metil éster del ácido 3-(4-formil-3,5-dimetilfenil)-propiónico (preparado como se describe en el Ejemplo 1-59, 2,2 g, 10 mmol) y etano-1,2-diol (1,86 g, 30 mmol) en tolueno (50 mL), se le agregó p-TsOH•H₂O (38 mg, 0,2 mmol), y se sometió a reflujo la solución utilizando un aparato Dean-Stark durante la noche. Se removió el solvente a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando heptano / EtOAc (5:1) como eluyente, para producir el metil éster del ácido 3-(4-[1,3]-dioxolan-2-il-3,5-dimetilfenil)-propiónico como un aceite incoloro.

- 20 A una solución del metil éster del ácido 3-(4-[1,3]-dioxolan-2-il-3,5-dimetilfenil)-propiónico (2,0 g, 7,55 mmol) en THF (30 mL) enfriada a -78°C bajo protección de N₂, se le agregó lentamente LDA (16,8 mL de una solución 1,8 M en THF, 30,2 mmol). Después de 30 min, se agregó lentamente Mel (4,29 g, 30,2 mmol) a la solución. Se agitó la solución a -78°C durante 30 min, luego se detuvo la mezcla de reacción con agua. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc y se lavó la capa orgánica con agua, salmuera, se secó con MgSO₄ y se filtró. Se removió el solvente a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea utilizando heptano / EtOAc (5:1) como eluyente, para producir el metil éster del ácido 3-(4-[1,3]-dioxolan-2-il-3,5-dimetilfenil)-2,2-dimetil-propiónico como un aceite incoloro.

- 25 A una solución agitada del metil éster del ácido 3-(4-[1,3]-dioxolan-2-il-3,5-dimetilfenil)-2,2-dimetil-propiónico (1,7 g, 5,8 mmol) en acetona (20 mL) y agua (0,3 mL), se le agregó Amberlyst-15 (233 mg). Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante la noche, y se filtró y se lavó la suspensión con acetona. Se removió el solvente a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea utilizando heptano / EtOAc (5:1), para producir el metil éster del ácido 3-(4-formil-3,5-dimetilfenil)-2,2-dimetil-propiónico como un aceite de color amarillo pálido.

- 30 Una síntesis alternativa del compuesto del título es la siguiente:

- 35 El par Zn-Cu se agitó vigorosamente en tolueno anhidro y dimetilacetamida (12,5:1, v/v) a temperatura ambiente con gas nitrógeno burbujeando a través de la mezcla durante 15 min. Se agregó metil éster del propionato de 3-yodo-2,2-dimetilo (1,35 equivalentes) mediante una jeringa, y se calentó la mezcla de reacción a 110°C (temperatura del baño de aceite) durante 5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió a 70°C y se agregó 1,0 equivalente de trifluorometano sulfonato de 4-formil-3,5-dimetilfenilo, seguido por una adición posterior de una solución de Pd(PPh₃)₄ (3% molar) en tolueno anhidro. Se agitó la reacción a la misma temperatura durante 4 horas, hasta que el análisis por LCMS indicó el consumo completo del triflato de partida. Se enfrió a temperatura ambiente, y se removieron los insolubles mediante filtración. Se colocó el filtrado en un embudo de separación, y se lavó con HCl 1 N y salmuera. Se secó la capa orgánica con MgSO₄ y se concentró al vacío. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna (heptano / acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado. LCMS: Método 10, tiempo de retención = 1,41 min, (M+H)⁺ = 249,2.

B. Metil éster del ácido 3-(4-{5-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}-3,5-dimetil-fenil)-2,2-dimetil-propiónico

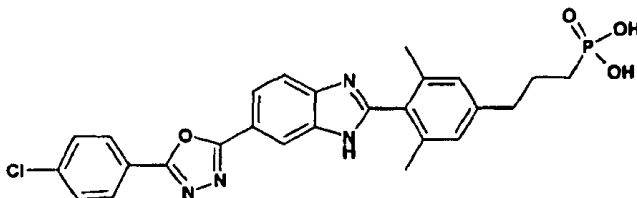
Se agregó oxone (420 mg, 0,683 mmol) a una mezcla del metil éster del ácido 3-(4-formil-3,5-dimetilfenil)-2,2-dimetil-propiónico (250 mg, 1,00 mmol) y 4-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benceno-1,2-diamina (preparada como se describe en el Ejemplo 1-59, 300 mg, 1,06 mmol) en DMF (8 mL) y agua (0,8 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se dividió entre EtOAc y agua. El extracto en EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, y se sometió a cromatografía, para producir el compuesto del título. m/z 511,3 (MH⁺).

C. Ácido 3-(4-{5-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-2,2-dimetil-propiónico

Se agitó una mezcla del metil éster del ácido 3-(4-{5-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-2,2-dimetil-propiónico (340 mg, 0,667 mmol) y NaOH acuoso 1 M (5 mL, 5 mmol) en MeOH (5 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y luego se calentó a 50°C durante 1 hora. Después de que se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se la acidificó lentamente a un pH 2 ~ 3 mediante la adición de HCl 3 M. Se precipitó el producto y se separó de la solución. El sólido se disolvió en una pequeña cantidad de sulfóxido de dimetilo, y se purificó mediante HPLC (básica), para producir el compuesto del título como un sólido. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 8,55 - 8,45 (m, 1 H), 8,23 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8,22 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,95 - 7,85 (m, 1 H), 7,26 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7,15 (s, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 2,99 (s, 2 H), 2,26 (s, 6 H), 1,30 (s, 6 H). m/z 497,2 (MH⁺).

Ejemplo 1-63

Ácido [3-(4-{6-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propil]-fosfónico



A. Dietil éster del ácido [(E)-3-(4-formil-3,5-dimetilfenil)-alil]-fosfónico

A una suspensión del 4-amino-2,6-dimetil-benzaldehído (3,0 g, 20,1 mmol) (Ejemplo 1-60, etapa B) en suficiente HBF₄ al 42% para agitarse a 0°C, se le agregó lentamente una solución de NaNO₂ (1,39 g, 20,1 mmol) en agua (10 mL). Después de 30 min a 0°C, se agregó MeOH (50 mL), seguido por Pd(OAc)₂ (677 mg) y dietil alilfosfonato (5,38 g, 30,2 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 30 min, y se filtró la suspensión a través de Celite, y se lavó con CH₂Cl₂. Se extrajo el filtrado con CH₂Cl₂ y se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron con MgSO₄, y se filtraron. Se removió el solvente a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea utilizando un gradiente de heptano / EtOAc (10:1 a 5:1, seguido luego por 100% de EtOAc), para producir el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. MS: m/z 311 (M+1).

B. Dietil éster del ácido [(E)-3-(4-{6-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-alil]-fosfónico

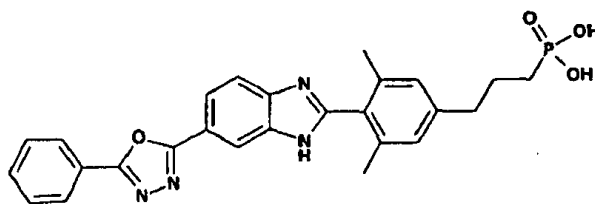
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1-59 (etapas A - E), utilizando la hidrazida del ácido 4-cloro-benzoico en la etapa A, y el dietil éster del ácido [(E)-3-(4-formil-3,5-dimetilfenil)-alil]-fosfónico en la etapa D.

