

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 730**

51 Int. Cl.:

C07D 235/30 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2010 E 10706659 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014 EP 2403852**

54 Título: **2-aminobenzimidazol-5-carboxamidas como agentes anti-inflamatorios**

30 Prioridad:

05.03.2009 EP 09154414

17.12.2009 EP 09179618

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

12.02.2015

73 Titular/es:

OREXO AB (100.0%)

Box 303

751 05 Uppsala, SE

72 Inventor/es:

PFAU, ROLAND;

ARNDT, KIRSTEN;

DOODS, HENRI;

KLINDER, KLAUS;

KUELZER, RAIMUND;

LUBRIKS, DIMITRIJS;

MACK, JUERGEN;

PELCMAN, BENJAMIN;

PRIEPKE, HENNING;

ROENN, ROBERT;

STENKAMP, DIRK y

SUNA, EDGARS

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 528 730 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

2-aminobenzimidazol-5-carboxamidas como agentes anti-inflamatorios

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos novedosos que son inhibidores de la prostaglandina microsomal E₂ sintasa-1 (mPGES-1), a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como medicamentos para el tratamiento y / o la prevención de enfermedades inflamatorias y afecciones asociadas.

Antecedentes de la invención

10 Existen muchas enfermedades / trastornos agudos y crónicos que son inflamatorios por naturaleza incluyendo, pero sin limitación, enfermedades reumatoides, por ejemplo artritis reumatoide, artrosis, enfermedades del sistema visceral, por ejemplo enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo lupus eritematoso, enfermedades pulmonares como el asma y la EPOC. El tratamiento actual con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) e inhibidores de la ciclooxigenasa (COX)-2 es eficaz, pero exhibe una prevalencia de efectos secundarios gastrointestinales y cardiovasculares. Existe una gran necesidad de nuevas opciones de tratamiento que muestren una eficacia equivalente con un perfil de efectos secundarios mejorado.

15 Los AINE y los inhibidores de COX-2 reducen la inflamación y el dolor a través de la inhibición de una o ambas isoformas de las enzimas COX. La enzima ciclooxigenasa (COX) existe en dos formas, una que se expresa constitutivamente en muchas células y tejidos (COX-1), y otra que en la mayoría de las células y tejidos se induce por estímulos proinflamatorios, tales como citocinas, durante una respuesta inflamatoria (COX-2). Las COX metabolizan el ácido araquidónico en el intermediario inestable prostaglandina H₂ (PGH₂). La PGH₂ se metaboliza
20 adicionalmente para dar otras prostaglandinas que incluyen PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂, prostaciclina y tromboxano A₂. Se sabe que estos metabolitos del ácido araquidónico tienen una marcada actividad fisiológica y fisiopatológica, que incluye efectos proinflamatorios. Se conoce que la PGE₂ en particular es un fuerte mediador proinflamatorio y también se sabe que induce fiebre, inflamación y dolor. Por consiguiente, se han desarrollado numerosos fármacos con la intención de inhibir la formación de PGE₂, incluyendo "AINE" (fármacos antiinflamatorios no esteroideos) y
25 "coxibs" (inhibidores selectivos de la COX-2). Estos fármacos actúan predominantemente por inhibición de COX-1 y / o COX-2, reduciendo de ese modo la formación de PGE₂.

30 Sin embargo, la inhibición de las COX tiene el inconveniente de que da como resultado la reducción de la formación de todos los metabolitos situados más abajo de la PGH₂, de los que se sabe que algunos tienen propiedades beneficiosas. En vista de esto, se sabe o se sospecha que los fármacos que actúan por medio de la inhibición de COX producen efectos biológicos adversos.

Por ejemplo, la inhibición no selectiva de COX por AINE puede producir efectos secundarios gastrointestinales y afectar la función de las plaquetas y la función renal. Incluso se cree que la inhibición selectiva de COX-2 por coxibs, a pesar de que reduce tales efectos secundarios gastrointestinales, da lugar a problemas cardiovasculares.

35 Un tratamiento alternativo de enfermedades inflamatorias que no da lugar a los efectos secundarios que se han mencionado en lo que antecede sería por lo tanto un beneficio real en clínica. En particular, sería de esperar que un fármaco que inhibiese preferentemente de manera selectiva la transformación de PGH₂ en el mediador proinflamatorio PGE₂ redujera la respuesta inflamatoria en ausencia de una reducción correspondiente de la formación de otros metabolitos de ácido araquidónico beneficiosos. Se espera que esta inhibición alivie correspondientemente los efectos secundarios no deseables que se han mencionado en lo que antecede.

40 La PGH₂ puede ser transformada en PGE₂ por prostaglandina E sintasas (PGES). Se han descrito dos prostaglandina E sintasas microsómicas (mPGES-1 y mPGES-2), y una prostaglandina E sintasa citosólica (cPGES).

45 Los leucotrienos (LT) se forman a partir de ácido araquidónico por medio de un grupo de enzimas distintas de las de la ruta de COX / PGES. Se sabe que el leucotrieno B₄ es un potente mediador proinflamatorio, mientras que los leucotrienos C₄, D₄ y E₄ que contienen cisteínilo (CysLT) son principalmente broncoconstrictores muy potentes y, por lo tanto, se han implicado en la biopatología del asma. Las actividades biológicas de CysLTs están mediadas a través de dos receptores designados CysLT₁ y CysLT₂. Como una alternativa a los esteroides, se han desarrollado antagonistas del receptor de leucotrienos (LTRas) en el tratamiento de asma. Estos fármacos se pueden administrar por vía oral, pero no controlan la inflamación de forma satisfactoria. Las LTRas que se usan en la actualidad son
50 altamente selectivas para CysLT₁. Puede proponerse la hipótesis de que podría conseguirse un mejor control del asma, y posiblemente también de la EPOC, si se pudiera reducir la actividad de los dos receptores de CysLT. Esto se puede lograr desarrollando LTRas no selectivas, pero también mediante la inhibición de la actividad de proteínas, por ejemplo, enzimas, implicadas en la síntesis de la CysLTs. De entre estas proteínas, se pueden mencionar la 5-lipoxigenasa, la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) y la leucotrieno C₄ sintasa. Un inhibidor de FLAP
55 también reduciría la formación de la LTB₄ proinflamatoria.

5 La mPGES-1, la FLAP y la leucotrieno C₄ sintasa pertenecen a las proteínas asociadas a la membrana en la familia del metabolismo de los eicosanoides y el glutatión (MAPEG). Otros miembros de esta familia incluyen las glutatión S-transferasas microsomales (MGST1, MGST2 y MGST3). Como revisión, véase P. J. Jacobsson y col., en *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161, S20 (2000). Es bien sabido que los compuestos preparados como antagonistas de uno de los miembros de la familia MAPEG pueden también exhibir actividad inhibitoria hacia otros miembros de la familia, véase J. H Hutchinson y col. en *J. Med. Chem.* 38, 4538 (1995) y D. Claveau y col. en *J. Immunol.* 170, 4738 (2003). El documento anterior describe también que tales compuestos pueden exhibir también una notable reactividad cruzada con las proteínas de la cascada del ácido araquidónico que no pertenecen a la familia MAPEG, por ejemplo la 5- lipoxigenasa.

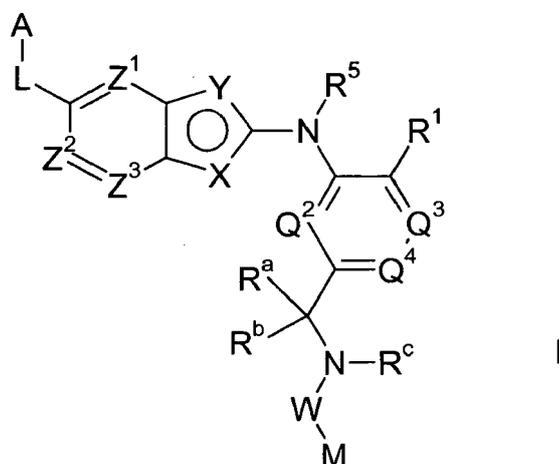
10 Por lo tanto, es probable que los agentes que sean capaces de inhibir la acción de la mPGES-1, y por tanto de reducir la formación del metabolito específico del ácido araquidónico PGE₂, sean beneficiosos en el tratamiento de la inflamación. Por otra parte, es probable que los agentes que son capaces de inhibir la acción de las proteínas implicadas en la síntesis de los leucotrienos también sean beneficiosos en el tratamiento de asma y EPOC.

15 También se sabe que además de su efecto antiinflamatorio, los inhibidores de la mPGES-1 también tienen utilidad potencial en el tratamiento o prevención de una neoplasia, por ejemplo tal como se describe en la solicitud de patente internacional WO 2007/124589. La razón de esto puede ser el hecho de que se cree que la producción de PGE₂ promueve la formación, crecimiento y / o metástasis de neoplasias. Debido a que la mPGES-1 con frecuencia se expresa con la COX-2 en neoplasias benignas y cancerosas, la inhibición de la mPGES-1 (en lugar de la COX-2) puede dar lugar a la reducción de PGE₂ y por lo tanto los inhibidores de mPGES-1 pueden ser útiles para el tratamiento de neoplasias benignas o malignas.

20 La enumeración o el análisis de un documento aparentemente publicado con anterioridad en el presente documento descriptiva no se debe tomar necesariamente como una confirmación de que el documento sea parte del estado de la técnica o de que sea de conocimiento común general.

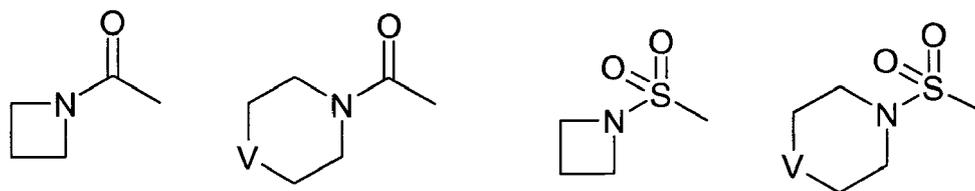
Descripción detallada de la invención

25 En una primera realización, en la fórmula general I,



- uno de X e Y representa -N(R⁶)-; y
- el otro representa -N=;
- 30 uno de Z¹, Z² y Z³ representa, de forma independiente, -C(R⁷)= o -N=; y los otros dos de Z¹, Z² y Z³ representan -C(R⁷)=;
- Q², Q³ y Q⁴ representan, de forma respectiva, -C(R²)=, -C(R³)= y -C(R⁴)=; o uno o dos cualesquiera de Q², Q³ o Q⁴ pueden representar, de forma alternativa e independiente, -N=;
- R¹ representa halo, OH, -CN; alquilo C₁₋₃, alquínilo C₂₋₆, O-alquilo C₁₋₃, estos últimos tres grupos son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, -CN, =O, OH, -OCH₃, -OCF₃;
- 35 R², R³ y R⁴ representan, de forma independiente, hidrógeno, halo, -CN; alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃, estos últimos dos grupos son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, -CN, =O, OH, -OCH₃, -OCF₃;
- 40 R^a, R^b representan, de forma independiente, hidrógeno, alquilo C₁₋₃, o ambos junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquileo C₃₋₇, o un anillo

		heterocicloalquileno de 4 - 6 miembros;
	R^c	representa hidrógeno o alquilo C ₁₋₃ ;
	W	representa -C(O)-, -S(O)-, -S(O) ₂ -, -C(O)O- o -C(O)NR ^d -, grupos que están unidos al nitrógeno del resto -NR ^c - por medio de un átomo de carbono o de azufre;
5	R^d	representa hidrógeno o alquilo C ₁₋₃ ;
10	M	representa alquilo C ₁₋₇ , cicloalquilo C ₃₋₇ , ambos de dichos grupos son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de entre: flúor, -OH, -CN, -NH ₂ , -NH(alquilo C ₁₋₃), N(alquilo C ₁₋₃) ₂ , -O-alquilo C ₁₋₃ , -S-alquilo C ₁₋₃ , arilo, heteroarilo [estos últimos dos grupos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, OH, -CN, alquilo C ₁₋₃ , O-alquilo C ₁₋₃ (estos últimos dos grupos alquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor)], alquilo C ₁₋₇ , alquinilo C ₂₋₇ , cicloalquilo C ₃₋₇ -alquilo C ₀₋₂ , heterocicloalquilo de 4 - 7 miembros-alquilo C ₀₋₂ (estos últimos grupos alquilo, alquinilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, -CN, =O, -NH ₂ , -NH(alquilo C ₁₋₃), -N(alquilo C ₁₋₃) ₂ , -OH, -O-alquilo C ₁₋₃); o
15		arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo de 4 - 7 miembros, grupos que son, todos ellos, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre: halo, -OH, -CN, -NH ₂ , -NH(alquilo C ₁₋₃), -N(alquilo C ₁₋₃) ₂ , -O-alquilo C ₁₋₃ , -S-alquilo C ₁₋₃ , arilo, heteroarilo [estos últimos dos grupos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, OH, -CN, alquilo C ₁₋₃ , -O-alquilo C ₁₋₃ (estos últimos dos grupos alquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor)], alquilo C ₁₋₇ , alquinilo C ₂₋₇ , cicloalquilo C ₃₋₇ , heterocicloalquilo de 4 - 7 miembros (estos últimos grupos alquilo, alquinilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, -CN, =O, -NH ₂ , -NH(alquilo C ₁₋₃), N(alquilo C ₁₋₃) ₂ , -OH, -O-alquilo C ₁₋₃);
20		
25	R⁵	representa hidrógeno; o alquilo C ₁₋₃ ;
	R⁶	representa hidrógeno; alquilo C ₁₋₅ , alquinilo C ₃₋₆ , heterocicloalquilo de 4 - 7 miembros-alquilo C ₀₋₂ o cicloalquilo C ₃₋₇ -alquilo C ₀₋₂ (estos últimos cuatro grupos son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, -CN, =O, alquilo C ₁₋₃ , -OH, -O-alquilo C ₁₋₃ , -NH ₂ , -NH(alquilo C ₁₋₃), N(alquilo C ₁₋₃) ₂);
30		
	cada R⁷	representa, de forma independiente, hidrógeno, halo, -CN, alquilo C ₁₋₇ , alquinilo C ₂₋₇ , cicloalquilo C ₃₋₇ , alquilo C ₁₋₅ -O-, cicloalquilo C ₃₋₇ -alquilo C ₀₋₂ -O-, heterocicloalquilo de 4 - 7 miembros-alquilo C ₀₋₂ -O-, (en estos últimos seis grupos los fragmentos alquilo, alquinilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, -CN, =O, OH, -O-alquilo C ₁₋₃ , -NH ₂ , -NH-alquilo C ₁₋₃ , N(alquilo C ₁₋₃) ₂ o con uno o más grupos alquilo C ₁₋₃ , que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor); o arilo o heteroarilo, estos últimos dos grupos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, OH, -CN, alquilo, -O-alquilo C ₁₋₃ (en estos últimos dos grupos los fragmentos alquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor);
35		
40	L	representa -C(O)N(R ⁸)-, -N(R ⁸)C(O)-, -S(O) ₂ N(R ⁸)-, -N(R ⁸)S(O) ₂ -, -N(R ⁸)C(O)N(R ⁸)-, -OC(O)N(R ⁸)- o -N(R ⁸)C(O)O-;
	A	representa hidrógeno, alquilo C ₁₋₈ , alquinilo C ₃₋₈ , arilo, heteroarilo, aril-alquilo C ₁₋₃ -, cicloalquilo C ₃₋₈ -alquilo C ₀₋₃ -, heterocicloalquilo de 4 - 7 miembros-alquilo C ₀₋₃ -, heteroaril-alquilo C ₁₋₃ -, grupos en los que los fragmentos alquil-, alquilinil-, cicloalquil- y heterocicloalquil- son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre R ^{9a} y los fragmentos arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre R ^{9b} ;
45		
	o	
50	A-L-	juntos representan uno de los siguientes grupos



en los que

5 **V** representa un enlace, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, en el que en cada uno de estos últimos grupos alquileo una unidad metileno $[-(\text{CH}_2)-]$ puede estar opcionalmente reemplazada por un átomo de oxígeno, un grupo $-\text{NH}-$ o $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})-$ y cada unidad metileno puede estar sustituida, de forma opcional e independiente, con uno o dos de los siguientes grupos: flúor, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})_2$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{alquilo } \text{C}_{1-3}$;

cada **R^b** representa, de forma independiente, hidrógeno, o alquilo C_{1-3} ;

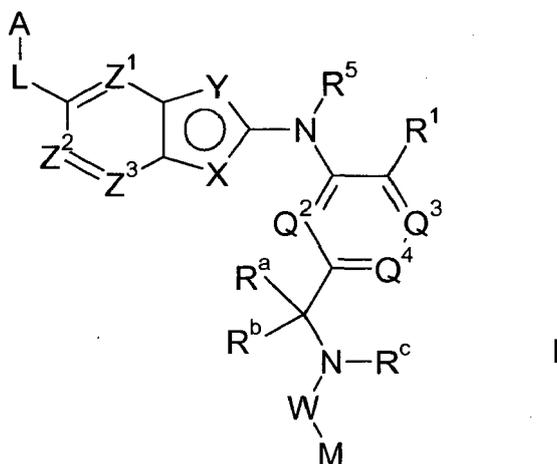
10 cada **R^{9a}** representa, de forma independiente, flúor, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})_2$, $-\text{O}-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$, alquilo C_{1-6} , (en estos últimos cuatro grupos los fragmentos alquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})_2$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{alquilo } \text{C}_{1-3}$) o arilo, heteroarilo [estos últimos dos grupos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, OH , $-\text{CN}$, alquilo C_{1-3} , $\text{O}-\text{alquilo } \text{C}_{1-3}$ (estos últimos dos grupos alquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor)];

15 cada **R^{9b}** representa, de forma independiente, halo, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})_2$, $-\text{O}-\text{alquilo } \text{C}_{1-3}$, $-\text{S}-\text{alquilo } \text{C}_{1-3}$, arilo, heteroarilo [estos últimos dos grupos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, OH , $-\text{CN}$, alquilo C_{1-3} , $\text{O}-\text{alquilo } \text{C}_{1-3}$ (estos últimos dos grupos alquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor)], alquilo C_{1-7} , alquinilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 miembros (estos últimos tres grupos alquilo, alquinilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-3})_2$, $-\text{OH}$, $\text{O}-\text{alquilo } \text{C}_{1-3}$);

20

las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

En una segunda realización, en la fórmula general I,



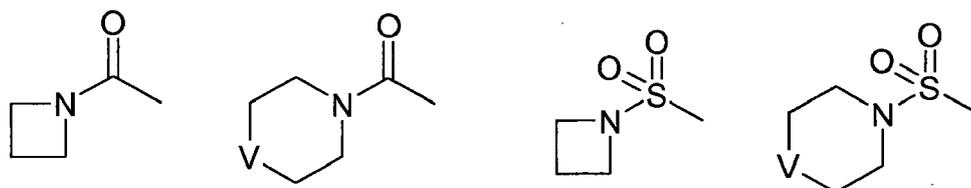
25 en la que uno de **X** e **Y** representa $-\text{N}(\text{R}^6)-$; y el otro representa $-\text{N}=-$;

30 uno de **Z¹**, **Z²** y **Z³** representa, de forma independiente, $-\text{C}(\text{R}^7)=$ o $-\text{N}=-$; y los otros dos de **Z¹**, **Z²** y **Z³** representan $-\text{C}(\text{R}^7)-$;

Q², **Q³** y **Q⁴** representan, de forma respectiva, $-\text{C}(\text{R}^2)=$, $-\text{C}(\text{R}^3)=$ y $-\text{C}(\text{R}^4)=$; o uno o dos cualesquiera de **Q²**, **Q³** o **Q⁴** pueden representar, de forma alternativa e independiente, $-\text{N}=-$;

R¹ representa halo, OH , $-\text{CN}$; alquilo C_{1-3} , alquinilo C_{2-6} , $\text{O}-\text{alquilo } \text{C}_{1-3}$, estos últimos tres grupos

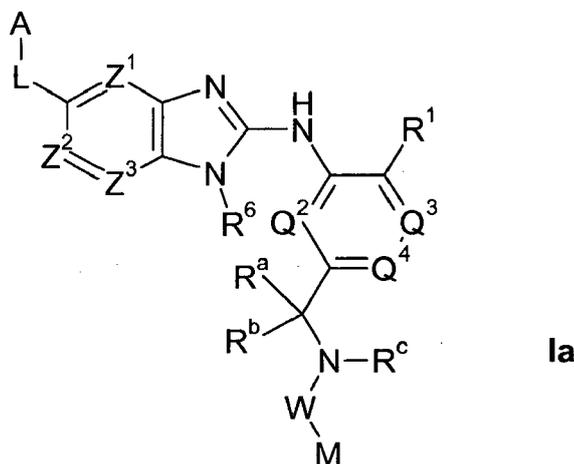
		son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, -CN, =O, OH, -OCH ₃ , -OCF ₃ ;
5	R², R³ y R⁴	representan, de forma independiente, hidrógeno, halo, -CN; alquilo C ₁₋₃ , O-alquilo C ₁₋₃ , estos últimos dos grupos son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, -CN, =O, OH, -OCH ₃ , -OCF ₃ ;
	R^a, R^b	representan, de forma independiente, hidrógeno, alquilo C ₁₋₃ , o ambos junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquileno C ₃₋₇ , o un anillo heterocicloalquileno de 4 - 6 miembros;
	R^c	representa, de forma independiente, hidrógeno o alquilo C ₁₋₃ ;
10	W	representa -C(O)-, -S(O)-, -S(O) ₂ -, -C(O)O- o -C(O)NR ^c , grupos que están unidos al nitrógeno del resto -NR ^c - por medio de un átomo de carbono o de azufre;
15	M	representa alquilo C ₁₋₇ , cicloalquilo C ₃₋₇ , ambos de dichos grupos son o bien no sustituidos o bien sustituidos con uno o más átomos de flúor; o alquilo C ₁₋₇ , cicloalquilo C ₃₋₇ ambos de dichos grupos son sustituidos con uno o más grupos seleccionados de entre -OH, -CN, -NH ₂ , -NH(alquilo C ₁₋₃), N(alquilo C ₁₋₃) ₂ , -O-alquilo C ₁₋₃ , -S-alquilo C ₁₋₃ , arilo, heteroarilo [estos últimos dos grupos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, OH, -CN, alquilo C ₁₋₃ , O-alquilo C ₁₋₃ (estos últimos dos grupos alquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor)], alquilo C ₁₋₇ , alquinilo C ₂₋₇ , cicloalquilo C ₃₋₇ , heterocicloalquilo (estos últimos grupos alquilo, alquinilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, -CN, =O, -NH ₂ , -NH(alquilo C ₁₋₃), -N(alquilo C ₁₋₃) ₂ , -OH, -O-alquilo C ₁₋₃); o arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, grupos que son, todos ellos, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, -OH, -CN, -NH ₂ , -NH(alquilo C ₁₋₃), -N(alquilo C ₁₋₃) ₂ , -O-alquilo C ₁₋₃ , -S-alquilo C ₁₋₃ ,
20		arilo, heteroarilo (estos últimos dos grupos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, OH, -CN, alquilo C ₁₋₃ , O-alquilo C ₁₋₃ (estos últimos dos grupos alquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor)],
25		alquilo C ₁₋₇ , alquinilo C ₂₋₇ , cicloalquilo C ₃₋₇ , heterocicloalquilo (estos últimos grupos alquilo, alquinilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, -CN, =O, -NH ₂ , -NH(alquilo C ₁₋₃), N(alquilo C ₁₋₃) ₂ , -OH, -O-alquilo C ₁₋₃);
30	R⁵	representa hidrógeno; o alquilo C ₁₋₃ ;
35	R⁶	representa hidrógeno; alquilo C ₁₋₃ , alquinilo C ₃₋₆ , heterocicloalquilo, o cicloalquilo (estos últimos cuatro grupos son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, -CN, =O, alquilo C ₁₋₃ , -O-alquilo C ₁₋₃);
40	cada R⁷	representa, de forma independiente, hidrógeno, halo, -CN, alquilo C ₁₋₇ , alquinilo C ₂₋₇ , cicloalquilo C ₃₋₇ , -O-alquilo C ₁₋₃ , -O-cicloalquilo C ₃₋₇ , -O-heterocicloalquilo C ₃₋₇ , grupos en los que los fragmentos alquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, -CN, =O, OH, -O-alquilo C ₁₋₃ , -NH ₂ , -NH-alquilo C ₁₋₃ , -N(alquilo C ₁₋₃) ₂); o arilo o heteroarilo, estos últimos dos grupos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, OH, -CN, alquilo C ₁₋₃ , -O-alquilo C ₁₋₃ (en estos últimos dos grupos los fragmentos alquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor);
45	L	representa -C(O)N(R ⁸)-, -N(R ⁸)C(O)-, -S(O) ₂ N(R ⁸)-, -N(R ⁸)S(O) ₂ -, -N(R ⁸)C(O)N(R ⁸)-, -OC(O)N(R ⁸)- o -N(R ⁸)C(O)O-;
50	A	representa alquilo C ₁₋₈ , alquinilo C ₃₋₈ , arilo, heteroarilo, aril-alquileno C ₁₋₃ , cicloalquilo C ₃₋₈ -alquileno C ₀₋₃ , heterocicloalquil-alquilo C ₀₋₃ , heteroaril-alquileno C ₁₋₃ , grupos en los que los fragmentos alquil-, alquini-, cicloalquil- y heterocicloalquil- son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre R ^{9a} y los fragmentos arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con R ^{9b} ;
	o	
	A-L-	juntos representan uno de los siguientes grupos



en los que

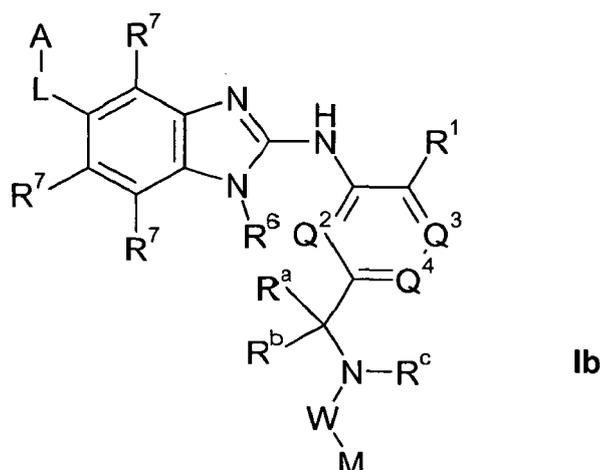
- V** representa un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, en el que en cada uno de estos últimos grupos alquilenos una unidad metileno [-(CH₂-)] puede estar opcionalmente reemplazada por un átomo de oxígeno, un grupo -NH- o -NH(alquilo C₁₋₃) y cada unidad metileno puede estar sustituida, de forma opcional e independiente, con uno o dos de los siguientes grupos: flúor, -CN, =O, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), N(alquilo C₁₋₃)₂, -OH, -O-alquilo C₁₋₃);
- 5 cada **R^b** representa, de forma independiente, hidrógeno, o alquilo C₁₋₃;
- 10 cada **R^{9a}** representa, de forma independiente, flúor, -CN, =O, -NH₂, -OH, alquilo C₁₋₃, -O-alquilo C₁₋₃, -NH(alquilo C₁₋₃), -N(alquilo C₁₋₃)₂, en estos últimos tres grupos los fragmentos alquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, -CN, =O, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), N(alquilo C₁₋₃)₂, -OH, -O-alquilo C₁₋₃;
- 15 cada **R^{9b}** representa, de forma independiente, halo, -OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), -N(alquilo C₁₋₃)₂, -O-alquilo C₁₋₃, -S-alquilo C₁₋₃, arilo, heteroarilo [estos últimos dos grupos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, OH, -CN, alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃ (estos últimos dos grupos alquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor)], alquilo C₁₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo (estos últimos grupos alquilo, alquinilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, -CN, =O, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), N(alquilo C₁₋₃)₂, -OH, O-alquilo C₁₋₃);
- 20 las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

Otra realización de la presente invención comprende compuestos de fórmula general I, a saber compuestos de fórmula Ia



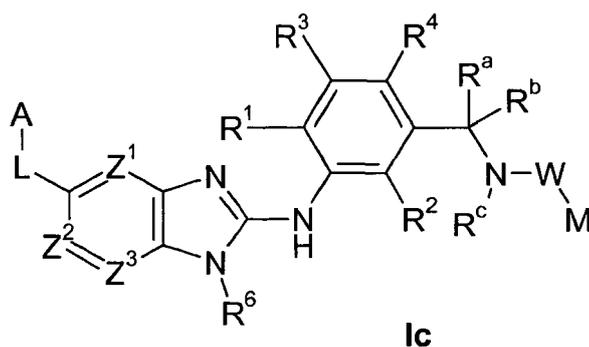
- 25 en la que **A, L, M, Q², Q³, Q⁴, R¹, R⁶, R^a, R^b, R^c, W, Z¹, Z², Z³** tienen el mismo significado definido en cualquiera de las realizaciones anteriores, las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

Otra realización de la presente invención comprende compuestos de fórmula I, a saber compuestos de fórmula Ib



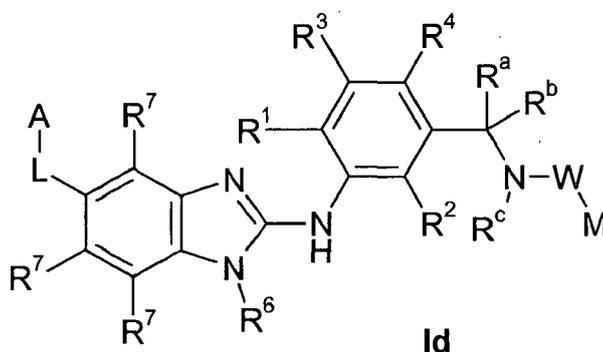
5 en la que **A, L, M, Q², Q³, Q⁴, R¹, R⁶, R⁷, R^a, R^b, R^c, W** tienen el mismo significado definido en cualquiera de las realizaciones anteriores, las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

Otra realización de la presente invención comprende compuestos de fórmula I, a saber compuestos de fórmula Ic



10 en la que **A, L, M, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^a, R^b, R^c, W, Z¹, Z², Z³** tienen el mismo significado definido en cualquiera de las realizaciones anteriores, las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

Otra realización de la presente invención comprende compuestos de fórmula I, a saber compuestos de fórmula Id



15 en la que **A, L, M, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R^a, R^b, R^c, W** tienen el mismo significado definido en cualquiera de las realizaciones anteriores, las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

En una realización más, en la fórmula general **I, A, L, M, Q², Q³, Q⁴, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R^a, R^b, R^c, X, Y, Z¹, Z², Z³** tienen el mismo significado definido en cualquiera de las realizaciones anteriores y

W representa -C(O)-, -S(O)₂-, grupos que están unidos al nitrógeno del resto -NR^c- por medio del átomo de carbono o de azufre;

5 las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

En una realización más, en la fórmula general **I, A, L, Q², Q³, Q⁴, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R^a, R^b, R^c, W, X, Y, Z¹, Z², Z³** tienen el mismo significado definido en cualquiera de las realizaciones anteriores y

10 **M** representa alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, ambos de dichos grupos son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de entre flúor, -OH, -CN, -NH₂, -O-alquilo C₁₋₃, -S-alquilo C₁₋₃, arilo [este último grupo arilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, OH, -CN, alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃ (estos últimos dos grupos alquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor)], alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₀₋₂ (estos últimos grupos alquilo y cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, -CN, =O, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), -N(alquilo C₁₋₃)₂, -OH, -O-alquilo C₁₋₃);

15 o
arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo de 4 - 7 miembros, grupos que son, todos ellos, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, -CN, -O-alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, (estos últimos grupos alquilo y cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, -CN, -O-alquilo C₁₋₃);

20 las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

En una realización más, en la fórmula general **I, A, L, M, Q², Q³, Q⁴, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^a, R^b, R^c, W, X, Y, Z¹, Z², Z³** tienen el mismo significado definido en cualquiera de las realizaciones anteriores y

25 **R⁶** representa hidrógeno, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₅-alquilo C₀₋₁, estos últimos dos grupos son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, -OCH₃, -NH(alquilo C₁₋₃), N(alquilo C₁₋₃)₂;

las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

30 En una realización más, en la fórmula general **I, A, L, M, Q², Q³, Q⁴, R¹, R⁵, R⁶, R⁷, R^{9a}, R^{9b}, R^a, R^b, R^c, W, X, Y¹, Z¹, Z², Z³** tienen el mismo significado definido en cualquiera de las realizaciones anteriores y

R², R³ y R⁴ representan, de forma independiente, hidrógeno, flúor, cloro- o -CH₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

35 las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

En una realización más, en la fórmula general **I, A, L, M, Q², Q³, Q⁴, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R^a, R^b, R^c, W, X, Y, Z¹, Z², Z³** tienen el mismo significado definido en cualquiera de las realizaciones anteriores y

cada **R^{9a}** representa, de forma independiente, flúor, -CN, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, en estos últimos dos grupos los fragmentos alquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor;

40 cada **R^{9b}** representa, de forma independiente, halo, -CN, -O-alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₇ (estos últimos dos grupos son opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor;

las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

45 En una realización más, en la fórmula general **I, A, L, M, Q², Q³, Q⁴, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R^a, R^b, R^c, W, X, Y, Z¹, Z², Z³** tienen el mismo significado definido en cualquiera de las realizaciones anteriores y

cada **R^{9a}** representa, de forma independiente, flúor, -CN, alquilo C₁₋₃, -O-alquilo C₁₋₃, en estos últimos dos grupos los fragmentos alquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor;

cada **R^{9b}** representa, de forma independiente, halo, -CN, -O-alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₇ (estos últimos dos grupos son opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor;

50

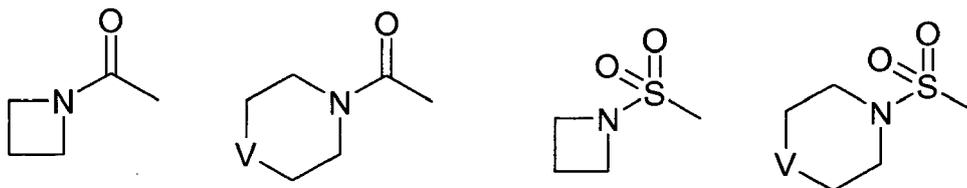
las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

En una realización más, en la fórmula general I, **A**, **M**, **Q²**, **Q³**, **Q⁴**, **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶**, **R⁷**, **R^a**, **R^b**, **R^c**, **W**, **X**, **Y**, **Z¹**, **Z²**, **Z³** tienen el mismo significado definido en cualquiera de las realizaciones anteriores y

- 5 **L** representa -C(O)N(R⁸)- o -S(O)₂N(R⁸)-, grupos que están unidos a la estructura heteroaromática condensada de 9 miembros por medio del átomo de carbono o de azufre, de forma respectiva;

o

A-L- juntos representan uno de los siguientes grupos



- 10 en los que

V representa un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, estos últimos grupos alqueno pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos de los siguientes grupos: flúor, -CN, -O-alquilo C₁₋₃);

las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

- 15 En una realización más, en la fórmula general I, **A**, **M**, **Q²**, **Q³**, **Q⁴**, **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶**, **R⁷**, **R^a**, **R^b**, **R^c**, **W**, **X**, **Y**, **Z¹**, **Z²**, **Z³** tienen el mismo significado definido en cualquiera de las realizaciones anteriores y

L representa -C(O)NH- o -S(O)₂NH-, grupos que están unidos a la estructura heteroaromática condensada de 9 miembros por medio del átomo de carbono o de azufre, de forma respectiva;

- 20 las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

En una realización más, en la fórmula general I, **L**, **A**, **M**, **Q²**, **Q³**, **Q⁴**, **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶**, **R^a**, **R^b**, **R^c**, **W**, **X**, **Y**, **Z¹**, **Z²**, **Z³** tienen el mismo significado definido en cualquiera de las realizaciones anteriores y

- 25 cada **R⁷** representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₅-O-, cicloalquilo C₃₋₅-alquilo C₀₋₂-O-, heterocicloalquilo de 4 - 5 miembros-alquilo C₀₋₂-O- (en estos últimos tres grupos los fragmentos alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, -O-alquilo C₁₋₃ o con uno o más grupos alquilo C₁₋₃, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor);

las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

- 30 En una realización más, en la fórmula general I, **L**, **M**, **Q²**, **Q³**, **Q⁴**, **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶**, **R⁷**, **R^a**, **R^b**, **R^c**, **W**, **X**, **Y**, **Z¹**, **Z²**, **Z³** tienen el mismo significado definido en cualquiera de las realizaciones anteriores y

- 35 **A** representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquino C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5 - 6 miembros, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₀₋₂-, heterocicloalquilo de 4 - 6 miembros-alquilo C₀₋₂-, fenil-alquilo C₁₋₃-, heteroarilo de 5 - 6 miembros-alquilo C₁₋₃, grupos en los que los fragmentos alquil-, alquino-, cicloalquil- y heterocicloalquil- son opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de entre R^{9a} y los fragmentos fenilo, tienilo y piridilo son opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de entre R^{9b};

cada **R^{9a}** representa, de forma independiente, flúor, fenilo, alquilo C₁₋₂, -O-alquilo C₁₋₄, estos últimos dos grupos son opcionalmente sustituidos con de uno a tres átomos de flúor;

- 40 cada **R^{9b}** representa, de forma independiente, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₂, -O-alquilo C₁₋₂, estos últimos dos grupos son opcionalmente sustituidos con uno o más flúor;

las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

En una realización más, en la fórmula general I, **A**, **L**, **Q²**, **Q³**, **Q⁴**, **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶**, **R⁷**, **R^a**, **R^b**, **R^c**, **W**, **X**, **Y**, **Z¹**, **Z²**, **Z³** tienen el mismo significado definido en cualquiera de las realizaciones anteriores y

5 **M** representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4 - 6 miembros, grupos que son, todos ellos, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de entre flúor, -OH, -CN, -NH₂, fenilo, -CF₃, alquilo C₁₋₂, cicloalquilo C₃₋₅-alquilo C₀₋₁; o fenilo, heteroarilo de 5 - 6 miembros ambos de los cuales son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, de forma independiente, de entre flúor, cloro, metilo, -CF₃, metoxi;

las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

10 En una realización más, en la fórmula general I, **A**, **L**, **M**, **Q²**, **Q³**, **Q⁴**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶**, **R⁷**, **R^a**, **R^b**, **R^c**, **W**, **X**, **Y**, **Z¹**, **Z²**, **Z³** tienen el mismo significado definido en cualquiera de las realizaciones anteriores y

R¹ representa flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, los últimos dos grupos de los cuales son opcionalmente sustituidos con uno o más flúor;

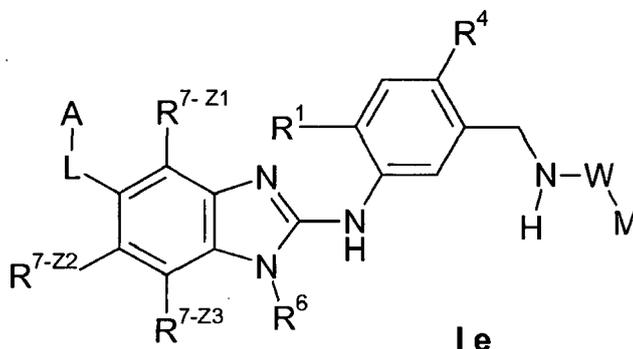
15 las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

En una realización más, en la fórmula general I, **A**, **L**, **M**, **Q²**, **Q³**, **Q⁴**, **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶**, **R⁷**, **W**, **X**, **Y**, **Z¹**, **Z²**, **Z³** tienen el mismo significado definido en cualquiera de las realizaciones anteriores y

R^a, **R^b** y **R^c** representan hidrógeno,

20 las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

Otra realización de la presente invención comprende compuestos de fórmula I, a saber compuestos de fórmula **Ie**



en la que

25 **A** representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fenilpropargilo, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₀₋₂, tetrahidrofuranoil-alquilo C₀₋₂, pirrolidinil-alquilo C₀₋₂, piperidin-alquilo C₀₋₂, piridil-alquilo C₁₋₂, grupos en los que los fragmentos alquil-, alquini-, cicloalquil- y heterocicloalquil- son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre R^{9a} y los fragmentos fenilo y piridilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre R^{9b};

30 cada **R^{9a}** representa, de forma independiente, flúor, alquilo C₁₋₂, -O-alquilo C₁₋₄, en estos últimos dos grupos los fragmentos alquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor;

cada **R^{9b}** representa, de forma independiente, flúor, cloro, bromo,

L representa -C(O)NH- o -S(O)₂NH-, grupos que están unidos a la estructura heteroaromática condensada de 9 miembros por medio del átomo de carbono o de azufre, de forma respectiva;

35 **W** representa -C(O)-, -S(O)₂-;

M representa alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, estos últimos dos grupos son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de entre flúor, -OH, -CN, -NH₂, fenilo, CF₃, alquilo C₁₋₂, ciclopropil-metilo; o representa oxetanilo o tetrahidrofuranilo, ambos de dichos grupos son opcionalmente sustituidos con un grupo CH₃;

40 o fenilo, tienilo ambos de los cuales son opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes

- seleccionados, de forma independiente, de entre flúor o cloro,
- R¹** representa flúor, cloro, bromo, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, -OCH₃;
- R⁴** representa hidrógeno o flúor;
- 5 **R⁶** representa hidrógeno; alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₅-alquilo C₀₋₁, estos últimos dos grupos son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, -OCH₃, -NH(alquilo C₁₋₃), N(alquilo C₁₋₃)₂;
- R⁷⁻²²** representa hidrógeno, halo, -O-alquilo C₁₋₅, en este último grupo el alquilo es opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;
- R⁷⁻²¹ y R⁷⁻²³** representan, de forma independiente, hidrógeno o flúor;
- 10 las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

Expresiones y definiciones usadas

15 La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para hacer referencia a los compuestos, materiales, composiciones y / o formas farmacéuticas que, basándose en el buen criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin una toxicidad, irritación o respuesta alérgica excesivas, ni ningún otro problema o complicación, de acuerdo con una relación beneficio / riesgo razonable.