C. Ácido [3-(4-{6-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propil]-fosfónico

A una solución del dietil éster del ácido [(E)-3-(4-{6-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-alil]-fosfónico (1,44 g, 2,5 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) se le agregó bromuro de trimetilsililo (1,62 mL, 12,5 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se removió el solvente a presión reducida, y se purificó el residuo mediante HPLC en fase inversa utilizando un gradiente de 0 - 80% de MeCN/agua que contenía NH₄OH al 0,7%, para producir el compuesto del título. MS: m/z 523,1 (M+1). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 8,46 (s, 0,6H), 8,19 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 8,0 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 7,88 (s, amplia, 0,4H), 7,72 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,05 (s, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,11 (s, 6H), 1,78 (m, 2H), 1,41 (m, 2H).

Ejemplo 1-64

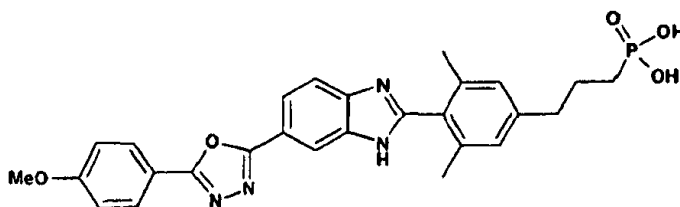
Ácido (3-{3,5-dimetil-4-[6-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-fenil}-propil)-fosfónico



5 Se aisló el compuesto del título como un subproducto de las etapas de hidrogenación e hidrólisis del Ejemplo 1-63 (etapas B y C). MS: m/z 489,1 (M+1). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 13,06 (s, amplia, 1H), 8,45 (s, amplia, 0,6H), 8,28 - 8,15 (m, 2,4H), 8,01 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 7,94 - 7,62 (m, 4H), 7,05 (s, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,11 (s, 6H), 1,78 (m, 2H), 1,42 (m, 2H).

Ejemplo 1-65

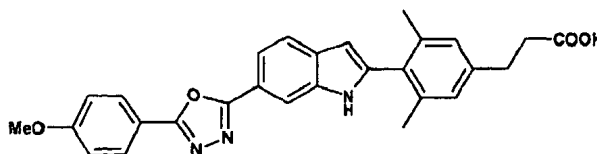
Ácido [3-(4-{6-[5-(4-metoxifenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propil]-fosfónico



10 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1-58, utilizando el dietil éster del ácido [(E)-3-(4-formil-3,5-dimetilfenil)-alil]-fosfónico (Ejemplo 1-63, etapa A) en la etapa D. MS: m/z 519,1 (M+1). RMN ¹H (MeOD): δ ppm 8,53 (s, 1H), 8,32 (d, J: 10,23 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,97 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 7,96 Hz, 1H), 7,18 (s, 3H), 7,16 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,78 (t, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,71 (m, 2H).

Ejemplo 1-66

Ácido 3-(4-{6-[5-(4-metoxifenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propiónico



15

A. Bencil éster del ácido 4-bromometil-3-nitrobenzoico

20 A una solución del ácido 4-bromometil-3-nitrobenzoico (2,0 g, 7,69 mmol), alcohol bencílico (796 μL, 832 mg, 7,69 mmol), y 4-dimetilaminopiridina (9,4 mg, 77 μmol) en diclorometano (5 mL), se le agregó DCC (1,59 g, 7,71 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía utilizando un gradiente del 0 al 30% de heptano / acetato de etilo, para producir el compuesto del título como un aceite.

B. 4-{(E)-2-[4-((E)-2-metoxicarbonilvinil)-2,6-dimetilfenil]-vinil}-3-nitrobenzoato de bencilo

25 Se calentó una mezcla del bencil éster del ácido 4-bromometil-3-nitrobenzoico (2,06 g, 5,88 mmol) y trifetilfosfina (1,54 g, 5,87 mmol) en DMF (10 mL), a 100°C durante 1 hora. A esta solución se le agregaron luego el metil éster del ácido 3-(4-formil-3,5-dimetilfenil)-acrílico (1,28 g, 5,86 mmol) (Ejemplo 1-60, etapa C) y carbonato de potasio (1,63 g, 11,8 mmol), y se agitó la mezcla a 100°C durante 18 horas. Se vertió la mezcla en acetato de etilo y se extrajo con agua una vez, y con salmuera cinco veces. La capa orgánica se secó, se filtró, y se removió el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía utilizando un gradiente de 0 - 40% de heptano / acetato de etilo, para producir el compuesto del título.

30 C. 2-[4-((E)-2-metoxicarbonilvinil)-2,6-dimetilfenil]-1H-indol-6-carboxilato de bencilo

Se calentó una mezcla del 4-{(E)-2-[4-((E)-2-metoxicarbonilvinil)-2,6-dimetilfenil]-vinil}-3-nitrobenzoato de bencilo (1,87 g, 3,97 mmol) y trimetil fosfito (5,0 mL, 5,26 g, 42 mmol) a 110°C durante 3 horas. Se removió el solvente a

presión reducida, y se sometió el residuo a cromatografía utilizando un gradiente de 10 - 50% de heptano / acetato de etilo, para producir el compuesto del título.

D. Ácido 2-[4-(2-metoxicarboniletíl)-2,6-dimetilfenil]-1H-indol-6-carboxílico

- 5 Se agitó una mezcla del 2-[4-((E)-2-metoxicarbonilvinil)-2,6-dimetilfenil]-1H-indol-6-carboxilato de bencilo (950 mg, 2,16 mmol) y paladio al 10% sobre carbón (95 mg) en 100 mL de 1:1 de acetato de etilo / etanol, bajo un globo de hidrógeno durante 18 horas. Se filtró el catalizador a través de Celite, y se removió el filtrado a presión reducida, para dejar el compuesto del título. MS: m/z 852,2 (M+1); Tiempo de retención 1,35 min (Método 10).

E. 3-(4-{6-[N'-(4-metoxibenzoil)-hidrazinocarbonil]-1H-indol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propionato de metilo

- 10 A una mezcla del ácido 2-[4-(2-metoxicarboniletíl)-2,6-dimetilfenil]-1H-indol-6-carboxílico (200 mg, 570 μ mol) y HOBT (85 mg, 630 μ mol) en THF (10 mL), se le agregó EDCI (164 mg, 860 μ mol), y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 10 min. Luego se agregó una solución de hidrazida del ácido 4-metoxi-benzoico (104 mg, 630 μ mol) en THF (5 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se removió el solvente a presión reducida, y se pasó el material residual por cromatografía utilizando un gradiente de 50 - 90% de heptano / acetato de etilo, para producir el compuesto del título.

15 F. 3-(4-{6-[5-(4-Metoxifenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propionato de metilo

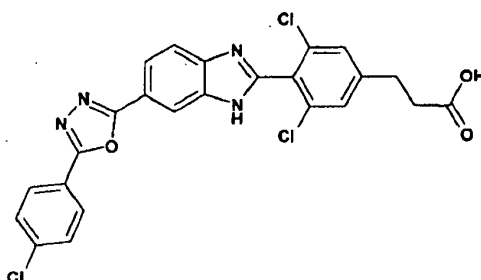
- 20 Se calentó una mezcla del 3-(4-{6-[N'-(4-metoxibenzoil)-hidrazinocarbonil]-1H-indol-2-il}-3,5-dimetil-fenil)-propionato de metilo (220 mg, 440 μ mol) y reactivo de Burgess (210 mg, 880 μ mol) en THF (10 mL), en un aparato de microondas a 150°C durante 30 min. Se removió el solvente a presión reducida, y se pasó el residuo por cromatografía utilizando un gradiente de 30 - 70% de heptano / acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título.

G. Ácido 3-(4-{6-[5-(4-metoxifenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propiónico

- 25 Se calentó una mezcla del 3-(4-{6-[5-(4-metoxifenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propionato de metilo (35 mg, 73 μ mol) y NaOH 1 N (174 μ L, 174 micromoles) en 5 mL de agua/metanol en una proporción de 2:1 y 5 mL de THF, a 50°C durante 4 horas. Se removió el solvente a presión reducida, y se agitó el residuo con agua y se neutralizó con 174 μ L de HCl 1 N. Se lavó el precipitado, se lo filtro, se lavó con agua, y se secó hasta obtener el compuesto del título. RMN 1 H (DMSO- d_6): δ ppm 12,17 (s, amplia, 1H), 11,62 (s, 1H), 8,08 (m, 3H), 7,76 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,06 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,12 (s, 6H). MS: m/z 468,2 (M+1); Tiempo de retención = 1,33 min (Método 10). MS de alta resolución (M+H): teoría 468,1923, medida 468,1918.

30 **Ejemplo 1-67**

Ácido 3-(3,5-dicloro-4-{6-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-fenil)-propiónico



A. Ter-butil éster del ácido 3-(3,5-dicloro-4-formil-fenil)-propiónico.

- 35 Se agitó 3,5-dicloro-yodo-benceno (5 g, 18 mmol) a temperatura ambiente como una solución en DMF (50 mL) que contenía acrilato de ter-butilo (6,5 mL, 2,5 equivalentes), hidrato de cloruro de tetrabutil amonio (5,1 g, 1 equivalentes), acetato de potasio (5,4 g, 3 equivalentes) y acetato de paladio(II) (~200 mg, 30% molar) durante 5 horas. Se redujo la mezcla de reacción al vacío, y se dividió entre agua y acetato de etilo. Se secaron las fracciones de acetato de etilo sobre sulfato de magnesio, se filtraron sobre un pequeño tapón de gel de sílice. Se lavó el tapón de gel de sílice con acetato de etilo al 10% / n-heptanos, para proporcionar el ter-butil éster del ácido 3-(3,5-diclorofenil)-acrílico después de evaporación como un sólido de color blanco. RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 6,69 (d, J = 16,04 Hz, 1 H) 7,49 (d, J = 16,04 Hz, 1 H) 7,59 (t, J = 1,89 Hz, 1 H) 7,81 (d, J = 1,77 Hz, 2

H). Se cargó una solución del ter-butil éster del ácido 3-(3,5-diclorofenil)-acrílico (4 g, 14 mmol) en etanol (100 mL) con óxido de platino (800 mg), después de purgar la mezcla de reacción con nitrógeno. Se conectó un balón de hidrógeno y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. Después de la remoción del exceso de hidrógeno, se removió el catalizador mediante filtración de la mezcla sobre un cojín de Celite, y se evaporó la solución resultante para proporcionar el ter-butil éster del ácido 3-(3,5-diclorofenil)-propiónico como un aceite (3,8 g; 94% de rendimiento aislado). RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-D) δ ppm 1,41 (s, 9 H) 2,52 (s, 2 H) 2,85 (s, 2 H) 7,08 (s, 2 H) 7,18 (s, 1 H).

A una solución del ter-butil éster del ácido 3-(3,5-diclorofenil)-propiónico (1 g, 3,6 mmol) en THF (50 mL) a -78°C, se le agregó gota a gota s-butil litio (ciclohexanos 1,4 M; 5,7 mL, 2,2 equivalentes). Se agitó la solución homogénea resultante color rojo bajo atmósfera de nitrógeno a -78°C durante una hora, en cuyo tiempo, se agregó DMF (560 mL, 2 equivalentes). Después de 30 min, se detuvo la reacción con una solución saturada de cloruro de amonio a -78°C. Se removió al baño de hielo, y se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente. Evaporación de los volátiles al vacío, y división entre agua y acetato de etilo. Se secaron las fracciones de acetato de etilo combinadas sobre sulfato de magnesio y se cargaron apropiadamente en una columna de gel de sílice. Se aislaron 600 mg del compuesto del título después de cromatografía (acetato de etilo isocrático al 20% / n-heptanos). RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-D) δ ppm 1,35 - 1,44 (m, 10 H) 2,55 (t, J = 7,45 Hz, 2 H) 2,90 (t, J = 7,45 Hz, 2 H) 7,23 (s, 2 H) 10,45 (s, 1 H).

B. 4-[5-(4-Clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-nitro-fenilamina.

A un vial para microondas de 20 mL, se le agregaron 1,00 g (2,99 mmol) de N'-(4-amino-3-nitro-benzoil)-hidrazida del ácido 4-cloro-benzoico (A en el Ejemplo 1-28), 12 mL de THF, y 1,9934 g (8,36 mmol) de reactivo de Burgess. Se colocó la suspensión en el microondas a 150°C durante 30 min. A la suspensión color naranja/amarillo se le agregaron 5 mL de MeOH, y se recolectó el precipitado mediante filtración, para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,31 (d, J = 8,97 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 8,12 - 8,19 (m, 2,7 H) 8,25 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 8,77 (d, J = 2,02 Hz, 1 H). MS (m/z) 317,0 M (+1), t_R = 1,33, Método 10.

B. 4-[5-(4-Clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benceno-1,2-diamina.

A un matraz de fondo redondo de 25 mL, se le agregaron 0,4137 g (1,31 mmol) de 4-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-nitro-fenil-amina, y 4 mL de THF / EtOH (1:1). Se purgó al vacío 3 veces, luego se agregaron 0,1655 g de PtO₂ (40% en peso) como una suspensión en 2 mL de THF / EtOH (1:1). Se purgó con H₂ 3 veces. Se dejó agitándose a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregaron 10 mL de diclorometano, y Celite, y se dejó agitándose durante 1 hora, luego se filtró sobre un cojín de Celite, y se enjuagó con 20 mL de DCM. Se redujo al vacío para producir el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,85 (br, s, 1,7 H) 5,31 (br, s, 1,7 H) 6,62 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,19 (dd, J = 8,08, 1,89 Hz, 1 H) 7,26 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,66 - 7,70 (m, 2 H) 8,02 - 8,06 (m, 2 H). MS (m/z) 287,2 M (+1), t_R = 1,18, Método 10.

C. Ter-butil éster del ácido 3-(3,5-dicloro-4-{6-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}-fenil)-propiónico.

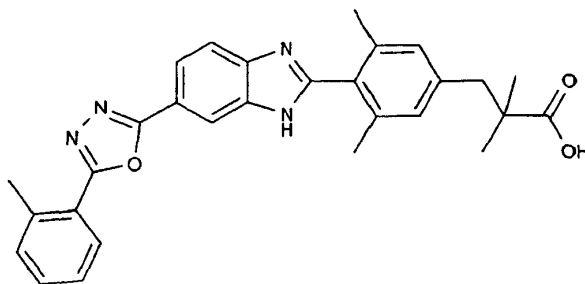
A un vial de centelleo de 20 mL, se le agregaron 0,3783 g (1,32 mmol) de 4-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benceno-1,2-diamina, 0,4000 g (0,132 mmol) del ter-butil éster del ácido 3-(3,5-dicloro-4-formil-fenil)-propiónico (etapa A), y 6 mL de DMSO. A esta solución color café oscuro se le agregaron 0,0321 g (0,198 mmol) de FeCl₃. Se dejó agitándose al aire durante 72 horas. Se extrajo con EtOAc, y se lavó con agua, salmuera, y se secó con Na₂SO₄. Se purificó sobre gel de sílice (ACN / DOM, 1:9 a 4:6) para producir el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 2,64 (t, J = 7,33 Hz, 2 H) 2,92 (t, J = 7,26 Hz, 2 H) 7,60 (s, 2 H) 7,72 (d, 2 H) 7,78 (d, J = 8,59 Hz, 0,5 H) 7,92 (d, J = 8,46 Hz, 0,5 H) 8,00 - 8,09 (m, 1 H) 8,17 - 8,22 (m, 2 H) 8,31 (s, 0,5 H) 8,50 (s, 0,5 H) 13,32 (d, J = 11,24 Hz, 1 H). MS (m/z) 571,1 M(+1), t_R = 1,59, Método 10.