20 Tal como se utiliza en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos que se divulgan, en los que el compuesto de origen se modifica preparando sales de ácidos o de bases del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a ellas, sales de ácidos minerales u orgánicos de restos de carácter básico, tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos de carácter ácido, tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto de origen, formadas por ejemplo a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto de origen que contiene un resto básico o ácido por procedimientos químicos convencionales. En general, las sales de este tipo se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de ambos; en general, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de sales de adecuadas se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, cuya descripción se incorpora por la presente por referencia.

30 Los ejemplos de sales farmacéuticamente activas para cada uno de los compuestos que son el objeto de esta descripción incluyen, sin estar restringidos a los mismos, sales que se preparan a partir de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos y bases orgánicos e inorgánicos. Si el compuesto preferido es básico, se pueden preparar sales a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables. Cuando se selecciona la sal más preferida o para aclarar si se usa una sal o el compuesto neutro, se consideran, entre otras cosas, propiedades tales como: biodisponibilidad, facilidad de fabricación, aptitud para ser trabajado y tiempo de durabilidad. Los ácidos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen el ácido acético, ácido bencensulfónico (besilato), ácido benzoico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido canfosulfónico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido etansulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido isetiónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metansulfónico (mesilato), ácido mucínico, ácido nítrico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pantoténico, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido p-toluensulfónico, y similares. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitarse a ello, acetato, benzoato, hidroxibutirato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butin-1,4-dioato, caproato, cloruro, clorobenzoato, citrato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, fumarato, glutaminato, glicolato, heptanoato, hexin-1,6-dioato, hidroxibenzoato, yoduro, lactato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metoxibenzoato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato, oxalato, fenilbutarato, fenilpropionato, fosfato, ftalato, fenilacetato, propanosulfonato, propiolato, propionato, piroglutaminato, pirofosfato, pirofosfato, sebacato, suberato, succinato, sulfato, sulfito, sulfonato, tartrato, trifluoroacetato, xilensulfonato y similares.

45 "Isómeros": Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono sustituidos de forma asimétrica y, por lo tanto, se pueden aislar en formas racémicas u ópticamente activas (es decir, en forma de sus correspondientes enantiómeros o diastereómeros).

En ciertos casos, un enantiómero o diastereómero de un compuesto de Fórmula I puede exhibir actividad superior comparado con el otro. Si es necesario, los diastereómeros se pueden separar de la mezcla diastereomérica de los compuestos usando técnicas convencionales, por ejemplo cristalización fraccionaria o HPLC. Los enantiómeros deseados pueden obtenerse por procedimientos conocidos por el experto en la materia, es decir, por reacción de los materiales de inicio ópticamente activos apropiados en condiciones que no causen racemización o epimerización (es decir, un procedimiento de 'mezcla quiral'), por reacción del material de inicio apropiado con un 'auxiliar quiral' que puede posteriormente eliminarse en una etapa adecuada, por derivatización (es decir, una resolución, incluyendo una resolución dinámica), por ejemplo con un ácido homoquiral seguido por separación de los derivados diastereoméricos por medios convencionales tales como cromatografía (véase por ejemplo Thomas J. Tucker, y col., J. Med. Chem. 1994, 37, 2437 - 2444), o por reacción con un reactivo quiral o catalizador quiral apropiado, todo en unas condiciones conocidas por el experto en la materia (por ejemplo Mark A. Huffman, y col., J. org. Chem. 1995, 60, 1590 - 1594).

Los compuestos de la invención pueden contener dobles enlaces y por lo tanto pueden existir en forma de isómeros geométricos *E* (*opuestos*) y *Z* (*juntos*) alrededor de cada doble enlace individual. Todos estos isómeros y sus mezclas están incluidos dentro del ámbito de la invención. Los compuestos de la invención también pueden exhibir tautomería. Todas las formas tautómeras y mezclas de las mismas se incluyen dentro del ámbito de la invención. Por ejemplo, un compuesto que contiene el resto "1*H*-benzoimidazol" se puede considerar idéntico a un compuesto correspondiente que contiene un resto "3*H*-benzoimidazol".

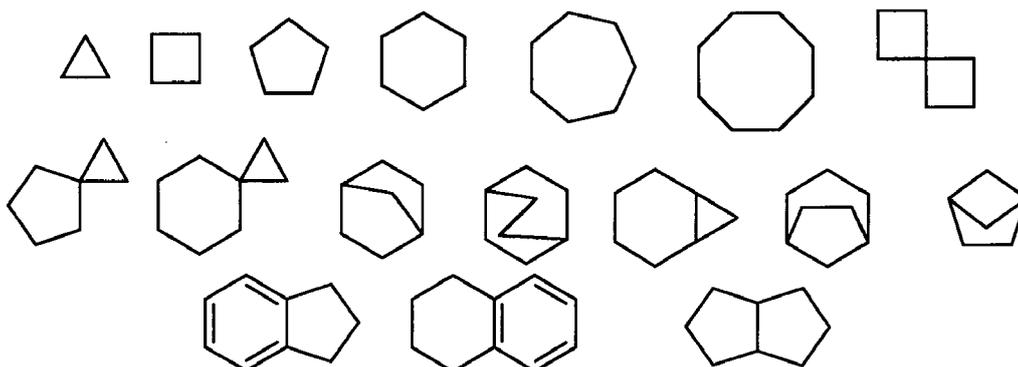
Todas las formas quirales, enantioméricas, diastereoméricas, racémicas, tautómeras y todas las formas isómeras geométricas de una estructura se incluyen dentro del ámbito de la invención, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o forma isómera específica. Obviamente, se prefiere el isómero que sea más efectivo farmacológicamente, y esté exento en mayor medida de efectos secundarios.

La materia objeto de la presente invención también incluye compuestos deuterados de fórmula general I, es decir, en donde uno o más átomos de hidrógeno, por ejemplo uno, dos, tres, cuatro o cinco átomos de hidrógeno se reemplazan con el hidrógeno isótopo deuterio.

La expresión "alquilo C₁₋₃" (incluyendo aquellos que son parte de otros grupos) significa grupos alquilo con de 1 a 3 átomos de carbono, la expresión "alquilo C₁₋₄" significa grupos alquilo ramificados y no ramificados con de 1 a 4 átomos de carbono, la expresión "alquilo C₁₋₆" significa grupos alquilo ramificados y no ramificados con de 1 a 6 átomos de carbono y la expresión "alquilo C₁₋₈" significa grupos alquilo ramificados y no ramificados con de 1 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, neopentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo y *n*-octilo. Opcionalmente, también pueden usarse las abreviaturas Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc. para los grupos que se han mencionado en lo que antecede. A menos que se indique lo contrario, las definiciones propilo y butilo incluyen la totalidad de las formas isómeras de los grupos en cuestión. Por lo tanto, por ejemplo, propilo incluye *n*-propilo e *iso*-propilo, butilo incluye *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. La expresión "alquilo" también incluye grupos alquilo en los que 1 - 3 átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor.

La expresión "alquileo C_{1-n}" en la que n es un número entero de 1 a n, o bien solo o bien en combinación con otro radical, representa un radical alquilo divalente de cadena lineal o ramificada, acíclico, que contiene de 1 a n átomos de carbono. Por ejemplo, la expresión C₁₋₄-alquileo incluye -(CH₂)-, -(CH₂-CH₂)-, -(CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂)-, -(C(CH₃)₂)-, -(CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-CH(CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-C(CH₃)₂)-, -(C(CH₃)₂-CH₂)-, -(CH(CH₃)-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₂CH₃)-CH₂)-, -(CH(CH₂CH₂CH₃))-, -(CHCH(CH₃)₂)- y -C(CH₃)(CH₂CH₃)-.

La expresión "cicloalquilo C₃₋₈" (incluyendo aquellos que son parte de otros grupos) significa grupos cíclicos alquilo con de 3 a 8 átomos de carbono y la expresión "cicloalquilo C₃₋₆" significa grupos cíclicos alquilo con de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo y también incluyen los siguientes estructuras



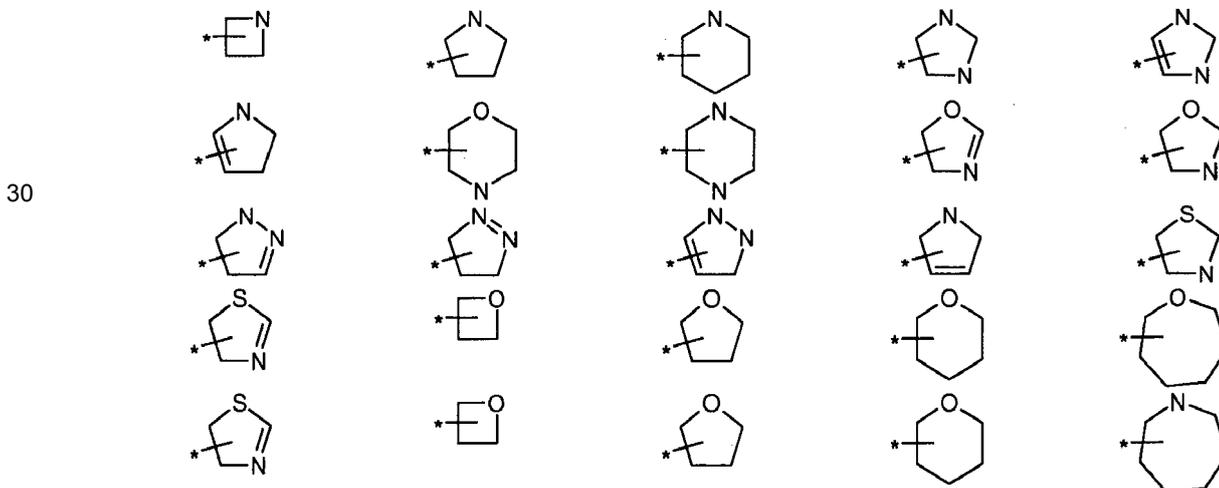
A menos que se indique otra cosa, los grupos cíclicos alquilo pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados de entre metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo. Estos cicloalquilos pueden además anelarse (es decir, condensarse) a un anillo benceno, de modo que se formen heterociclos bicíclicos de nueve a doce miembros

5 La expresión "alqueno C₂₋₆" (Incluyendo aquellos que son parte de otros grupos) significa grupos alqueno ramificados y no ramificados con de 2 a 6 átomos de carbono, con la condición de que tengan por lo menos un doble enlace. Se prefieren los grupos alqueno con de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: etenilo o vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo. A menos que se indique otra cosa, las definiciones de propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos en cuestión. Por lo tanto, por
10 ejemplo, propenilo incluye 1- propenilo y 2-propenilo, butenilo incluye 1-butenilo, 2-butenilo y 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, etc.

La expresión "alquino C₂₋₇" (incluyendo aquellos que son parte de otros grupos) significa grupos alquino ramificados y no ramificados con de 2 a 7 átomos de carbono, con la condición de que tengan por lo menos un triple enlace. Se prefieren los grupos alquino con de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de estos incluyen: etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo o hexinilo. A menos que se indique lo contrario, las definiciones propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo incluyen la totalidad de las formas isómeras de los grupos en cuestión. Por lo tanto, por ejemplo, propinilo incluye 1-propinilo y 2-propinilo, butinilo incluye 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo, 1-metil-1-propinilo, 1-metil-2-propinilo etc.
15

El término "halo" o "halógeno", cuando se usa en el presente documento, incluye flúor, cloro, bromo y yodo. A menos que se especifique lo contrario, los átomos de flúor, cloro y bromo se contemplan como átomos de halógeno preferidos.
20

La expresión "heterociclo de 4 - 7 miembros" significa sistemas de anillos heterocíclicos, monocíclicos estables de 4, 5, 6 o 7 miembros que pueden estar tanto saturados como monoinsaturados. Uno o dos de los átomos de carbono en el anillo pueden reemplazarse, de forma independiente, por heteroátomos que se seleccionan de entre oxígeno, nitrógeno y azufre, los últimos dos de dichos heteroátomos pueden estar opcionalmente oxidados (formando de ese modo N-óxido, sulfóxido o sulfona). Los heterociclos que se han mencionado previamente pueden estar unidos al resto de la molécula mediante un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno. Los ejemplos para los sistemas de anillos heterocíclicos de 4-, 5-, 6- o 7 miembros incluyen:
25

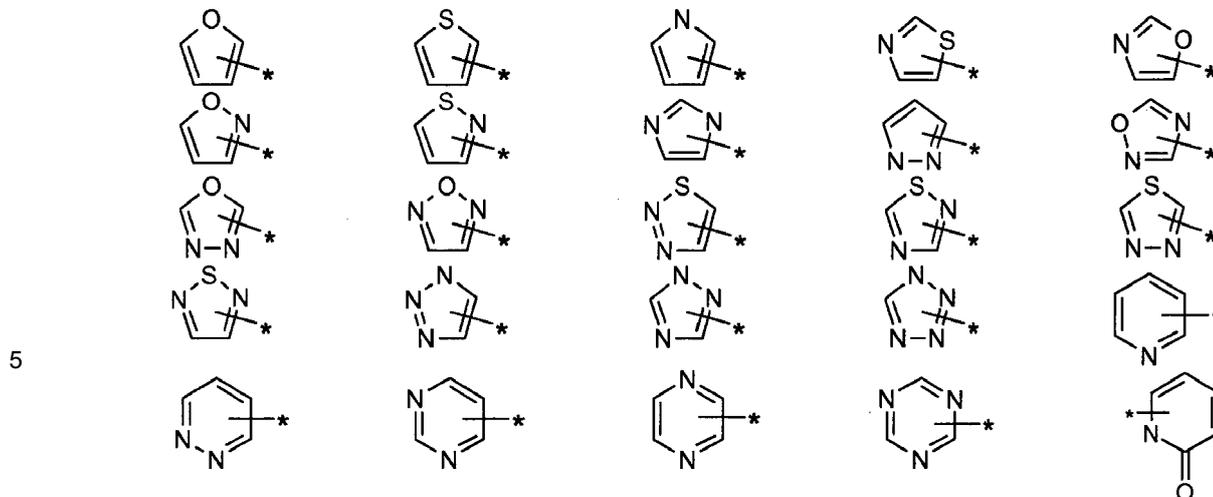


35 Estos heterocicloalquilos pueden además anelarse (es decir, condensarse) a un anillo benceno, de modo que se formen heterociclos bicíclicos de ocho a once miembros.

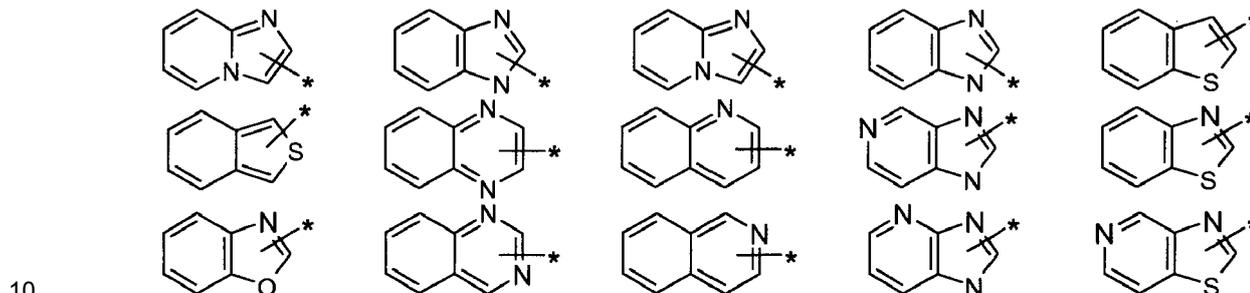
La expresión "arilo" (incluyendo aquellos que son parte de otros grupos) significa sistemas de anillos aromáticos con 6 o 14 átomos de carbono (por ejemplo, arilo C₆₋₁₀). Tales grupos pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos y tener entre 6 y 14 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos incluyen fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo. El grupo arilo preferido es fenilo. A menos que se mencione lo contrario, los grupos aromáticos pueden estar sustituidos con uno o
40 más grupos seleccionados de entre metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi, flúor, cloro, bromo y yodo, mientras que los grupos pueden ser idénticos o diferentes.

El término "heteroarilo" significa grupos aromáticos, heterocíclicos de cinco o seis miembros que pueden contener uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, seleccionados de entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y que adicionalmente contienen una cantidad suficiente de enlaces dobles conjugados para formar un sistema aromático. Estos heteroarilos pueden además anelarse (es decir, condensarse) a un anillo benceno, de modo que se formen heteroarilos bicíclicos de nueve o diez miembros. Los ejemplos para los grupos aromáticos, heterocíclicos, de cinco
45

o seis miembros incluyen:



Los ejemplos para los grupos aromáticos, heterocíclicos, de nueve o diez miembros incluyen:



A menos que se indique lo contrario, los heteroarilos mencionados previamente pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados de entre metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi, flúor, cloro, bromo y yodo, mientras que los grupos pueden ser idénticos o diferentes. Además, un átomo de nitrógeno presente en el grupo heteroarilo puede estar oxidado, formando de ese modo un N-óxido.

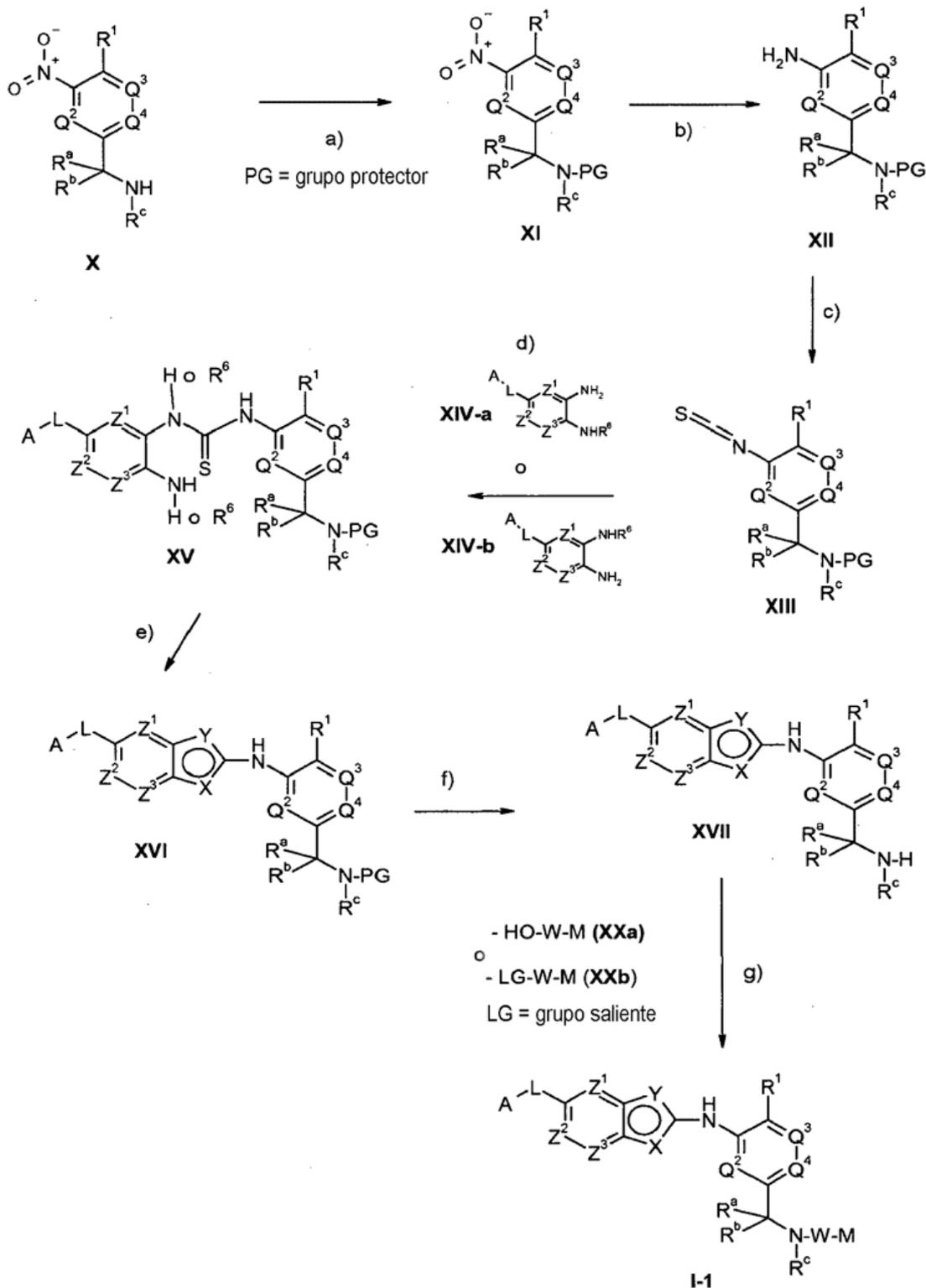
- 15 Para evitar dudas, en los casos en los que la identidad de dos o más sustituyentes en un compuesto de fórmula I pueda ser la misma, las identidades reales de los respectivos sustituyentes no son, en modo alguno, interdependientes. Por ejemplo, en la situación en la que tanto Z^1 como Z^2 representen $=C(R^7)-$, entonces los respectivos grupos $=C(R^7)-$ en cuestión pueden ser iguales o diferentes. De modo similar, cuando los grupos están sustituidos con más de un sustituyente tal como se define en el presente documento, las identidades de tales
- 20 sustituyentes individuales no se consideran interdependientes. Por ejemplo, cuando el grupo A representa alquilo C_{1-8} sustituido con dos grupos R^{9a} , en los que, en ambos casos, R^{9a} representa $-N(\text{alquilo } C_{1-3})_2$, entonces las identidades de los dos grupos $-N(\text{alquilo } C_{1-3})_2$ no se consideran interdependientes, es decir, los dos restos $-N(\text{alquilo } C_{1-3})_2$ pueden ser iguales o diferentes. De manera similar, también los grupos alquilo C_{1-3} dentro de un grupo $-N(\text{alquilo } C_{1-3})_2$ particular son independientes unos de otros, es decir, pueden ser iguales o diferentes entre sí.
- 25 Para evitar dudas, cuando se mencionan en el presente documento características preferidas, entonces tales características se pueden tomar independientemente de otras características preferidas o en conjunto con otras características preferidas.

30 El experto en la materia apreciará que los compuestos de fórmula I que son el objeto de la presente invención incluyen los que son estables. Es decir, los compuestos de la invención incluyen los que son lo suficientemente resistentes para sobrevivir al aislamiento a partir de, por ejemplo, una mezcla de reacción hasta un grado útil de pureza.

Procedimientos de preparación

35 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con técnicas que son bien conocidas por el experto en la materia, por ejemplo, tal como se describe en lo sucesivo y en la sección experimental. De acuerdo con otro aspecto de la invención se provee un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, procedimiento que se puede realizar, por ejemplo, de acuerdo con los siguientes esquemas A - E.

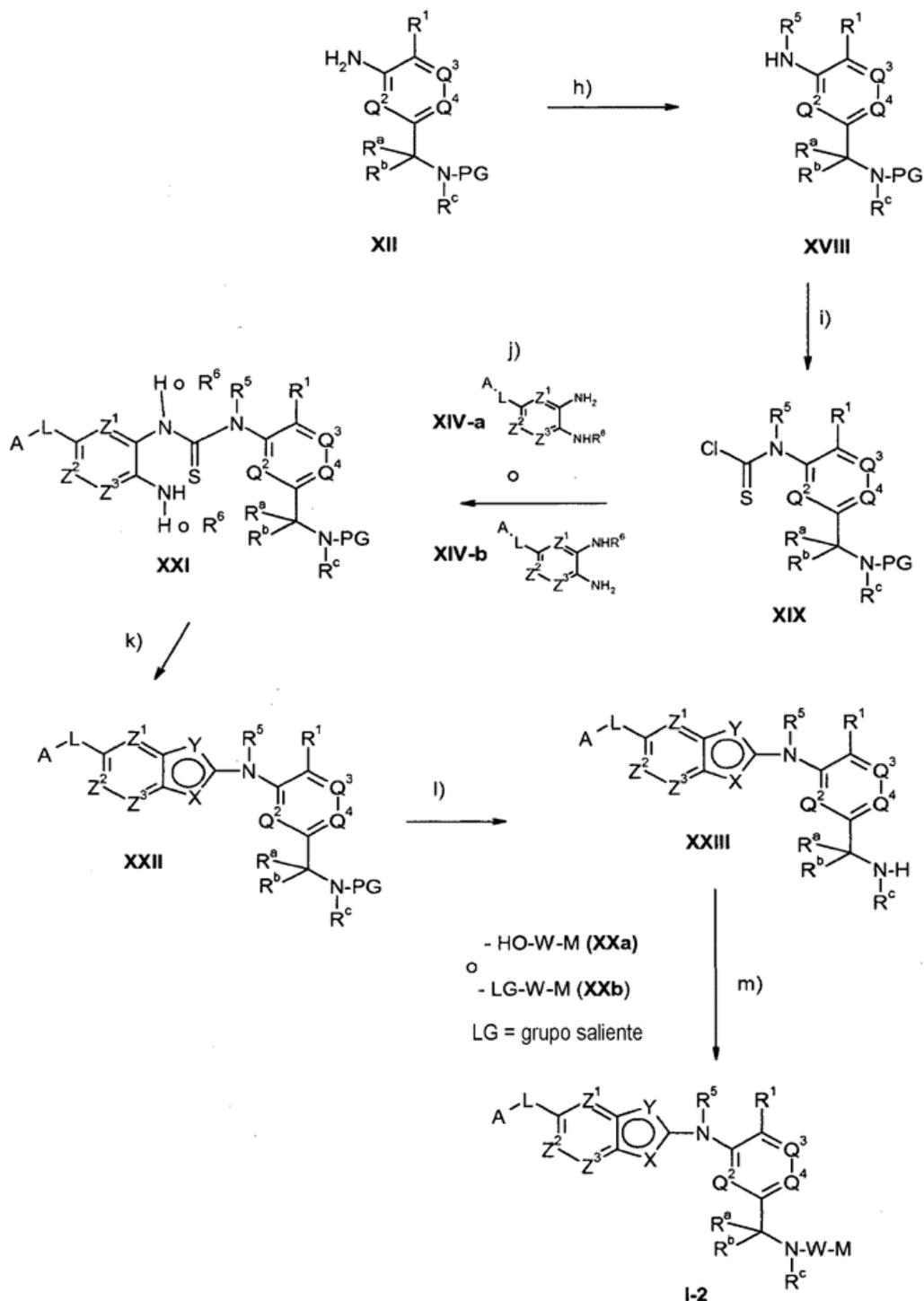
Esquema A ($R^5 = H$, todos los otros grupos variables son tal como se define en la reivindicación 1):



El grupo protector PG que se introduce en la etapa a) es un grupo protector de nitrógeno convencional, bien conocido por los expertos en la materia, por ejemplo, un grupo protector de nitrógeno tal como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T. W. Greene y P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience (1999), por ejemplo, un grupo terc-butoxicarbonilo-, benciloxicarbonilo-, etoxicarbonilo-, metoxicarbonilo-, aliloxicarbonilo- o trifluorometilcarbonilo.

- La Etapa a) puede llevarse a cabo de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía, como se describe en *“Protective Groups in Organic Synthesis”*, 3ª edición, T. W. Greene y P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience (1999), por ejemplo con reactivos como 2-(terc-Butoxicarboniloxiimino)-2-fenilacetronitrilo (BOC-ON), dicarbonato de Di-terc-butilo (BOC₂O), dicarbonato de Di-metilo, dicarbonato de Di-etilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de metilo, cloroformiato de alilo, cloroformiato de bencilo o cloruro de ácido trifluoroacético en condiciones que se conocen a partir de la bibliografía, preferentemente en presencia de una base, por ejemplo hidróxido de sodio, trietilamina, diisopropil etil amina, 4-dimetilamino-piridina. El disolvente apropiado para esta etapa es, por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, N metilpirrolidona o mezclas de los disolventes que se han mencionado en lo que antecede.
- La Etapa b) puede llevarse a cabo con H₂ / Níquel Raney, H₂ / paladio sobre carbono, polvo de Fe / NH₄Cl acuoso, Fe / HCl, Zn / HCl, Na₂S₂O₄, SnCl₂ / HCl, Zn / HCl o NaBH₄ / CuCl, o de acuerdo con los procedimientos que se describen en la bibliografía, por ejemplo R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Verlagsgemeinschaft, Weinheim (1989). El disolvente apropiado para esta etapa es, por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, N metilpirrolidona, etanol, metanol, isopropanol o mezclas de los disolventes que se han mencionado en lo que antecede.
- La Etapa c) puede llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos convencionales de la bibliografía, por ejemplo con reactivos tales como 1,1'-tiocarbonildi-2-piridona o 1,1'-tiocarbonildiimidazol o con tiofosgeno en un disolvente como por ejemplo diclorometano o dimetilformamida y opcionalmente con la adición de una base como 4-dimetilamino-piridina o trietilamina.
- La Etapa d) puede llevarse a cabo en condiciones convencionales conocidas por el experto en la materia en presencia de un disolvente adecuado tal como éter dietílico, dimetilformamida, diclorometano, acetoneitrilo y / o tetrahidrofurano. La reacción de acoplamiento preferentemente se realiza en presencia de una base tal como NaOH, KOH, NaHCO₃, trietilamina, N-etildiisopropilamina, 4-dimetilamino-piridina u otras bases apropiadas.
- La Etapa e) preferentemente se lleva a cabo en presencia de un reactivo de 'acoplamiento' adecuado. Como reactivo de 'acoplamiento' se puede usar, por ejemplo, un compuesto a base de carbodiimida tal como dicitohexilearbondiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (o sal, por ejemplo clorhidrato, del mismo) o N,N-diisopropilcarbodiimida (DIC). La reacción puede proceder a cualquier temperatura adecuada (por ejemplo, una de entre aproximadamente 0 °C a aproximadamente 200 °C), y puede también llevarse a cabo en presencia de un aditivo (tal como 2,2,2-trifluoro-N,O-bis-(trimetilsilil)-acetamida). El codisolvente apropiado para esta etapa es, por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, N metilpirrolidona o mezclas de los disolventes que se han mencionado en lo que antecede.
- La etapa d y e puede llevarse a cabo en una reacción por etapas con aislamiento del producto intermedio **XV** o con aislamiento de **XV**.
- La etapa f) Los grupos protectores pueden eliminarse de acuerdo con técnicas que son bien conocidas por los expertos en la materia y tal como se describe en lo sucesivo en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos / productos intermedios protegidos que se describen en el presente documento pueden convertirse químicamente a compuestos no protegidos usando disoluciones de HCl o H₂SO₄, ácido trifluoroacético, KOH; Ba(OH)₂, Pd sobre carbono, yoduro de trimetilsililo u otras condiciones que se describen en *“Protective Groups in Organic Synthesis”*, 3ª edición, T. W. Greene y P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience (1999). El codisolvente apropiado para esta etapa es, por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, N metilpirrolidona o mezclas de los disolventes que se han mencionado en lo que antecede.
- La etapa g): El acoplamiento de la amina **XVII** con el ácido **XXa** puede llevarse a cabo con un reactivo de activación adicional *in situ* como anhídrido cíclico de ácido 1-propilfosfónico, tetrafluoroborato o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, N,N'-dicitohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, carbonildiimidazol, cloruro de oxalilo u otros agentes de activación de la técnica.
- La reacción de acoplamiento se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base tal como NaOH, KOH, NaHCO₃, trietilamina, N-etildiisopropilamina, N,N, -dimetilaminopiridina u otras bases apropiadas del estado de la técnica y por ejemplo que se describen en Houben-Weil, *“Methods in Organic Synthesis”*, Vol. E22a, p 425ff. Como alternativa, el acoplamiento de la amina **XVII** puede llevarse a cabo con un derivado de ácido activado **XXb**, donde el grupo saliente LG puede ser por ejemplo, un flúor, cloro, bromo, azida o un anión isopropiloxi-C(O)-O. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base tal como NaOH, KOH, NaHCO₃, trietilamina, N-etildiisopropilamina, 4-dimetilamino-piridina u otras bases apropiadas en unas condiciones que por ejemplo se describen en Houben-Weil, *“Methods in Organic Synthesis”*, Vol. E22a, p 425ff.
- Si la etapa g) se realiza en presencia de trimetilaluminio o trietilaluminio el grupo saliente en **XXb** puede también ser un grupo metoxi o etoxi.
- Las reacciones de acoplamiento que se han mencionado en lo que antecede se llevan a cabo en un disolvente apropiado por ejemplo como diclorometano, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, N metilpirrolidona o en mezclas de los disolventes que se han mencionado en lo que antecede.

Esquema B (R^5 = cadenas de alquilo de acuerdo con las definiciones en lo que antecede, otros grupos variables son tal como se define en la reivindicación 1):



5 La etapa h) La aminación reductora se realiza de acuerdo con procedimientos conocidos por ejemplo con triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio o cianoborhidruro de sodio en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano o diclorometano con adición de ácido acético o ácido trifluoroacético si es apropiado, o con paladio sobre carbón en una atmósfera de hidrógeno en tetrahidrofurano o etanol o metanol o isopropanol o dimetilformamida, preferentemente en presencia de ácido acético o ácido trifluoroacético.

10 La etapa i) puede llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos convencionales de la bibliografía por ejemplo con reactivos tales como tiosfogeno en un disolvente apropiado como por ejemplo diclorometano o dimetilformamida opcionalmente con adición de una base como 4-dimetilamino-piridina o trietilamina.

La etapa j) puede llevarse a cabo en condiciones convencionales conocidas por los expertos en la materia en presencia de un disolvente adecuado tal como éter dietílico, dimetilformamida, diclorometano, acetonitrilo y / o tetrahidrofurano). La reacción de acoplamiento se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base tal como NaOH, KOH, NaHCO₃, trietilamina, N-etildiisopropil-amina, 4-dimetilamino-piridina u otras bases apropiadas.

- 5 La Etapa k) preferentemente se lleva a cabo en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, como por ejemplo un compuesto a base de carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (o sal, por ejemplo clorhidrato, del mismo) o N,N-diisopropilcarbodiimida (DIC). La reacción puede proceder a cualquier temperatura adecuada (por ejemplo una de entre aproximadamente 0 °C a aproximadamente 200 °C), y puede también llevarse a cabo en presencia de un aditivo (tal como 2,2,2-trifluoro-N,O-bis-(trimetilsilil)-acetamida). El codisolvente apropiado para esta etapa es, por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N metilpirrolidona o mezclas de los disolventes que se han mencionado en lo que antecede.

La etapa j y k puede llevarse a cabo en una reacción por etapas con aislamiento del producto intermedio **XXI** o sin aislamiento de **XXI**.

- 15 La etapa l) Los grupos protectores pueden retirarse de acuerdo con unas técnicas que son bien conocidas por los expertos en la materia y tal como se describe en lo sucesivo en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos / productos intermedios protegidos que se describen en el presente documento pueden convertirse químicamente a compuestos no protegidos usando disoluciones de HCl o H₂SO₄, ácido trifluoroacético, KOH; Ba(OH)₂, Pd sobre carbono, yoduro de trimetilsililo u otras condiciones tal como se describe en "*Protective Groups in Organic Synthesis*", 3ª edición, T. W. Greene y P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience (1999). El codisolvente apropiado para esta etapa es, por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N metilpirrolidona, metanol, etanol o mezclas de los disolventes que se han mencionado en lo que antecede.

- La etapa m): El acoplamiento de la amina **XXIII** con el ácido **XXa** puede llevarse a cabo con un agente de activación *in situ* adicional como anhídrido cíclico de ácido 1-propilfosfónico, tetrafluoroborato o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, N,N'-dicitclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, carbonildiimidazol, cloruro de oxalilo u otros agentes de activación del estado de la técnica.

- La reacción de acoplamiento se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base tal como NaOH, KOH, NaHCO₃, trietilamina, N-etildiisopropilamina, N,N, -dimetilaminopiridina u otras bases apropiadas del estado de la técnica y por ejemplo que se describen en Houben-Weil, "*Methods in Organic Synthesis*", Vol. E22a, p 425ff.

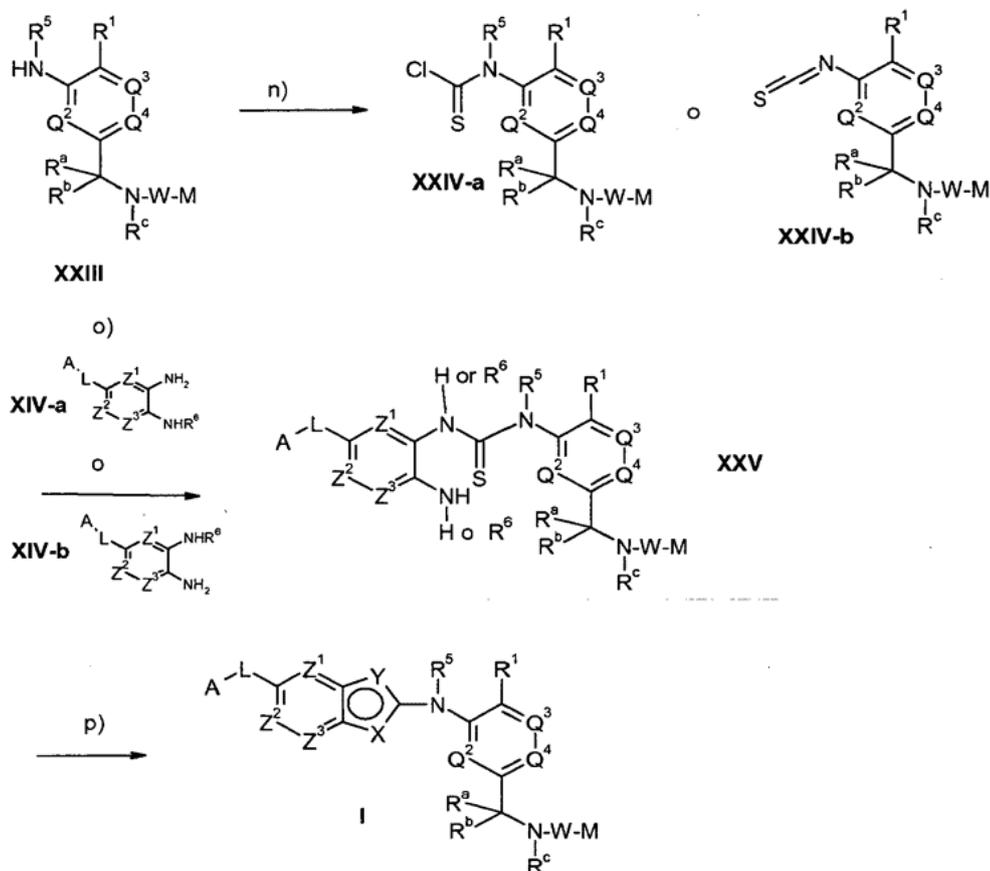
- 30 Como alternativa, el acoplamiento de la amina **XXIII** puede llevarse a cabo con un derivado de ácido activado **XXb**, donde el grupo saliente LG puede ser por ejemplo, un flúor, cloro, bromo, azida o un anión isopropiloxi-C(O)-O. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base tal como NaOH, KOH, NaHCO₃, trietilamina, N-etildiisopropilamina, 4-dimetilamino-piridina u otras bases apropiadas en unas condiciones que por ejemplo se describen en Houben-Weil, "*Methods in Organic Synthesis*", Vol. E22a, p 425ff.