D. Ácido 3-(3,5-dicloro-4-{6-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}-fenil)-propiónico.

A un matraz de fondo redondo de 100 mL se le agregaron 0,090 g (0,157 mmol) del ter-butil éster del ácido 3-(3,5-dicloro-4-{6-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}-fenil)-propiónico, unas cuantas gotas de anisol, y 3 mL de HCl 4 M en 1,4-dioxano. La solución color púrpura se dejó agitándose a temperatura ambiente durante 72 horas. Se concentró la mezcla de reacción, y se purificó el residuo mediante HPLC básica (ACN / H₂O-NH₄OH 0,005mM, 2,5:7,5 a 8:2), para producir el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,78 (t, J = 7,45 Hz, 2 H) 3,07 (t, J = 7,33 Hz, 2 H) 7,75 (s, 2 H) 7,84 - 7,89 (m, 2 H) 7,99 (d, J = 7,45 Hz, 1 H) 8,20 (dd, J = 8,46, 1,39 Hz, 1 H) 8,32 8,37 (m, 2 H) 8,56 (br, s, 1 H). MS (m/z) 515,0 M (+1), t_R = 1,19, Método 10.

Ejemplo 1-68

Ácido 3-{3,5-dimetil-4-[6-(5-o-tolil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-fenil}-2,2-dimetil-propiónico



A. Ácido 2-[4-(2-metoxicarbonil-2-metil-propil)-2,6-dimetilfenil]-3H-benzoimidazol-5-carboxílico.

5 Se agitaron 7,6 g del ácido 3,4-diamino-bencenoico en 120 mL de DMF a temperatura ambiente. Se trataron con 12,4 g del metil éster del ácido 3-(4-formil-3,5-dimetilfenil)-2,2-dimetil-propiónico (el intermediario A en el Ejemplo 1-62), seguido por la adición de una suspensión de 15 g de Oxone en 60 mL de DMF. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, y se agregaron 60 mL de agua, y se ajustó el pH en 6. Se agregaron 150 mL adicionales de agua, y se recolectaron los precipitados resultantes mediante filtración. El precipitado recolectado se lavó con agua y se secó al vacío, para proporcionar el compuesto del título.

10 B. Metil éster del ácido 3-{3,5-dimetil-4-[6-(5-o-tolil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-fenil}-2,2-dimetil-propiónico.

15 Se agregan EDC (380 mg, 1,98 mmol) y HOBt (268 mg, 1,98 mmol) a una solución en agitación del ácido 2-[4-(2-metoxicarbonil-2-metil-propil)-2,6-dimetilfenil]-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (626 mg, 1,65 mmol) e hidrazida del ácido 2-metil-benzoico (248 mg, 1,65 mmol) en DMF (6 mL) bajo atmósfera de N₂. Después de la desaparición del ácido carboxílico mediante LC/MS, se diluye la reacción con EtOAc (60 mL) y se extrae con agua (20 mL), seguido por salmuera (10 mL). Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evapora el solvente. Se disuelve el residuo en DMF (6 mL) y se agrega reactivo de Burgess (1,18 g, 4,95 mmol). Se calienta la mezcla mediante irradiación con microondas a 150°C durante 15 min. Se diluye la reacción con EtOAc (100 mL) y se extrae con agua (25 mL). Se extrae la fase orgánica con NaHCO₃ saturado (25 mL, 2 veces), seguido por salmuera (20 mL). Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evapora el solvente. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (10 - 45% de ACN / DCM) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo: (M+H)⁺ 495,3.

C. Ácido 3-{3,5-dimetil-4-[6-(5-o-tolil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-fenil}-2,2-dimetil-propiónico.

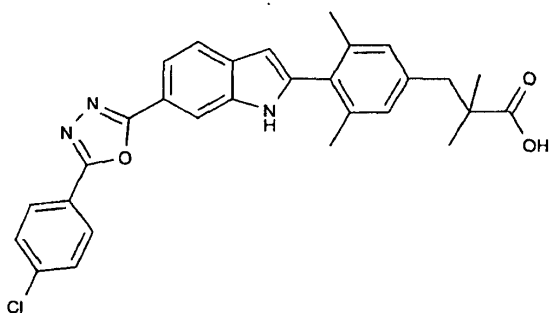
25 Se disuelve metil éster del ácido 3-{3,5-dimetil-4-[6-(5-o-tolil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-fenil}-2,2-dimetil-propiónico (286 mg, 0,578 mmol) en THF (2,9 mL / MeOH (2,9 mL)). Se agrega NaOH 1 N (2,9 mL) y se agita durante 4 horas. Se agrega NaOH (102 mg, 2,55 mmol) en agua (1 mL). Después de la desaparición del éster mediante LC/MS, se concentra la reacción. Se acidifica a un pH de 1,5 mediante la adición de HCl 1 N (5,4 mL). Se recolecta el sólido mediante filtración y se seca a 40°C en un horno al vacío. Se tritura el sólido con DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco: (M+H)⁺ 481,0.

30 D. Sal sólida del ácido 3-{3,5-dimetil-4-[6-(5-o-tolil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-fenil}-2,2-dimetil-propiónico.

35 Se suspende el ácido 3-{3,5-dimetil-4-[6-(5-o-tolil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-fenil}-2,2-dimetil-propiónico (162 mg, 0,337 mmol) en EtOH (2 mL) y se agrega NaOH 1 N (337 µL). Se agrega EtOH (2 mL) y se calienta a 50°C durante 1,5 horas. Se concentra la suspensión a presión reducida. Se vuelve a suspender el residuo en agua y se evapora el solvente. Se seca el sólido a 40°C en un horno al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un polvo de color café: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,12 (s, 6 H) 2,15 (s, 6 H) 2,77 (s, 3 H) 2,86 (s, 2 H) 7,08 (s, 2 H) 7,40 - 7,55 (m, 3 H) 7,82 (br, s, 1 H) 8,07 - 8,15 (m, 2 H) 8,41 (br, s, 1 H); (M+H)⁺ 481,3.

Ejemplo 1-69

Ácido 3-(4-[6-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indol-2-il]-3,5-dimetilfenil)-2,2-dimetil-propiónico



A. 2-(4-Bromometil-3-nitro-fenil)-5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol

A un matraz de fondo redondo de 100 mL se le agregaron 2,1 g (12,3 mmol) de hidrazida del ácido 4-cloro-benzoico, 3,20 g (12,3 mmol) del ácido 4-bromo-metil-3-nitro-benzoico, 3,54 g (18,5 mmol) de EDC, y 200 mL de DCM. Se dejó agitando a temperatura ambiente durante 18 horas. Se removieron 2/3 del DCM, se agregó agua y se filtró un sólido blanco, y se lavó con Et₂O para producir la N'-(4-cloro-benzoil)-hidrazida del ácido 3-nitro-4-bromometil-benzoico como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,99 (s, 1 H) 5,12 (s, 1 H) 7,59 - 7,54 (m, 2 H) 7,91 - 7,95 (m, 2 H) 7,96 (d, J = 8,21 Hz, 1 H) 8,22 - 8,29 (m, 1 H) 8,57 (dd, J = 6,57, 1,77 Hz, t H) 10,76 (s, t H) 10,94 (dd, J = 5,18, 0,88 Hz, 1 H). MS (m/z) 413,9 M (+1), t_R = 1,28, Método 10. A un matraz de fondo redondo de 500 mL se le agregaron 4,95 g (12,0 mmol) de la N'-(4-cloro-benzoil)-hidrazida del ácido 3-nitro-4-bromometil-benzoico, 6,09 g (36,0 mmol) de DMC, y 100 mL de DCE. A esta solución de color amarillo pálido se le agregaron lentamente 6,70 mL (48,0 mmol) de Et₃N, durante 5 min. La solución color verde oscuro se dejó agitando a 40°C durante 30 min. Luego se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó durante 18 horas. Se removió el solvente y se purificó sobre un tapón de sílice con 10 - 30% de EtOAc / Heptano, para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo. MS (m/z) 350,0 M (+1), tiempo de retención = 1,51, Método 10.

B. Metil éster del ácido 3-[4-((E)-2-{4-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-2-nitro-fenil}-vinil)-3,5-dimetilfenil]-2,2-dimetil-propiónico. Se combinan 2-(4-bromometil-3-nitro-fenil)-5-(4-clorofenil)-[1,3,4]-oxadiazol (894 mg, 2,27 mmol) y PPh₃ (656 mg, 27,50 mmol) en DMF (13 mL), y se calienta a 95°C bajo atmósfera de N₂ durante 4,5 horas. Se agrega el metil éster del ácido 3-(4-formil-3,5-dimetilfenil)-2,2-dimetil-propiónico (intermediario A en el Ejemplo 1-62, 675 mg, 2,72 mmol) y K₂CO₃ (627 mg, 4,54 mmol), se continúa el calentamiento a 95°C durante 6,5 horas. Se permite que la reacción se enfríe a temperatura ambiente. Se diluye la reacción enfriada con EtOAc (150 mL) y se extrae con agua (50 mL). Se seca la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se evapora el solvente. Se purifica el aceite resultante mediante cromatografía en gel de sílice (10 - 45% de EtOAc / HEP) para proporcionar un color sólido amarillo: (M+H)⁺ 546,1.

C. Metil éster del ácido 3-(4-{6-[5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-2,2-dimetil-propiónico.

Se forma una suspensión del metil éster del ácido 3-[4-((E)-2-{4-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-nitro-fenil}-vinil)-3,5-dimetilfenil]-2,2-dimetil-propiónico (245 mg, 0,449 mmol) en fosfito de trietilo (6 mL), y se calienta a 160°C durante 2 horas bajo atmósfera de N₂. Se concentra la reacción a presión reducida. Se purifica el concentrado mediante cromatografía en gel de sílice (5 - 35% de EtOAc / HEP), para proporcionar el metil éster del ácido 3-(4-{6-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-2,2-dimetil-propiónico como un sólido de color amarillo: (M+H)⁺ 514,3.

D. Ácido 3-(4-{6-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-2,2-dimetil-propiónico.

Se suspende el metil éster del ácido 3-(4-{6-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-2,2-dimetil-propiónico (262 mg, 0,510 mmol) en MeOH (2,6 mL) / NaOH 1 N (2,6 mL), y se calienta a 50°C durante 3 horas. Se agrega THF (2,6 mL) y se calienta a 50°C durante 15 horas. Se agregan NaOH 1 N (2,6 mL), THF (2,6 mL), y NaOH (225 mg, 5,63 mmol) en agua (1 mL). Se calienta la reacción a 50°C hasta que ya no se observa el éster mediante LC/MS. Se concentra la reacción a presión reducida. Se ajusta el pH a 2 con HCl 1 N. Se recolecta el precipitado resultante mediante filtración y se enjuaga el sólido con Et₂O, para proporcionar un sólido de color amarillo claro: (M+H)⁺ 500,2.

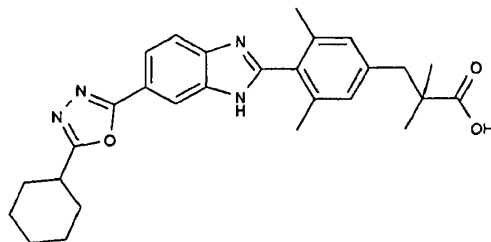
E. Sal sódica del ácido 3-(4-{6-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-2,2-dimetil-propiónico.

Se suspende el ácido 3-(4-{6-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-2,2-dimetil-propiónico (183 mg, 366 μmol) en EtOH (2 mL), y se agrega lentamente NaOH 1 N (336 μL). Se agita durante 2

horas antes de evaporar el solvente bajo una corriente de N₂. Se vuelve a suspender el residuo en Et₂O / DCM, y se evapora el solvente bajo una corriente de N₂. Se seca el sólido resultante durante la noche en un horno al vacío a 40°C para proporcionar la sal sódica del ácido de 3-(4-{6-[5-(4-clorofenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-2,2-dimetil-propiónico como un sólido de color café: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,93 (s, 6 H) 2,08 (s, 6 H) 2,67 (s, 2 H) 6,45 (br, s, 1 H) 6,98 (s, 2 H) 7,64 - 7,87 (m, 4 H) 8,08 (s, 1 H) 8,13 - 8,24 (m, 2 H) 11,69 (br, s, 1 H); (M+H)⁺ 500,1.

Ejemplo 1-70

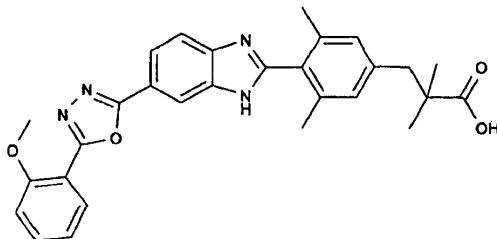
Ácido 3-(4-{6-[5-(ciclohexil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-3,5-dimetilfenil)-2,2-dimetil-propiónico



- 10 La preparación del compuesto del título es análoga a la preparación del Ejemplo 1-68. Se utilizó hidrazida del ácido ciclohexanocarboxílico. Los datos espectrales para la sal sódica del ácido 3-(4-{8-(5-ciclohexil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-3,5-dimetilfenil)-2,2-dimetil-propiónico; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,11 (s, 6 H) 1,32 - 1,61 (m, 3 H) 1,66 - 1,83 (m, 3 H) 1,90 (dt, J = 13,04, 3,33 Hz, 2 H) 2,14 (s, 6 H) 2,116 - 2,26 (m, 2 H) 2,86 (s, 2 H) 3,03 - 3,12 (m, 1 H) 7,08 (s, 2 H) 7,77 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,99 (dd, J = 8,46, 1,52 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H); (M+H)⁺ 473,3.