- 35 Si la etapa g) se realiza en presencia de trimetilaluminio o trietilaluminio el grupo saliente en **XXb** puede también ser un grupo metoxi o etoxi.

Las reacciones de acoplamiento que se han mencionado en lo que antecede se llevan a cabo en un disolvente apropiado por ejemplo como diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, N metilpirrolidona o en mezclas de los disolventes que se han mencionado en lo que antecede.

40

Esquema C (R^5 todos los grupos variables son tal como se define en la reivindicación 1):



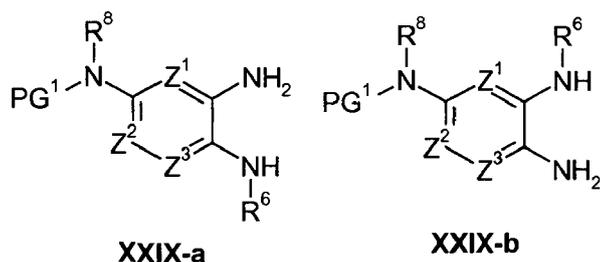
La etapa n) puede llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos convencionales de la bibliografía por ejemplo con reactivos tales como 1,1'-tiocarbonildi-2-piridona o 1,1'-tiocarbonildiimidazol o con tiofosgeno en un disolvente como por ejemplo diclorometano o dimetilformamida y opcionalmente con adición de una base como 4-dimetilamino-5 piridina o trietilamina.

La etapa o) puede llevarse a cabo en condiciones convencionales conocidas por los expertos en la materia en presencia de un disolvente adecuado tal como éter dietílico, dimetilformamida, diclorometano, acetonitrilo y / o tetrahydrofurano. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base tal como NaOH, KOH, $NaHCO_3$, trietilamina, N-etildiisopropil-amina, 4-dimetilamino-piridina u otras bases apropiadas.

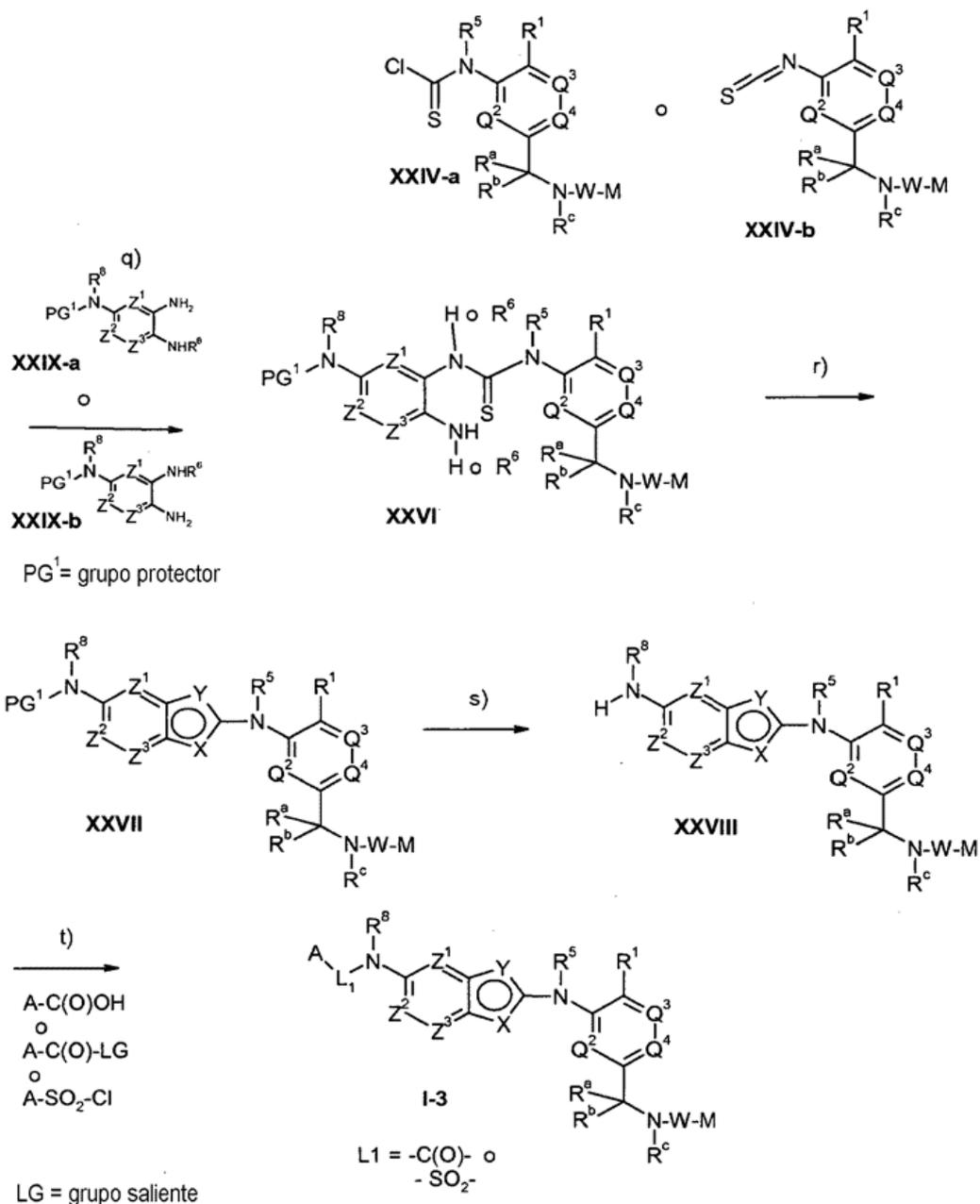
La etapa p) se lleva a cabo preferentemente en presencia de un reactivo de 'acoplamiento' adecuado. Como reactivo de 'acoplamiento' puede usarse por ejemplo un compuesto a base de carbodiimida tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (o sal, por ejemplo clorhidrato, del mismo) o N,N-diisopropilcarbodiimida (DIC). La reacción puede proceder a cualquier temperatura adecuada (por ejemplo, una de entre aproximadamente $0^\circ C$ a aproximadamente $200^\circ C$), y puede también llevarse a cabo en presencia de un aditivo (tal como 2,2,2-trifluoro-N,O-bis-(trimetilsilil)-acetamida). El codisolvente para esta etapa es por ejemplo diclorometano, tetrahydrofurano (THF), acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, N metilpirrolidona o mezclas de los disolventes que se han mencionado en lo que antecede.

La etapa o y p puede llevarse a cabo en una reacción por etapas con aislamiento del producto intermedio **XXV** o sin aislamiento de **XXV**.

Los bloques de construcción **XXIX-a** o **XXIX-b** pueden también usarse como precursores de acuerdo con el Esquema D. (PG1 = grupo protector).



Esquema D (todos los grupos variables excepto L son tal como se define en la reivindicación 1):



5 El grupo protector PG¹ es un grupo protector nitrógeno convencional, bien conocido por los expertos en la materia, por ejemplo un grupo protector de nitrógeno tal como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T. W. Greene y P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience (1999), por ejemplo un grupo terc-butoxicarbonil-, benciloxicarbonil-, etoxicarbonil-, metoxicarbonil-, aliloxicarbonil- o trifluormetilcarbonilo.

La etapa q) puede llevarse a cabo en condiciones convencionales conocidas por los expertos en la materia en presencia de un disolvente adecuado tal como éter dietílico, dimetilformamida, diclorometano, acetonitrilo y / o

tetrahidrofurano. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base tal como NaOH, KOH, NaHCO₃, trietilamina, N-etildiisopropil-amina, 4-dimetilamino-piridina u otras bases apropiadas.

La etapa r) se lleva a cabo preferentemente en presencia de un reactivo de 'acoplamiento' adecuado. Como reactivo de 'acoplamiento' puede usarse por ejemplo un compuesto a base de carbodiimida tal como dicitohexil-carbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (o sal, por ejemplo clorhidrato, del mismo) o N,N-diisopropilcarbodiimida (DIC). La reacción puede proceder a cualquier temperatura adecuada (por ejemplo, una de entre aproximadamente 0 °C a aproximadamente 200 °C), y puede también llevarse a cabo en presencia de un aditivo (tal como 2,2,2-trifluoro-N,O-bis-(trimetilsilil)-acetamida). El codisolvente para esta etapa es por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, N metilpirrolidona o mezclas de los disolventes que se han mencionado en lo que antecede.

La etapa q y r puede llevarse a cabo en una reacción por etapas con aislamiento del producto intermedio **XXVII** o sin aislamiento de **XXVII**.

La etapa s): El grupo protector PG1 puede retirarse de acuerdo con unas técnicas que son bien conocidas por los expertos en la materia y tal como se describe en lo sucesivo en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos / productos intermedios protegidos que se describen en el presente documento pueden convertirse químicamente para dar unos compuestos no protegidos usando disoluciones de HCl o de H₂SO₄, ácido trifluoroacético, KOH; Ba(OH)₂, Pd sobre carbono, yoduro de trimetilsililo u otras condiciones tal como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T. W. Greene y P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience (1999). El codisolvente para esta etapa es por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, N metilpirrolidona, metanol, etanol o mezclas de los disolventes que se han mencionado en lo que antecede.

La etapa t): El acoplamiento de la amina **XXVIII** con el ácido **A-COOH** puede llevarse a cabo con un agente de activación *in situ* adicional como anhídrido cíclico de ácido 1-propilfosfónico, tetrafluoroborato o hexafluorofosfato de O-(benzo-triazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, N,N'-dicitohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, carbonildi-imidazol, cloruro de oxalilo u otros agentes de activación del estado de la técnica.

La reacción de acoplamiento se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base tal como NaOH, KOH, NaHCO₃, trietilamina, N-etildiisopropilamina, N,N,-dimetilaminopiridina u otras bases apropiadas del estado de la técnica y por ejemplo que se describen en Houben-Weil, "Methods in Organic Synthesis", Vol. E22a, p 425ff.

Como alternativa, el acoplamiento de la amina **XXVIII** puede llevarse a cabo con un derivado de ácido activado **A-C(O)-LG**, donde el grupo saliente LG puede ser por ejemplo, un flúor, cloro, bromo, azida o un anión isopropiloxi-C(O)-O o con **A-SO₂-Cl**. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base tal como NaOH, KOH, NaHCO₃ trietilamina, N-etildiisopropilamina, N,N,-dimetilaminopiridina u otras bases apropiadas en unas condiciones que por ejemplo se describen en Houben-Weil, "Methods in Organic Synthesis", Vol. E22a, p 425ff.

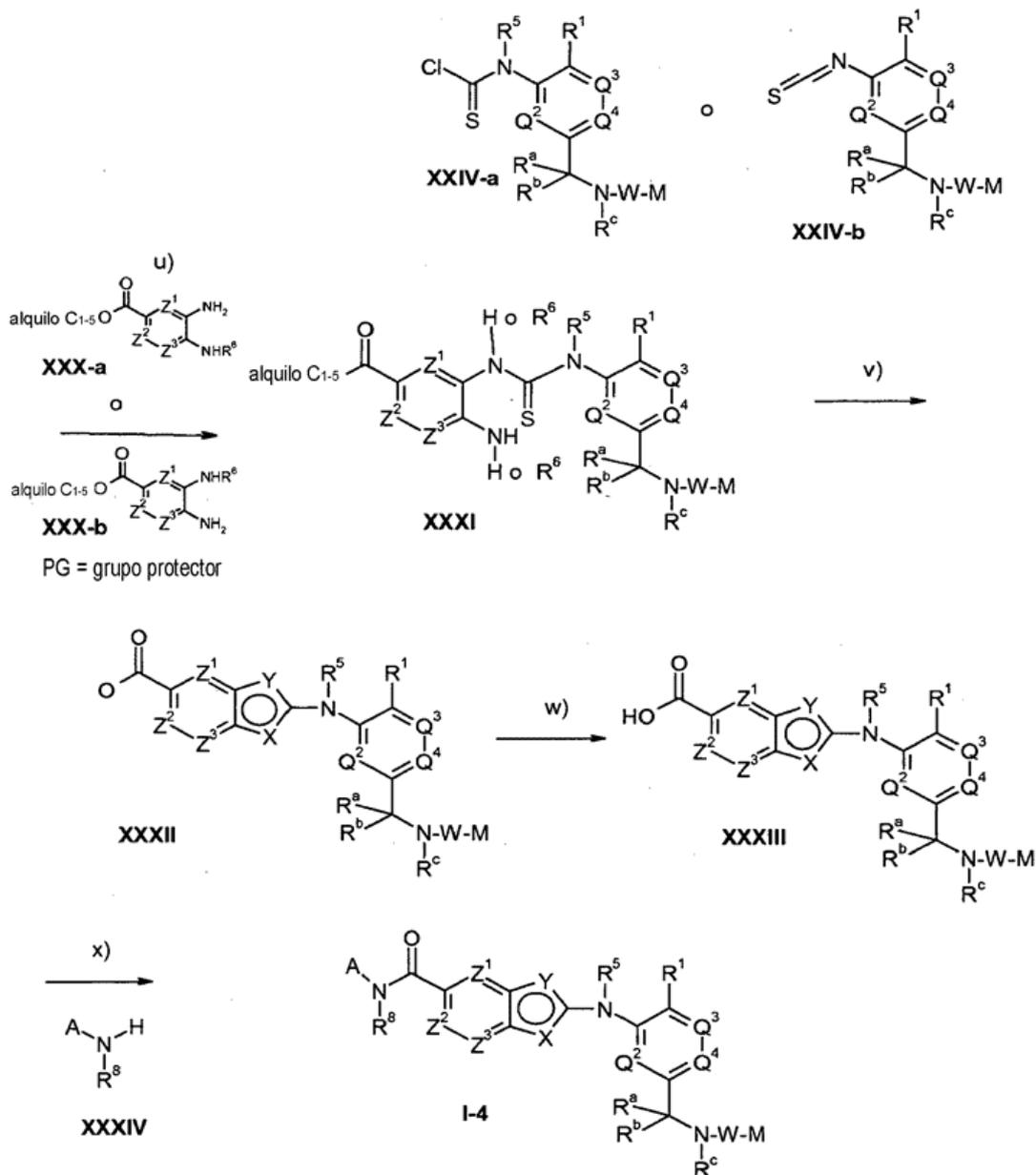
Las reacciones de acoplamiento que se han mencionado en lo que antecede se llevan a cabo en un disolvente apropiado por ejemplo como diclorometano, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, N metilpirrolidona o en mezclas de los disolventes que se han mencionado en lo que antecede.

Los bloques de construcción **XXX-a** o **XXX-b** pueden también usarse como precursores de acuerdo con el Esquema E.



40

Esquema E (todos los grupos variables excepto L son tal como se define en la reivindicación 1):



- La etapa u) puede llevarse a cabo en condiciones convencionales conocidas por los expertos en la materia en presencia de un disolvente adecuado tal como éter dietílico, dimetilformamida, diclorometano, acetonitrilo y / o tetrahydrofurano. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base tal como NaOH, KOH, NaHCO₃, trietilamina, N-etildisopropil-amina, 4-dimetilamino-piridina u otras bases apropiadas.
- La etapa v) se lleva a cabo preferentemente en presencia de un reactivo de 'acoplamiento' adecuado. Como reactivo de 'acoplamiento' puede usarse por ejemplo un compuesto a base de carbodiimida tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (o sal, por ejemplo clorhidrato, del mismo) o N,N-diisopropilcarbodiimida (DIC). La reacción puede proceder a cualquier temperatura adecuada (por ejemplo, una de entre aproximadamente 0 °C a aproximadamente 200 °C), y puede también llevarse a cabo en presencia de un aditivo (tal como 2,2,2-trifluoro-N,O-bis-(trimetilsilil)-acetamida). El codisolvente para esta etapa es por ejemplo diclorometano, tetrahydrofurano (THF), acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, N, metilpirrolidona o mezclas de los disolventes que se han mencionado en lo que antecede.
- La etapa u) y v) puede llevarse a cabo en una reacción por etapas con aislamiento del producto intermedio **XXXI** o sin aislamiento de **XXXI**.

La etapa w) puede llevarse a cabo con unos procedimientos de saponificación conocidos por ejemplo con NaOH o KOH acuoso en etanol, metanol o dioxano.

La etapa x) El acoplamiento de la amina **XXXIV** con el ácido **XXXIII** puede llevarse a cabo con un agente de activación *in situ* adicional como anhídrido cíclico de ácido 1-propilfosfónico, tetrafluoroborato o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, carbonildiimidazol, cloruro de oxalilo u otros agentes de activación del estado de la técnica.

5 La reacción de acoplamiento se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base tal como NaOH, KOH, NaHCO₃, trietilamina, N-etildiisopropilamina, N,N'-dimetilaminopiridina u otras bases apropiadas del estado de la técnica y por ejemplo que se describen en Houben-Weil, "Methods in Organic Synthesis", Vol. E22a, p 425ff.

10 La reacción de acoplamiento que se ha mencionado en lo que antecede se realiza en un disolvente apropiado por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, N metilpirrolidona o en mezclas de los disolventes que se han mencionado en lo que antecede.

Se apreciará por los expertos en la materia que, en los procedimientos que se han descrito en lo que antecede y que se describen en lo sucesivo en el presente documento, puede que sea necesario proteger los grupos funcionales de los compuestos intermedios mediante grupos protectores.

15 La protección y desprotección de grupos funcionales puede tener lugar antes o después de una reacción en los esquemas que se han mencionado en lo que antecede.

Los grupos protectores pueden retirarse de acuerdo con unas técnicas que son bien conocidas por los expertos en la materia y tal como se describe en lo sucesivo en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos / productos intermedios protegidos que se describen en el presente documento pueden convertirse químicamente para dar unos compuestos no protegidos usando técnicas de desprotección convencionales.

20 El tipo de química implicada dictaminará la necesidad y el tipo de los grupos protectores, así como la secuencia para realizar la síntesis.

El uso de grupos protectores se describe completamente en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J W F McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T. W. Greene y P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

25 Las condiciones para todas las etapas individuales en los esquemas que se han mencionado en lo que antecede por ejemplo etapas de protección / desprotección, aminaciones reductoras, formaciones de amida y otras son conocidas por los expertos y se describen en la bibliografía convencional tal como Houben-Weil: *Methoden der organischen Chemie*, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart y se ejemplifican en más detalle en la sección experimental.

30 Los compuestos de fórmula I (incluyendo 1-1 a I-4) se pueden aislar a partir de sus mezclas de reacción, usando técnicas convencionales.

Ensayo biológico

35 La base del ensayo utilizada es medir la inhibición de la formación de prostaglandina (PG) E₂ dependiente de la prostaglandina microsomal E₂ sintasa-1 (mPGES-1) a partir de PGH₂ por compuestos diferentes. Por lo tanto, la formación de PGE₂ se usa como señal, y una disminución de esta señal puede interpretarse como inhibición de mPGES-1. Se han descrito ensayos similares para medir la inhibición de mPGES-1 previamente en la bibliografía [1,2].

Lista de reactivos usados:

- Glutación (Sigma, G-4251)
- Cultivo congelado en cepa de expresión de *E coli* Rosetta.
- 40 • Medio de cultivo LB con Ampicilina (Amp) a una concentración final en cultivo de 50 µg / ml
- Solución de reserva de cloranfenicol 34 mg / ml (cloro) a una concentración final de 34 µg / ml
- Matracas de cultivo estériles para cultivos de 500 ml-1 litro
- tampón KP₁ 0,1 M pH 7,4
- 45 • HCl 9,25 %
- PGH₂ (0,25 mM)
- Fe (II) Cl₂ tetra hidrato, 99 % (Sigma, 220229)
- Placa de 384 pocillos con compuestos
- Placa de 96 pocillos, de polipropileno (Thermo fast de 96 placas con orillas VWR)
- Placa de 384 pocillos placa PCR de polipropileno (Greiner 785201)
- 50 • Placa pp de 384 pocillos Greiner (*In vitro* cat. no. 781280)
- Película selladora adhesiva para placas de 96 pocillos (Sigma-Aldrich)
- Lámina de aluminio (lámina PCR, 310-0030-127-471 de Labora)
- PBS (GIBCO 14040)
- 55 • ■ Ensayo de prostaglandina E₂ (Cisbio, cat. N° 62P2APEC)
- Robot Biomek FX (Beckman Coulter)
- Robot Biomek NX (Beckman Coulter)
- Multidrop; micro o combi (ThermoLabsystems)

- Lectora de placas: Safire2 (Tecan)

Los microsomas de bacteria Rosetta E. coli que expresan mPGES-1 humana recombinante pueden derivarse como se describe en lo sucesivo:

- 5 Se inoculan 5 ml de LB con Amp y cloro con bacterias de cultivo congelado. Se incuban durante una noche a 37 °C con 200 rpm. A continuación, se inoculan 500 - 800 ml de LB que contiene Amp y cloro con los 5 ml en el cultivo y se desarrollan hasta OD₆₄₀ de 0,6 - 0,8. Se enfría el cultivo hasta + 4 °C antes de la inducción. Se induce el cultivo con IPTG a una concentración final de 400 µM. Se expresa la proteína a temperatura ambiente de 18 - 23 °C con agitación a 200 rpm durante una noche.

Las siguientes etapas pueden llevarse a cabo al día siguiente:

- 10 1. Se centrifugan las células en matraces centrifugos de 250 ml durante 15 min a 7000 rpm
 2. Se disuelve el sedimento a partir de de 250 ml de cultivo en 12,5 ml de tampón de homogeneización
 3. Se disgregan las células por sonicación, 4 X 10 segundos a un 35 % de amplitud
 4. Se añaden 2,5 ml de MgCl₂ (100 mM) y DNase 12,5 µl (0,8 mg / ml) y se incuban en hielo durante 30 min
 15 5. Se centrifugan los restos de bacterias y se conserva el sobrenadante, 7000 rpm durante 15 min
 6. Se aíslan las membranas que contienen la proteína en el sobrenadante por ultracentrifugación a 45000 x g durante 1 hora.
 7. Se desecha el sobrenadante y se disuelve el sedimento en tampón KPi 20 mM y se vierte la enzima en alícuotas y se conservan alícuotas a -80 °C.

- 20 Antes de que se realice cada experimento, se descongela una alícuota de la enzima y puede disolverse en tampón KPi 0,1 M de pH 7,4 que contiene GSH 2,5 mM. Se dispensan posteriormente 50 µl de disolución de esta enzima en una placa de 384 pocillos a temperatura ambiente. Se añaden a continuación 0,5 µl del inhibidor disueltos en DMSO a cada pocillo y se incuban durante 25 minutos a la temperatura ambiente. Posteriormente, 2 µl de PGH₂ disueltos en un disolvente adecuado se añaden a cada pocillo y, después de un minuto a temperatura ambiente, se añade la disolución de parada acidificada que contiene FeCl₂. 4 µl del volumen total se transfieren a una placa separada y se diluyen 750 veces en dos etapas separadas antes de la cuantificación de PGE₂. Con el fin de cuantificar la cantidad de PGE₂ que se ha formado, se puede llevar a cabo una detección fluorescente resuelta en tiempo homogénea (HTRF) de PGE₂ mediante el uso de un kit obtenible en el mercado de CisBio, esencialmente de acuerdo con el protocolo del fabricante. En resumen, se transfieren 10 µl de la muestra diluida a una placa blanca de 384 pocillos y se pueden llevar a cabo las siguientes etapas en un modo secuencial a temperatura ambiente o tal como se indica.

- 30 • Se añade un tampón de reconstitución de 5 µl tal como se proporciona por el fabricante a los pocillos del control negativo (NC).
 • La placa se cubre con una película de sellado adhesivo.
 • La placa puede centrifugarse a continuación a 1200 rpm durante 1 minuto.
 • Las muestras NC se cubren con la película de sellado.
 35 • Se pueden diluir 250 µl de PGE₂ marcado con d2 (d2-PGE₂) en 4750 µl de tampón de reconstitución tal como se proporciona por el fabricante
 • Se pueden diluir 250 µl de Eu³⁺-criptato en 4750 µl de tampón de reconstitución tal como se proporciona por el fabricante
 • Se pueden añadir a continuación 5 µl de d2-PGE₂ a las filas 1 a 24, mediante el uso de un multidrop. La película de sellado se elimina a continuación de los pocillos NC.
 40 • Se pueden añadir a continuación 5 µl de anti-PGE₂ marcado con Eu³⁺-criptato a las filas 1 a 24 mediante el uso de un Multidrop.
 • La placa puede cubrirse a continuación con la película de sellado.
 • La placa puede centrifugarse a continuación a 1200 rpm durante 1 minuto y disponerse a 4 °C durante una
 45 noche.

- Después de incubación durante una noche, se mide la fluorescencia mediante el uso de un lector de microplacas apropiado. Se mide la fluorescencia de Eu³⁺-criptato y d2-PGE₂ utilizando las siguientes longitudes de onda de excitación y emisión, criptato de europio: $\lambda_{\max}^{\text{ex}} = 307 \text{ nm}$, $\lambda_{\max}^{\text{em}} = 620 \text{ nm}$ y d2: $\lambda_{\max}^{\text{ex}} = 620 \text{ nm}$, $\lambda_{\max}^{\text{em}} = 665 \text{ nm}$, de forma respectiva. El grado del HTRF específico se mide como una relación de la intensidad de emisión a 665 nm frente a 620 nm. Para cuantificar la cantidad de PGE₂ en las muestras problema se emplea una curva patrón construida con PGE₂ sintética. El grado de inhibición se puede calcular como el porcentaje de inhibición dividiendo la cantidad de PGE₂ formada en las muestras problema por la cantidad de PGE₂ formada en las muestras de control.

Referencias bibliográficas:

- 55 1. Riendeau, D., R. Aspiotis, D. Etier, Y. Gareau, E. Grimm, J. Guay, S. Guiral, H. Juteau, J. Mancini, N. Methot, J. Rubin, y R. Friesen, *Inhibitors of the inducible microsomal prostaglandin E2 synthase (mPGES-1) derived from MK-886*. Bioorg Med Chem Lett, 2005. 15 (14): p. 3352 - 3355.
 2. Cote, B., L. Boulet, C. Brideau, D. Claveau, D. Etier, R. Frenette, M. Gagnon, A. Giroux, J. Guay, S. Guiral, J. Mancini, E. Martins, F. Masse, N. Methot, D. Riendeau, J. Rubin, D. Xu, H. Yu, Y. Ducharme, y R. Friesen,

Substituted fenantrene imidazoles as potent, selective, and orally active mPGES-1 inhibitors. Bioorg Med Chem Lett, 2007. 17 (24): p. 6816 - 6820.

Resultados de los ensayos:

5 La tabla 1 muestra el efecto inhibitor de mPGES-1 (en % de inhibición) medido para compuestos seleccionados a una concentración de 10 μ M (a menos que se indique otra cosa) en el ensayo de HTRF tal como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos muestran que 10 μ M del compuesto inhiben la producción de PGE₂ hasta el grado indicado. Estos datos reflejan una inhibición de mPGES-1 con éxito para los ejemplos de compuesto dados.

Tabla 1. Efecto inhibitor de mPGES-1 (en % de inhibición) de compuestos de la invención a una concentración de 10 μ M en el ensayo de HTRF

Ejemplo N°	% de inhibición
1	100
3	100
4	83
5	100
6	100
7	98
8	98
9	98
10	100
11	100
12	100
13	100
14	100
15	99
16	80
17	95
18	98
19	98
20	100
21	100
22	98
23	100
24	97
25	99
26	100
27	100
28	100
29	99
30	98
31	99
32	98
33	93
34	100
35	100
36	100
37	100
38	100
39	100
40	98

(continuación)

Ejemplo N°	% de inhibición
41	100
42	100
43	100
44	100
45	100
46	100
47	100
48	100
49	100
50	100
51	94
52	96
53	100
54	98
55	68

5 La tabla 2 muestra el efecto inhibitor de mPGES-1 (CI_{50}) medido para unos ejemplos seleccionados en el ensayo de HTRF tal como se ha descrito anteriormente. Estos datos reflejan una inhibición de mPGES-1 con éxito para los ejemplos de compuesto dados.

Tabla 2. Efecto inhibitor de mPGES-1 (valores de CI_{50} en nM) de compuestos de la invención en el ensayo de HTRF

ejemplo	CI_{50} [nM]						
59	2	69	1	79	4	87	2
60	1	70	3	80	9	88	2
61	1	71	2	81	2	89	2
62	1	72	3	82	3	90	1
63	2	73	3	83	3	91	4
64	2	74	4	84	4	92	7
65	300	75	3	85	2	93	2
66	3	76	3	86	1	94	3
67	2	77	4	87	1	95	1
68	3	78	3	88	3	96	1
97	5	98	6	99	> 100	100	5

Procedimiento de tratamiento

10 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I que son útiles en la prevención y / o el tratamiento de una enfermedad y / o afección en la que la inhibición de las prostaglandina E sintasas, en particular la de la prostaglandina microsomal E_2 sintasa-1 (mPGES-1) es de beneficio terapéutico, incluyendo pero sin limitación, el tratamiento y / o la prevención de enfermedades inflamatorias y / o afecciones asociadas.

15 Se entenderá que la expresión "inflamación" incluye cualquier enfermedad, trastorno o afección inflamatoria *per se*, cualquier afección que tenga un componente inflamatorio asociado, y / o cualquier afección caracterizada por inflamación como síntoma, incluyendo entre otras cosas inflamación aguda, crónica, ulcerosa, específica, alérgica y necrótica, y otras formas de inflamación conocidas por los expertos en la materia. Por lo tanto, la expresión también incluye, para los fines de la presente invención, dolor inflamatorio, dolor en general y / o fiebre.

20 En los casos en los que una afección tiene un componente inflamatorio asociado con la misma, o una afección caracterizada por inflamación como síntoma, el experto en la materia apreciará que los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de los síntomas inflamatorios y / o la inflamación asociada con la afección.

Los compuestos de la invención también pueden tener efectos que no están ligados a mecanismos inflamatorios, tales como en la reducción de pérdida ósea en un sujeto. Dichas afecciones incluyen osteoporosis, artritis, enfermedad de Paget y / o enfermedades periodontales.

25

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general I como un medicamento. Otro aspecto de la presente invención es el uso de los compuestos de fórmula I para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad y/o afección en la que la inhibición de la mPGES-1 es de beneficio terapéutico. Un aspecto adicional de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula I para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades inflamatorias y/o afecciones asociadas.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para el tratamiento y/o la prevención de las siguientes enfermedades y afecciones:

1. Enfermedades reumáticas o enfermedades autoinmunitarias o enfermedades musculoesqueléticas: todas las formas de enfermedades reumáticas, incluyendo por ejemplo reumatismo de tejidos blandos, artritis reumatoide, polimialgia reumática, artritis reactiva, tenosinovitis, gota o artritis metabólica, bursitis, tendinitis, artritis juvenil, espondiloartropatías como por ejemplo espondilitis, espondilitis anquilosante, artropatía psoriásica; sarcoidosis, fibromialgia, miositis, polimiositis, artrosis, artritis traumática, colagenosis de cualquier origen, por ejemplo lupus eritematoso sistémico, escleroderma, dermatomiositis, enfermedad de Still, síndrome de Sjögren, síndrome de Felty; fiebre reumática y cardiopatía reumática, enfermedades de los vasos sanguíneos como vasculitis, poliartritis nodosa, síndrome de Behcet, artritis de células gigantes, granulomatosis de Wegener, púrpura Henoch-Schönlein; artritis psoriásica, artritis fúngica, incluyendo en particular el dolor asociado con cualquiera de las afecciones que se han mencionado en lo que antecede;
2. Cefaleas tales como migrañas con o sin aura, cefaleas de tipo tensión, cefalea en racimos y cefaleas con diferente orígenes;
3. Síndrome algodistrófico como síndrome de dolor regional complejo de tipos I y II;
4. dolor neuropático tal como dolor de la parte inferior de la espalda, dolor de caderas, dolor de piernas, neuralgia no herpética, neuralgia post-herpética, neuropatía diabética, dolor inducido por lesiones nerviosas, dolor neuropático relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), traumatismo craneal, lesiones nerviosas provocadas por toxinas y quimioterapia, dolor de miembro fantasma, esclerosis múltiple, avulsiones de la raíz del nervio, mononeuropatía traumática dolorosa, polineuropatía dolorosa, síndrome de dolor talámico, dolor post-ictus, lesión del sistema nervioso central, dolor post-quirúrgico, síndrome del túnel carpiano, neuralgia de trigémino, síndrome post-mastectomía, síndrome post-toracotomía, dolor de muñón, dolor de movimientos repetitivos, hiperalgesia y alodinia asociadas a dolor neuropático, alcoholismo y otros dolores inducidos por fármacos;
5. Dolor de cáncer inducido por o asociado con tumores tal como tumores óseos, leucemia linfática; enfermedad de Hodgkin, linfoma maligno; linfogranulomatosis; linfosarcoma; tumores sólidos malignos; metástasis extensiva
6. Trastornos viscerales tales como dolor pélvico crónico, pancreatitis, úlcera péptica, cistitis intersticial, cistitis, cólico renal, angina, dismenorrea, menstruación, dolor ginecológico, enfermedad irritable del intestino (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, nefritis, prostatitis, vulvodinia, dispepsia no ulcerosa, dolor de pecho no cardíaco, isquemia de miocardio;
7. Enfermedades asociadas con inflamación de oídos, nariz, boca y garganta como gripe e infecciones víricas / bacterianas tales como resfriado común, rinitis alérgica (estacional y perenne), faringitis, amigdalitis, gingivitis, laringitis, sinusitis y rinitis vasomotora, fiebre, rinitis polínica, tiroiditis, otitis, afecciones odontológicas como dolor de dientes, afecciones perioperatorias y posoperatorias, neuralgia de trigémino, uveítis; iritis, queratitis alérgica, conjuntivitis, blefaritis, neuritis del nervio óptico, coroiditis, glaucoma y oftalmia simpática, así como dolor asociado a estos.
8. Enfermedades neurológicas tales como edema cerebral y angioedema, demencia cerebral como por ejemplo enfermedad de Parkinson y Alzheimer, demencia senil; esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, miastenia grave, infecciones del cerebro y las meninges como encefalomiелitis, meningitis, incluyendo VIH así como esquizofrenia, trastornos delirantes, autismo, trastornos afectivos y trastornos de tic;
9. Enfermedades asociadas con el trabajo como neumoconiosis, incluyendo aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, tilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis;
10. Enfermedades pulmonares tales como asma, incluyendo asma alérgica (atópica o no atópica) así como broncoconstricción inducida por el ejercicio, asma ocupacional, exacerbación vírica o bacteriana del asma, otros tipos de asma no alérgicos y síndrome del lactante sibilante ("*wheezy-infant syndrome*"), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) incluyendo enfisema, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, bronquitis, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria en adultos (ARDS), neumopatía de los avicultores, alveolitis alérgica de los avicultores;
11. Enfermedades de la piel tales como soriasis y eczema, dermatitis, quemaduras solares, así como esguinces y distensiones musculares, y traumatismo de tejidos;

12. Enfermedades vasculares y cardiacas relacionadas con inflamación, como arteriosclerosis incluyendo aterosclerosis por trasplante cardiaco, panarteritis nodosa, periarteritis nodosa, arteritis temporal, granulomatosis de Wegner, artritis de células gigantes, lesión por reperfusión y eritema nodoso, trombotosis (por ejemplo trombotosis venosa profunda, trombotosis renal, hepática, trombotosis de la vena porta); enfermedad de las arterias coronarias, aneurisma, rechazo vascular, infarto de miocardio, embolia, accidente cerebrovascular, trombotosis incluyendo trombotosis venosa, angina incluyendo angina inestable, inflamación de la placa coronaria, inflamación inducida por bacterias incluyendo inflamación inducida por clamidia, inflamación inducida por virus e inflamación asociada con procedimientos quirúrgicos tales como injerto vascular incluyendo cirugía de bypass de arterias coronarias, procedimientos de revascularización incluyendo angioplastia, colocación de endoprótesis vascular, endarterectomía u otros procedimientos invasivos que comprometen arterias, venas y capilares, restenosis arterial;

13. Síntomas asociados con la diabetes tales como vasculopatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, resistencia poscapilar o síntomas diabéticos asociados con insulinitis (por ejemplo hiperglucemia, diuresis, proteinuria y mayor excreción urinaria de nitrito y calicreína);

14. Tumores benignos y malignos y neoplasia incluyendo cáncer, tal como cáncer colorrectal, cáncer de cerebro, cáncer de huesos, neoplasia derivada de células epiteliales (carcinoma epitelial) tal como carcinoma de células basales, adenocarcinoma, cáncer gastrointestinal tal como cáncer labial, cáncer de la cavidad bucal, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de piel tal como cáncer de células escamosas y cáncer de células basales, cáncer de próstata, carcinoma de células renales y otros tipos de cáncer conocidos que afectan las células epiteliales de todo el cuerpo; neoplasias como cáncer gastrointestinal, esófago de Barrett, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de piel; pólipos adenomatosos, incluyendo poliposis adenomatosa familiar (FAP) así como prevención de formación de pólipos en pacientes con riesgo de FAP.

15. Otras patologías y afecciones como epilepsia, choque septicémico, por ejemplo como agentes antihipovolémicos y/o agentes antihipotensivos, septicemia, osteoporosis, hiperplasia prostática benigna y vejiga hiperactiva, nefritis, pruritis, vitiligo, trastornos de movilidad visceral en regiones respiratorias, genitourinarias, gastrointestinales o vasculares, heridas, reacciones alérgicas en la piel, síndromes no vasculares y vasculares mixtos, choque septicémico asociado con infecciones bacterianas o con traumatismo, lesión del sistema nervioso central, daño de tejidos y fiebre posoperatoria, síndromes asociados con comezón.

De acuerdo con la invención se prefiere el uso de un compuesto de fórmula I para el tratamiento y / o la prevención de dolor; en particular dolor que está asociado con una cualquiera de las enfermedades o afecciones que se han enumerado en lo que antecede. Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y / o la prevención de las enfermedades y afecciones que se han mencionado en lo que antecede, cuyo procedimiento comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I a un ser humano.

Los compuestos de la invención también pueden tener la ventaja de que estos pueden ser más eficaces que, ser menos tóxicos que, ser de una acción más prolongada que, ser más potentes que, producir menos efectos secundarios que, ser más fácilmente absorbidos que, y / o tener un mejor perfil farmacocinético (por ejemplo, una mayor biodisponibilidad oral y / o un menor aclaramiento) que, y / o tener otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles frente a los compuestos conocidos en la técnica anterior, ya sea para su uso en las indicaciones establecidas en lo que antecede o de otra manera.