Ejemplo 1-71

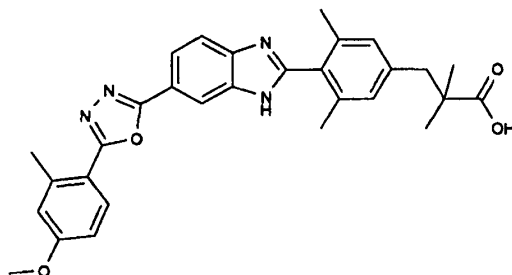
Ácido 3-(4-{6-[5-(2-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il]-3,5-dimetilfenil)-2,2-dimetil-propiónico



- 20 La preparación del compuesto del título es análoga a la preparación del Ejemplo 1-68. Se utilizó la hidrazida del ácido 2-metoxibenzoico. Los datos espectrales para la sal sódica del ácido 3-(4-{6-[5-(2-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il]-3,5-dimetilfenil)-2,2-dimetil-propiónico: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 (s, 6 H) 2,07 (s, 6 H) 2,72 (s, 2 H) 3,97 (s, 3 H) 6,99 (s, 2 H) 7,17 (td, J = 7,55, 0,95 Hz, 1 H) 7,31 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,63 (ddd, J = 8,85, 7,26, 1,77 Hz, 1 H) 7,74 (br, s, 1 H) 7,74 (br, s, 1 H) 7,89 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,99 (dd, J = 7,70, 1,77 Hz, 1 H) 8,23 (br, s, 1 H) 13,20 (br, s, 1 H); (M+H)⁺ 497,0.

25 Ejemplo 1-72

Ácido 3-(4-{6-[5-(4-metoxi-2-metil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il]-3,5-dimetilfenil)-2,2-dimetil-propiónico



ES 2 525 703 T3

La preparación del compuesto del título es análoga a la preparación del Ejemplo 1-68. Se utilizó la hidrazida del ácido 4-metoxi-2-metil-benzoico. Los datos espectrales para la sal sódica del ácido 3-(4-{6-[5-(4-metoxi-2-metil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetil-fenil)-2,2-dimetil-propiónico; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 (s, e H) 2,07 (s, 6 H) 2,71 (s, 5 H) 3,86 (s, 3 H) 6,95 - 7,08 (m, 4 H) 7,74 (br, s, 1 H) 7,93 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 8,72 Hz, 1 H) 8,28 (br, s, 1 H) 13,13 (br, s, 1 H); (M+H)⁺ 511,2.

REIVINDICACIONES

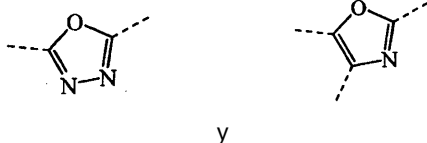
1. Un compuesto que tiene la siguiente estructura

A-Q-B-C-D

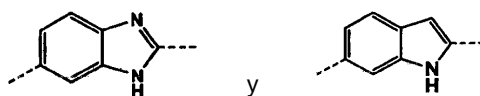
en donde

5 A es un alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, amino opcionalmente sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo sustituido o no sustituido;

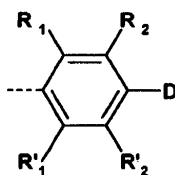
Q es un heterociclo o heteroarilo divalente o trivalente de cinco miembros, en donde el grupo Q es;



B es un grupo heteroarilo divalente sustituido o no sustituido seleccionado a partir de uno de los siguientes grupos:



10 C es



en donde

- R₁ se selecciona a partir de hidrógeno, ciano, alquilsulfonilamino inferior, alcanoilamino, halógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxi inferior, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, y NO₂,

15 - R'₁, R'₂ y R'₂ se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ariloxi, alquilo inferior, alcoxi, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, y NO₂,

- D se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alcanoilamino, carboxi, carbamoilo, -O-L₂-E, -S-L₂-E', -C(O)-O-L₂-E, -L₂-E", y -NR_e-L₂-E',

- L₂ es - (CH₂)_n-(CR₅R₅)_p-(CH₂)_m-

20 - E es alquilo, acilo, alcoxicarbonilo, ácido fosfónico, fosfonato, cicloalcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, carboxi, carbamoilo, sulfonilo, -SO₂-OH, sulfamoil, sulfonilcarbamoilo, sulfoniloxi, sulfonamido, -C(O)-OR-PRO, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y donde n' + m' + p' es igual a cero, E no es sulfoniloxi o sulfonamido,

25 - E' es alquilo, acilo, alcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, carboxi, carbamoilo, sulfonilcarbamoilo, sulfonilo, -SO₂-OH, sulfamoilo, sulfonamido, ácido fosfónico, fosfonato, sulfoniloxi, -C(O)OR-PRO, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y donde n' + m' + p' es igual a cero, E' no es sulfamoilo, sulfonamida, ácido fosfónico, fosfonato, o sulfoniloxi,

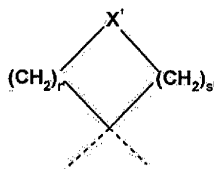
30 - E" es alquilo, acilo, alcoxicarbonilo, ácido fosfónico, fosfonato, cicloalcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, carboxi, carbamoilo, sulfonilo, sulfamoil, sulfoniloxi, sulfonamido, -SO₂-OH,

sulfonilcarbamoilo, -C(O)-OR-PRO, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido,

- m', n' y p' son, independientemente uno de otro, un número entero de 0 a 4,

- m' + n' + p' está entre 0 y 12,

- 5 R₅ y R_{5'} son, independientemente uno de otro, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, o alquilo inferior, o R₅ y R_{5'} se unen entre sí para formar un residuo espiro de la fórmula



en donde

- X' es NR_x, O, S o CR_{x'}R_{x''},

- 10 - r' y s' son, independientemente uno del otro, cero o un número entero de 1 a 3,

- R_x es hidrógeno o alquilo inferior,

- R_{x'} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, o alquilo inferior,

- R_{x''} es hidrógeno o alquilo inferior; o

- 15 un estereoisómero, enantiómero, o tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

cualquier grupo alquilo inferior tiene 1-7 átomos de carbono;

un grupo cicloalquilo es un grupo hidrocarbonado monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3 - 12 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede contener uno o más dobles enlaces carbono - carbono;

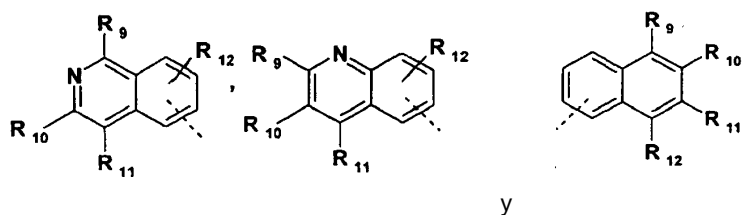
- 20 amino opcionalmente sustituido se refiere a un grupo amino primario o secundario que puede estar opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado independientemente a partir de alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, acilo, sulfonilo, alcoxycarbonilo, cicloalcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, heteroaralcoxycarbonilo, y carbamoilo;

- 25 grupos alquilo sustituidos están sustituidos por 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halo, hidroxilo, alcanoilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo, alcanoiloxi, tiol, alquiltio, alquiltiono, alquilsulfonilo, sulfamoilo, sulfonamido, carbamoilo, ciano, carboxi, acilo, arilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, aralcanoilo, aralquiltio, arilsulfonilo, ariltio, aroilo, aroiloxi, ariloxycarbonilo, aralcoxi, guanidino, amino opcionalmente sustituido y heterociclilo;

- 30 grupos cicloalquilo sustituidos están sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo, halo, oxo, hidroxilo, alcoxi, alcanoilo, acilamino, carbamoilo, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo y heterociclilo;