Dosificación

La expresión "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto que confiere un efecto terapéutico al paciente tratado. El efecto puede ser objetivo (es decir, mensurable por medio de algún ensayo o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación de, o siente, un efecto). Los compuestos de la invención se pueden administrar en dosis variables. Las dosificaciones orales, pulmonares y tópicas pueden abarcar de aproximadamente 0,01 mg / kg de peso corporal al día (mg / kg / día) a aproximadamente 100 mg / kg / día, preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg / kg / día, y más preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25 mg / kg / día. Por ejemplo, para la administración oral las composiciones contienen típicamente entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 5000 mg, y preferentemente entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 2000 mg de principio activo. Para la administración intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg / kg / hora durante una infusión de velocidad constante. De forma ventajosa, los compuestos pueden administrarse en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. En cualquier evento, el médico o el experto en la materia serán capaces de determinar la dosis real que será más apropiada para un paciente individual, que es probable que varíe con la vía de administración, el tipo y la gravedad de la afección que se ha de tratar, así como la especie, la edad, el peso, el sexo, la función renal, la función hepática y la respuesta del paciente particular a tratar. Las dosis que se han mencionado en lo que antecede son a modo de ejemplo del caso promedio; sin embargo pueden existir, por supuesto, casos individuales en los que se requieran intervalos de dosificación mayores o

menores, y estos se encuentran dentro del ámbito de la presente invención.

Formulaciones farmacéuticas

Las preparaciones adecuadas para administrar los compuestos de fórmula serán obvias para los expertos en la materia e incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios, pastillas, trociscos, soluciones, jarabes, elixires, sobrecitos, inyectables, inhalantes y polvos, etc. Dichas formulaciones se pueden preparar de acuerdo con la práctica convencional y / o la práctica farmacéutica aceptada.

Dependiendo de, por ejemplo, la potencia y las características físicas del compuesto de la invención (es decir, el principio activo), el contenido del compuesto o compuestos farmacéuticamente activos debe estar en el intervalo de un 1 a un 99 % en peso, preferentemente de un 10 a un 90 % en peso, más preferentemente de un 20 a un 70 % en peso, de la composición como un todo.

Los comprimidos adecuados se pueden obtener, por ejemplo, mezclando uno o más compuestos de acuerdo con la fórmula I con excipientes conocidos, por ejemplo diluyentes inertes, vehículos, disgregantes, adyuvantes, tensioactivos, aglutinantes y / o lubricantes. Los comprimidos también pueden consistir en varias capas.

Un aspecto adicional de la invención es una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I junto con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Terapia de combinación

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden combinar con otras opciones de tratamiento conocidas por su uso en la técnica en relación con un tratamiento de cualquiera de las indicaciones, a cuyo tratamiento está enfocada la presente invención.

Entre tales opciones de tratamiento que se consideran adecuadas para su combinación con el tratamiento de acuerdo con la presente invención, se encuentran las siguientes:

- fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) incluyendo inhibidores de COX-2;
- agonistas del receptor de opiáceos;
- agonistas de cannabinoides;
- bloqueantes del canal de calcio;
- bloqueantes del canal de calcio de tipo N;
- moduladores serotoninérgicos y noradrenérgicos;
- corticosteroides;
- antagonistas del receptor de histamina H1;
- antagonistas del receptor de histamina H2;
- inhibidores de la bomba de protones;
- antagonistas de leucotrieno e inhibidores de 5-lipoxigenasa;
- anestésicos locales;
- agonistas y antagonistas de VR1;
- agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina;
- antagonistas del receptor P2X3;
- agonistas y antagonistas de NGF;
- antagonistas de NK1 y NK2;
- antagonista de NMDA;
- moduladores del canal de potasio;
- moduladores de GABA;
- moduladores serotoninérgicos y noradrenérgicos
- fármacos antimigrañas.

No se considera que dicha lista tenga un carácter limitativo.

A continuación, se darán ejemplos representativos de tales opciones de tratamiento

- fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) incluyendo inhibidores de COX-2 tales como derivados de ácido propiónico (alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenhufeno, fenoprofeno, flubiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados de ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, ácido fenclózico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetina, zidometacina y zomepirac), derivados de ácido fenámico (ácido meclofenámico, ácido mefenámico y ácido tolfenámico), derivados de ácido bifenilcarboxílico, oxicams (isoxicam, meloxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (ácido acetilsalicílico, sulfasalicina) y las pirazolonas (apazona, bezpiperilona, fepazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona), y los coxibs (celecoxib, valecoxib, rofecoxib y etoricoxib) y similares;
- Fármacos antiviricos como aciclovir, tenovir, pleconaril, peramivir, pocosanol y similares.
- Antibióticos como gentamicina, estreptomina, geldanamycin, doripenem, cefalexina, cefaclor, ceftaziquina, cefepima, eritromicina, vancomicina, aztreonam, amoxicilina, bacitracina, enoxacina, mafenida, doxiciclina,

- cloranfenicol y similares;
- Agonistas del receptor de opiáceos: morfina, propoxifeno (Darvon), tramadol, buprenorfina y similares.
 - Glucocorticosteroides, tales como betametasona, budesonida, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y deflazacort;
 - 5 • fármacos inmunosupresores, inmunomoduladores o citostáticos, incluyendo sin limitación, hidroxiclórquina, D-penicilamina, sulfasalizina, auranofina, mercaptopurina de oro, tacrolimus, sirolimus, micofenolato mofetil, ciclosporina, leflunomida, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida y acetato de glatiramer y novantrona, fingolimod (FTY720), minociclina y talidomida y similares;
 - anticuerpos anti-TNF o antagonistas del receptor TNF tales como, pero sin limitación, Etanercept, Infliximab, Adalimumab (D2E7), CDP 571 y Ro 45 - 2081 (Lenercept), o agentes biológicos dirigidos contra dianas tales como, aunque sin limitación, CD-4, CTLA-4, LFA-1, IL-6, ICAM-1, C5 y Natalizumab y similares;
 - 10 • Antagonistas del receptor IL-1 tales como, aunque sin limitación, Kineret;
 - Bloqueantes del canal de calcio: carbamazepina, mexiletina, lamotrigina, tectina, lacosamida y similares.
 - Bloqueantes del canal de calcio tipo N: Ziconotida y similares.
 - 15 • Moduladores serotoninérgicos y noradrenérgicos: paroxetina, duloxetina, clonidina, amitriptilina, citalopram;
 - Antagonistas del receptor de histamina H1: bromophtniramin, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metdiJazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, desloratadina, fexofenadina y levocetirizina y similares;
 - 20 • Antagonistas del receptor de histamina H2: cimetidina, famotidina y ranitidina y similares;
 - Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol, pantoprazol y esomeprazol y similares;
 - Antagonistas de leucotrieno e inhibidores de 5-lipoxigenasa: zafirlukast, mon- telukast, pranlukast y zileuton y similares;
 - Anestésicos locales tales como ambroxol, lidocaína y similares;
 - 25 • Moduladores del canal de potasio como retigabina;
 - Moduladores de GABA: lacosamida, pregabalin, gabapentin y similares;
 - Fármacos antimigrañas: sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan, eletriptan, telcegepant y similares;
 - Anticuerpos NGF tales como RI-724 y similares.

30 La terapia de combinación es también posible con nuevos principios para el tratamiento del dolor, por ejemplo antagonistas de P2X3, antagonistas de VR1, antagonistas de NK1 y NK2, antagonistas de NMDA, antagonistas de mGluR y similares.

35 La combinación de los compuestos es, preferentemente, una combinación sinérgica. La sinergia, de acuerdo con lo descrito, por ejemplo, por Chou y Talalay, *Adv. Enzyme Regul.* 22: 27 - 55 (1984), tiene lugar cuando el efecto de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como un agente individual. En general, un efecto sinérgico se demuestra más claramente en concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ser en términos de menor citotoxicidad, mayor efecto farmacológico o algún otro efecto beneficioso de la combinación, en comparación con los componentes individuales.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

40 Preparación de ejemplos para compuestos de fórmula general I

A menos que se indique otra cosa, pueden prepararse *in situ* y / o aislarse una o más formas tautoméricas de compuestos de los ejemplos que se describen en lo sucesivo en el presente documento. Se deben considerar divulgadas todas las formas tautoméricas de compuestos de los ejemplos que se describen a continuación.

45 La invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos en los que se pueden emplear las siguientes abreviaturas:

Abreviaturas:

AcOH	ácido acético
ac.	acuoso
BSTFA	(N,O-bis (trimetilsilil) trifluoroacetamida
50 Boc	terc-butoxicarbonilo
conc	concentrado
DCM	diclorometano
DIC	diisopropilcarbodiimida
DIPEA	N-etildiisopropilamina
55 DMAP	N,N-dimetilaminopiridina
DMSO	dimetilsulfóxido
DMF	N,N-dimetilformamida
dppf	(1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

	EtOAc	acetato de etilo
	Et2O	éter dietílico
	EtOH	etanol
	HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N,N</i> -tetrametiluronio
5	HBTU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N,N</i> -tetrametiluronio
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
	<i>i</i> -PrOH	isopropanol
	KOtBu	terc-butilato de potasio
	MeCN	acetonitrilo
10	MeOH	metanol
	EM	espectrometría de masas
	MTBE	éter metil- <i>terc</i> -butílico
	RMN	resonancia magnética nuclear
	PE	éter de petróleo
15	PPA	anhídrido cíclico de ácido 1-propilfosfónico
	RP	fase inversa
	t. a.	temperatura ambiente
	R _f	factor de retención
	R _t	tiempo de retención
20	sat	saturado
	TBTU	tetrafluoroborato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N,N</i> -tetrametiluronio
	TCDI	tiocarbonil diimidazol
	TEA	triethylamina
	THF	tetrahidrofurano
25	TFA	ácido trifluoroacético
	TLC	cromatografía de capa fina

Procedimientos analíticos

Los datos de TLC se obtuvieron usando las siguientes placas de tic

- 30 a) Placas de gel de sílice 60 F254 Merck N° 1.05714.0001 abreviadas en la parte experimental como "gel de sílice"
 b) Placas de fase inversa: RP-8 F 254s Merck N°: 1.15684.0001 abreviadas en la parte experimental como "RP-8".
 c) Placas de óxido de aluminio 60 F254 Merck N° 1.05713.0001 abreviadas en la parte experimental como "Alox"

Los valores de R_f expuestos se determinaron sin saturación de cámara.

- 35 Los datos de HPLC / EM, donde se especifiquen, se obtuvieron en las siguientes condiciones:

Agilent 1100 con bomba cuaternaria, muestreador automático Gilson G215 Autosampler, detector de matriz de diodos HP.

La detección con matriz de diodos se realizó en un intervalo de longitud de onda de 210 - 550 nm

Intervalo de detección espectrométrica de masas: m / z 120 a m / z 1000

- 40 Se usaron los siguientes procedimientos:

Procedimiento A:

Fase móvil:

E1: agua con un 0,15 % de ácido fórmico

E2: acetonitrilo

Gradiente de elución C (apolar):			
tiempo en min	% de E1	% de E2	caudal en ml / min
0,0	95	5	1,6
2,00	10	90	1,6
5,00	10	90	1,6
5,50	90	10	1,6

- 45 Se usó la siguiente columna como la fase estacionaria: (temperatura de columna: constante a 25 °C): Zorbax Stable Bond C18, 1,8 µm, 3,0 x 30 mm

Procedimiento B:

Fase móvil:

- 50 E1: agua con un 0,15 % de ácido fórmico

E2: acetonitrilo

Gradiente de elución C (apolar):

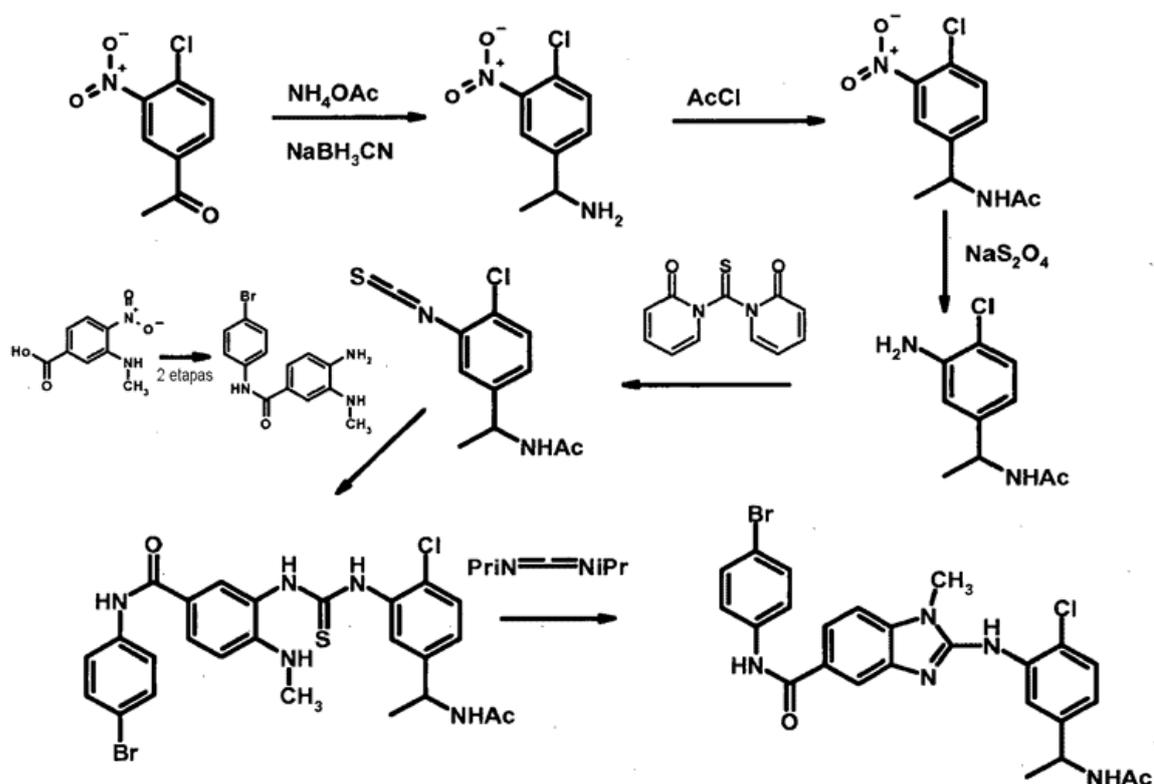
tiempo en min	% de E1	% de E2	caudal en ml / min
0,0	95	5	1,6
2,00	10	90	1,6
5,00	10	90	1,6
5,50	90	10	1,6

Se usó la siguiente columna como la fase estacionaria: (temperatura de columna: constante a 25 °C): Zorbax StableBond C18, 3,5 µm, 4,6 x 75 mm

- 5 Los siguientes compuestos se acompañan de dibujos estructurales. El experto en la materia apreciará que deben cumplirse las reglas de valencia y por lo tanto debe haber un cierto número de enlaces unidos a cada átomo, que pueden no estar necesariamente representados en los dibujos. Por ejemplo, en el caso en el que se representa un heteroátomo de nitrógeno solo con uno o dos enlaces unidos a él, el experto en la materia advertirá que este debe unirse a uno o dos enlaces adicionales (un total de tres), en los que dichos enlaces se unen normalmente a uno o dos átomos de hidrógeno (formando de esta manera un resto -NH₂ o -N(H)-).

10 Ejemplo 1

2-[5-(1-Acetamidoetil)-2-clorofenilamino]-N-(4-bromofenil)-1-metilbencimidazol-5-carboxamida



(a) 4-Cloro- α -metil-3-nitrobencilamina

- 15 Acetato de amonio (3,86 g, 50 mmol), NaBH_3CN (0,22 g, 3,5 mmol) y tamices moleculares de 3 A (25 g) se añadieron a una mezcla de 4-cloro-3-nitroacetofenona (1,00 g, 5 mmol) en MeOH (15 ml) a t. a. La mezcla se agitó a t. a. durante 20 h y se añadieron NaHCO_3 (ac., sat) y EtOAc. La mezcla se filtró y la capa ac. se lavó con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 0,27 g (27 %).

(b) N -[1-(4-Cloro-3-nitrofenil)etil]acetamida

- 20 TEA (0,28 ml, 2,0 mmol) seguido de cloruro de acetilo (96 µl, 1,3 mmol) se añadieron a 4-cloro- α -metil-3-nitrobencilamina (0,27 g, 1,3 mmol) en THF (5 ml) a t. a. La mezcla se agitó a t. a. durante 3,5 h y se añadió cloruro de acetilo adicional (20 µl, 0,27 mmol). Después de 1 h a t. a., se añadió NaHCO_3 (ac., 5 %) y la mezcla se extrajo con EtOAc.

- 25 Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 0,30 g (92 %).

(c) *N*-[1-(3-Amino-4-clorofenil)etil]acetamida

Una solución de ditionito de sodio (1,08 g, 6,1 mmol) en H₂O (4 ml) se añadió a una mezcla agitada vigorosamente de *N*-[1-(4-cloro-3-nitrofenil)etil]acetamida (0,30 g, 1,2 mmol) en EtOH (20 ml) a 55 °C. Después de 4 h a 55 °C se añadió ditionito de sodio adicional (0,20 g, 1,1 mmol) y la agitación se continuó a 55 °C durante 1,5 h. La mezcla se dejó enfriar y se añadió NaHCO₃ (ac., sat). La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 90 mg (34 %).

(d) *N*-[1-(4-Cloro-3-isotiocianatofenil)etil]acetamida

N-[1-(3-Amino-4-clorofenil)etil]acetamida (90 mg, 0,2 mmol) se añadió a una mezcla de 1,1'-tiocarbonyldi-2-piridona (69 mg, 0,2 mmol), DMAP (7 mg, 0,05 mmol) y DCM (2 ml) a t. a. La mezcla se concentró y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(e) 3-Nitro-*N*-(4-bromofenil)-4-metilaminobenzamida

Una mezcla de ácido 3-nitro-4-metilaminobenzoico (196 mg, 1,00 mmol), 20 ml de DCM, 0,15 ml de piridina y 160 mg 1-cloro-*N,N*,2-trimetilprop-1-enilamina se agitó hasta que se obtuvo una solución transparente. Se añadió 4-bromoanilina (172 mg, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla se filtró a través de una capa de ALOX B y se concentró. 5 ml de DMF y 20 ml H₂O se añadieron y el precipitado se recogió y se secó. Rendimiento: 240 mg (68 %).

(f) 3-Amino-*N*-(4-bromofenil)-4-metilaminobenzamida

Una mezcla de 3-Nitro-*N*-(4-bromofenil)-4-metilaminobenzamida (120 mg, 0,34 mmol), 10 ml de THF, 10 ml de MeOH y 30 mg de Pt sobre carbono al 5 % se agitó durante 4 h en una atmósfera de hidrógeno (3,5 bares). El catalizador se retiró por filtración y la mezcla se concentró y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(g) 3-{3-[5-(1-Acetamidoetil)-2-clorofenil]tioureido}-*N*-(4-bromofenil)-4-(metilamino)benzamida

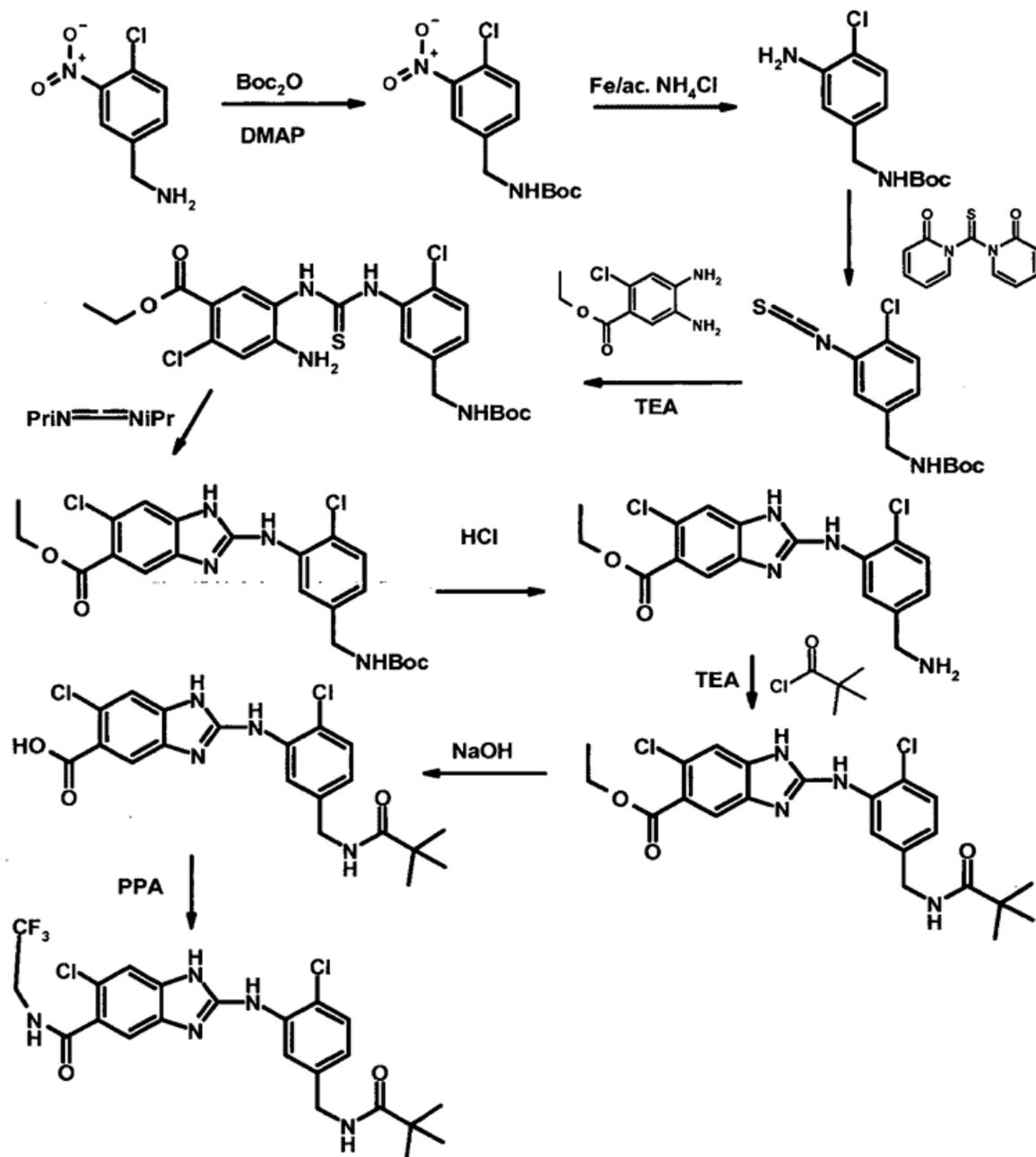
Se añadió *N*-[1-(4-cloro-3-isotiocianatofenil)etil]acetamida en DMF (2 ml) a una mezcla de 3-amino-*N*-(4-bromofenil)-4-metilaminobenzamida (87 mg, 0,2 mmol, material en bruto a partir de la etapa en lo que antecede) en DMF (2 ml) a t. a. La mezcla se agitó a t. a. durante una noche y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 130 mg.

(h) 2-[5-(1-Acetamidoetil)-2-clorofenilaminol]-*N*-(4-bromofenil)-1-metilbenzoimidazol-5-carboxamida

Se añadió *N,N*-diisopropilcarbodiimida (46 µl, 0,2 mmol) a 3-{3-[5-(1-acetamidoetil)-2-clorofenil] tioureido}-*N*-(4-bromofenil)-4-(metilamino)benzamida (130 mg, 0,2 mmol) en DMF (2 ml) a t. a. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h, se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título. Rendimiento: 30 mg (24 %). EM *m/z*: 540 [M+H]⁺. Procedimiento A de HPLC: R_t = 1,60 min

Ejemplo 2

2-[5-(*tert*-Butilcarbonilaminometil)-2-clorofenilamino]-6-cloro-*N*-(2,2,2-trifluoretil)-benzoimidazol-5-carboxamida



(a) 4-Cloro-3-nitrobencilcarbamato de *tert*-butilo

- 5 Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (21,05 g, 96,5 mmol) en DCM (30 ml) a una mezcla enfriada con hielo de 4-cloro-3-nitrobencilamina (15 g, 80,4 mmol), DMAP (0,49 g, 4 mmol) y DCM (100 ml). La mezcla se agitó a t. a. durante 12 h, se vertió en amoníaco y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron.

10 El residuo se lavó con Et_2O para dar el compuesto del subtítulo que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(b) 3-Amino-4-clorobencilcarbamato de *tert*-butilo

Una mezcla de 4-cloro-3-nitrobencilcarbamato de *tert*-butilo (material en bruto a partir de la etapa (b)), polvo de Fe (17,65 g, 316 mmol), NH_4Cl (ac., sat, 100 ml) y EtOH (100 ml) se calentó a 90 °C durante 4 h y se dejó enfriar. El pH se ajustó a -10 y la mezcla se filtró a través de Celite. Los sólidos se lavaron con EtOAc y EtOH y los filtrados

combinados se concentraron para retirar los disolventes orgánicos. El residuo se añadió a amoníaco y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La cristalización a partir de EtOAc / éter de petróleo dio el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 15,5 g (75 % a partir de 4-cloro-3-nitrobencilamina).

5 (c) 4-Cloro-3-isotiocianatobencilcarbamato de *tert*-butilo

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 3-amino-4-clorobencilcarbamato de *tert*-butilo, de acuerdo con el Ejemplo 1, etapa (d).

(d) 2-[5-(*tert*-Butoxicarbonilaminometil)-2-clorofenilamino]-6-cloro-benzoimidazol-5-carboxilato de etilo

10 El compuesto del subtítulo se preparó en dos etapas a partir de 4-cloro-3-isotiocianatobencilcarbamato de *tert*-butilo y ácido etil-2-cloro-4,5-diamino-benzoico de acuerdo con el Ejemplo 1, etapa (g) con TEA adicional y el Ejemplo 1, etapa (h).

(e) 2-[5-(Aminometil)-2-clorofenilamino]-6-cloro-benzoimidazol-5-carboxilato de etilo

15 Una mezcla de 1,15 g (2,4 mmol) 2-[5-(*tert*-butilcarbonilaminometil)-2-clorofenilamino]-benzoimidazol-5-carboxilato de etilo y 10 ml de HCl 4 M en Dioxano se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 1,0 g (100 %).

(f) 2-[5-(*tert*-butilcarbonilaminometil)-2-clorofenilamino]-6-cloro-benzoimidazol-5-carboxilato de etilo

20 Una mezcla de 2-[5-(aminometil)-2-clorofenilamino]-6-cloro-benzoimidazol-5-carboxilato de etilo (1,00 g, 2,4 mmol), cloruro de pivaloilo (0,296 ml, 2,4 mmol), 1,5 ml de TEA y 50 ml de THF se agitaron durante 18 h a t. a. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó 2 x con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,92 g (83 %).

(g) Ácido 2-[5-(*tert*-butilcarbonilaminometil)-2-clorofenilamino]-1-6-cloro-benzoimidazol-5-carboxílico

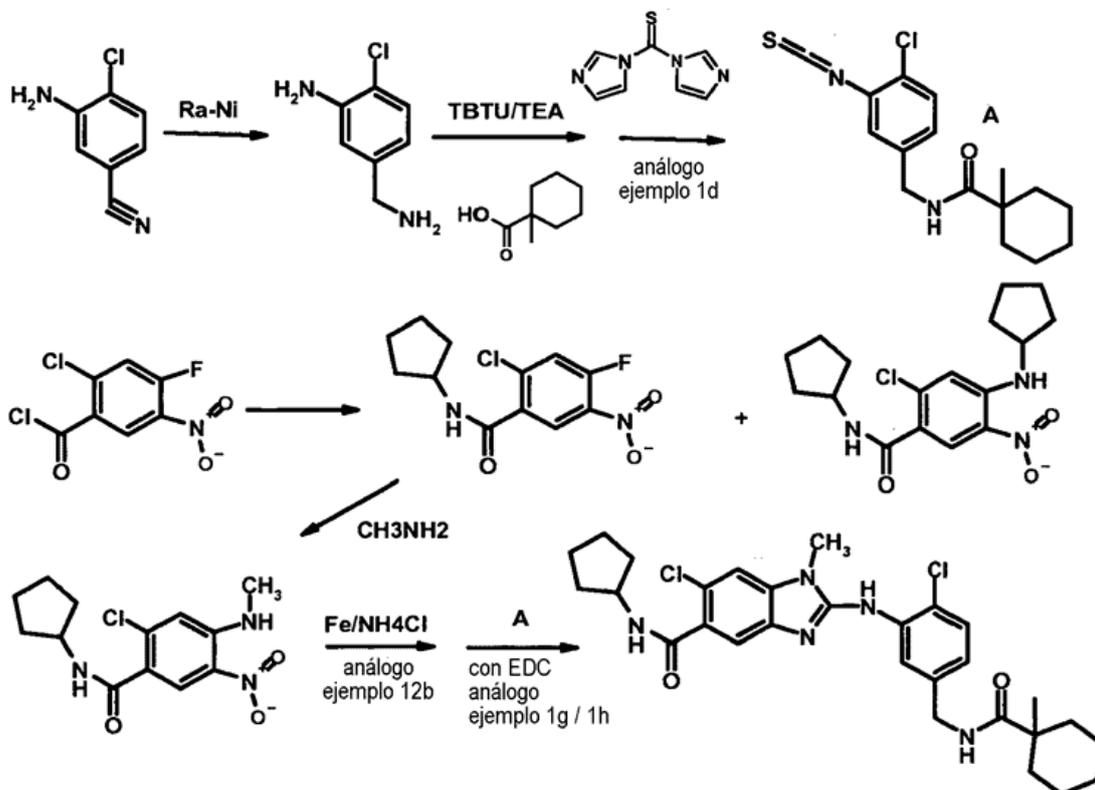
25 Una mezcla de 2-[5-(*tert*-butilcarbonilaminometil)-2-clorofenilamino]-6-cloro-benzoimidazol-5-carboxilato de etilo (0,91 g, 1,9 mmol) en 20 ml de EtOH se trató con NaOH 1 N (3,9 ml + 0,98 ml + 0,98 ml) durante 4 h a t. a., durante 5 h a 50 °C y durante 3 d a t. a. La mezcla se concentró, se diluyó con H₂O, se acidificó con HCl 1 N y se enfrió en un baño de hielo. El precipitado se filtró, se lavó con agua enfriada con hielo y se secó para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,81 g (95 %).

(h) 2-[5-(*tert*-Butilcarbonilaminometil)-2-clorofenilamino]-6-cloro-*N*-(2,2,2-trifluoretil)-benzoimidazol-5-carboxamida

30 Una mezcla de ácido 2-[5-(*tert*-butilcarbonilaminometil)-2-clorofenilamino]-6-cloro-benzoimidazol-5-carboxílico (0,15 g, 0,345 mmol), 2,2,2-Trifluoroetilamina (2 x 0,027 ml, 0,345 mmol), anhídrido cíclico de ácido 1-propilfosfónico (PPA, 0,244 ml, 50 % en EtOAc), 0,12 ml de TEA y 10 ml de MeCN se agitó durante 48 h a 60 °C y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título. Rendimiento 17 mg (10 %) *m/z*: 516 [M+H]⁺. Procedimiento B de HPLC: R_t = 2,35 min.

Ejemplo 3

6-Cloro-2-{2-cloro-5-[(1-metilciclohexilamido)metil]fenilamino}-N-ciclopentil-1-metilbenzoimidazol-5-carboxamida



(a) 2-Cloro-N-ciclopentil-4-fluoro-5-nitrobenzamida y

5 2-Cloro-N-ciclopentil-4-ciclopentilamino-5-nitrobenzamida

Se añadió cloruro de 2-cloro-4-fluoro-5-nitrobenzoílo (1,5 g, 6,30 mmol) a una mezcla de ciclopentilamina (430 μ l, 12,6 mmol), TEA (1,76 ml, 12,6 mmol) y DCM (30 ml) a -20 °C. Después de 12 h a t. a., la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con NH_4OH (ac. sat). La capa orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó por HPLC para dar 510 mg (28 %) de 2-cloro-N-ciclopentil-4-fluoro-5-nitrobenzamida y 300 mg (14 %) de 2-cloro-N-ciclopentil-4-ciclopentilamino-5-nitrobenzamida.

10

(b) 2-Cloro-N-ciclopentil-4-metilamino-5-nitrobenzamida

Se añadió N-metilamina en MeOH (2 M, 2,0 ml, 4,0 mmol) a 2-cloro-N-ciclopentil-4-fluoro-5-nitrobenzamida (230 mg, 0,79 mmol) en EtOH. La mezcla se calentó a 50 °C durante 12 h en un recipiente sellado, se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 150 mg (64 %).

15

(c) 5-Amino-2-cloro-N-ciclopentil-4-metilaminobenzamida

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 2-cloro-N-ciclopentil-4-metilamino-5-nitrobenzamida de acuerdo con el Ejemplo 2, etapa (b).

(d) 3-Amino-4-cloro-bencilamina

20

Una mezcla de 3-amino-4-cloro-benzonitrilo (1,32 g, 8,33 mmol), níquel Ra (0,25 g) y 80 ml de NH_3 en MeOH se agitó durante 4 h a t. a. bajo una atmósfera de H_2 (3 bares). La mezcla se filtró y se concentró y el compuesto del subtítulo se usó sin purificación adicional.

(e) N-(4-Cloro-3-aminobencil)-1-metilciclohexilamida

25

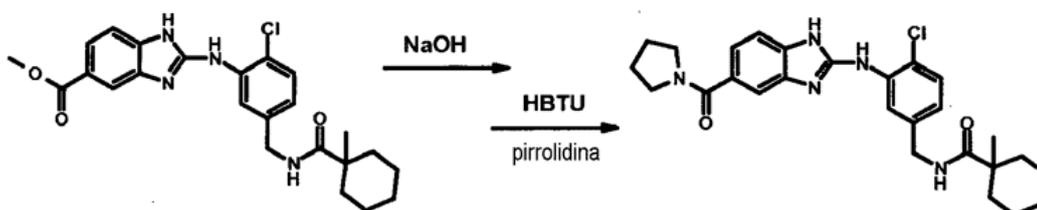
Una mezcla de 3-amino-4-cloro-bencilamina (0,69 g, 4,17 mmol), ácido 1-metil-ciclohexano-1-carboxílico (0,59 g, 4,17 mmol), 1,47 g de TBTU, 1,45 ml de TEA y 30 ml de THF se agitó durante 6 h a t. a. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó 2 x con NaOH 2 M y 1 x con salmuera, se secó con Na_2SO_4 se filtró y se concentró para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 1,17 g (100 %).

(f) *N*-(4-Cloro-3-isotiocianatobencil)-1-metilciclohexilamida

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *N*-(4-cloro-3-aminobencil)-1-metilciclohexilamida de forma análoga al Ejemplo 1, etapa (d) pero con 1,1'-tiocarbonil-diimidazol en lugar de 1,1'-tiocarbonildi-2-piridona.

(g) 6-Cloro-2-{2-cloro-5-[(1-metilciclohexilamido)metil]fenilamino}-*N*-ciclopentil-1-metilbenzoimidazol-5-carboxamida

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de *N*-(4-cloro-3-isotiocianatobencil)-1-metilciclohexilamida y 5-amino-2-cloro-*N*-ciclopentil-4-metilaminobenzamida de forma análoga al Ejemplo 1, etapas (g y h), pero sin aislamiento del derivado de tioureido y con EDC como reactivo de acoplamiento en lugar de *N,N*-diisopropilcarbodiimida.
 200 MHz RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,43 (1 H, s) 8,20 (1 H, d, *J* = 7,4 Hz) 8,10 (1 H, t, *J* = 5,6 Hz) 7,84 - 7,78 (1 H, m) 7,52 - 7,48 (1 H, m) 7,42 (1 H, d, *J* = 8,2 Hz) 7,26 - 7,22 (1 H, m) 7,00 - 6,91 (1 H, m) 4,31 - 4,08 (3 H, m) 3,69 (3 H, s) 1,98 - 1,76 (4 H, m) 1,68 - 1,16 (14 H, m) 1,06 (3 H, s). EM *m/z*: 556 [M+H]⁺.

Ejemplo 4*N*-(4-Cloro-3-[5-(1-pirrolidinilcarbonil)-2-benzoimidazolilamino]bencil)-1-metilciclohexilamida

preparado análogo a los procedimientos que se han descrito en lo que antecede

a) Ácido 2-{2-cloro-5-[(1-metilciclohexilamido)metil]fenilamino}benzoimidazol-5-carboxílico

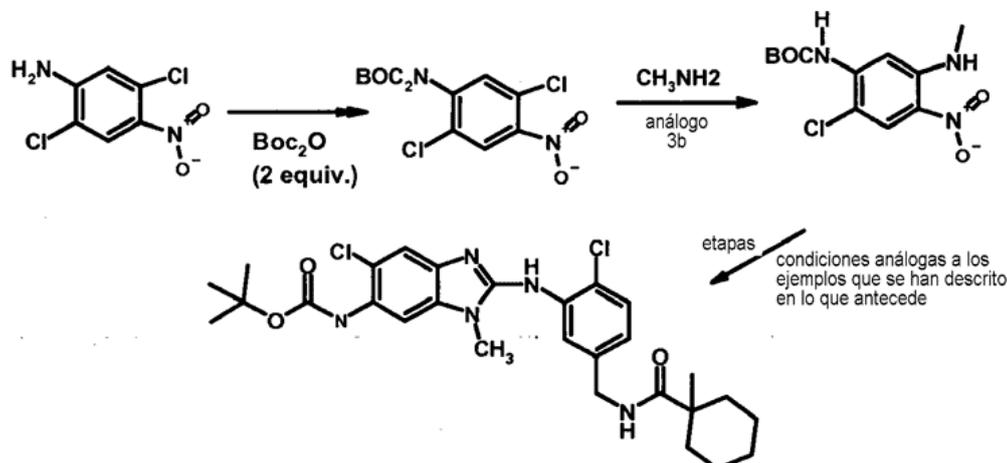
- 15 Una mezcla de 2-{2-cloro-5-[(1-metilciclohexilamido)metil]fenilamino}benzoimidazol-5-carboxilato de metilo (910 mg, 2,0 mmol), NaOH (ac., 2 M, 3,0 ml, 6,0 mmol) y dioxano (15 ml) se calentó a 90 °C durante 12 h y se concentró. El residuo se repartió entre NaOH (ac., 2 M) y MTBE. La fase ac. se acidificó a pH ~ 4 - 5 con HCl (ac., 4 M). El precipitado se recogió, se lavó con H₂O y se secó para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 873 mg (99 %).

(b) *N*-(4-Cloro-3-[5-(1-pirrolidinilcarbonil)-2-benzoimidazolilamino]bencil)-1-metilciclohexilamida

- 20 TEA (130 µl; 0,91 mmol) seguido de HBTU (171 mg, 0,45 mmol) se añadió a ácido 2-{2-cloro-5-[(1-metilciclohexilamido)metil]fenilamino}benzoimidazol-5-carboxílico (200 mg, 0,45 mmol) en DMF (3 ml). Después de 10 min a t. a., se añadió pirrolidina (37 µl, 0,45 mmol) en DMF (1 ml). Después de 12 h a t. a., la mezcla se concentró y el residuo se repartió entre agua y DCM. La capa ac. se extrajo con DCM y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título. Rendimiento 127 mg (57 %).
- 25 400 MHz RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, ppm) δ 11,22 - 11,08 (1 H, m) 8,83 - 8,69 (1 H, m) 8,55 (1 H, s) 8,12 (1 H, t, *J* = 5,8 Hz) 7,58 - 7,44 (1 H, m) 7,41 - 7,28 (2 H, m) 7,26 - 7,18 (1 H, m) 6,89 - 6,82 (1 H, m) 4,28 (2 H, d, *J* = 5,8 Hz) 3,50 - 3,41 (4 H, m) 2,01 - 1,91 (2 H, m) 1,89 - 1,75 (4 H, m) 1,47 - 1,16 (8 H, m) 1,12 (3 H, s). EM *m/z*: 494 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

5-cloro-2-{2-cloro-5-[(1-metilciclohexilamido)metil]fenilamino}-1-metil-6-benzoimidazolilcarbamato de *tert*-butilo



(a) 2,5-Dicloro-4-nitrofenilimidodicarbonato de di-*tert*-butilo

- 5 Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,58 g, 21,0 mmol) en porciones a una mezcla de 2,5-dicloro-4-nitroanilina (2,07 g, 10,0 mmol), DMAP (61,1 mg, 0,5 mmol) y THF (15 ml). Después de 12 h a t. a. la mezcla se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y ácido cítrico (ac., 1 M). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se lavó con éter de petróleo para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 3,67 g (91 %).