- 35 grupos arilo sustituidos están sustituidos por 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo opcionalmente sustituido, trifluorometilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi, acilo, alcanoiloxi, alcanoilo, fenilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, nitro, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido y heterociclilo opcionalmente sustituido; y

grupos heterociclilo sustituidos están sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo opcionalmente sustituido, trifluorometilo, hidroxilo, hidroxilo protegido, halo, oxo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi, cicloalquilo, carboxi, heterocicloxio, alcoxycarbonilo, mercapto, nitro, ciano,



en donde:

5 R_7 , R'_7 y R''_7 se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido; hidroxilo, hidroxilo protegido; halo; oxo, amino opcionalmente sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido; cicloalquilo; carboxi; heterociclooxi; alcocarbonilo; mercapto; nitro; ciano; sulfamoilo; alcanoiloxi; aroiloxi; ariltio; ariloxi opcionalmente sustituido; alquiltio; formilo; carbamoilo; aralquilo opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido, o fenilo opcionalmente sustituido y

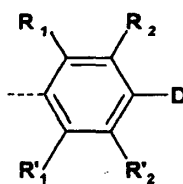
10 R_8 , R'_8 , y R''_8 se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, trifluorometilo, trifluorometoxi, cicloalquilo, halo, hidroxilo, alcoxi opcionalmente sustituido, acilo, alcanoiloxi, alcanoilo, fenilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, nitro, ciano, carboxi, alcocarbonilo, carbamoilo, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, heterociclilo opcionalmente sustituido y

15 R_9 , R_{10} , R_{11} , y R_{12} se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, trifluorometilo, trifluorometoxi, cicloalquilo, halo, hidroxilo, alcoxi, acilo, alcanoiloxi, alcanoilo, fenilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, nitro, ciano, carboxi, alcocarbonilo, carbamoilo, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, o heterociclilo opcionalmente sustituido.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde uno o dos de los sustituyentes R_7 , R'_7 y R''_7 no es hidrógeno, y uno o dos de los sustituyentes R_8 , R'_8 y R''_8 no es hidrógeno.

20 9. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la fracción B es un grupo heteroarilo no sustituido.

10. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la fracción C es



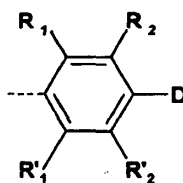
en donde

25 – R_1 se selecciona a partir de halógeno, ciano, alquilsulfonilamino inferior, alcanoilamino, alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxi inferior, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, y NO_2 ,

– R'_1 se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxi inferior; alquilamino inferior, dialquilamino inferior, y NO_2 ,

– R_2 y R'_2 son hidrógeno.

30 11. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la fracción C es



en donde

- R₁ se selecciona a partir de halógeno, y alquilo inferior,
- R'₁ se selecciona a partir de hidrógeno, nitro, halógeno, y alquilo inferior,

5 - R₂ y R'₂ son hidrógeno.

12. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la fracción D se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alcanoilamino, carboxi, -O-L₂-E, -L₂-E", -C(O)-O-L₂-E y -NR₆-L₂-E',

en donde:

10 - L₂ es -(CH₂)_n-(CR₅R₅)_p-(CH₂)_m-,

- E es alquilo, acilo, alcoxicarbonilo, ácido fosfónico, fosfonato, cicloalcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, carboxi, carbamoilo, sulfonilo, -SO₂-OH, -C(O)-O-R-PRO, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido,

15 - E' es alquilo, acilo, alcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, carboxi, carbamoilo, sulfonilo, -SO₂-OH, -C(O)-O-R-PRO, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido,

- E" es alquilo, acilo, alcoxicarbonilo, ácido fosfónico, fosfonato, cicloalcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, carboxi, sulfonilo, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido,

20 - m', n' y p' son, independientemente unos de otros, un número entero de 0 a 4,

- m' + n' + p' está entre 0 y 12,

- R₅ y R₅' son, independientemente unos de otros, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, o alquilo inferior,

- R₆ es hidrógeno o alquilo inferior.

25 13. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la fracción D se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alcanoilamino, carboxi, carbamoilo, -L₂-(alquilo inferior sustituido o no sustituido), -L₂-alcoxicarbonilo, -L₂-acilo, -L₂-(heteroarilo sustituido o no sustituido), u -O-L₂-E, en donde:

- L₂ es -(CH₂)_n-(CR₅R₅)_p-(CH₂)_m-,

30 - E es un alquilo inferior sustituido o no sustituido, acilo, un alcoxicarbonilo inferior sustituido o no sustituido, ácido fosfónico, fosfonato, cicloalcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, carboxi, carbamoilo, sulfonilo, heterociclilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido,

- m', n' y p' son, independientemente unos de otros, un número entero de 0 a 4,

- m' + n' + p' está entre 0 y 12,

- R₅ y R₅' son, independientemente uno del otro, hidrógeno.

14. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el residuo divalente $-L_2-$ tiene la siguiente orientación: $-O-(CH_2)_n-(CR_5R_5)_p-(CH_2)_m \rightarrow E$, $-S-(CH_2)_n-(CR_5R_5)_p-(CH_2)_m \rightarrow E'$, $-C(O)-O-(CH_2)_n-(CR_5R_5)_p-(CH_2)_m \rightarrow E'$; $-(CH_2)_n-(CR_5R_5)_p-(CH_2)_m \rightarrow E''$, $-NR_6-(CH_2)_n-(CR_5R_5)_p-(CH_2)_m \rightarrow E''$.
- 5 15. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la fracción D es $-L_2-E''$.
16. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la fracción D es $-L_2-E''$
- L_2 es $-(CH_2)_n-(CR_5R_5)_p-(CH_2)_m-$
- 10 - m' , n' y p' son, independientemente unos de otros, un número entero de 0 a 4,
- $m' + n' + p'$ está entre 0 y 12,
 - R_5 y R_5' son, independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.
17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la fracción E es ácido fosfónico, $-P(O_2)$ -(alquilo inferior sustituido o no sustituido), $-P(O_2)$ -(fenilo sustituido o no sustituido), carboxi, $-S(O)_2-OH$, $-S(O)_2$ -(alquilo inferior sustituido o no sustituido), $-S(O)_2$ -(fenilo sustituido o no sustituido), $-S(O)_2$ -trifluorometilo, un alquilo inferior sustituido o no sustituido, un heterociclilo sustituido o no sustituido, un alcanilo sustituido o no sustituido, un alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido, un feniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, $-C(O)-NH$ -(alquilo inferior sustituido o no sustituido), $-C(O)-N$ -(alquilo inferior sustituido o no sustituido) $_2$, $-C(O)-NH_2$, un heterociclilo monocíclico de 5 miembros sustituido o no sustituido.
- 15 18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la fracción D es hidrógeno, alcanilamino inferior, o carboxi.
19. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde
- L_2 es $-(CH_2)_n-(CR_5R_5)_p-(CH_2)_m-$
- 25 - m' , n' y p' son, independientemente unos de otros, un número entero de 0 a 4,
- $m' + n' + p'$ está entre 0 y 12,
 - R_5 y R_5' son, independientemente uno del otro, hidrógeno.
20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17 y 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde
- 30 $m' + n' + p'$ es 0, 1 o 2, y/o
- $m + n + p$ es 0, 1, 2 o 3.
21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado a partir de
- 6-[5-(4-Cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-(2,6-dicloro-fenil)-1H-benzoimidazol;
- 6-((5-ter-Butil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-(2,6-dicloro-fenil)-1H-benzoimidazol;
- 35 6-((5-Ciclohexil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-(2,6-dicloro-fenil)-1H-benzoimidazol;
- 2-((2,6-Dicloro-fenil)-6-(5-m-tolil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1H-benzoimidazol;
- 2-((2,6-Dicloro-fenil)-6-[5-(3-fluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol;
- 6-((5-Ciclopropil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-(2,6-dicloro-fenil)-1H-benzoimidazol;