10 (b) 2-Cloro-5-(metilamino)-4-nitrofenilcarbamato de *tert*-butilo

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 2,5-dicloro-4-nitro-fenilimidodicarbonato de di-*tert*-butilo de acuerdo con el Ejemplo 3, etapa (b).

(c) 4-Amino-2-cloro-5-(metilamino)fenilcarbamato de *tert*-butilo

- 15 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 2-cloro-5-(metilamino)-4-nitrofenilcarbamato de *tert*-butilo de acuerdo con el Ejemplo 2, etapa (b).

(d) 5-cloro-2-{2-cloro-5-[(1-metil)ciclohexilamido]metil]fenilamino}-1-metil-6-benzoimidazolilcarbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de *N*-(4-cloro-3-isotiocianatobencil)-1-metilciclohexilamida y 4-amino-2-cloro-5-(metilamino)fenilcarbamato de *tert*-butilo de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en lo que antecede.

- 20 200 MHz RMN de ¹H (DMSO-d₆, ppm) δ 8,55 (1 H, s) 8,40 (1 H, s) 8,12 (1 H, t, *J* = 5,2) 7,80 - 7,74 (1 H, m) 7,48 - 7,29 (3 H, m) 7,01 - 6,89 (1 H, m) 4,26 (2 H, d, *J* = 6,0) 3,66 (3 H, s) 2,00 - 1,85 (2 H, m) 1,46 (9 H, s) 1,42 - 1,10 (8 H, m) 1,06 (3 H, s). EM *m/z*: 560 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

N-[4-cloro-3-[5-cloro-6-(ciclopentilamido)-1-metil-2-benzoimidazolilamino]bencil]-1-metilciclohexilamida



25 (a) *N*-[4-Cloro-3-(6-amino-5-cloro-1-metil-2-benzoimidazolilamino)bencil]-1-metilciclohexilamida

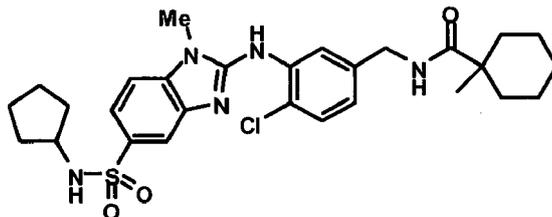
Una mezcla de 5-cloro-2-{2-cloro-5-[(1-metilciclohexilamido)metil]fenilamino}-1-metil-6-benzoimidazolilcarbamato de *tert*-butilo (400 mg, 0,71 mmol), TFA (0,5 ml; 6,7 mmol) y DCM (10 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h en un tubo sellado. La mezcla se enfrió, se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ (ac., sat; Precaución: ¡evolución gaseosa!) y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración dio el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 320 mg (98 %).

- 30

(b) *N*-{4-cloro-3-[5-cloro-6-(ciclopentilamido)-1-metil-2-benzoimidazolil-amino]bencil}-1-metilciclohexilamida

El compuesto del título se preparó a partir de *N*-[4-cloro-3-(6-amino-5-cloro-1-metil-2-benzoimidazolilamino)bencil]-1-metilciclohexilamida y ácido ciclopentilcarboxílico y HBTU de acuerdo con el Ejemplo 4, etapa (b).

- 200 MHz RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, ppm) δ 9,37 (1 H, s) 8,42 (1 H, s) 8,12 (1 H, t, *J* = 5,8 Hz) 7,84 - 7,72 (1 H, m) 7,51 (1 H, s) 7,43 (1 H, d, *J* = 8,2 Hz) 7,36 (1 H, s) 6,96 (1 H, dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz) 4,27 (2 H, d, *J* = 5,8 Hz) 3,67 (3 H, s) 2,98 - 2,79 (1 H, m) 2,04 - 1,0 (21 H, m). EM *m/z*: 556 [M+H]⁺.

Ejemplo 7*N*-{4-Cloro-3-[5-(*N*-ciclopentilsulfamoil)-1-metil-2-benzoimidazolilamino]bencil}-1-metilciclohexilamida

- 10 (a) 4-Cloro-*N*-ciclopentil-3-nitrobencenosulfonamida

Se añadió ciclopentilamina (1,5 ml, 15,6 mmol) en MeCN (10 ml) a lo largo de 10 min a una solución enfriada con hielo de cloruro de 4-cloro-3-nitrobencenosulfonilo (2,0 g, 7,8 mmol) en MeCN (20 ml). Después de 1 h a t. a. la mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 2,2 g (92 %).

- 15 (b) *N*-Ciclopentil-4-metilamino-3-nitrobencenosulfonamida

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 4-cloro-*N*-ciclopentil-3-nitro-bencenosulfonamida y metilamina de acuerdo con el Ejemplo 3, etapa (b).

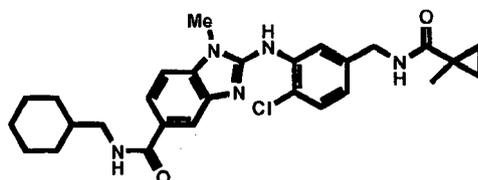
- (c) 3-Amino-*N*-ciclopentil-4-metilaminobencenosulfonamida

- 20 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de *N*-ciclopentil-4-metilamino-3-nitrobencenosulfonamida de acuerdo con el Ejemplo 2, etapa (b).

- (d) *N*-{4-Cloro-3-[5-(*N*-ciclopentilsulfamoil)-1-metil-2-benzoimidazolil-amino]bencil}-1-metilciclohexilamida

El compuesto del título se preparó a partir de *N*-(4-cloro-3-isotiocianatobencil)-1-metilciclohexilamida y 3-amino-*N*-ciclopentil-4-metilaminobenceno-sulfonamida de acuerdo con el Ejemplo 3, etapa (g).

- 25 200 MHz RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, ppm) δ 8,51 (1 H, s) 8,13 (1 H, t, *J* = 6,0) 7,87 - 7,81 (1 H, m) 7,58 - 7,39 (4 H, m) 7,04 - 6,94 (1 H, m) 4,28 (2 H, d, *J* = 6,0) 3,47 (3 H, s) 3,38 - 3,28 (1 H, m, superpuesto con H₂O) 2,01 - 1,86 (2 H, m) 1,60 - 1,11 (16 H, m) 1,06 (3 H, s). EM *m/z*: 558 [M+H]⁺.

Ejemplo 82-[2-Cloro-5-[(1-metilciclopropilamido)metil]fenilamino]-*N*-ciclohexilmetil-1-metilbenzoimidazol-5-carboxamida

- 30 (a) 2-(5-Aminometil-2-clorofenilamino)-*N*-ciclohexilmetil-1-metilbenzoimidazol-5-carboxamida

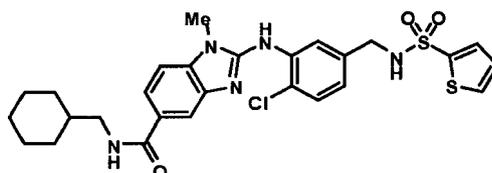
Una mezcla de 2-(2-cloro-5-cianofenilamino)-*N*-ciclohexilmetil-1-metilbenzoimidazol-5-carboxamida (500 mg, 1,19 mmol, preparada de forma análoga a los procedimientos experimentales que se han descrito en lo que antecede) y EtOH (20 ml) se saturó con amoníaco. Se añadió níquel Raney recién preparado (7 mg, 0,12 mmol) y la mezcla se hidrogenó (t. a., 70 atm) durante 48 h. La mezcla se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron y el residuo se trató con una mezcla de éter de petróleo y éter dietílico para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 500 mg (98 %).

- 35

(h) 2-{2-Cloro-5-[(1-metilciclopropilamido)metil]fenil}amino}-N-ciclohexilmetil-1-metilbenzimidazol-5-carboxamida

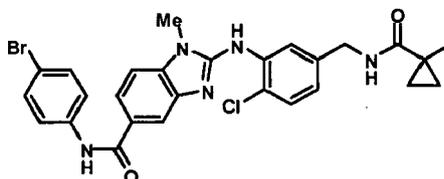
El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-aminometil-2-clorofenilamino)-N-ciclohexilmetil-1-metilbenzimidazol-5-carboxamida y ácido 1-metilciclo-propilcarboxílico y HBTU de acuerdo con el Ejemplo 4, etapa (b).

- 5 200 MHz RMN de ^1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 8,38 (1 H, s) 8,33 - 8,22 (1 H, m) 8,19 - 8,08 (1 H, m) 7,91 - 7,80 (2 H, m) 7,66 - 7,57 (1 H, m) 7,42 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz) 7,37 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz) 7,00 - 6,89 (1 H, m) 4,24 (2 H, d, $J = 5,6$ Hz) 3,71 (3 H, s) 3,15 - 2,99 (2 H, m) 1,79 - 1,45 (7 H, m) 1,27 (3 H, s) 1,21 - 1,06 (3 H, m) 1,00 - 0,80 (5 H, m). EM m/z : 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 910 2-{2-Cloro-5-[(2-tienilsulfonamido)metil]fenil}amino}-N-ciclohexilmetil-1-metilbenzimidazol-5-carboxamida

Se añadió cloruro de tiofeno-2-sulfonilo (64 mg, 0,35 mmol) en MeCN (1 ml) a una mezcla de 2-(5-aminometil-2-clorofenilamino)-N-ciclohexilmetil-1-metilbenzimidazol-5-carboxamida (150 mg, 0,35 mmol), TEA (150 μl , 1,1 mmol) y MeCN (2 ml). Después de 12 h a t. a. la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con NH_3 (ac., sat) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título. Rendimiento: 36 mg (18 %).

- 15 200 MHz RMN de ^1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 8,50 - 8,36 (2 H, m) 8,35 - 8,22 (1 H, m) 7,94 - 7,82 (3 H, m) 7,69 - 7,57 (2 H, m) 7,42 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz) 7,37 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz) 7,18 - 7,11 (1 H, m) 7,04 - 6,95 (1 H, m) 4,09 - 3,96 (2 H, m) 3,71 (3 H, s) 3,14 - 3,00 (2 H, m) 1,77 - 1,47 (7 H, m) 1,29 - 1,07 (4 H, m). EM m/z : 572 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

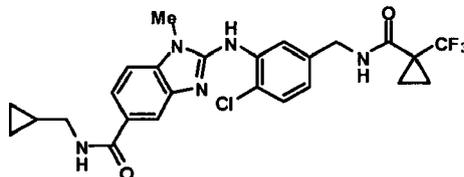
Ejemplo 1020 4-Bromo-N-(2-{2-cloro-5-[(1-metilciclopropilamido)metil]fenil}amino)-1-metil-5-benzimidazolil)benzamida(a) 2-[5-(Aminometil)-2-clorofenilamino-1-N-(4-bromofenil)-1-metil-benzimidazol-5-carboxamida

- 25 Se añadió TFA (1,5 ml) a 3-[5-(4-bromofenilcarbamoyl)-1-metil-2-benzimidazolilamino]-4-clorobencilcarbamato de *tert*-butilo (960 mg, 1,7 mmol preparado de forma análoga a los procedimientos experimentales que se han descrito en lo que antecede) en DCM (20 ml) a t. a. Después de 16 h a t. a., se añadió TFA (2 ml) y la mezcla se agitó a t. a. durante 16 h, se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO_3 (ac., sat) y salmuera, se secó y se concentró para dar el compuesto del subtítulo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 706 mg (90 %)

(b) 4-Bromo-N-(2-{2-cloro-5-[(1-metilciclopropilamido)metil]fenil}amino)-1-metil-5-benzimidazolil)benzamida

- 30 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-[5-(aminometil)-2-clorofenilamino]-N-(4-bromofenil)-1-metilbenzimidazol-5-carboxamida y ácido 1-metilciclopropil-carboxílico y HBTU de acuerdo con el Ejemplo 4, etapa (b).

- 35 200 MHz RMN de ^1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 10,24 (1 H, s) 8,53 - 8,47 (1 H, m) 8,17 (1 H, t, $J = 6,0$ Hz) 8,03 (1 H, d, $J = 1,2$ Hz) 7,89 - 7,71 (4 H, m) 7,60 - 7,40 (4 H, m) 7,00 (1 H, dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz) 4,27 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz) 3,76 (3 H, s) 1,29 (3 H, s) 1,00 - 0,93 (2 H, m) 0,55 - 0,48 (2 H, m). EM m/z : 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 112-{2-cloro-5-[(1-trifluorometilciclopropilamido)metil]fenilamino}-N-ciclo-propilmetil-1-metilbenzimidazol-5-carboxamida5 (a) Ácido 4-metilamino-3-nitrobenzoico

Se añadió TEA (13 ml) y metilamina (2 M en MeOH, 35 ml, 70 mmol) a ácido 3,4-dinitrobenzoico (10 g, 47,2 mmol) en EtOH (50 ml) a t. a. Después de 24 h a t. a. la mezcla se concentró y H₂O se añadió al residuo. La mezcla se filtró y se acidificó con AcOH. Los sólidos se recogieron y se secaron para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 7,5 g (81 %).

10 (b) 4-metilamino-3-nitrobenzoato de metilo

Se burbujeó HCl a través de una mezcla de ácido 4-metilamino-3-nitrobenzoico (7,41 g, 37,8 mmol), DMF (60 ml) y MeOH (250 ml) a reflujo durante 10 h. La mezcla se dejó enfriar, se filtró y se concentró. Se añadió NaHCO₃ (ac., sat) al residuo que se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 2,5 g (32 %).

15 (c) 3-amino-4-metilaminobenzoato de metilo

Se añadió polvo de Fe (3,4 g, 60 mmol) a una mezcla de 4-metilamino-3-nitrobenzoato de metilo (2,5 g, 12,0 mmol), AcOH (10 ml) y MeOH (100 ml) a reflujo. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min y se dejó enfriar hasta t. a. El pH se ajustó a ~ 8 mediante la adición de NaHCO₃ (ac., sat) y la mezcla se filtró a través de Celite. La torta de filtro se lavó con EtOH y los filtrados combinados se concentraron y el residuo se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 1,91 g (88 %)

(d) 2-[5-[(*tert*-Butoxicarbonilamino)metil]-2-clorofenilamino]-1-metilbenzimidazol-5-carboxilato de metilo

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 4-cloro-3-isotiocianato-bencilcarbamato de *tert*-butilo (véase el Ejemplo 2d) y 3-amino-4-metilaminobenzoato de metilo de acuerdo con el Ejemplo 3, etapa (g).

25 (e) 2-[5-(aminometil)-2-clorofenilamino]-1-metilbenzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 2-[5-[(*tert*-butoxicarbonilamino)metil]-2-clorofenilamino]-1-metilbenzimidazol-5-carboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 10, etapa (a).

(f) 2-{2-cloro-5-[(1-trifluorometilciclopropilamido)metil]fenilamino}-1-metilbenzimidazol-5-carboxilato de metilo

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 2-[5-(aminometil)-2-cloro-fenilamino]-1-metilbenzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo, y ácido 1-trifluorometilciclopropilcarboxílico y TBTU de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 3, etapa (e).

(g) Ácido 2-{2-cloro-5-[(1-trifluorometilciclopropilamido)metil]fenilamino}-1-metilbenzimidazol-5-carboxílico

Una mezcla de 2-{2-cloro-5-[(1-trifluorometilciclopropilamido)metil]-fenilamino}-1-metilbenzimidazol-5-carboxilato de metilo (1,36 g, 2,8 mmol), NaOH (ac., 2 M, 15 ml) y dioxano (15 ml) se calentó a reflujo durante 45 min. La mezcla se dejó enfriar y se concentró, y se añadió HCl (ac., 1 M). Los sólidos se recogieron, se lavaron con H₂O, y se secaron para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 1,01 g (77 %).

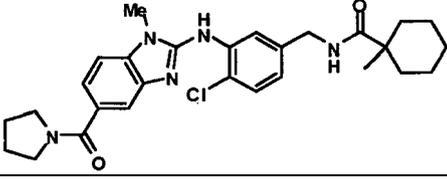
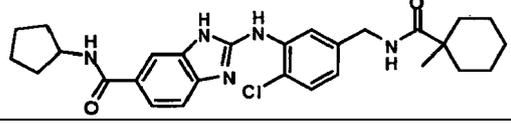
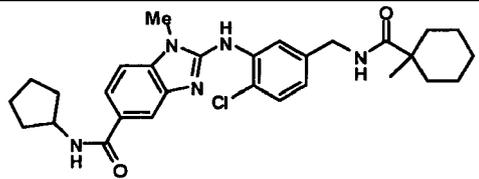
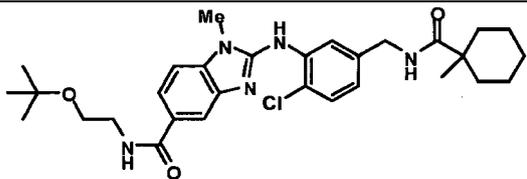
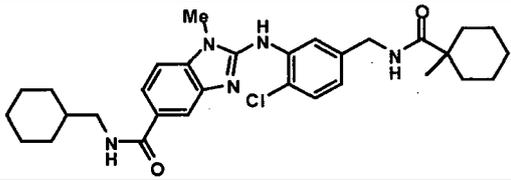
(h) 2-{2-cloro-5-[(1-trifluorometilciclopropilamido)metil]fenilamino}-N-ciclopropilmetil-1-metilbenzimidazol-5-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-{2-cloro-5-[(1-trifluorometilciclo-propilamido)metil]fenilamino}-1-metilbenzimidazol-5-carboxílico y ciclopropilmetilamina y TBTU de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 3, etapa (e).

400 MHz RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, ppm) δ (las señales del tautómero minoritario no están asignadas) 8,50 - 8,34 (3 H, m) 7,95 - 7,89 (1 H, m) 7,88 - 7,82 (1 H, m) 7,70 - 7,63 (1 H, m) 7,45 (1 H, d, *J* = 8,2 Hz) 7,40 (1 H, d, *J* = 8,4 Hz) 6,99 - 6,92 (1 H, m) 4,28 (2 H, d, *J* = 5,8 Hz) 3,73 (3 H, s) 3,18 - 3,11 (2 H, m) 1,40 - 0,98 (5 H, m) 0,45 - 0,38 (2 H, m) 0,26 - 0,20 (2 H, m). EM *m/z*: 520 [M+H]⁺.

45

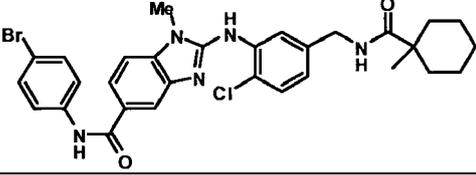
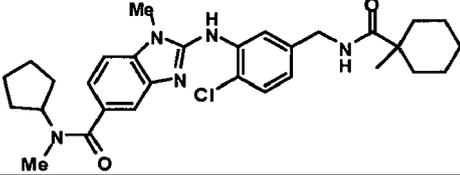
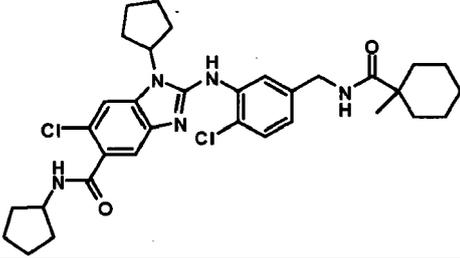
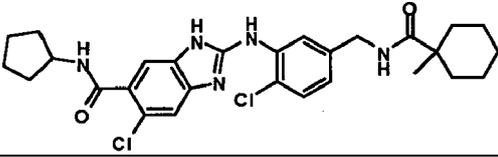
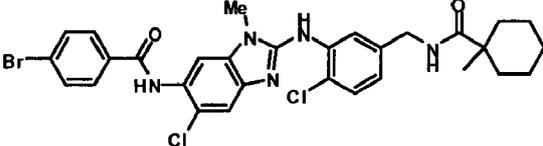
Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga a los procedimientos de preparación que se han descrito en lo que antecede en detalle.

Ej.	Estructura química	EM m/z $[M+H]^+$
12		508
	<p>N-{4-Cloro-3-[1-metil-5-(1-pirrolidinil)carbonyl]-2-benzoimidazolilamino}bencil]-1-metilciclohexilamida</p> <p>400 MHz RMN de ^1H (DMSO-d_6, ppm) δ 8,43 - 8,27 (1 H, s a) 8,12 - 8,03 (1 H, m) 7,82 - 7,68 (1 H, s a) 7,46 - 7,21 (4 H, m) 6,97 - 6,88 (1 H, m) 4,25 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz) 3,76 - 3,59 (3 H, s a) 3,49 - 3,39 (4 H, m) 1,94 - 1,75 (6 H, m) 1,40 - 1,14 (8 H, m) 1,04 (3 H, s)</p>	
13		508
	<p>2-{2-Cloro-5-[(1-metilciclohexilamido)metil]fenilamino}-N-ciclopentilbenzoimidazol-5-carboxamida</p> <p>400 MHz RMN de ^1H (DMSO-d_6, ppm) δ 11,22 - 11,11 (1 H, m) 8,83 - 8,72 (1 H, m) 8,58 (1 H, s) 8,14 - 8,05 (2 H, m) 7,94 - 7,83 (1 H, m) 7,61 - 7,54 (1 H, m) 7,42 - 7,27 (2 H, m) 6,89 - 6,83 (1 H, m) 4,31 - 4,17 (3 H, m) 1,99 - 1,82 (4 H, m) 1,73 - 1,65 (2 H, m) 1,57 - 1,19 (12 H, m) 1,11 (3 H, s)</p>	
14		522
	<p>2-{2-Cloro-5-[(1-metilciclohexilamido)metil]fenilamino}-N-ciclopentil-1-metilbenzoimidazol-5-carboxamida</p> <p>400 MHz RMN de ^1H (DMSO-d_6, ppm) δ 8,31 (1 H, s) 8,12 - 8,04 (2 H, m) 7,89 (1 H, d, $J = 1,4$ Hz) 7,83 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz) 7,63 (1 H, dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz) 7,41 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz) 7,36 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz) 6,93 (1 H, dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz) 4,25 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz) 3,70 (3 H, s) 1,93 - 1,83 (4 H, m) 1,71 - 1,66 (2 H, m) 1,56 - 1,49 (4 H, m) 1,41 - 1,16 (8 H, m) 1,04 (3 H, s)</p>	
15		554
	<p>N-(2-terc-Butoxietil)-2-{2-cloro-5-[(1-metilciclohexilamido)metil]fenilamino}-1-metilbenzoimidazol-5-carboxamida</p> <p>200 MHz RMN de ^1H (DMSO-d_6, ppm) δ 8,38 - 8,25 (2 H, m) 8,09 (1 H, t, $J = 6,0$ Hz) 7,87 - 7,82 (1 H, m) 7,78 (1 H, d, $J = 1,6$ Hz) 7,67 - 7,58 (1 H, m) 7,42 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz) 7,37 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz) 6,94 (1 H, dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz) 4,25 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz) 3,69 (3 H, s) 3,46 - 3,33 (4 H, m, superpuesto con H_2O) 1,98 - 1,82 (2 H, m) 1,40 - 1,09 (19 H, m) 1,03 (3 H, s)</p>	
16		550
	<p>2-{2-Cloro-5-[(1-metilciclohexilamido)metil]fenilamino}-N-ciclohexilmetil-1-metilbenzoimidazol-5-carboxamida</p> <p>200 MHz RMN de ^1H (DMSO-d_6, ppm) δ 8,37 - 8,22 (2 H, m) 8,08 (1 H, t, $J = 5,8$ Hz) 7,89 - 7,79 (2 H, m) 7,66 - 7,58 (1 H, m) 7,42 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz) 7,37 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz) 6,93 (1 H, dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz) 4,25 (2 H, d, $J = 5,8$ Hz) 3,70 (3 H, s) 3,08 (2 H, t, $J = 6,0$ Hz) 1,98 - 1,83 (2 H, m) 1,80 - 0,77 (24 H, m)</p>	

(continuación)

Ej.	Estructura química	EM m/z $[M+H]^+$
	Nombre RMN de 1H	
17		565
	2-{2-Chloro-5-[(1-metilciclohexilamido)metil]fenilamino}-1-metil-N-[2-(1-piperidinil)etil]benzoimidazol-5-carboxamida 200 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 8,35 (1 H, s) 8,26 - 8,17 (1 H, m) 8,14 - 8,04 (1 H, m) 7,87 - 7,76 (2 H, m) 7,65 - 7,56 (1 H, m) 7,45 - 7,33 (2 H, m) 6,98 - 6,89 (1 H, m) 4,25 (2 H, d, $J = 5,8$ Hz) 3,70 (3 H, s) 3,41 - 3,24 (2 H, m, superpuesto con agua) 2,44 - 2,30 (6 H, m) 1,96 - 1,83 (2 H, m) 1,53 - 1,15 (14 H, m) 1,04 (3 H, s)	
18		538
	2-{2-Chloro-5-[(1-metilciclohexilamido)metil]fenilamino}-1-metil-N-[(2-tetrahidrofuril)metil]benzoimidazol-5-carboxamida 200 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 8,41 - 8,29 (2 H, m) 8,15 - 8,03 (1 H, m) 7,90 - 7,74 (2 H, m) 7,69 - 7,58 (1 H, m) 7,45 - 7,31 (2 H, m) 6,99 - 6,85 (1 H, m) 4,25 (2 H, d, $J = 5,8$ Hz) 4,06 - 3,88 (1 H, m) 3,83 - 3,53 (5 H, m) 1,99 - 1,72 (6 H, m) 1,68 - 1,50 (1 H, m) 1,45 - 1,10 (9 H, m) 1,04 (3 H, s)	
19		565
	2-{2-Chloro-5-[(1-metilciclohexilamido)metil]fenilamino}-1-metil-N-[(1-metil-2-piperidinil)metil]benzoimidazol-5-carboxamida 200 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 8,41 - 8,34 (1 H, m) 8,31 - 8,20 (1 H, m) 8,15 - 8,03 (1 H, m) 7,90 - 7,77 (2 H, m) 7,67 - 7,57 (1 H, m) 7,46 - 7,33 (2 H, m) 6,99 - 6,88 (1 H, m) 4,25 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz) 3,70 (3 H, s) 3,64 - 3,46 (2 H, m) 3,38 - 3,22 (2 H, superpuesto con H $_2$ O) 3,03 - 2,89 (1 H, m) 2,50 (3 H, s, superpuesto con DMSO) 1,98 - 1,83 (2 H, m) 1,78 - 1,18 (14 H, m) 1,04 (3 H, s)	
20		545
	2-{2-Chloro-5-[(1-metilciclohexilamido)metil]fenilamino}-1-metil-N-(2-piridinilmetil)benzoimidazol-5-carboxamida 200 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 8,96 (1 H, t, $J = 5,8$ Hz) 8,53 - 8,46 (1 H, m) 8,42 - 8,32 (1 H, m) 8,15 - 8,02 (1 H, m) 7,99 - 7,88 (1 H, m) 7,85 - 7,64 (3 H, m) 7,47 - 7,19 (4 H, m) 6,99 - 6,86 (1 H, m) 4,56 (2 H, d, $J = 5,4$ Hz) 4,25 (2 H, d, $J = 5,8$ Hz) 3,71 (3 H, s) 1,98 - 1,83 (2 H, m) 1,43 - 1,12 (8 H, m) 1,04 (3 H, s)	

(continuación)

Ej.	Estructura química	EM m/z $[M+H]^+$
	Nombre RMN de 1H	
21		608
	<p><i>N</i>-(4-Bromofenil)-2-{2-cloro-5-[(1-metilciclohexilamido)metil]-fenilamino}-1-metilbenzoimidazol-5-carboxamida</p> <p>200 MHz RMN de 1H (DMSO-d_6, ppm) δ 10,23 (1 H, s) 8,43 (1 H, s) 8,10 (1 H, t, $J = 6,0$ Hz) 8,04 - 7,98 (1 H, m) 7,86 - 7,70 (4 H, m) 7,56 - 7,39 (4 H, m) 6,96 (1 H, dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz) 4,26 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz) 3,73 (3 H, s) 1,98 - 1,85 (2 H, m) 1,43 - 1,13 (8 H, m) 1,04 (3 H, s)</p>	
22		536
	<p>2-{2-Cloro-5-[(1-metilciclohexilamido)metil]fenilamino}-<i>N</i>-ciclopentil-<i>N</i>,1-dimetilbenzoimidazol-5-carboxamida</p> <p>200 MHz RMN de 1H (DMSO-d_6, ppm) δ 8,35 (1 H, s) 8,10 (1 H, t, $J = 5,8$ Hz) 7,78 - 7,72 (1 H, m) 7,46 - 7,32 (2 H, m) 7,28 - 7,22 (1 H, m) 7,11 - 7,02 (1 H, m) 6,98 - 6,89 (1 H, m) 4,42 - 4,16 (3 H, m) 3,69 (3 H, s) 2,81 (3 H, s) 1,97 - 1,84 (2 H, m) 1,74 - 1,55 (7 H, m) 1,46 - 1,12 (11 H, m) 1,03 (3 H, s)</p>	
23		610
	<p>6-Cloro-2-{2-cloro-5-[(1-metilciclohexilamido)metil]fenilamino}-<i>N</i>,1-diciclopentilbenzoimidazol-5-carboxamida</p> <p>200 MHz RMN de 1H (DMSO-d_6, ppm) δ 8,47 (1 H, s) 8,24 - 8,03 (2 H, m) 7,56 - 7,20 (4 H, m) 7,02 - 6,89 (1 H, m) 5,05 - 4,82 (1 H, m) 4,32 - 4,05 (3 H, m) 2,09 - 1,20 (26 H, m) 1,03 (3 H, s)</p>	
24		542
	<p>6-Cloro-2-{2-cloro-5-[(1-metilciclohexilamido)metil]fenilamino}-<i>N</i>-ciclopentilbenzoimidazol-5-carboxamida</p> <p>200 MHz RMN de 1H (DMSO-d_6, ppm) δ 11,16 (1 H, s) 8,98 - 8,84 (1 H, m) 8,59 - 8,51 (1 H, m) 8,27 - 8,06 (2 H, m) 7,50 - 7,23 (3 H, m) 6,91 - 6,82 (1 H, m) 4,36 - 4,07 (3 H, m) 2,02 - 1,76 (4 H, m) 1,71 - 1,19 (14 H, m) 1,12 (3 H, s)</p>	
25		642
	<p>4-Bromo-<i>N</i>-(5-cloro-2-{2-cloro-5-[(1-metilciclohexilamido)metil]fenilamino}-1-metil-6-benzoimidazolil)benzamida</p> <p>200 MHz RMN de 1H (DMSO-d_6, ppm) δ 10,15 (1 H, s) 8,48 (1 H, s) 8,14 (1 H, t, $J = 5,8$ Hz) 8,03 - 7,91 (2 H, m) 7,85 - 7,72 (3 H, m) 7,55 (1 H, s) 7,49 - 7,40 (2 H, m) 6,98 (1 H, dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz) 4,28 (2 H, d, $J = 5,8$ Hz) 3,70 (3 H, s) 2,02 - 1,84 (2 H, m) 1,52 - 1,10 (8 H, m) 1,08 (3 H, s)</p>	

(continuación)

Ej.	Estructura química	EM m/z $[M+H]^+$
	Nombre RMN de 1H	
26		572
	<i>N</i> -{4-Cloro-3-[5-(<i>N</i> -ciclopentil- <i>N</i> -metilsulfamoil)-1-metil-2-benzoimidazolilamino]encil}-1-metilciclohexilamida 200 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 8,54 (1 H, s) 8,14 (1 H, t, $J = 5,2$) 7,91 - 7,85 (1 H, m) 7,66 - 7,61 (1 H, m) 7,55 - 7,40 (3 H, m) 7,05 - 6,95 (1 H, m) 4,34 - 4,12 (3 H, m) 3,75 (3 H, s) 2,61 (3 H, s) 2,02 - 1,87 (2 H, m) 1,54 - 1,11 (16 H, m) 1,08 (3 H, s)	
27		582
	2-[2-Cloro-5-[(2-cloro-6-fluorobenzamido)metil]fenilamino]- <i>N</i> -ciclohexilmetil-1-metilbenzoimidazol-5-carboxamida 200 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 9,27 (1 H, t, $J = 5,6$ Hz) 8,37 - 8,24 (1 H, m) 7,94 - 7,59 (3 H, m) 7,55 - 7,20 (6 H, m) 7,18 - 7,05 (1 H, m) 4,46 (2 H, d, $J = 5,6$ Hz) 3,69 (3 H, s) 3,08 (2 H, t, $J = 6,0$ Hz) 1,79 - 1,42 (7 H, m) 1,33 - 1,04 (4 H, m)	
28		524
	2-[2-Cloro-5-[(2-tetrahidrofurilamido)metil]fenilamino]- <i>N</i> -ciclohexilmetil-1-metilbenzoimidazol-5-carboxamida 200 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 8,42 - 8,26 (3 H, m) 7,93 - 7,80 (2 H, m) 7,65 - 7,61 (1 H, m) 7,44 - 7,35 (2 H, m) 6,97 - 6,93 (1 H, m) 4,35 - 4,13 (3 H, m) 3,92 - 3,68 (2 H, m, superpuesto con H_2O) 3,32 (3 H, s) 3,12 - 3,05 (2 H, m) 2,17 - 1,97 (1 H, m) 1,89 - 1,50 (8 H, m) 1,27 - 1,07 (4 H, m) 0,98 - 0,82 (2 H, m)	
29		530
	<i>N</i> -(2-[2-Cloro-5-[(ciclopropilsulfonamido)metil]fenilamino]-1-metil-5-benzoimidazolil)ciclohexilacetamida 200 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 8,39 (1 H, s) 8,31 - 8,23 (1 H, m) 7,90 - 7,85 (1 H, m) 7,83 - 7,76 (1 H, m) 7,66 - 7,57 (1 H, m) 7,47 - 7,31 (3 H, m) 6,99 - 6,90 (1 H, m) 4,10 (2 H, d, $J = 5,8$ Hz) 3,70 (3 H, s) 3,13 - 3,02 (2 H, m) 1,76 - 1,54 (6 H, m) 1,28 - 1,13 (4 H, m) 0,99 - 0,86 (6 H, m)	
30		562
	2-[2-cloro-5-[(1-trifluorometilciclopropilamido)metil]fenilamino]- <i>N</i> -ciclohexilmetil-1-metilbenzoimidazol-5-carboxamida 200 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 8,47 - 8,34 (2 H, m) 8,33 - 8,24 (1 H, m) 7,91 - 7,82 (2 H, m) 7,67 - 7,58 (1 H, m) 7,43 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz) 7,38 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz) 6,98 - 6,87 (1 H, m) 4,26 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz) 3,71 (3 H, s) 3,14 - 3,02 (2 H, m) 1,77 - 1,53 (6 H, m) 1,38 - 1,10 (7 H, m) 1,00 - 0,82 (2 H, m)	

(continuación)

Ej.	Estructura química	EM m/z $[M+H]^+$
	Nombre RMN de 1H	
31		536
	2-{2-Cloro-5-[(1-metilciclopentilamido)metil]fenilamino}-N-ciclohexilmetil-1-metilbenzimidazol-5-carboxamida 200 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 8,37 - 8,22 (2 H, m) 8,16 - 8,04 (1 H, m) 7,90 - 7,78 (2 H, m) 7,67 - 7,56 (1 H, m) 7,45 - 7,31 (2 H, m) 6,97 - 6,84 (1 H, m) 4,24 (2 H, d, $J = 5,8$ Hz) 3,70 (3 H, s) 3,13 - 3,02 (2 H, m) 2,04 - 1,89 (2 H, m) 1,72 - 1,47 (10 H, m) 1,42 - 1,29 (2 H, m) 1,22 - 1,08 (6 H, m) 1,00 - 0,81 (2 H, m)	
32		468
	2-[5-(Acetamidometil)-2-clorofenilamino]-N-ciclohexilmetil-1-metilbenzimidazol-5-carboxamida 200 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 8,46 - 8,36 (2 H, m) 8,34 - 8,22 (1 H, m) 7,91 - 7,80 (2 H, m) 7,67 - 7,57 (1 H, m) 7,47 - 7,30 (2 H, m) 7,03 - 6,92 (1 H, m) 4,22 (2 H, d, $J = 5,2$ Hz) 3,71 (3 H, s) 3,14 - 3,00 (2 H, m) 1,86 (3 H, s) 1,77 - 1,51 (6 H, m) 1,25 - 1,07 (3 H, m) 1,00 - 0,80 (2 H, m)	
33		526
	4-cloro-3-[5-(ciclohexilmetilcarbamoi)-1-metil-2-benzoimidazolilamino]bencilcarbamato de <i>terc</i> -butilo 200 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 8,39 (1 H, s) 8,31 - 8,23 (1 H, m) 7,90 - 7,85 (1 H, m) 7,83 - 7,76 (1 H, m) 7,66 - 7,57 (1 H, m) 7,47 - 7,31 (3 H, m) 6,99 - 6,90 (1 H, m) 4,10 (2 H, d, $J = 5,8$ Hz) 3,70 (3 H, s) 3,13 - 3,02 (2 H, m) 1,76 - 1,54 (6 H, m) 1,35 (9 H, s) 1,24 - 1,08 (3 H, m) 1,02 - 0,79 (2 H, m)	
34		584
	3-[5-(4-bromofenilcarbamoi)-1-metil-2-benzoimidazolilamino]-4-clorobencilcarbamato de <i>terc</i> -butilo 200 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 10,22 (1 H, s) 8,48 (1 H, s) 8,08 - 8,00 (1 H, m) 7,86 - 7,70 (4 H, m) 7,54 - 7,39 (5 H, m) 7,03 - 6,93 (1 H, m) 4,11 (2 H, d, $J = 5,8$ Hz) 3,74 (3 H, s) 1,36 (9 H, s).	
35		630
	N-(4-Bromofenil)-2-{2-cloro-5-[(4,4-difluorociclohexilamido)-metil]fenilamino}-1-metilbenzimidazol-5-carboxamida 200 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 10,25 (1 H, s) 8,56 - 8,40 (2 H, m) 8,02 (1 H, d, $J = 1,0$ Hz) 7,90 - 7,70 (4 H, m) 7,59 - 7,42 (4 H, m) 6,97 (1 H, dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz) 4,27 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz) 3,76 (3 H, s) 2,69 - 1,50 (9 H, m, superpuesto con DMSO)	

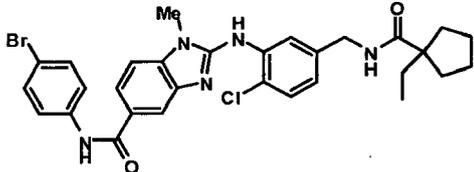
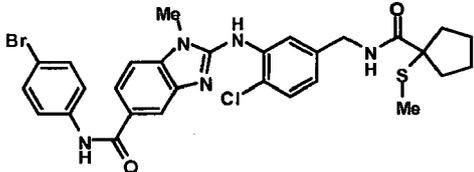
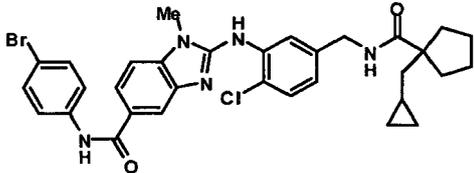
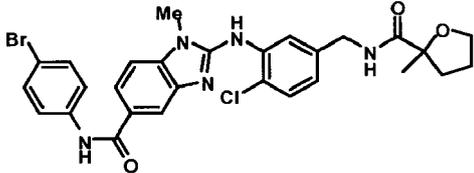
(continuación)

Ej.	Estructura química	EM m/z $[M+H]^+$
	Nombre RMN de 1H	
36		640
	<i>N</i> -(4-Bromofenil)-2-{2-cloro-5-[(2-cloro-6-fluorobenzamido)metil]-fenilamino}-1-metilbenzimidazol-5-carboxamida 200 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 10,25 (1 H, s) 9,30 (1 H, t, J = 5,8 Hz) 8,55 (1 H, s) 8,08 - 8,02 (1 H, m) 7,96 - 7,90 (1 H, m) 7,85 - 7,72 (3 H, m) 7,56 - 7,22 (7 H, m) 7,18 - 7,10 (1 H, m) 4,48 (2 H, d, J = 5,8 Hz) 3,77 (3 H, s)	
37		620
	<i>N</i> -(4-Bromofenil)-2-{2-cloro-5-[(1-trifluorometilciclopropilamido)metil]fenilamino}-1-metilbenzimidazol-5-carboxamida 200 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 10,23 (1 H, s) 8,50 - 8,36 (2 H, m) 8,01 (1 H, s) 7,86 - 7,68 (4 H, m) 7,54 - 7,38 (4 H, m) 6,99 - 6,90 (1 H, m) 4,26 (2 H, d, J = 5,8 Hz) 3,73 (3 H, s) 1,39 - 1,16 (4 H, m)	
38		577
	<i>N</i> -(4-Bromofenil)-2-{2-cloro-5-[(1-cianociclopropilamido)metil]fenilamino}-1-metilbenzimidazol-5-carboxamida 200 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 10,23 (1 H, s) 8,23 (1 H, t, J = 5,6 Hz) 8,50 (1 H, s) 8,05 - 7,98 (1 H, m) 7,85 - 7,69 (4 H, m) 7,54 - 7,40 (4 H, m) 7,00 (1 H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz) 4,28 (2 H, d, J = 5,6 Hz) 3,74 (3 H, s) 1,60 - 1,46 (4 H, m)	
39		628
	<i>N</i> -(4-Bromofenil)-2-{2-cloro-5-[(<i>trans</i> -2-fenilciclopropilamido)metil]fenilamino}-1-metilbenzimidazol-5-carboxamida 200 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 10,22 (1 H, s) 8,73 - 8,63 (1 H, m) 8,50 (1 H, s) 8,05 - 8,00 (1 H, m) 7,87 - 7,68 (4 H, m) 7,53 - 7,41 (4 H, m) 7,23 - 7,00 (6 H, m) 4,34 - 4,22 (2 H, m) 3,73 (3 H, s) 2,32 - 2,18 (1 H, m) 1,96 - 1,83 (1 H, m) 1,42 - 1,29 (1 H, m) 1,26 - 1,14 (1 H, m)	
40		582
	<i>N</i> -(4-Bromofenil)-2-{2-cloro-5-[(3-metil-3-oxetanilamido)metil]fenilamino}-1-metilbenzimidazol-5-carboxamida 200 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 10,24 (1 H, s) 8,58 - 8,44 (2 H, m) 8,03 - 7,98 (1 H, m) 7,91 - 7,86 (1 H, m) 7,84 - 7,70 (3 H, m) 7,54 - 7,40 (4 H, m) 7,03 - 6,93 (1 H, m) 4,76 (2 H, d, J = 6,0 Hz) 4,32 - 4,19 (4 H, m) 3,74 (3 H, s) 1,51 (3 H, s)	

(continuación)

Ej.	Estructura química	EM m/z $[M+H]^+$
	Nombre RMN de 1H	
41		594
	<i>N</i> -(4-Bromofenil)-2-{2-cloro-5-[(1-metilciclopentilamido)metil]-fenilamino}-1-metilbenzimidazol-5-carboxamida 200 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 10,23 (1 H, s) 8,42 (1 H, s) 8,17 - 8,07 (1 H, m) 8,02 - 7,98 (1 H, m) 7,86 - 7,69 (4 H, m) 7,54 - 7,39 (4 H, m) 6,98 - 6,89 (1 H, m) 4,24 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz) 3,73 (3 H, s) 2,06 - 1,87 (2 H, m) 1,6 - 1,27 (6 H, m) 1,15 (3 H, s)	
42		605
	<i>N</i> -(4-Bromofenil)-2-{2-cloro-5-[(1-cianociclopentilamido)metil]-fenilamino}-1-metilbenzimidazol-5-carboxamida 200 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 10,23 (1 H, s) 8,93 (1 H, t, $J = 6,0$ Hz) 8,45 (1 H, s) 8,03 - 7,97 (1 H, m) 7,88 - 7,70 (4 H, m) 7,55 - 7,40 (4 H, m) 7,01 - 6,93 (1 H, m) 4,30 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz) 3,74 (3 H, s) 2,20 - 2,10 (4 H, m) 1,74 - 1,63 (4 H, m)	
43		526
	2-[5-(Acetamidometil)-2-clorofenilamino]- <i>N</i> -(4-bromofenil)-1-metilbenzimidazol-5-carboxamida 200 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 10,22 (1 H, s) 8,50 (1 H, s) 8,41 (1 H, t, $J = 6,0$ Hz) 8,04 - 7,99 (1 H, m) 7,85 - 7,69 (4 H, m) 7,53 - 7,40 (4 H, m) 7,03 - 6,95 (1 H, m) 4,23 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz) 3,74 (3 H, s) 1,85 (3 H, s)	
44		630
	<i>N</i> -(4-Bromofenil)-2-{2-cloro-5-[(2-tienilsulfonamido)metil]fenil-amino}-1-metilbenzimidazol-5-carboxamida 200 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 10,25 (1 H, s) 8,54 (1 H, s) 8,45 (1 H, t, $J = 6,4$ Hz) 8,08 - 8,03 (1 H, m) 7,96 - 7,70 (5 H, m) 7,63 (1 H, dd, $J = 3,7, 1,1$ Hz) 7,59 - 7,41 (4 H, m) 7,17 (1 H, dd, $J = 5,1, 3,7$ Hz) 7,04 (1 H, dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz) 4,06 (2 H, d, $J = 6,4$ Hz) 3,76 (3 H, s)	
45		588
	<i>N</i> -(4-Bromofenil)-2-{2-cloro-5-[(ciclopropilsulfonamido)metil]-fenilamino}-1-metilbenzimidazol-5-carboxamida 200 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 10,25 (1 H, s) 8,55 (1 H, s) 8,05 - 7,98 (1 H, m) 7,97 - 7,93 (1 H, m) 7,85 - 7,71 (4 H, m) 7,57 - 7,45 (4 H, m) 7,20 - 7,08 (1 H, m) 4,20 (2 H, d, $J = 5,8$ Hz) 3,77 (3 H, s) 0,94 - 0,86 (4 H, m)	

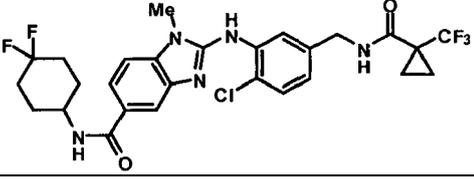
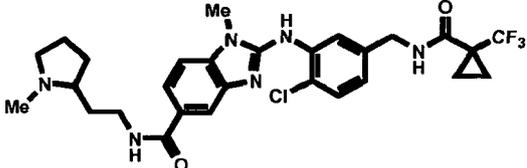
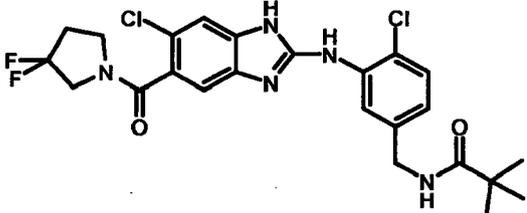
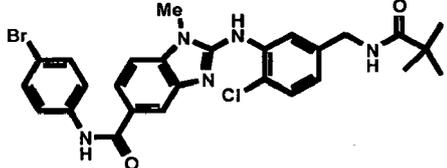
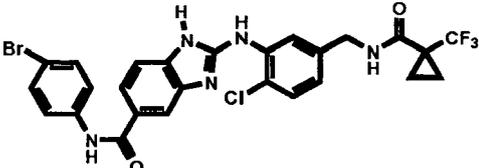
(continuación)

Ej.	Estructura química	EM m/z $[M+H]^+$
	Nombre RMN de 1H	
46		608
	<p><i>N</i>-(4-Bromofenil)-2-{2-cloro-5-[(1-etilciclopentilamido)metil]-fenilamino}-1-metilbenzimidazol-5-carboxamida</p> <p>200 MHz RMN de 1H (DMSO-d_6, ppm) δ 10,23 (1 H, s) 8,43 (1 H, s) 8,17 - 8,07 (1 H, m) 8,04 - 7,98 (1 H, m) 7,86 - 7,70 (4 H, m) 7,55 - 7,38 (4 H, m) 7,00 - 6,91 (1 H, m) 4,25 (2 H, d, $J = 5,6$ Hz) 3,73 (3 H, s) 2,08 - 1,92 (2 H, m) 1,61 - 1,30 (8 H, m) 0,74 - 0,60 (3 H, m)</p>	
47		626
	<p><i>N</i>-(4-Bromofenil)-2-{2-cloro-5-[(1-metiltiociclopentilamido)-metil]fenilamino}-1-metilbenzimidazol-5-carboxamida</p> <p>200 MHz RMN de 1H (DMSO-d_6, ppm) δ 10,22 (1 H, s) 8,48 - 8,32 (2 H, m) 8,04 - 7,97 (1 H, m) 7,86 - 7,70 (4 H, m) 7,54 - 7,38 (4 H, m) 7,04 - 6,94 (1 H, m) 4,27 (2 H, d, $J = 5,6$ Hz) 3,73 (3 H, s) 2,17 - 2,05 (2 H, m) 1,88 (3 H, s) 1,77 - 1,54 (6 H, m)</p>	
48		634
	<p><i>N</i>-(4-Bromofenil)-2-{2-cloro-5-[(1-ciclopropilmetilciclopentil-amido)metil]fenilamino}-1-metilbenzimidazol-5-carboxamida</p> <p>200 MHz RMN de 1H (DMSO-d_6, ppm) δ 10,22 (1 H, s) 8,43 (1 H, s) 8,15 - 8,05 (1 H, m) 8,03 - 7,97 (1 H, m) 7,87 - 7,70 (4 H, m) 7,54 - 7,39 (4 H, m) 7,02 - 6,92 (1 H, m) 4,25 (2 H, d, $J = 5,6$ Hz) 3,73 (3 H, s) 2,09 - 1,94 (2 H, m) 1,55 - 1,38 (8 H, m) 0,58 - 0,39 (1 H, m) 0,30 - 0,18 (2 H, m) -0,04 - [-0,16] (2 H, m)</p>	
49		596
	<p><i>N</i>-(4-Bromofenil)-2-{2-cloro-5-[(2-metil-2-tetrahidrofurilamido)-metil]fenilamino}-1-metilbenzimidazol-5-carboxamida</p> <p>200 MHz RMN de 1H (DMSO-d_6, ppm) δ 10,18 (1 H, s) 8,38 (1 H, s) 8,37 - 8,33 (1 H, m) 7,98 - 7,95 (1 H, m) 7,78 - 7,68 (4 H, m) 7,48 - 7,44 (2 H, m) 7,42 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz) 7,39 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz) 6,91 (1 H, dd, $J = 8,2$ Hz, 1,8 Hz) 4,26 - 4,14 (2 H, m) 3,81 - 3,75 (2 H, m) 3,69 (3 H, s) 2,13 - 2,04 (1 H, m) 1,78 - 1,59 (3 H, m) 1,25 (3 H, s)</p>	

(continuación)

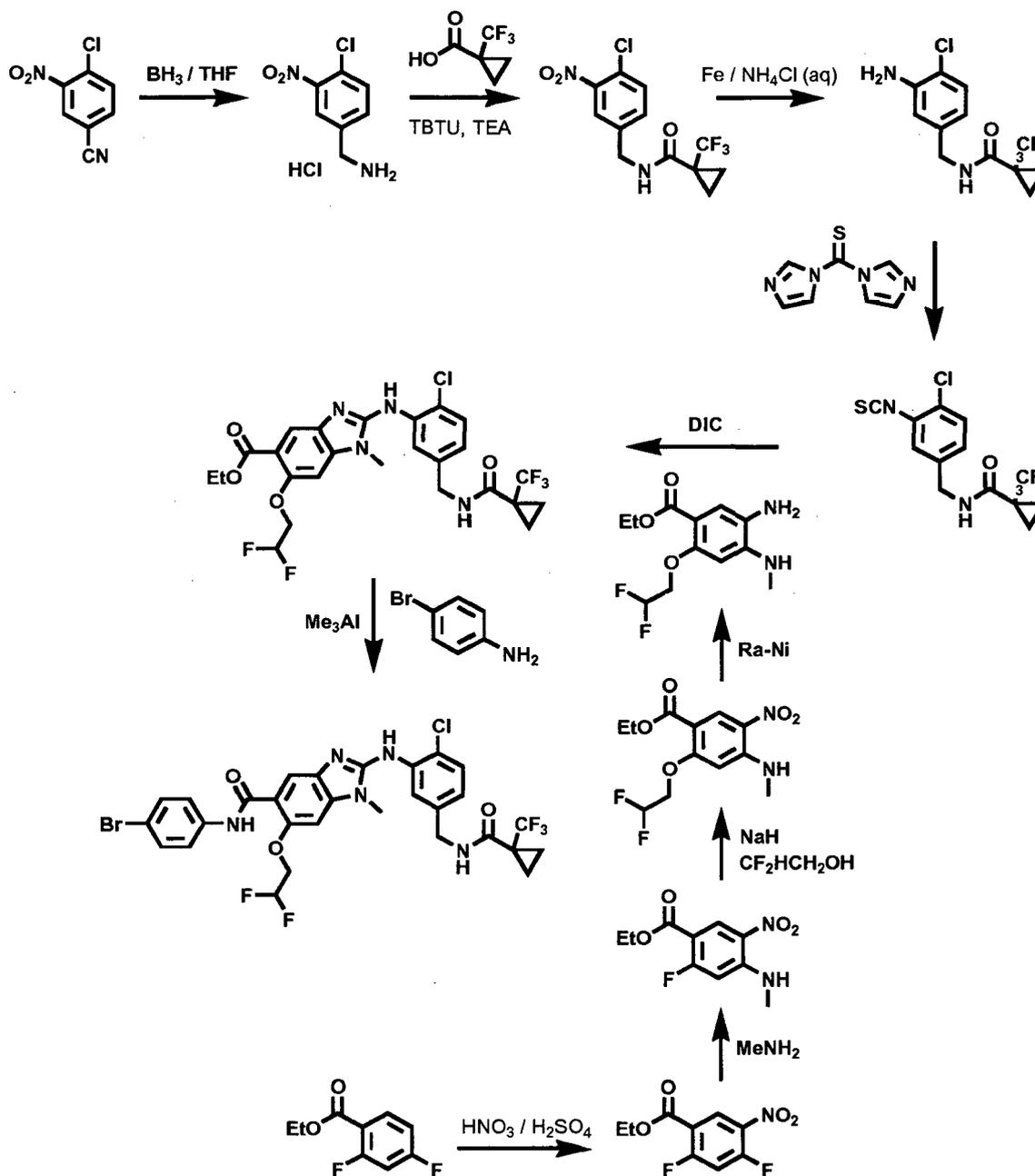
Ej.	Estructura química	EM m/z $[M+H]^+$
	Nombre RMN de 1H	
50		581
	2-(5-[[1-(Aminometil)ciclopropilamido]metil]-2-clorofenilamino)-N-(4-bromofenil)-1-metilbenzimidazol-5-carboxamida 200 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 10,19 (1 H, s) 8,40 (1 H, s) 8,19 - 8,13 (1 H, m) 7,99 - 7,95 (1 H, m) 7,86 - 7,82 (1 H, m) 7,78 - 7,69 (3 H, m) 7,49 - 7,36 (5 H, m) 6,96 - 6,90 (1 H, m) 4,22 (2 H, d, J = 5,8 Hz) 3,71 (3 H, s) 2,89 (2 H, s) 1,25 - 1,17 (2 H, m) 0,94 - 0,88 (2 H, m)	
51		644
	N-(4-Bromofenil)-2-{2-cloro-5-[(4,4-difluoro-1-metilciclohexil-amido)metil]fenilamino}-1-metilbenzimidazol-5-carboxamida	
52		566
	N-(2-terc-Butoxietil)-2-{2-cloro-5-[(1-trifluorometilciclopropil-amido)metil]fenilamino}-1-metilbenzimidazol-5-carboxamida 400 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ (las señales del tautómero minoritario no están asignadas) 8,48 - 8,26 (3 H, m) 7,92 - 7,85 (1 H, m) 7,85 - 7,78 (1 H, m) 7,68 - 7,61 (1 H, m) 7,44 (1 H, d, J = 8,2 Hz) 7,40 (1 H, d, J = 8,4 Hz) 7,00 - 6,91 (1 H, m) 4,28 (2 H, d, J = 5,8 Hz) 3,72 (3 H, s) 3,46 - 3,39 (2 H, m) 3,37 - 3,30 (2 H, m, superpuesto con agua) 1,40 - 1,20 (4 H, m) 1,13 (9 H, s)	
53		578
	2-{2-Cloro-5-[(1-trifluorometilciclopropilamido)metil]fenilamino}-1-metil-N-(4,4,4-trifluorobutil)benzimidazol-5-carboxamida 400 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ (las señales del tautómero minoritario no están asignadas) 8,46 - 8,36 (3 H, m) 7,90 (1 H, d, J = 1,7 Hz) 7,84 (1 H, d, J = 2,1 Hz) 7,65 (1 H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz) 7,45 (1 H, d, J = 8,3 Hz) 7,41 (1 H, d, J = 8,3 Hz) 6,95 (1 H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz) 4,28 (2 H, d, J = 5,8 Hz) 3,73 (3 H, s) 3,38 - 3,29 (2 H, m, superpuesto con agua) 2,40 - 2,24 (2 H, m) 1,81 - 1,70 (2 H, m) 1,40 - 1,13 (4 H, m)	

(continuación)

Ej.	Estructura química	EM m/z $[M+H]^+$
	<p data-bbox="304 353 414 385">Nombre</p> <p data-bbox="304 385 446 405">RMN de 1H</p>	
54		586
	<p data-bbox="304 797 1431 869">2-{2-cloro-5-[(1-trifluorometilciclopropilamido)metil]fenilamino}-N-(4,4-difluorociclohexil)-1-metilbenzoimidazol-5-carboxamida</p> <p data-bbox="304 869 1431 981">400 MHz RMN de 1H (DMSO-d_6, ppm) δ (las señales del tautómero minoritario no están asignadas) 8,42 (1 H, t, $J = 5,9$ Hz) 8,38 (1 H, s) 8,16 (1 H, d, $J = 7,8$ Hz) 7,93 (1 H, d, $J = 1,3$ Hz) 7,87 (1 H, d, $J = 2,1$ Hz) 7,66 (1 H, dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz) 7,45 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz) 7,40 (1 H, d, $J = 8,3$ Hz) 6,95 (1 H, dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz) 4,28 (2 H, d, $J = 5,9$ Hz) 4,05 - 3,91 (1 H, m) 3,73 (3 H, s) 2,15 - 1,80 (6 H, m) 1,73 - 1,59 (2 H, m) 1,39 - 1,12 (4 H, m)</p>	
55		579
	<p data-bbox="304 1193 1431 1265">2-{2-cloro-5-[(1-trifluorometilciclopropilamido)metil]fenilamino}-1-metil-N-[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]benzoimidazol-5-carboxamida</p> <p data-bbox="304 1265 1431 1417">400 MHz RMN de 1H (DMSO-d_6, ppm) δ (las señales del tautómero minoritario no están asignadas) 8,46 - 8,30 (3 H, m) 7,90 - 7,85 (1 H, m) 7,85 - 7,80 (1 H, m) 7,66 - 7,58 (1 H, m) 7,44 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz) 7,41 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz) 6,99 - 6,91 (1 H, m) 4,28 (2 H, d, $J = 5,8$ Hz) 3,73 (3 H, s) 2,98 - 2,87 (1 H, m) 2,55 - 2,35 (2 H, m, superpuesto con DMSO) 2,21 (3 H, s) 2,10 - 1,81 (4 H, m) 1,68 - 1,55 (2 H, m) 1,50 - 1,11 (6 H, m)</p>	
56		524
	<p data-bbox="304 1491 1431 1547">N-[4-cloro-3-[6-cloro-5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-benzoimidazolilamino]bencil]-pivaloilamida</p> <p data-bbox="304 1547 1431 1547">Procedimiento B de HPLC: $R_t = 2,56$ min</p>	
57		568
	<p data-bbox="304 1771 1431 1960">N-(4-bromofenil)-2-{2-cloro-5-[(terc-butilcarbonilamino)metil]fenilamino}-1-metilbenzoimidazol-5-carboxamida</p>	
58		606
	<p data-bbox="304 2049 1431 2049">N-(4-bromofenil)-2-{2-cloro-5-[(1-trifluorometilciclopropanocarbonil)amino]metil]fenilamino}-benzoimidazol-5-carboxamida</p>	

Ejemplo 59

Amida del ácido N-(4-bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-[[1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-amino]-metil]-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



5 (aa) Clorhidrato de (4-cloro-3-nitrofenil)metilamina

Se añadió BH_3 / THF (279 ml; 279 mmol) a una solución de 4-cloro-3-nitrobenzotrile (30 g; 164 mmol) en THF (100 ml) durante 30 min a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante una noche y se dejó que alcanzara t. a. Se añadieron MeOH (150 ml) y HCl conc. (60 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 h y a continuación se concentró. El residuo se trató con agua (500 ml) y el precipitado resultante se retiró por filtración. El filtrado se trató con NaCl (120 g) y se calentó y el precipitado resultante se retiró por filtración para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 24,059 g (65 %).

(a) N-(4-Cloro-3-nitrobenzil)-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida

Se añadió TEA (21,7 ml; 156 mmol) a una mezcla de ácido 1-(trifluorometil)-ciclopropanocarboxílico (8,00 g; 51,9 mmol) y TBTU (16,7 g; 52 mmol) en DMF (40 ml). Después de 1 h a t. a., se añadió una solución de clorhidrato de (4-cloro-3-nitrofenil)metilamina (11,6 g; 52 mmol) en DMF (70 ml) gota a gota durante 30 min. Después de 17 h a

15

t. a., la mezcla se concentró y el residuo se repartió entre agua y MTBE. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 13,191 g (78 %).

(b) N-(3-Amino-4-clorobencil)-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida

5 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de N-(4-cloro-3-nitrobencil)-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida de acuerdo con el Ejemplo 2, etapa (b). Rendimiento: 11,586 g (98 %).

(c) N-(4-Cloro-3-isotiocianatobencil)-1-(trifluorometil)ciclopropano carboxamida

10 Una solución de N-(3-amino-4-clorobencil)-1-(trifluorometil)ciclopropano carboxamida (5,21 g; 17,79 mmol) en DCM (40 ml) se añadió a una solución de TCDI (3,80 g; 21,34 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C. Después de 12 h a t. a., la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 5,00 g (84 %).

(d) 2,4-difluoro-5-nitrobenzoato de etilo

15 Se añadió HNO₃ conc. (8 ml) gota a gota a una mezcla de 2,4-difluorobenzoato de etilo (10,0 g; 53,7 mmol) en H₂SO₄ conc. (8 ml) a 0 °C. Después de 2 h a 0 °C, la mezcla se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ (ac.) y se concentraron para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 11,8 g (95 %).

(e) 2-fluoro-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de etilo

20 Una solución de MeNH₂ en THF (21,6 ml; 2 M; 43,3 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 2,4-difluoro-5-nitrobenzoato de etilo (5,0 g; 21,6 mmol) en THF (70 ml) a -5 °C. La mezcla se dejó durante una noche a t. a. a continuación de lo cual se añadió una porción adicional de MeNH₂ en THF (10,0 ml; 2 M; 21,6 mmol) a 0 °C. Después de 3 h a t. a., se añadió agua y la mezcla se concentró. El precipitado resultante se retiró por filtración y se secó para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 5,0 g (96 %).

(f) 2-(2,2-difluoroetoxi)-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de etilo

25 Una solución de 2,2-difluoroetanol (1,7 g; 20,6 mmol) en THF (50 ml) se añadió a una solución de 2-fluoro-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de etilo (5,0 g; 20,6 mmol) en DMF (100 ml). Se añadió hidruro de sodio (0,824 g; 60 %; 20,6 mmol) en porciones y la mezcla se agitó durante una noche a t. a. Se añadió una solución de TFA (30 ml; 0,45 M ac.) y la mezcla se concentró. La precipitación resultante se retiró por filtración, se lavó con agua, se secó y se recristalizó en EtOH / agua para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 4,8 g (76 %).

(g) 5-amino-2-(2,2-difluoroetoxi)-4-(metilamino)benzoato de etilo

30 Una mezcla de 2-(2,2-difluoroetoxi)-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de etilo (2,0 g; 6,57 mmol), Ra-Ni (1,0 g) y THF (100 ml) se agitó bajo una atmósfera de H₂ (8 atm) durante una noche a t. a. Se añadió Na₂SO₄ y la mezcla se agitó otros 30 min bajo una atmósfera de H₂. La mezcla se filtró a través de celite y el compuesto del subtítulo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 (h) 2-(2-cloro-5-[(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-amino]-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxilato de etilo

40 Una mezcla de 5-amino-2-(2,2-difluoroetoxi)-4-(metilamino)benzoato de etilo (0,737 g; 2,68 mmol; material en bruto a partir de la etapa (g)) y N-(4-cloro-3-isotiocianatobencil)-1-(trifluorometil)ciclopropano carboxamida (0,900 g; 2,68 mmol) en THF (100 ml) se agitó durante una noche a t. a. Se añadió DIC (0,338 g; 2,68 mmol) y la mezcla se agitó durante 6 h a t. a. Se añadió otra porción de DIC (0,169 g; 1,34 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 6 h a t. a. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 0,790 g (51 %).

(i) Amida del ácido N-(4-bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-[(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-amino]-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

45 Se añadió Me₃Al en tolueno (0,870 ml; 2 M; 1,74 mmol) a una solución de 4-bromoanilina (0,180 g; 1,05 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y la mezcla se agitó durante 20 min a t. a. La mezcla se añadió a continuación mediante una cánula a una solución caliente (60 °C) de 2-(2-cloro-5-[(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-amino]-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxilato de etilo (0,200 g; 0,35 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante una noche, se enfrió a t. a. y después se vertió en salmuera (20 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título. Rendimiento: 0,134 g (55 %). 400 MHz RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, ppm) δ 12,3 - 11,1 (1 H, s a) 10,16 (1 H, s) 8,45 (1 H, t, J = 5,9 Hz) 7,69 - 7,57 (5 H, m) 7,53 - 7,47 (2 H, m) 7,45 (1 H, d, J = 2,0 Hz) 7,34 (1 H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz) 6,48 (1 H, tt, J = 54,4, 3,3 Hz) 4,53 (2 H, td, J = 14,5, 3,3 Hz) 4,30 (2 H, d, J = 5,6 Hz) 3,81 (3 H, s) 1,33 - 1,26 (2 H, m) 1,25 - 1,19 (2 H, m).

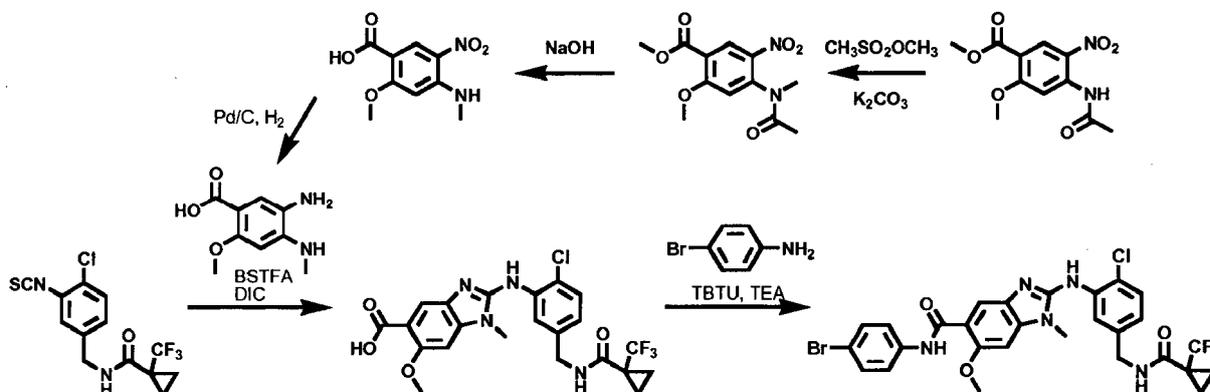
EM m/z : 700, 702, 704 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga a los procedimientos de preparación que se han descrito en lo que antecede en detalle.

Ej.	Estructura química	EM m/z [M+H] ⁺
	Nombre RMN de ¹ H	
60		600, 602
	Amida del ácido <i>N</i> -(ciclopropilmetil)-2-(2-cloro-5-[[1-(trifluorometilciclopropanocarbonil)-amino]-metil]-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-carboxílico 400 MHz RMN de ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 11,7 - 11,2 (1 H, s a) 8,42 (1 H, t, <i>J</i> = 5,9 Hz) 8,10 (1 H, t, <i>J</i> = 5,3 Hz) 7,68 - 7,64 (2 H, m) 7,57 - 7,55 (1 H, m) 7,44 (1 H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz) 7,34 (1 H, dd, <i>J</i> = 8,3, 2,0 Hz) 6,51 (1 H, tt, <i>J</i> = 54,4, 3,2 Hz) 4,52 (2 H, td, <i>J</i> = 14,5, 3,5 Hz) 4,30 (2 H, d, <i>J</i> = 5,9 Hz) 3,80 (3 H, s) 3,13 (2 H, t, <i>J</i> = 6,2 Hz) 1,34 - 1,26 (2 H, m) 1,25 - 1,18 (2 H, m) 1,01 - 0,92 (1 H, m) 0,45 - 0,38 (2 H, m) 0,22 - 0,16 (2 H, m)	
61		656, 658
	Amida del ácido <i>N</i> -(4,4,4-trifluorobutil)-2-(2-cloro-5-[[1-(trifluorometilciclopropanocarbonil)-amino]-metil]-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-carboxílico 400 MHz RMN de ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 11,2 - 10,9 (1 H, s a) 8,51 (1 H, t, <i>J</i> = 5,8 Hz) 8,22 (1 H, t, <i>J</i> = 5,8 Hz) 7,74 (1 H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz) 7,67 - 7,63 (2 H, m) 7,52 (1 H, d, <i>J</i> = 1,8 Hz) 7,43 (1 H, dd, <i>J</i> = 8,2, 2,0 Hz) 6,55 (1 H, tt, <i>J</i> = 54,7, 3,4 Hz) 4,58 (2 H, td, <i>J</i> = 14,6, 3,1 Hz) 4,39 (2 H, d, <i>J</i> = 5,8 Hz) 3,89 (3 H, s) 3,45 - 3,37 (2 H, m) 2,40 - 2,27 (2 H, m) 1,84 - 1,75 (2 H, m) 1,42 - 1,36 (2 H, m) 1,32 - 1,26 (2 H, m)	
62		664, 666
	Amida del ácido <i>N</i> -(4,4-difluorociclohexil)-2-(2-cloro-5-[[1-(trifluorometilciclopropanocarbonil)-amino]-metil]-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-carboxílico 400 MHz RMN de ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 9,34 - 8,29 (2 H, m) 7,99 - 7,95 (1 H, m) 7,67 - 7,62 (3 H, m) 7,45 - 7,42 (1 H, m) 7,34 (1 H, dd, <i>J</i> = 8,3, 1,7 Hz) 6,62 - 6,30 (1 H, m) 4,54 - 4,43 (2 H, m) 4,30 (2 H, d, <i>J</i> = 5,9 Hz) 4,04 - 3,90 (1 H, m) 3,79 (3 H, s) 2,06 - 1,68 (5 H, m) 1,60 - 1,46 (1 H, m) 1,34 - 1,15 (6 H, m)	

Ejemplo 63

Amida del ácido N-(4-bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-((1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-amino)-metil)-fenilamino)-6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico

5 (aa) 2-metoxi-4-(N-metilacetamido)-5-nitrobenzoato de metilo

Una mezcla de 4-acetamido-2-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (2,0 g; 7,5 mmol), metanosulfonato de metilo (0,85 g; 7,7 mmol) y K_2CO_3 (2,0 g; 14,5 mmol) en DMF (20 ml) se agitó durante 36 h a t. a. La mezcla a continuación se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del subtítulo en bruto.

10 (ab) Ácido 2-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrobenzoico

Una mezcla de 2-metoxi-4-(N-metilacetamido)-5-nitrobenzoato de metilo (2,1 g; 0,74 mmol), NaOH acuoso (29 ml; 1 M; 29 mmol) y EtOH (30 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla a continuación se concentró y la fase acuosa restante se acidificó a un pH fuertemente ácido con ácido acético, se sonicó y se filtró para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 1,28 g (76 %).

15 (ac) Ácido 5-amino-2-metoxi-4-(metilamino)benzoico

Una mezcla de ácido 2-metoxi-4-(metilamino)-5-nitrobenzoico (7,0 g; 31 mmol), Pd / C (1,0 g), MeOH (25 ml) y THF (75 ml) se agitó bajo una atmósfera de H_2 (8 atm) durante 24 h a 50 °C. Se añadió una segunda porción de Pd / C (1,0 g) y la mezcla se hidrogenó durante 24 h más. Se añadió una tercera porción de Pd / C (0,5 g) y la mezcla se hidrogenó durante una noche. La suspensión se concentró y el residuo se almacenó bajo argón y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

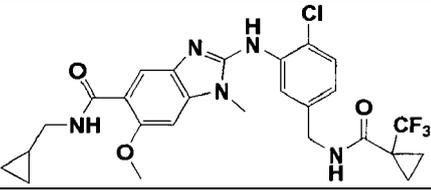
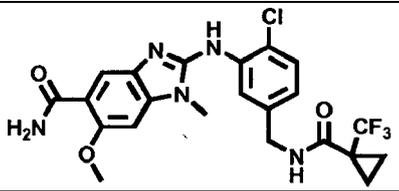
20 (a) Ácido 2-(2-cloro-5-((1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-amino)-metil)-fenilamino)-6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico

Una mezcla de N-(4-cloro-3-isotiocianatobencil)-1-(trifluorometil)ciclopropano carboxamida (1,71 g; 5,10 mmol) y ácido 5-amino-2-metoxi-4-(metilamino)benzoico (1,00 g; 1,00 mmol) en DMF (20 ml) se agitó durante una noche a t. a. La mezcla a continuación se calentó a 60 °C y se añadió BSTFA (1,44 g; 5,61 mmol) y se agitó durante 1 h antes de la adición de DIC (0,772 g; 6,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 h. Se añadió ácido acético (2 ml) y la mezcla se concentró y el residuo se vertió en NaOH acuoso (2 M) y pH se ajustó a ~ 3 - 4. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se recrystalizó en EtOAc / éter de petróleo para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 0,570 g (22 %).

25 (b) Amida del ácido N-(4-bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-((1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-amino)-metil)-fenilamino)-6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico

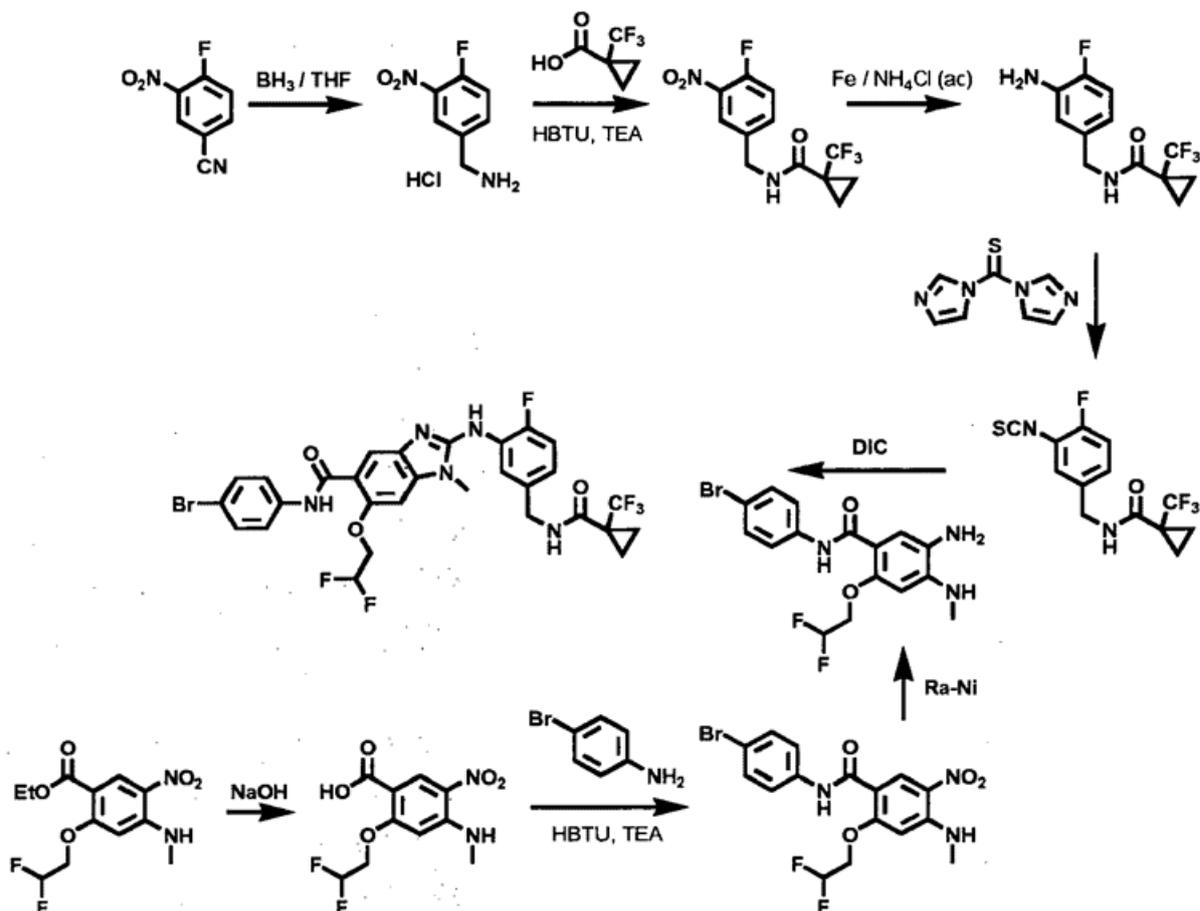
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(2-cloro-5-((1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-amino)-metil)-fenilamino)-6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico (92 mg; 0,19 mmol) y 4-bromoanilina (33 mg; 0,19 mmol) de acuerdo con el Ejemplo 59, etapa (a). Rendimiento: 73 mg (59 %).
400 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 10,16 (1 H, s) 8,40 (1 H, t, $J = 6,0$ Hz) 8,25 (1 H, s) 7,85 - 7,81 (1 H, m) 7,76 - 7,68 (3 H, m) 7,51 - 7,46 (2 H, m) 7,40 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz) 7,22 - 7,17 (1 H, m) 6,92 - 6,86 (1 H, m) 4,25 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz) 3,97 (3 H, s) 3,71 (3 H, s) 1,37 - 1,32 (2 H, m) 1,23 - 1,18 (2 H, m). EM m/z : 650, 652, 654 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga a los procedimientos de preparación que se han descrito en lo que antecede en detalle.