- 6-((5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-(2,6-dicloro-fenil)-1H-benzoimidazol;
 2-((2,6-Dicloro-fenil)-6-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol;
 6-[5-(4-Bromo-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-(2,6-dicloro-fenil)-1H-benzoimidazol;
 2-((2,6-Dicloro-fenil)-6-(5-p-tolil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1H-benzoimidazol;
 5 2-((2,6-Dicloro-fenil)-6-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol;
 6-((5-Butil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-(2,6-dicloro-fenil)-1H-benzoimidazol;
 6-((5-Ciclopentil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-(2,6-dicloro-fenil)-1H-benzoimidazol;
 2-((2,6-Dicloro-fenil)-6-[5-(5-metil-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol;
 2-((2,6-Dimetil-fenil)-6-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol;
 10 2-((2,6-Dicloro-fenil)-6-[5-(2-metoxi-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol;
 2-((2,6-Dicloro-fenil)-6-[5-(2-metoxi-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol;
 2-((2,6-Dicloro-fenil)-6-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol;
 4-{5-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzoniitrilo;
 6-[5-(4-Cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-(2,6-dimetil-4-morfolin-4-il-fenil)-1H-benzoimidazol;
 15 6-[5-(4-Cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-(2,6-dimetil-fenil)-1H-benzoimidazol;
 2-((2,6-Dicloro-fenil)-6-(4,5-difenil-oxazol-2-il)-1H-benzoimidazol;
 6-[5-(4-Clorofenil)-4-metiloxazol-2-il]-2-(2,6-diclorofenil)-1H-benzimidazol;
 6-[5-(4-Clorofenil)-oxazol-2-il]-2-(2,6-diclorofenil)-1H-benzoimidazol;
 6-[5-(4-Cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-(2,6-dicloro-4-morfolin-4-il-fenil)-1H-benzoimidazol;
 20 {5-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-piridin-4-il-amina;
 {5-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-piridin-3-il-amina;
 Adamantan-1-il-{5-[2-(2,6-dicloro-fenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-amina;
 Biciclo[2.2.1]hept-2-il-{5-[2-(2,6-dicloro-fenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-amina;
 2-((2,6-Dicloro-fenil)-6-(5-morfolin-4-il-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1 H-benzoimidazol;
 25 2-((2,6-Dicloro-fenil)-6-(5-piperidin-1-il-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1H-benzoimidazol;
 2-((2,6-Dicloro-fenil)-6-(5-pirrolidin-1-il-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1H-benzoimidazol;
 {5-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-m-tolil-amina;
 {5-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-fenil-amina;
 {5-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-(3-metoxi-fenil)-amina;
 30 {5-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-(6-metil-piridin-3-il)-amina;

- (6-Cloro-piridin-3-il)-{5-(2-(2,6-dicloro-fenil)-3H-benzoimidazol-5-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina;
- {5-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina;
- (3-Cloro-fenil)-{5-[2-(2,6-dicloro-fenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina;
- {5-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(2-metil-piridin-4-il)-amina;
- 5 (2-Cloro-piridin-4-il)-{5-[2-(2,6-dicloro-fenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina;
- {5-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina;
- 3,5-Dimetil-4-{6-[5-(4-trifluorometil-fenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il)-fenol;
- (2-ter-Butil-piridin-4-il)-{5-[2-(2,6-dicloro-fenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina;
- {5-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(5-fluoro-piridin-2-il)-amina;
- 10 {5-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(4-metil-piridin-3-il)-amina;
- {5-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(2-metoxi-piridin-3-il)-amina;
- {5-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina;
- 3-{5-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-benzocitrilo;
- 3,5-Dimetil-4-{6-[5-(3-trifluorometil-fenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il)-fenol;
- 15 {5-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amina;
- (5-Cloro-piridin-2-il)-{5-[2-(2,6-dicloro-fenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina;
- {5-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-3H-benzoimidazol-5-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-quinolin-2-il)-amina;
- Ácido (4-{6-[5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il)-3,5-dimetil-fenoxi)-acético;
- Ácido (3,5-dicloro-4-{6-[5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il)-fenoxi)-acético;
- 20 Ácido 3-((4-{6-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il)-3,5-dimetil-fenil)-propiónico;
- Ácido 3-((4-{6-[5-(3-clorofenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il)-3,5-dimetilfenil)-propiónico;
- Ácido 3-((4-{6-[5-(4-metoxifenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzimidazol-2-il)-3,5-dimetilfenil)-propiónico;
- Ácido 3-((4-{6-[5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il)-3,5-dimetil-fenil)-propiónico;
- Ácido 3-((4-{5-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il)-3,5-dimetil-fenil)-2,2-dimetil-propiónico;
- 25 Ácido [3-((4-{6-[5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il)-3,5-dimetil-fenil)-propil]-fosfónico;
- Ácido (3-{3,5-dimetil-4-[6-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-fenil)-propil)-fosfónico;
- Ácido [3-((4-{6-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il)-3,5-dimetilfenil)-propil]-fosfónico;
- Ácido 3-{4-[6-(5-metoxi-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1H-indol-2-il]-3,5-dimetilfenil)-propiónico;
- Ácido 3-((3,5-dicloro-4-{6-[5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil)-propiónico;
- 30 Ácido 3,{3,5-dimetil-4-[6-(5-o-tolil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-fenil)-2,2-dimetil-propiónico;

Ácido 3-((4-{6-[5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indol-2-il}-3,5-dimetil-fenil)-2,2-dimetil-propiónico;

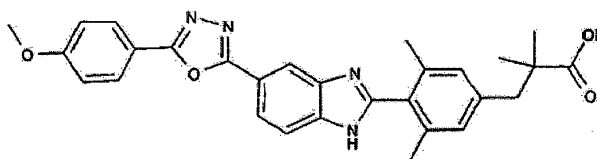
Ácido 3-{4-[6-{5-ciclohexil-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetil-fenil}-2,2-dimetil-propiónico;

Ácido 3-((4-{6-[5-(2-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetil-fenil)-2,2-dimetil-propiónico;

5 Ácido 3-((4-{6-[5-(4-metoxi-2-metil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetil-fenil)-2,2-dimetil-propiónico;

o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido 3-(4-{5-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetil-fenil)-2,2-dimetil-propiónico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y que tiene la fórmula



10

23. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente sal aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable o excipiente.

24. El uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos asociados a DGAT1.

15 25. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

26. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de condiciones mediadas por la actividad de DGAT1.

20 27. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la tratamiento de trastornos metabólicos, obesidad, diabetes, anorexia nerviosa, bulimia, caquexia, síndrome X, resistencia a la insulina, hipoglucemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, pancreatitis, enfermedad de hígado graso no alcohólico; enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, arteriosclerosis, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial coronaria,

25 28. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2 u obesidad.

30 29. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de otro agente terapéutico.

30 30. Una composición farmacéutica que comprende:

i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

ii) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto seleccionado de

40 a) agentes antidiabéticos,

- b) agentes hipolipidémicos,
- c) agentes contra la obesidad,
- d) agentes antihipertensivos,
- e) agonistas de receptores activadores del proliferador de peroxisomas.