Ej.	Estructura química	EM m/z $[M+H]^+$
	Nombre	
	RMN de 1H	
64		550, 552
	Amida del ácido N-(ciclopropilmetil)-2-(2-cloro-5-[[[(1-trifluorometilciclopropanocarbonyl)-amino]-metil]-fenilamino)-6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico	
	400 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 8,41 (1 H, t, $J = 5,8$ Hz) 8,25 - 8,17 (2 H, m) 7,89 - 7,82 (2 H, m) 7,40 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz) 7,17 - 7,14 (1 H, m) 6,92 - 6,86 (1 H, m) 4,26 (2 H, d, $J = 5,8$ Hz) 3,95 (3 H, s) 3,70 (3 H, s) 3,21 - 3,14 (2 H, m) 1,39 - 1,33 (2 H, m) 1,24 - 1,18 (2 H, m) 1,06 - 0,99 (1 H, m) 0,46 - 0,38 (2 H, m) 0,26 - 0,19 (2 H, m)	
65		496, 498
	Amida del ácido 2-(2-cloro-5-[[[(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonyl)-amino]-metil]-fenilamino)-6-metoxi-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico	
	400 MHz RMN de 1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 8,39 (1 H, t, $J = 5,8$ Hz) 8 : 28 - 8,18 (1 H, m) 7,88 (1 H, s) 7,82 - 7,77 (1 H, m) 7,66 - 7,56 (1 H, m) 7,39 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz) 7,35 - 7,29 (1 H, m) 7,13 (1 H, s) 6,88 (1 H, dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz) 4,24 (2 H, d, $J = 5,8$ Hz) 3,93 (3 H, s) 3,68 (3 H, s) 1,37 - 1,31 (2 H, m) 1,22 - 1,18 (2 H, m)	

Ejemplo 66

Amida del ácido N-(4-bromo-fenil)-2-(2-fluoro-5-((1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-amino)-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

5 (a) Clorhidrato de (4-fluoro-3-nitrofenil)metilamina

Se añadió BH_3 / THF (120 ml; 120 mmol) a una solución de 4-fluoro-3-nitrobenzonitrilo (10 g; 60 mmol) en THF (50 ml) durante 30 min a 0°C y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h y a t. a. durante 3 h. La mezcla se acidificó a $\text{pH} \sim 1$, se agitó durante 1 h a t. a., se basificó a $\text{pH} \sim 7-8$ y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en Et_2O y se trató con una solución de HCl en 1,4-dioxano para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 8,7 g (70 %).

10

(b) N-(4-Fluoro-3-nitro-bencil)-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida

El compuesto del subtítulo se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 72, etapa (c) usando clorhidrato de (4-fluoro-3-nitrofenil)metilamina (3,0 g; 14,5 mmol), ácido 1-(trifluorometil)-ciclopropanocarboxílico (2,5 g; 16,0 mmol), HBTU (6,07 g; 16,0 mmol), TEA (5,88 g; 58,1 mmol) y DMF (50 ml). Rendimiento: 3,8 g (85 %).

15

(c) N-(3-Amino-4-fluorobencil)-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida

El compuesto del subtítulo se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 2, etapa (b) usando N-(4-fluoro-3-nitro-bencil)-1-(trifluorometil)-ciclopropanocarboxamida (3,77 g; 12,3 mmol), Fe (3,45 g; 61,6 mmol), NH_4Cl (ac., sat, 30 ml) y EtOH (30 ml). Rendimiento: 3,2 g (76 %).

(d) N-(4-Fluoro-3-isotiocianatobencil)-1-(trifluorometil)ciclopropano carboxamida

20

Una mezcla de N-(3-amino-4-fluorobencil)-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida (3,17 g; 11,5 mmol) y TCDI (3,07 g; 17,2 mmol) en DCM (50 ml) se calentó durante una noche a 50°C . La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 3 g (82 %).

(e) Ácido 2-(2,2-Difluoroetoxi)-4-(metilamino)-5-nitrobenzoico

El compuesto del subtítulo se preparó de acuerdo con el Ejemplo 72, etapa (b) usando 2-(2,2-difluoroetoxi)-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de etilo ((950 mg; 3,12 mmol) véase el Ejemplo 59, etapa (f)), NaOH (3,1 ml; 2 M ac.; 6,2 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). Rendimiento: 800 mg (93 %).

5 (f) N-(4-Bromofenil)-2-(2,2-difluoroetoxi)-4-(metilamino)-5-nitrobenzamida

El compuesto del subtítulo se preparó de acuerdo con el Ejemplo 72, etapa (c) usando ácido 2-(2,2-difluoroetoxi)-4-(metilamino)-5-nitrobenzoico (800 mg; 2,90 mmol), 4-bromoanilina (499 mg; 2,90 mmol), HBTU (1,10 g; 2,90 mmol), TEA (587 mg; 5,80 mmol) y DMF (15 ml). Rendimiento: 1,01 g (81 %).

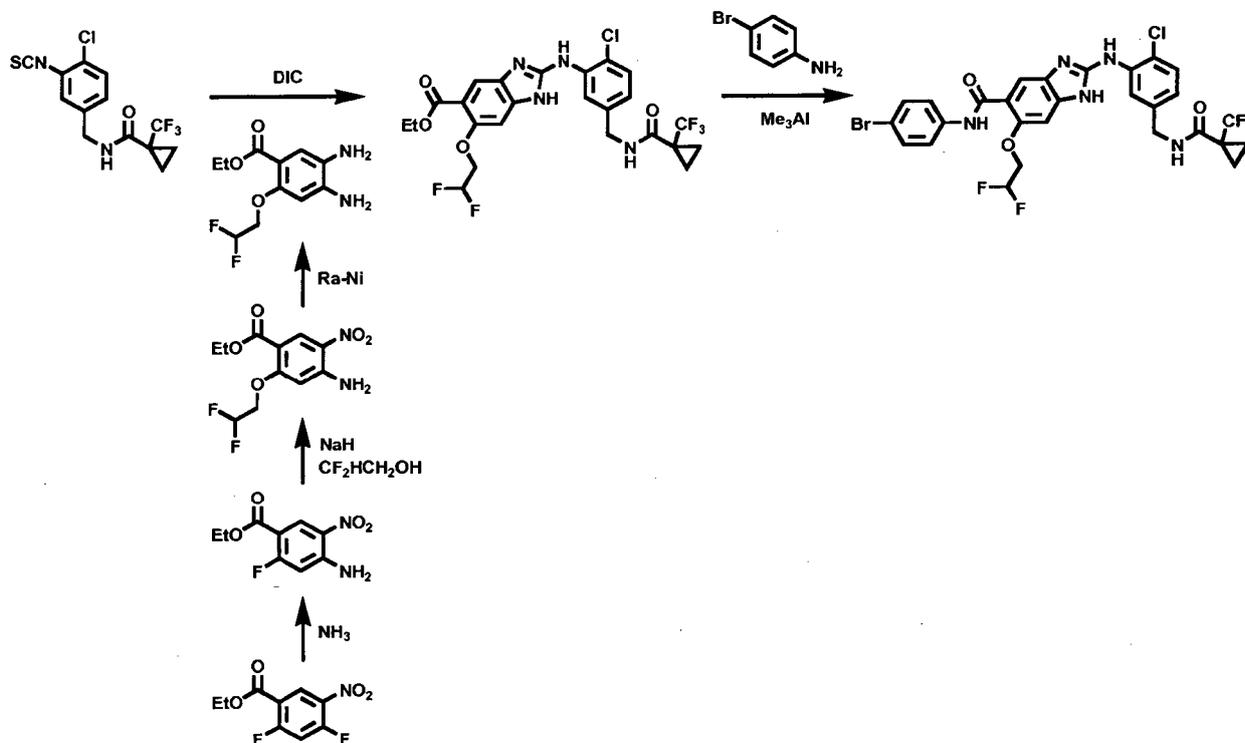
(g) 5-Amino-N-(4-bromofenil)-2-(2,2-difluoroetoxi)-4-(metilamino)benzamida

10 El compuesto del subtítulo se preparó por hidrogenación de acuerdo con el procedimiento 3d usando N-(4-bromofenil)-2-(2,2-difluoroetoxi)-4-(metilamino)-5-nitrobenzamida (1,01 g; 2,34 mmol), Ra-Ni (14 mg), H₂ (8 atm) y THF (50 ml). Rendimiento: 905 mg (97 %).

(h) Amida del ácido N-(4-bromo-fenil)-2-(2-fluoro-5-[(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-amino]-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1H-benzimidazol-5-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 72, etapa (a) usando N-(4-fluoro-3-isotiocianatobencil)-1-(trifluorometil)ciclopropano carboxamida (160 mg; 0,50 mmol), 5-amino-N-(4-bromofenil)-2-(2,2-difluoroetoxi)-4-(metilamino)benzamida (200 mg; 0,50 mmol), DIC (63 mg; 0,50 mmol) y DMF (4 ml). Rendimiento: 25 mg (7 %). 400 MHz RMN de ¹H (DMSO-d₆, ppm) δ 10,06 (1 H, s) 8,61 (1 H, s) 8,39 (1 H, t, J = 5,8 Hz) 7,87 - 7,81 (1 H, m) 7,73 - 7,65 (3 H, m) 7,52 - 7,48 (2 H, m) 7,29 - 7,26 (1 H, m) 7,21 - 7,14 (1 H, m) 6,91 - 6,86 (1 H, m) 6,65 - 6,36 (1 H, m) 4,55 - 4,46 (2 H, m) 4,24 (2 H, d, J = 5,8 Hz) 3,71 (3 H, s) 1,39 - 1,32 (2 H, m) 1,23 - 1,20 (2 H, m). EM m/z: 684, 686 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 67Amida del ácido N-(4-bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-[(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-amino]-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1H-benzimidazol-5-carboxílico

25

(a) 4-amino-2-fluoro-5-nitrobenzoato de etilo

Una mezcla de 2,4-difluoro-5-nitrobenzoato de etilo (5,00 g; 21,6 mmol) (véase el Ejemplo 59 (d)) en THF (100 ml) se trató con NH₃ en THF (2,7 ml; 8 M; 21,6 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante una noche. Otra porción de NH₃ en THF (1,0 ml; 8 M; 8 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se concentró. El precipitado se retiró por filtración y se secó para dar el compuesto del subtítulo.

30

Rendimiento: 4,80 g (98 %).

(b) 4-amino-2-(2,2-difluoroetoxi)-5-nitrobenzoato de etilo

5 El compuesto del subtítulo se preparó de acuerdo con el Ejemplo 59 (f) usando 4-amino-2-fluoro-5-nitrobenzoato de etilo (4,80 g; 21,0 mmol), 2,2-difluoroetanol (1,73 g; 21,0 mmol), hidruro de sodio (0,841 g; 60 %; 21,0 mmol), THF (100 ml) y DMF (50 ml). Rendimiento: 2,40 g (39 %).

(c) 4,5-diamino-2-(2,2-difluoroetoxi)benzoato de etilo

El compuesto del subtítulo se preparó de acuerdo con el Ejemplo 59 (g) usando 4-amino-2-(2,2-difluoroetoxi)-5-nitrobenzoato de etilo (1,00 g; 3,44 mmol), Ra-Ni (1,0 g) y THF (50 ml). El compuesto del subtítulo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

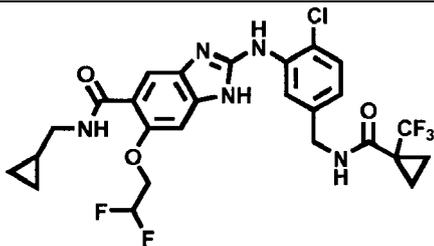
10 (d) 2-(2-cloro-5-[[1-(trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-amino]-metil]-fenilamino)-6-(2,2-difluoroetoxi)-1H-benzoimidazol-5-carboxilato de etilo

15 El compuesto del subtítulo se preparó de acuerdo con el Ejemplo 59 (h) usando 4,5-diamino-2-(2,2-difluoroetoxi)benzoato de etilo (0,466 g; 1,79 mmol; material en bruto a partir de la etapa (c)), N-(4-cloro-3-isotiocianatobencil)-1-(trifluorometil) ciclopropano carboxamida (0,600 g; 1,79 mmol), DIC (0,226 g; 1,79 mmol) y THF (40 ml). Rendimiento: 0,620 g (62 %).

(e) Amida del ácido N-(4-bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-[[1-(trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-amino]-metil]-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

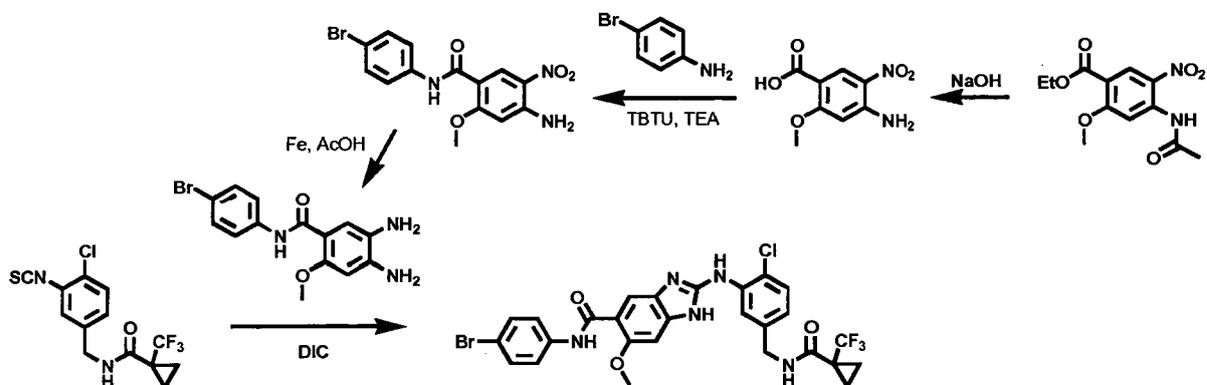
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Ejemplo 59 (i) usando 2-(2-cloro-5-[[1-(trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-amino]-metil]-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1H-benzoimidazol-5-carboxilato de etilo (0,200 g; 0,36 mmol), 4-bromoanilina (0,184 g; 1,07 mmol), Me₃Al en tolueno (0,900 ml; 2 M; 1,80 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml). Rendimiento: 0,115 g (47 %). 400 MHz RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, ppm) δ 11,3 - 11,1 (1 H, s a) 10,17 (1 H, s) 9,1 - 8,8 (1 H, s a) 8,65 - 8,57 (1 H, m) 8,53 (1 H, t, *J* = 5,8 Hz) 7,95 - 7,90 (1 H, m) 7,80 - 7,73 (2 H, m) 7,63 - 7,57 (2 H, m) 7,49 (1 H, d, *J* = 8,4 Hz) 7,31 - 7,26 (1 H, m) 6,94 (1 H, dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz) 6,59 (1 H, tt, *J* = 54,3, 3,1 Hz) 4,57 (2 H, td, *J* = 14,9, 3,0 Hz) 4,38 (2 H, d, *J* = 5,8 Hz) 1,54 - 1,47 (2 H, m) 1,38 - 1,31 (2 H, m). EM *m/z*: 686, 688, 690 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga a los procedimientos de preparación que se han descrito en lo que antecede en detalle.

Ej.	Estructura química	EM <i>m/z</i> [M+H] ⁺
	Nombre RMN de ¹ H	
68		586, 588
	Amida del ácido N-(ciclopropilmetil)-2-(2-cloro-5-[[1-(trifluorometilciclopropanocarbonil)-amino]-metil]-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	
	400 MHz RMN de ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 11,0 - 10,7 (1 H, s a) 8,8 - 8,5 (1 H, s a) 8,36 - 8,29 (1 H, m) 8,25 (1 H, t, <i>J</i> = 5,8 Hz) 7,89 (1 H, t, <i>J</i> = 5,2 Hz) 7,72 - 7,68 (1 H, m) 7,20 (1 H, d, <i>J</i> = 8,1 Hz) 6,97 - 6,90 (1 H, m) 6,64 (1 H, dd, <i>J</i> = 8,1, 1,8 Hz) 6,30 (1 H, tt, <i>J</i> = 54,3, 3,1 Hz) 4,25 (2 H, td, <i>J</i> = 14,8, 3,2 Hz) 4,09 (2 H, d, <i>J</i> = 5,8 Hz) 3,00 - 2,94 (2 H, m) 1,27 - 1,18 (2 H, m) 1,09 - 1,02 (2 H, m) 0,85 - 0,74 (1 H, m) 0,28 - 0,20 (2 H, m) 0,05 - 0,02 (2 H, m)	

Ejemplo 69

Amida del ácido N-(4-bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-((1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-amino)-metil)-fenilamino)-6-metoxi-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

5 (a) Ácido 4-Amino-2-metoxi-5-nitrobenzoico

Una mezcla de 4-acetamido-2-metoxi-5-nitrobenzoato de etilo (4,0 g; 14,9 mmol) y NaOH (40 ml, 1 M ac.; 40 mmol) en EtOH (80 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a t. a. y se añadió agua (20 ml). La mezcla se acidificó mediante HCl (6 M ac.) y el compuesto del subtítulo se retiró por filtración. Rendimiento: 3,0 g (95 %).

(b) 4-Amino-N-(4-bromofenil)-2-metoxi-5-nitrobenzamida

- 10 El compuesto del subtítulo se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 59, etapa (a) usando ácido 4-amino-2-metoxi-5-nitrobenzoico (2,0 g; 9,43 mmol), TBTU (3,33 g; 10,4 mmol), TEA (2,9 ml; 20,8 mmol), 4-bromoanilina (1,62 g; 9,43 mmol) y DMF (70 ml). Rendimiento: 3,41 g (99 %).

(c) 4,5-Diamino-N-(4-bromofenil)-2-metoxibenzamida

- 15 Una mezcla de 4-amino-N-(4-bromofenil)-2-metoxi-5-nitrobenzamida (1,30 g; 3,55 mmol), THF (80 ml) y EtOH (50 ml) se trató con AcOH (3 ml) y se agitó durante 15 min a 100 °C. A la mezcla caliente, se añadió con cuidado Fe (1,30 g; 23,3 mmol) en porciones y la mezcla resultante se calentó durante 2 h a 100 °C. La mezcla se enfrió, se filtró a través de celite y se concentró para dar el compuesto del subtítulo en bruto.

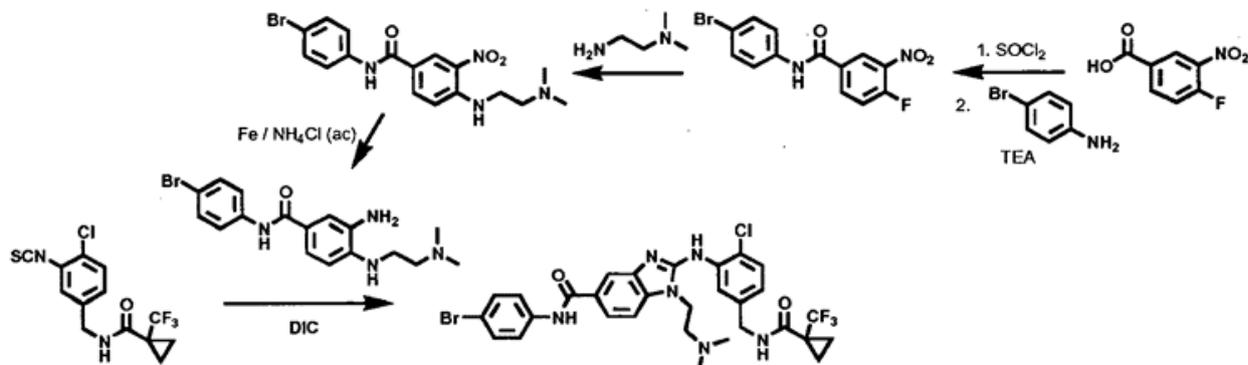
(d) Amida del ácido N-(4-Bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-((1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-amino)-metil)-fenilamino)-6-metoxi-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 72, etapa (a) usando N-(4-cloro-3-isotiocianatobencil)-1-(trifluorometil)ciclopropano carboxamida ((200 mg; 0,60 mmol) véase el Ejemplo 59, etapa (c)), 4,5-diamino-N-(4-bromofenil)-2-metoxibenzamida (202 mg; 0,60 mmol), DIC (76 mg; 0,60 mmol) y DMF (4 ml). Rendimiento: 63 mg (16 %).

- 25 400 MHz RMN de ^1H (DMSO- d_6 , ppm) δ 11,12 (0,36 H, s, tautómero minoritario) 11,00 (0,57 H, s, tautómero mayoritario) 10,22 - 10,14 (1 H, m) 8,94 (0,57 H, s, tautómero mayoritario) 8,76 (0,36 H, s, tautómero minoritario) 8,61 - 8,52 (1 H, m) 8,48 - 8,41 (1 H, m) 7,86 - 7,69 (3 H, m) 7,53 - 7,45 (2 H, m) 7,42 - 7,35 (1 H, m) 7,21 (0,38 H, s, tautómero minoritario) 7,10 (0,59 H, s, tautómero mayoritario) 6,87 - 6,79 (1 H, m) 4,29 (2 H, d, $J = 5,8$ Hz) 3,93 (3 H, s) 1,49 - 1,39 (2 H, m) 1,28 - 1,23 (2 H, m). EM m/z : 636, 638, 640 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 70

Amida del ácido N-(4-Bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-[(1-trifluorometil-ciclopropanecarbonil)-amino]-metil)-fenilamino)-1-(2-dimetilamino)etil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

5 (a) N-(4-Bromofenil)-4-fluoro-3-nitrobenzamida

Una mezcla de ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (10,0 g; 54,0 mmol), SOCl₂ (20,0 ml; 270 mmol) y DMF (2 - 3 gotas) se calentó a reflujo durante 4 h, se concentró y el residuo se disolvió en DCM (25 ml) y se añadió lentamente a una mezcla de 4-bromoanilina (9,3 g; 54,1 mmol) y TEA (11,4 ml; 81,0 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a t. a., se concentró, se añadió EtOAc y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso, HCl acuoso (1 M), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 18,0 g (98 %).

10 (b) N-(4-Bromofenil)-4-(2-(dimetilamino)etilamino)-3-nitrobenzamida

Una mezcla de N-(4-bromofenil)-4-fluoro-3-nitrobenzamida (400 mg; 1,18 mmol) y 2-dimetilamino etilamina (208 mg; 2,36 mmol) en EtOH (5 ml) se agitó durante una noche a 50 °C. La mezcla se vertió a continuación en NaHCO₃ acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La recristalización en EtOAc / éter de petróleo dio el compuesto del subtítulo en bruto (560 mg).

15 (c) 3-Amino-N-(4-bromofenil)-4-(2-(dimetilamino)etilamino)benzamida

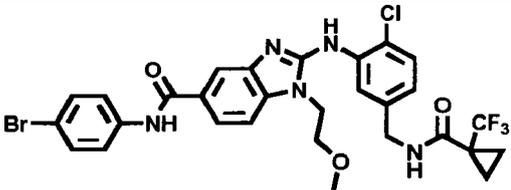
El compuesto del subtítulo se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 2, etapa (b) usando N-(4-bromofenil)-4-(2-(dimetilamino)etilamino)-3-nitrobenzamida (560 mg; 1,38 mmol), Fe (384 mg; 6,88 mmol), NH₄Cl (ac., sat, 10 ml) y EtOH (10 ml). Rendimiento: 475 mg (91 %).

20 (d) Amida del ácido N-(4-Bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-[(1-trifluorometil-ciclopropanecarbonil) amino]-metil)-fenilamino)-1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 72, etapa (a) usando N-(4-cloro-3-isotiocianatobencil)-1-(trifluorometil)ciclopropano carboxamida ((222 mg; 0,66 mmol) véase el Ejemplo 59, etapa (c)), 3-amino-N-(4-bromofenil)-4-(2-(dimetilamino)etilamino)benzamida (250 mg; 0,66 mmol), DIC (83 mg; 0,66 mmol) y DMF (4 ml). Rendimiento: 151 mg (34 %).

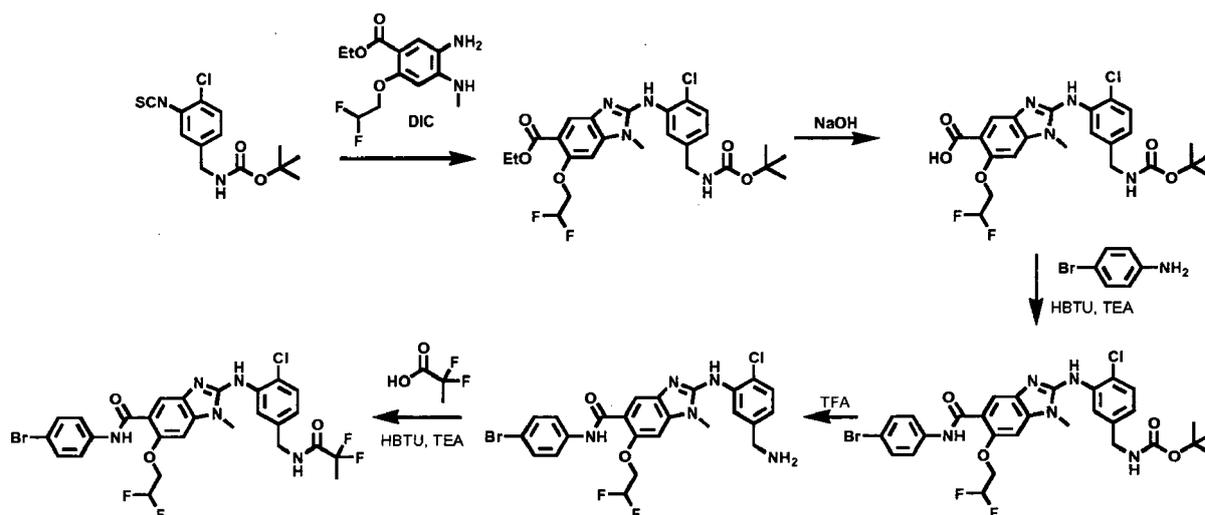
400 MHz RMN de ¹H (DMSO-d₆, ppm) δ 10,37 (1 H, s) 10,22 (1 H, s) 8,39 (1 H, t, J = 5,8 Hz) 8,10 (1 H, d, J = 1,8 Hz) 8,06 (1 H, d, J = 1,6 Hz) 7,82 - 7,71 (3 H, m) 7,53 - 7,46 (3 H, m) 7,40 (1 H, d, J = 8,2 Hz) 6,86 (1 H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz) 4,32 - 4,21 (4 H, m) 2,74 - 2,68 (2 H, m) 2,29 (6 H, s) 1,37 - 1,32 (2 H, m) 1,23 - 1,19 (2 H, m). EM m/z: 677, 679, 681 [M+H]⁺.

30 Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga a los procedimientos de preparación que se han descrito en lo que antecede en detalle.

Ej.	Estructura química	EM m/z [M+H] ⁺
	Nombre RMN de ¹ H	
71		664, 666, 668
	Amida del ácido N-(4-bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-((1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-amino)-metil)-fenilamino)-1-(2-metoxietil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	
	400 MHz RMN de ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 10,24 (1 H, s) 8,64 (1 H, s) 8,42 (1 H, t, <i>J</i> = 6,0 Hz) 8,21 (1 H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz) 8,08 (1 H, d, <i>J</i> = 1,6 Hz) 7,81 - 7,74 (3 H, m) 7,54 (1 H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz) 7,52 - 7,47 (2 H, m) 7,43 (1 H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz) 6,88 (1 H, dd, <i>J</i> = 8,2, 2,0 Hz) 4,45 - 4,38 (2 H, m) 4,27 (2 H, d, <i>J</i> = 6,0 Hz) 3,77 - 3,71 (2 H, m) 3,34 (3 H, s) 1,39 - 1,34 (2 H, m) 1,25 - 1,19 (2 H, m)	

Ejemplo 72

5 Amida del ácido N-(4-Bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-((1,1-difluoro-etilcarbonil)-amino)-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



(a) 2-(2-Cloro-5-((terc-butoxicarbonil)-amino)-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxilato de etilo

10 Una mezcla de 4-cloro-3-isotiocianatobencilcarbamato de terc-butilo ((véase el Ejemplo 2, etapa (c)) 974 mg; 3,26 mmol) y 5-amino-2-(2,2-difluoroetoxi)-4-(metilamino)benzoato de etilo ((véase el Ejemplo 59, etapa (g)) 894 mg; 3,26 mmol) en DMF (10 ml) se agitó durante una noche a t. a. DIC (411 mg; 3,26 mmol) se añadió y la mezcla se calentó a 90 °C durante 1,5 h. La mezcla se concentró y el residuo se recrystalizó en EtOAc / éter de petróleo y se lavó con Et₂O para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 1,75 g (99 %).

15 (b) Ácido 2-(2-Cloro-5-((terc-butoxicarbonil)-amino)-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

20 Una mezcla de 2-(2-cloro-5-((terc-butoxicarbonil)-amino)-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxilato de etilo (1,35 g; 2,50 mmol), NaOH (4 ml; 2 M ac.; 8 mmol) y 1,4-dioxano (15 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a t. a. la mezcla se acidificó a pH ~ 5 - 6 y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se lavó con Et₂O para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 1,12 g (88 %).

(c) Amida del ácido N-(4-bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-((terc-butoxicarbonil)-amino)-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

Una mezcla de ácido 2-(2-cloro-5-((terc-butoxicarbonil)-amino)-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (1,12 g; 2,19 mmol), HBTU (831 mg; 2,19 mmol) y TEA (433 mg; 4,38 mmol) en DMF

(10 ml) se agitó durante 30 min a t. a. y a continuación se añadió a una solución de 4-bromoanilina (377 mg; 2,19 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante una noche a t. a., se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 1,35 g (93 %).

5 (d) Amida del ácido N-(4-bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-[[amino-1-metil]-fenilamino]-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

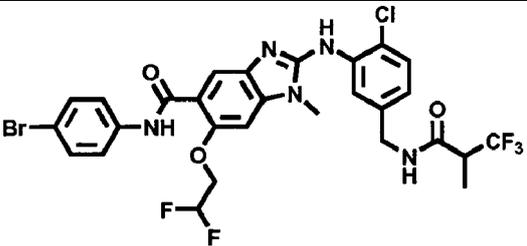
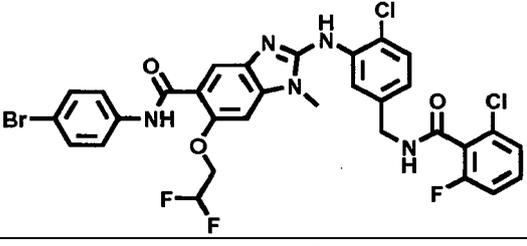
Una mezcla de amida del ácido N-(4-bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-[[terc-butoxicarbonil]-amino]-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (1,35 g; 2,03 mmol) y TFA (3,47 g; 30,5 mmol) en DCM (75 ml) se agitó durante una noche a t. a. La mezcla se enfrió a 0 °C y se basificó a pH ~ 10 y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se lavó con una mezcla de Et₂O y éter de petróleo para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 1,15 g (100 %).

10 (e) Amida del ácido N-(4-Bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-[[1,1-difluoro-etilcarbonil]-amino]-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Ejemplo 72, etapa (c) usando amida del ácido N-(4-bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-[[amino]-metil]-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (170 mg; 0,30 mmol), ácido 2,2-difluoropropanoico (33 mg; 0,30 mmol), HBTU (114 mg; 0,30 mmol), TEA (61 mg; 0,60 mmol) y DMF (3 ml). Rendimiento: 63 mg (32 %).

400 MHz RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, ppm) δ 10,07 (1 H, s) 9,30 (1 H, t, *J* = 5,8 Hz) 8,35 (1 H, s) 7,87 - 7,82 (1 H, m) 7,73 - 7,60 (3 H, m) 7,53 - 7,39 (3 H, m) 7,33 - 7,27 (1 H, m) 6,99 - 6,90 (1 H, m) 6,66 - 6,34 (1 H, m) 4,59 - 4,44 (2 H, m) 4,30 (2 H, d, *J* = 5,8 Hz) 3,71 (2,38 H, s, tautómero mayoritario) 3,43 (0,41 H, s, tautómero minoritario) 1,74 (3 H, t, *J* = 19,6 Hz). EM *m/z*: 656, 658, 660 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga a los procedimientos de preparación que se han descrito en lo que antecede en detalle.

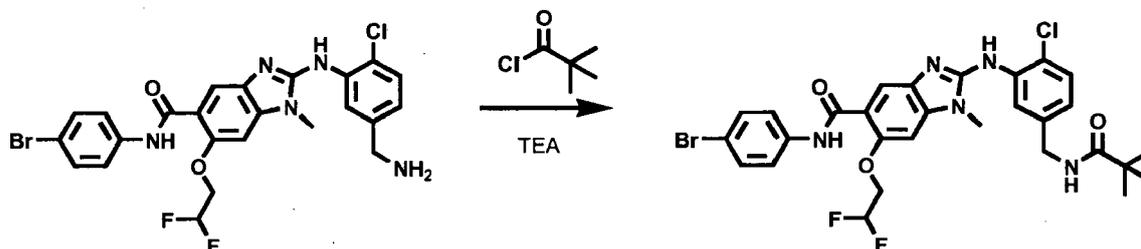
Ej.	Estructura química	EM <i>m/z</i> [M+H] ⁺
	Nombre RMN de ¹ H	
73		688, 690, 692
	Amida del ácido N-(4-Bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-[[1-(trifluorometil-etil-carbonil)-amino]-metil]-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	
	400 MHz RMN de ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 10,06 (1 H, s) 8,86 - 8,76 (1 H, m) 8,34 (1 H, s) 7,87 - 7,81 (1 H, m) 7,76 - 7,59 (3 H, m) 7,53 - 7,38 (3 H, m) 7,34 - 7,27 (1 H, m) 6,99 - 6,88 (1 H, m) 6,67 - 6,33 (1 H, m) 4,59 - 4,43 (2 H, m) 4,35 - 4,21 (2 H, m) 3,71 (2,61 H, s, tautómero mayoritario) 3,42 (0,46 H, s, tautómero minoritario) 3,37 - 3,30 (1 H, m) 1,25 (3 H, d, <i>J</i> = 7,0 Hz)	
74		720, 722, 724
	Amida del ácido N-(4-bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-[[2-cloro-6-fluorofenilcarbonil]-amino]-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	
	400 MHz RMN de ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 10,11 - 9,95 (1 H, m) 9,29 - 9,12 (1 H, m) 8,39 (1 H, s) 7,94 - 7,81 (1 H, m) 7,76 - 7,58 (3 H, m) 7,54 - 7,38 (4 H, m) 7,36 - 7,20 (3 H, m) 7,12 - 7,02 (1 H, m) 6,68 - 6,34 (1 H, m) 4,57 - 4,39 (4 H, m) 3,71 (2,48 H, s, tautómero mayoritario) 3,43 (0,46 H, s, tautómero minoritario)	

(continuación)

Ej.	Estructura química	EM m / z [M+H] ⁺
	Nombre RMN de ¹ H	
75		703, 705, 707
	Amida del ácido N-(4-bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-[[1-(1-amino-1-trifluorometil-etil-carbonil)-amino]-metil]-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico 400 MHz RMN de ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 10,09 - 9,96 (1 H, m) 8,68 (1 H, t, <i>J</i> = 6,2 Hz) 8,32 (1 H, s) 7,85 - 7,77 (1 H, m) 7,73 - 7,58 (3 H, m) 7,53 - 7,45 (2 H, m) 7,42 (1 H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz) 7,33 - 7,27 (1 H, m) 6,98 - 6,91 (1 H, m) 6,66 - 6,34 (1 H, m) 4,57 - 4,44 (2 H, m) 4,34 - 4,20 (2 H, m) 3,70 (2,38 H, s, tautómero mayoritario) 3,42 (0,43 H, s, tautómero minoritario) 2,55 (2 H, s) 1,37 (3 H, s)	
76		648, 650, 652
	Amida del ácido N-(4-bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-[[1-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)-amino]-metil]-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico 400 MHz RMN de ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 10,11 - 9,95 (1 H, m) 8,47 (1 H, t, <i>J</i> = 6,2 Hz) 8,41 - 8,33 (1 H, m) 7,79 - 7,59 (4 H, m) 7,53 - 7,47 (2 H, m) 7,41 (1 H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz) 7,32 - 7,27 (1 H, m) 7,03 - 6,96 (1 H, m) 6,66 - 6,35 (1 H, m) 6,22 (1 H, s) 4,56 - 4,44 (2 H, m) 4,27 (2 H, d, <i>J</i> = 6,2 Hz) 3,70 (2,64 H, s, tautómero mayoritario) 3,43 (0,37 H, s, tautómero minoritario) 1,03 - 0,95 (2 H, m) 0,84 - 0,77 (2 H, m)	
77		702, 704, 706
	Amida del ácido N-(4-bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-[[1-(1-metil-1-trifluorometil-etil-carbonil)-amino]-metil]-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico 400 MHz RMN de ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 10,06 (1 H, s) 8,62 - 8,50 (1 H, m) 8,35 - 8,23 (1 H, m) 7,91 - 7,82 (1 H, m) 7,74 - 7,63 (3 H, m) 7,53 - 7,47 (2 H, m) 7,43 - 7,38 (1 H, m) 7,34 - 7,28 (1 H, m) 6,95 - 6,85 (1 H, m) 6,65 - 6,37 (1 H, m) 4,56 - 4,47 (2 H, m) 4,27 (2 H, d, <i>J</i> = 5,6 Hz) 3,71 (3 H, s) 1,36 (6 H, s)	

Ejemplo 78

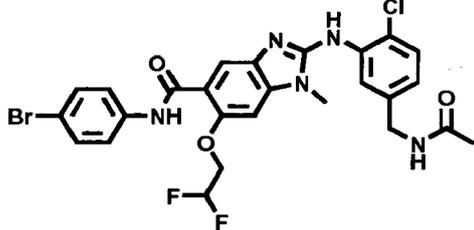
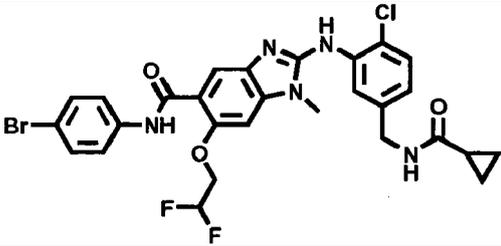
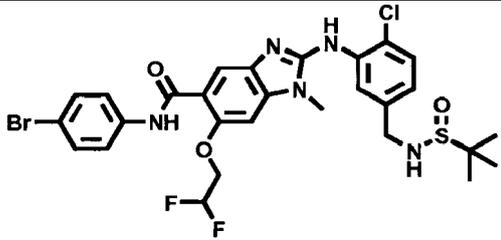
5 Amida del ácido N-(4-Bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-[[1-(terc-butil-carbonil)-amino]-metil]-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



Una solución de cloruro de pivaloilo (34 mg; 0,28 mmol) en DCM (1 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de amida del ácido N-(4-bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-[[amino]-metil]-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1*H*-benzoimidazol-5-carboxílico ((véase el Ejemplo 72, etapa (d)) 150 mg; 0,27 mmol), TEA (41 mg; 0,41 mmol) y DCM (2 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante una noche a t. a., se vertió en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se recristalizó en EtOAc / éter de petróleo para dar el compuesto del título. Rendimiento: 119 mg (68 %).

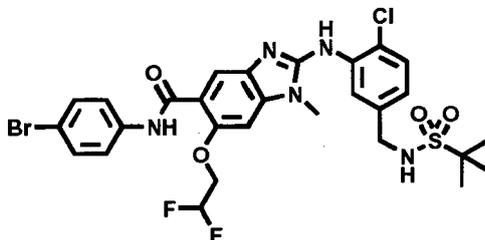
400 MHz RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, ppm) δ 10,09 - 9,96 (1 H, m) 8,27 (1 H, s) 8,10 (1 H, t, *J* = 5,8 Hz) 7,89 - 7,84 (1 H, m) 7,75 - 7,61 (3 H, m) 7,54 - 7,46 (2 H, m) 7,39 (1 H, d, *J* = 8,2 Hz) 7,33 - 7,27 (1 H, m) 6,95 - 6,87 (1 H, m) 6,67 - 6,35 (1 H, m) 4,58 - 4,44 (2 H, m) 4,22 (2 H, d, *J* = 5,8 Hz) 3,70 (2,63 H, s, tautómero mayoritario) 3,42 (0,33 H, s, tautómero minoritario) 1,10 (9 H, s). EM *m/z*: 648, 650, 652 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga a los procedimientos de preparación que se han descrito en lo que antecede en detalle.

Ej.	Estructura química	EM <i>m/z</i> [M+H] ⁺
	Nombre RMN de ¹ H	
79		606, 608, 610
	Amida del ácido N-(4-bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-[[metilcarbonyl]-amino]-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-5-carboxílico	
	400 MHz RMN de ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 10,09 - 9,96 (1 H, m) 8,45 - 8,24 (2 H, m) 7,82 - 7,75 (1 H, m) 7,74 - 7,59 (3 H, m) 7,53 - 7,38 (3 H, m) 7,33 - 7,26 (1 H, m) 7,00 - 6,91 (1 H, m) 6,68 - 6,31 (1 H, m) 4,57 - 4,43 (2 H, m) 4,21 (2 H, d, <i>J</i> = 6,0 Hz) 3,70 (2,58 H, s, tautómero mayoritario) 3,42 (0,38 H, s, tautómero minoritario) 1,84 (3 H, s)	
80		632, 634, 636
	Amida del ácido N-(4-bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-[[ciclopropilcarbonyl]-amino]-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-5-carboxílico	
	400 MHz RMN de ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 10,09 - 9,96 (1 H, m) 8,62 - 8,56 (1 H, m) 8,37 (1 H, s) 7,80 - 7,76 (1 H, m) 7,73 - 7,62 (3 H, m) 7,53 - 7,47 (2 H, m) 7,41 (1 H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz) 7,33 - 7,27 (1 H, m) 6,98 - 6,92 (1 H, m) 6,65 - 6,35 (1 H, m) 4,55 - 4,45 (2 H, m) 4,24 (2 H, d, <i>J</i> = 5,8 Hz) 3,70 (2,36 H, s, tautómero mayoritario) 3,42 (0,47 H, s, tautómero minoritario) 1,61 - 1,53 (1 H, m) 0,69 - 0,59 (4 H, m)	
81		668, 670, 672
	Amida del ácido N-(4-bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-[[terc-butilsulfinil]-amino]-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-5-carboxílico	
	400 MHz RMN de ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 10,10 - 9,95 (1 H, m) 8,32 (1 H, s) 8,01 (1 H, s) 7,75 - 7,58 (3 H, m) 7,56 - 7,36 (3 H, m) 7,35 - 7,26 (1 H, m) 7,14 - 6,98 (1 H, m) 6,68 - 6,33 (1 H, m) 5,84 - 5,73 (1 H, m) 4,59 - 4,42 (2 H, m) 4,24 - 4,03 (2 H, m) 3,71 (2,53 H, s, tautómero mayoritario) 3,43 (0,46 H, s, tautómero minoritario) 1,12 (9 H, s)	

Ejemplo 82

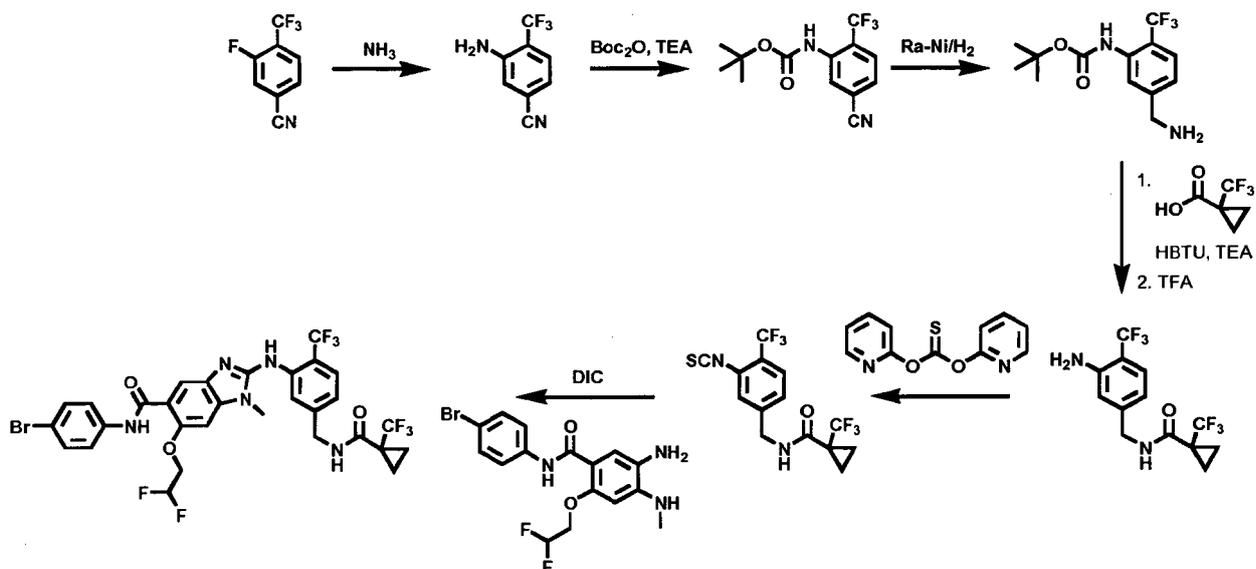
Amida del ácido N-(4-bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-[[terc-butilsulfinil]-amino]-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico



- 5 Una mezcla de amida del ácido N-(4-bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-[[terc-butilsulfinil]-amino]-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico (100 mg; 0,15 mmol), ácido m-cloroperoxibenzoico (28 mg; 0,16 mmol) y DCM (20 ml) se agitó durante una noche a t. a. La mezcla se basificó a pH ~ 8 - 9 y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título. Rendimiento: 24 mg (23 %). 200 MHz RMN de ¹H (DMSO-d₆, ppm) δ 10,06 - 10,02 (1 H, m) 7,75 - 7,62 (4 H, m) 7,54 - 7,44 (4 H, m) 7,27 - 7,17 (2 H, m) 6,95 - 6,84 (1 H, m) 6,57 - 6,49 (1 H, m) 4,58 - 4,42 (2 H, m) 4,16 - 4,09 (2 H, m) 3,57 - 3,51 (3 H, m) 1,29 (9 H, s). EM *m/z*: 684, 686, 690 [M+H]⁺.

Ejemplo 83

- 15 Amida del ácido N-(4-bromo-fenil)-2-(2-trifluorometil-5-[[1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil]-amino]-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico

**(a) 3-Amino-4-(trifluorometil)benzonitrilo**

- Un tubo de presión cerrado cargado con 3-fluoro-4-(trifluorometil)benzonitrilo (10,0 g; 52,9 mmol) y NH₃ líquido (60 ml) se calentó durante 6 días a 90 °C. El tubo se enfrió a -60 °C y se abrió. La mezcla se dejó en agitación durante 1 h a t. a. El residuo se trató con salmuera y se extrajo con EtOAc para dar el compuesto del subtítulo en bruto (10,2 g).

(b) N-[5-Ciano-2-(trifluorometil)fenil]-carbamato de terc-butilo

- Una mezcla de 3-amino-4-(trifluorometil)benzonitrilo (10,0 g; 53,7 mmol), DCM (100 ml) y TEA (8,2 ml; 59 mmol) se trató gota a gota con una solución de Boc₂O (12,9 g; 59,1 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C y a continuación se agitó durante una noche. Se añadió otra porción de Boc₂O en DCM y DMAP (656 mg; 5,37 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 12 h a t. a., se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 8,50 g (55 %).

(b) 4-Cloro-2-fluoro-5-isotiocianatobenzonitrilo

5 Se pasó H₂ a través de una mezcla de 4-cloro-2-fluoro-5-nitrobenzonitrilo (1,0 g; 5,0 mmol) y Ra-Ni (29 mg, 0,50 mmol) en THF (50 ml) durante 6 h. La mezcla se filtró a través de celite. Se añadió CSCl₂ (2,29 g; 19,9 mmol), K₂CO₃ (3,45 g; 25,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante una noche a t. a. y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 840 mg (79 %).

(c) 2-[(2-Cloro-5-ciano-4-fluorofenil)-amino]-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

10 El compuesto del subtítulo se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 72, etapa (a) usando 4-cloro-2-fluoro-5-isotiocianatobenzonitrilo (270 mg; 1,27 mmol), 5-amino-2-(2,2-difluoroetoxi)-4-(metilamino)-N-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)benzamida [502 mg; 1,27 mmol, preparada a partir de ácido 4-trans-trifluorometil-ciclohexilamina y 2-(2,2-difluoroetoxi)-4-(metilamino)-5-nitrobenzoico de forma análoga al Ejemplo 66, etapa (f + g)], DIC (160 mg; 1,27 mmol) y DMF (10 ml). Rendimiento: 210 mg (29 %).

(d) 2-[5-(Aminometil)-2-cloro-4-fluoro-fenil]amino-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

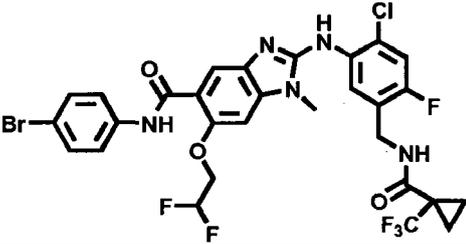
15 El compuesto del subtítulo se preparó de acuerdo con el Ejemplo 3d, usando 2-[(2-cloro-5-ciano-4-fluorofenil)-amino]-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (210 mg; 0,37 mmol), Ra-Ni (3 mg), H₂ (5 atm) y THF (10 ml). Rendimiento: 150 mg (70 %).

(e) 2-(2-Cloro-4-fluoro-5-[[1-(trifluorometil)ciclopropanocarbonil]amino]metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 72, etapa (c) usando 2-[5-(aminometil)-2-cloro-4-fluoro-fenil]amino-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (150 mg; 0,26 mmol), ácido 1-(trifluorometil)-ciclopropanocarboxílico (40 mg; 0,26 mmol), HBTU (99 mg; 0,26 mmol), TEA (53 mg; 0,52 mmol) y DMF (4 ml). Rendimiento: 39 mg (21 %). 400 MHz RMN de ¹H (DMSO-d₆, ppm) δ 8,40 (1 H, t, J = 5,8 Hz) 8,32 (1 H, s) 7,90 - 7,82 (2 H, m) 7,78 - 7,74 (1 H, m) 7,44 (1 H, d, J = 9,6 Hz) 7,23 - 7,19 (1 H, m) 6,63 - 6,34 (1 H, m) 4,51 - 4,40 (2 H, m) 4,29 (2 H, d, J = 5,8 Hz) 3,78 - 3,65 (4 H, m) 2,28 - 2,17 (1 H, m) 2,03 - 1,97 (2 H, m) 1,91 - 1,85 (2 H, m) 1,39 - 1,19 (8 H, m). EM m/z: 714, 716 [M+H]⁺.

25

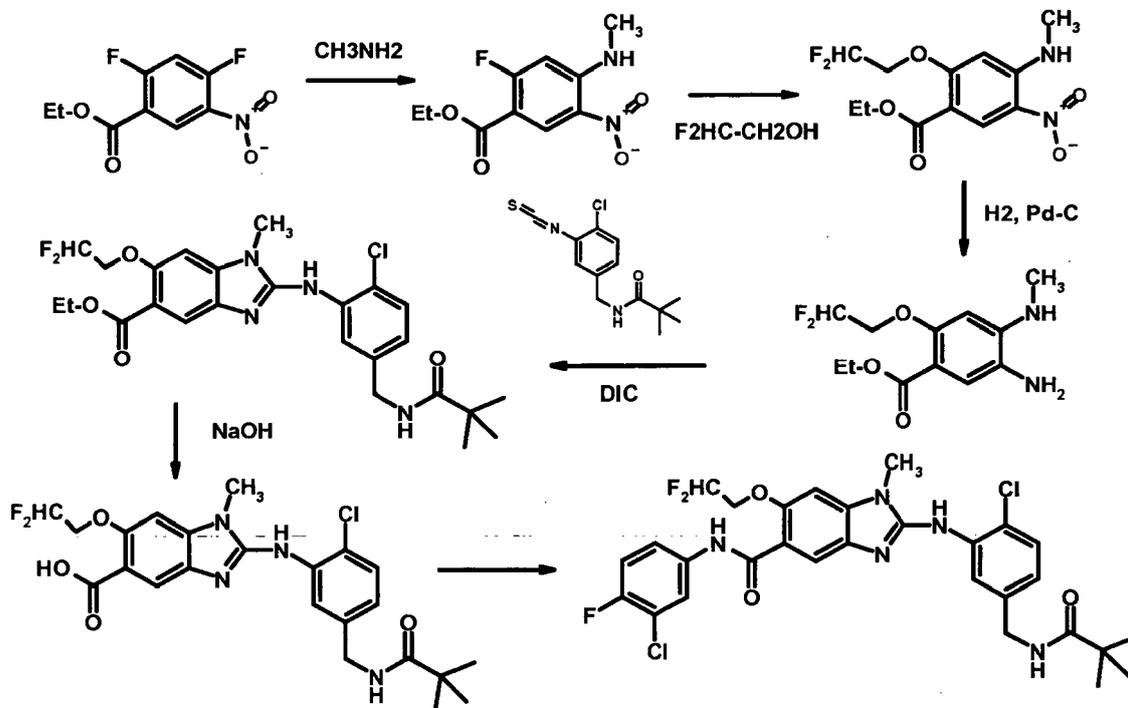
Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga a los procedimientos de preparación que se han descrito en lo que antecede en detalle.

Ej.	Estructura química	EM m/z [M+H] ⁺
	Nombre RMN de ¹ H	
85		718, 720, 722
	N-(4-Bromofenil)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-[[1-(trifluorometil)ciclopropanocarbonil] amino]metil}fenilamino)-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	
	400 MHz RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , ppm) δ 10,09 - 9,94 (1 H, m) 8,46 - 8,22 (2 H, m) 7,84 (1 H, d, J = 7,6 Hz) 7,73 - 7,61 (3 H, m) 7,53 - 7,42 (3 H, m) 7,31 - 7,27 (1 H, m) 6,66 - 6,36 (1 H, m) 4,55 - 4,46 (2 H, m) 4,29 (2 H, d, J = 5,8 Hz) 3,70 (3 H, s) 1,39 - 1,19 (4 H, m)	

30

Ejemplo 86

Amida del ácido N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(2-cloro-5-[[terc-butilcarbonil]-amino]metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

5 (a) 2-fluoro-4-metilamino-5-nitro-benzoato de etilo

Una solución 2 N de metilamina en THF (11,5 ml, 23,0 mmol) se añadió a -5°C a 2,4-difluoro-5-nitrobenzoato de etilo (2,50 g, 10,8 mmol) en 20 ml de THF y el baño de refrigeración se retiró. Después de 15 min a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a vacío, se añadieron 50 ml de DCM, la fase orgánica se lavó con agua y se secó con MgSO_4 . Después de la concentración a vacío, el producto en bruto se trituró con etanol para dar el producto cristalino.

Rendimiento: 1,72 g (66 %); EM m/z : 243 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 (b) 2-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilamino-5-nitro-benzoato de etilo

Se añadió KOtBu (0,26 g, 95 %, 2,39 mmol) a una mezcla de 2,2-difluoroetanol (0,16 ml, 2,48 mmol) y 10 ml de THF. Se agitó durante 15 min, se añadió 2-fluoro-4-metilamino-5-nitro-benzoato de etilo (0,40 g, 1,65 mmol) y esta se agitó durante 3 d. La mezcla se diluyó con agua, se concentró a vacío y el producto en bruto se recogió por filtración. Rendimiento: 0,47 g (94 %); TLC: gel de sílice, PE / EtOAc 60 : 40, $R_f = 0,35$.

15 (c) 2-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilamino-5-amino-benzoato de etilo

Se hidrogenó 2-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilamino-5-nitro-benzoato de etilo (0,47 g, 1,54 mmol) con Pd al 10 % / C (50 mg) en 15 ml de MeOH durante 18 h (H_2 50 psi), se filtró y se concentró. Rendimiento: 0,35 g (83 %); TLC: gel de sílice, DCM / EtOH 95 : 5, $R_f = 0,4$.

20 (d) 2-(2-cloro-5-[[terc-butilcarbonil]amino]metil)fenilamino)-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de etilo

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 2-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilamino-5-amino-benzoato de etilo y N-(4-cloro-3-isotiocianatobencil)-2,2-dimetilpropionamida con DIC en DMF a t. a. de forma análoga al ejemplo 72a. El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

25 (e) Ácido 2-(2-Cloro-5-[[terc-butilcarbonil]amino]metil)fenilamino)-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico

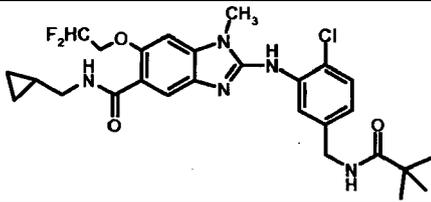
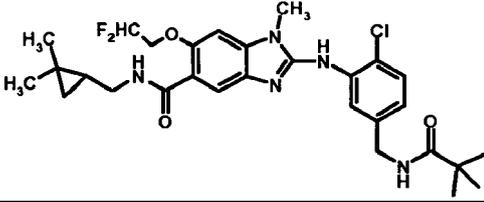
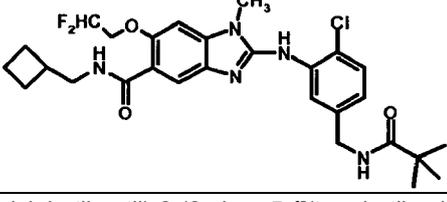
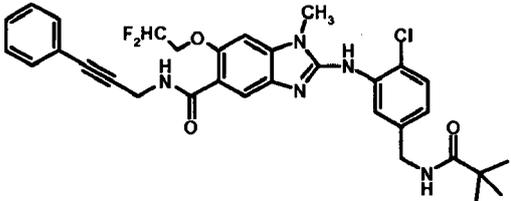
El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 2-(2-cloro-5-[[terc-butilcarbonil]amino]metil)fenilamino)-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de etilo en bruto con NaOH de forma análoga al ejemplo 2 g. Rendimiento: (85 % para dos etapas); TLC: gel de sílice, DCM / EtOH 95 : 5, $R_f = 0,2$. EM m/z : 495 / 497 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

(f) Amida del ácido N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(2-cloro-5-[[terc-butilcarbonil]-amino]-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

5 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(2-cloro-5-[[terc-butilcarbonil]amino]metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico y 3-cloro-4-fluoro-anilina con HATU y TEA en THF de forma análoga al ejemplo 3e y se purificó por cromatografía ultrarrápida. Rendimiento: (57 %); TLC: gel de sílice, DCM / EtOH 95 : 5, $R_f = 0,2$. HPLC $R_t = 1,40$ min (procedimiento A) EM m/z : 622 / 624 $[M+H]^+$.

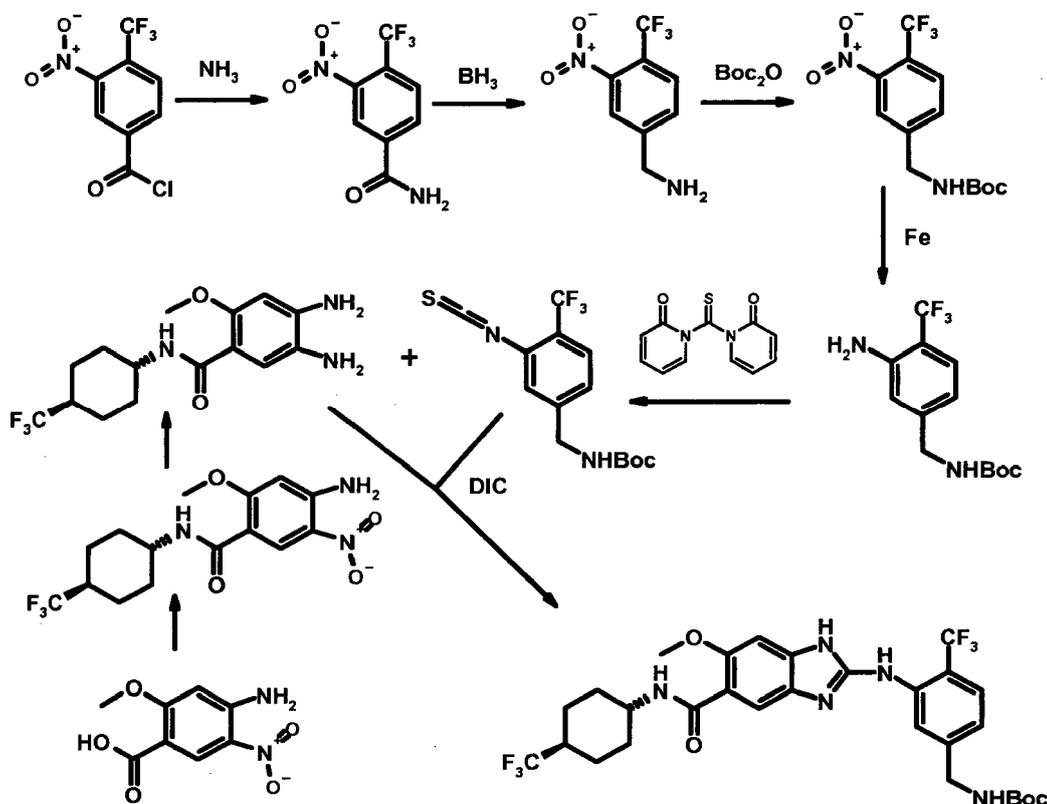
Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga a los procedimientos de preparación que se han descrito en lo que antecede en detalle.

Ej.	Estructura química	EM m/z $[M+H]^+$
	Nombre RMN de 1H	
87		548
	<u>Amida del ácido N-(ciclopropilmetil)-2-(2-cloro-5-[[terc-butilcarbonil]-amino]-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico</u> TLC: gel de sílice, DCM / EtOH 95 : 5, $R_f = 0,25$. HPLC $R_t = 1,23$ min (procedimiento A)	
88		576
	<u>Amida del ácido N-(2,2-dimetilciclopropil-metil)-2-(2-cloro-5-[[terc-butilcarbonil]-amino]-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico</u> TLC: gel de sílice, DCM / EtOH 95 : 5, $R_f = 0,32$.	
89		562
	<u>Amida del ácido N-(ciclobutilmetil)-2-(2-cloro-5-[[terc-butilcarbonil]-amino]-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico</u> TLC: gel de sílice, DCM / EtOH 9 : 1, $R_f = 0,62$.	
90		608
	<u>Amida del ácido N-(3-fenilpropargil)-2-(2-cloro-5-[[terc-butilcarbonil]-amino]-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico</u> TLC: gel de sílice, DCM / EtOH 95 : 5, $R_f = 0,3$. HPLC $R_t = 1,34$ min (procedimiento A)	

10

Ejemplo 91

2-({5-[(terc-Butoxicarbonil)amino]metil}2-trifluorometil-fenilamino)-6-metoxi-N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

5 (a) Amida del ácido 3-nitro-4-trifluorometil-benzoico

Se añadió cloruro de 3-nitro-4-trifluorometil-benzoilo (5,32 g, 21 mmol) en 30 ml de THF gota a gota en 30 ml de amoníaco conc. La mezcla se agitó durante una noche, se filtró y el precipitado se lavó con agua.

Rendimiento: 3,05 g (62 %); EM m/z : 233 [M+H]⁺. TLC: gel de sílice, DCM / EtOH 95 : 5, R_f = 0,3.

(b) 3-Nitro-4-trifluorometil-bencilamina

- 10 Una solución 1 M de borano en THF (51 ml, 51 mmol) se añadió a 0 °C a amida del ácido 3-nitro-4-trifluorometil-benzoico (3,00 g, 12,8 mmol) en 50 ml de THF y esta se agitó durante 3 días. Se añadió con cuidado metanol y esta se agitó durante 30 min a t. a. y 2 h a reflujo. Después, se concentró a vacío; se añadió NaOH (pH 8) y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para formar el compuesto del subtítulo en bruto.

15 (c) N-(3-Nitro-4-trifluorometilbencil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 3-nitro-4-trifluorometil-bencilamina con dicarbonato de di-terc-butilo en bruto de forma análoga al ejemplo 2a.

TLC: gel de sílice, DCM / EtOH 95 : 5, R_f = 0,73. EM m/z : 321 [M+H]⁺.

(d) N-(3-Amino-4-trifluorometil-bencil)carbamato de terc-butilo

- 20 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de N-(3-nitro-4-trifluorometilbencil)carbamato de terc-butilo con hierro en polvo de forma análoga al ejemplo 2b.

TLC: gel de sílice, DCM / EtOH 95 : 5, R_f = 0,51. EM m/z : 291 [M+H]⁺.

(e) N-(3-isotiocianato-4-trifluorometil-bencil)carbamato de terc-butilo

- 25 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de N-(3-amino-4-trifluorometilbencil)carbamato de terc-butilo con 1,1'-tiocarbonyldi-2-piridona de forma análoga al ejemplo 1d

Rendimiento: 86 %; TLC: gel de sílice, DCM / EtOH 95 : 5, R_f = 0,8.

(f) Amida del ácido N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzoico

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de ácido 2-metoxi-4-amino-5-nitro benzoico y trans-4-trifluorometilciclohexilamina con TBTU y TEA en DMF de forma análoga al ejemplo 3e. Rendimiento: cuantitativo; TLC: gel de sílice, DCM / EtOH 9 : 1, $R_f = 0,68$.

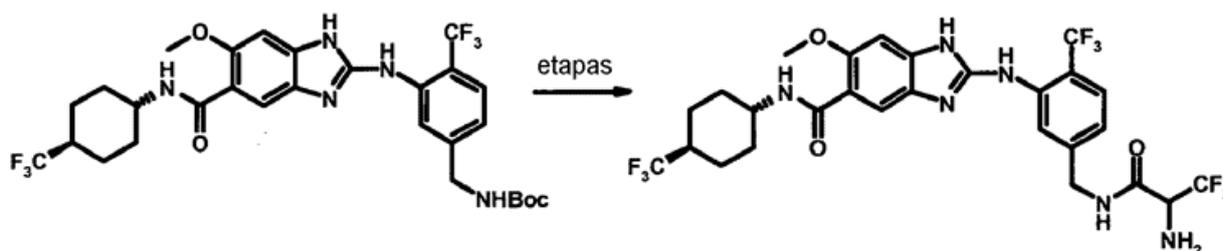
5 (g) Amida del ácido N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-metoxi-4,5-diaminobenzoico

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de amida del ácido N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-metoxi-4-amino-5-nitrobenzoico con Ra-Ni de forma análoga al ejemplo 59 g. Rendimiento: 99 %; TLC: gel de sílice, DCM / EtOH 9 : 1, $R_f = 0,40$.

10 (h) 2-({5-[(terc-Butoxicarbonil)amino]metil}-2-trifluorometil-fenilamino)-6-metoxi-N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de amida del ácido N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-metoxi-4,5-diaminobenzoico y N-(3-isotiocianato-4-trifluorometil-bencil)carbamato de terc-butilo con DIC de forma análoga al ejemplo 72a.

Rendimiento: 77 %; TLC: gel de sílice, DCM / EtOH 95 : 5, $R_f = 0,3$. EM m/z : 630 $[M+H]^+$.

15 **Ejemplo 92**2-({5-[(2-Amino-3,3,3-trifluoro-propionil)amino]metil}-2-trifluorometil-fenilamino)-6-metoxi-N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida20 (a) 2-(5-Aminometil-2-trifluorometil-fenilamino)-6-metoxi-N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de 2-({5-[(terc-butoxicarbonil)amino]metil}-2-trifluorometil-fenilamino)-6-metoxi-N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida y HCl 6 M en THF de forma análoga al ejemplo 2e.

Rendimiento: 76 %; TLC: gel de sílice, DCM / EtOH / NH₃ ac. 90 : 10 : 1, $R_f = 0,2$. EM m/z : 530 $[M+H]^+$.

25 (b) 2-(5-[(2-terc-Butoxicarbonilamino-3,3,3-trifluoro-propionil)amino]metil)-2-trifluorometil-fenilamino)-6-metoxi-N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-aminometil-2-trifluorometil-fenilamino)-6-metoxi-N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida y ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3,3,3-trifluoropropiónico con TBTU, y TEA en THF de forma análoga al ejemplo 3e.

Rendimiento: 70 %; HPLC Rt = 1,38 min (procedimiento A).

TLC: gel de sílice, DCM / EtOH 95 : 5 : 1, $R_f = 0,3$. EM m/z : 755 $[M+H]^+$.

30 (c) 2-({5-[(2-Amino-3,3,3-trifluoropropionil)amino]metil}-2-trifluorometil-fenilamino)-6-metoxi-N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-[(2-terc-Butoxicarbonilamino-3,3,3-trifluoro-propionil)amino]metil)-2-trifluorometil-fenilamino)-6-metoxi-N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida y HCl 6 M en THF de forma análoga al ejemplo 2e.

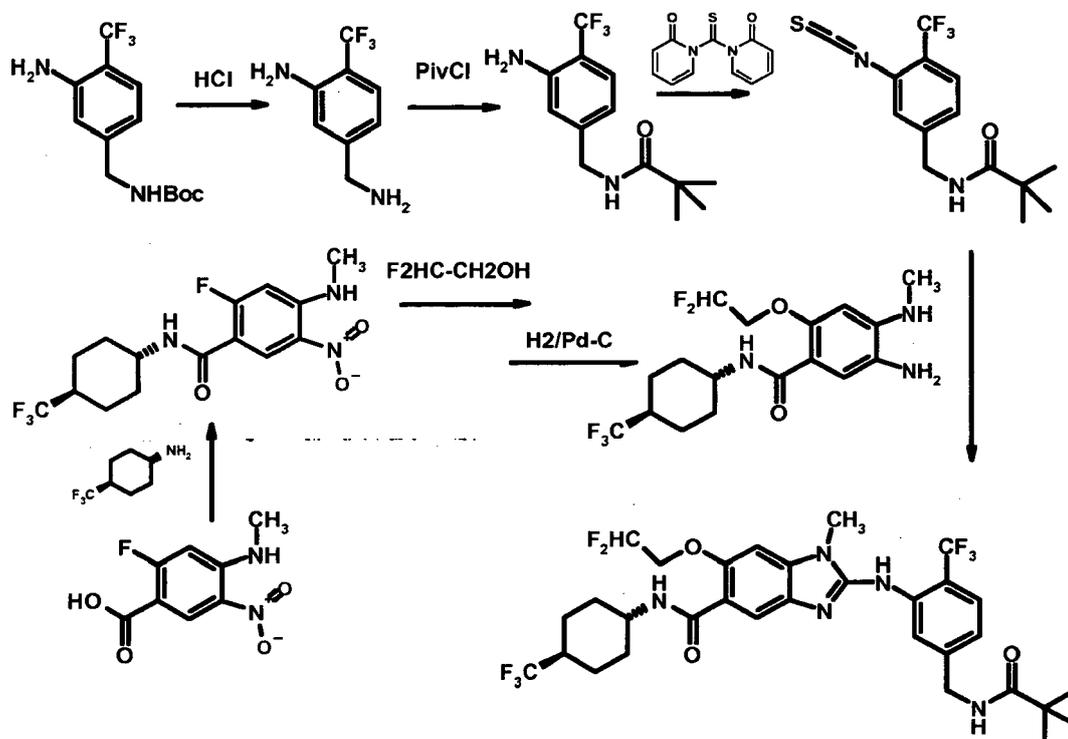
Rendimiento: 99 %; HPLC Rt = 1,23 min (procedimiento A). TLC: gel de sílice, DCM / EtOH / ac. NH₃ 95 : 5 : 1, $R_f = 0,55$. EM m/z : 655 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga a los procedimientos de preparación que se han descrito en lo que antecede en detalle.

Ej.	Estructura química	EM m/z $[M+H]^+$
	Nombre RMN de 1H	
93		666
	Amida del ácido N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-(2-trifluorometil-5-((1-trifluorometilciclopropanocarbonil)amino)-metil)fenilamino)-6-metoxi-1H-benzimidazol-5-carboxílico	
	TLC: gel de sílice, DCM / EtOH / ac. NH ₃ 90 : 10 : 1, R _f = 0,65. HPLC R _t = 1,32 min (procedimiento A)	
94		614
	Amida del ácido N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-(2-trifluorometil-5-((1-hidroxiciclopropanocarbonil)amino)-metil)fenilamino)-6-metoxi-1H-benzimidazol-5-carboxílico	
	TLC: gel de sílice, DCM / EtOH / ac. NH ₃ 90 : 10 : 1, R _f = 0,55. HPLC R _t = 1,22 min (procedimiento A)	

Ejemplo 95

5 Amida del ácido N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-1-metil-2-(2-trifluorometil-5-((terc-butilcarbonil)-amino)-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1H-benzimidazol-5-carboxílico



(a) 3-Amino-4-trifluorometil-bencilamina

El compuesto del título se preparó a partir de N-(3-amino-4-trifluorometil-bencil)carbamato de terc-butilo y HCl 6 M en THF de forma análoga al ejemplo 2e.

Rendimiento: 99 %; HPLC R_t = 0,68 min (procedimiento A). EM m/z : 191 [M+H]⁺.

(b) N-(3-Amino-4-trifluorometil-bencil)-pivaloil amida

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 3-amino-4-trifluorometil-bencilamina y cloruro de pivaloilo con TEA de forma análoga al ejemplo 1 b.

5 Rendimiento: 96 %; HPLC R_t = 1,31 min (procedimiento A). EM m/z : 275 [M+H]⁺.

(c) N-(3-Isotiocianato-4-trifluorometil-bencil)-pivaloilamida

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de N-(3-amino-4-trifluorometil-bencil)-pivaloil amida con 1,1'-tiocarbonildi-2-piridona de forma análoga al ejemplo 1d.

Rendimiento: 72 %; TLC: gel de sílice, DCM / EtOH 95 : 5, R_f = 0,75.

10 (d) 5-Nitro-2-fluoro-4-(metilamino)-N-(trans-4-trifluorometilo-ciclohex-1-il)-benzamida

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 4-trans-trifluorometil-ciclohexilamina y ácido 2-fluoro-4-(metilamino)-5-nitrobenzoico con DIPEA y TBTU de forma análoga al ejemplo 3e.

Rendimiento: 70 %; HPLC R_t = 1,44 min (procedimiento A). EM m/z : 364 [M+H]⁺.

(e) 5-Nitro-2-(2,2-difluoroetoxi)-4-(metilamino)-N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-benzamida

15 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 5-nitro-2-fluoro-4-(metilamino)-N-(trans-4-trifluorometilo-ciclohex-1-il)-benzamida y 2,2-difluoroetanol con K⁺tBu de forma análoga al ejemplo 86b.

Rendimiento: 89 %; HPLC R_t = 1,47 min (procedimiento A). EM m/z : 426 [M+H]⁺.

(f) 5-Amino-2-(2,2-difluoroetoxi)-4-(metilamino)-N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-benzamida

20 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 5-nitro-2-(2,2-difluoroetoxi)-4-(metilamino)-N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-benzamida, hidrógeno y Pd / C de forma análoga al ejemplo 86c.

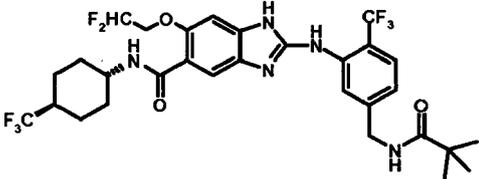
Rendimiento: 98 %; HPLC R_t = 1,24 min (procedimiento A). EM m/z : 396 [M+H]⁺.

(g) Amida del ácido N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-1-metil-2-(2-trifluorometil-5-[(terc-butilcarbonil)-amino]-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

25 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 5-amino-2-(2,2-difluoroetoxi)-4-(metilamino)- N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-benzamida y N-(3-isotiocianato-4-trifluorometil-bencil)-pivaloilamida de forma análoga al ejemplo 72a.

Rendimiento: 51 %; HPLC R_t = 1,38 min (procedimiento A). EM m/z : 678 [M+H]⁺. TLC: gel de sílice, DCM / EtOH 95 : 5, R_f = 0,3.

30 Los siguientes compuestos se sintetizaron de forma análoga a los procedimientos de preparación que se han descrito en lo que antecede en detalle.

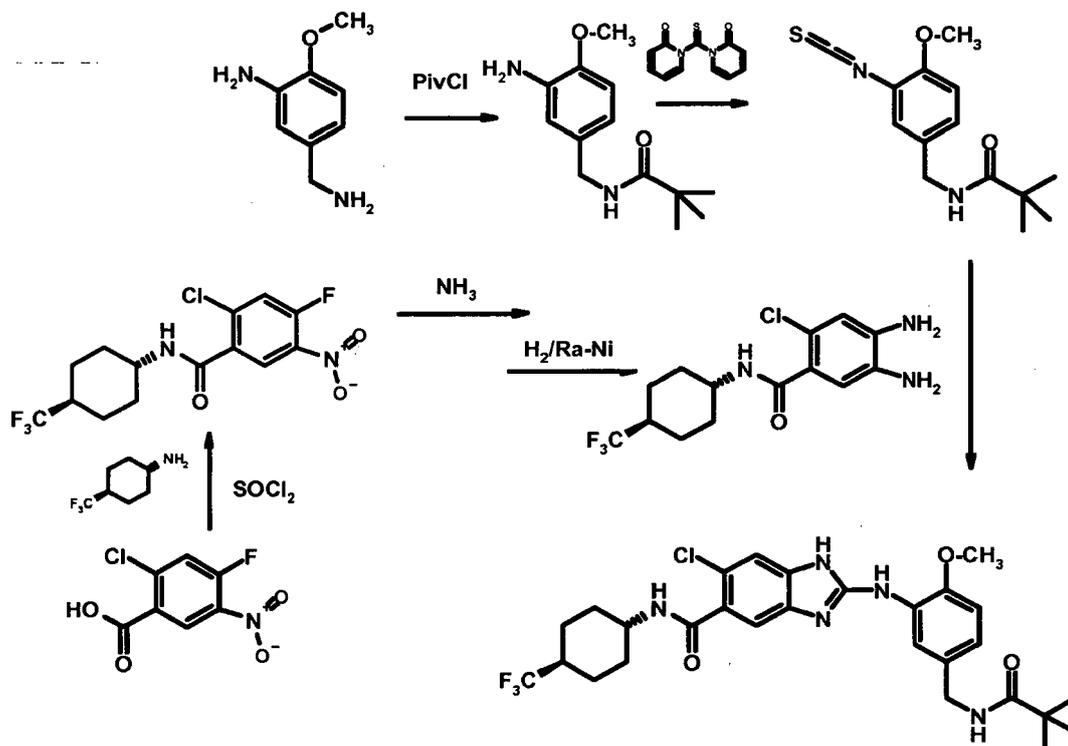
Ej.	Estructura química		EM m/z [M+H] ⁺
	Nombre		
	RMN de ¹ H		
96			664
Amida del ácido N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-(2-trifluorometil-5-[(terc-butilcarbonil)-amino]-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico			
TLC: gel de sílice, DCM / EtOH 95 : 5, R_f = 0,25. HPLC R_t = 1,35 min (procedimiento A)			

(continuación)

Ej.	Estructura química	EM m / z [M+H] ⁺
	Nombre RMN de ¹ H	
97		626
	Amida del ácido N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-1-metil-2-(2-cloro-5-[[terc-butilcarbonil]-amino]-metil)-fenilamino-6-(2-fluoro-etoxi)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	
	HPLC R _t = 1,32 min (procedimiento A)	
98		662
	Amida del ácido N-(trans-4-Trifluorometil-ciclohex-1-il)-1-metil-2-(2-cloro-5-[[terc-butilcarbonil]-amino]-metil)-fenilamino-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico	
	TLC: gel de sílice, DCM / EtOH 95 : 5, R _f = 0,43. HPLC R _t = 1,37 min (procedimiento A)	

Ejemplo 99

5 Amida del ácido N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-(2-metoxi-5-((terc-butilcarbonil)-amino)-metil)-fenilamino-6-cloro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico



(a) N-(3-Amino-4-metoxi-bencil)-pivaloil amida

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 3-amino-4-metoxi-bencilamina y cloruro de pivaloilo con TEA de forma análoga al ejemplo 1b.

Rendimiento: 30 %; EM *m/z*: 237 [M+H]⁺.

5 (b) N-(3-Isotiocianato-4-metoxi-bencil)-pivaloilamida

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de N-(3-amino-4-metoxi-bencil)-pivaloil amida con 1,1'-tiocarbonildi-2-piridona de forma análoga al ejemplo 1d.

Rendimiento: 99 %; EM *m/z*: 279 [M+H]⁺.

(c) 5-Nitro-2-cloro-4-fluoro-N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-benzamida

10 El compuesto del subtítulo se preparó a partir de ácido 2-cloro-4-fluoro-5-nitrobenzoico - que se convirtió en el cloruro de ácido correspondiente con cloruro de tionilo - y 4-trans-trifluorometil-ciclohexilamina de acuerdo con el ejemplo 70a.

Rendimiento: 100 %; EM *m/z*: 369 [M+H]⁺.

(d) 5-Nitro-2-cloro-4-amino-N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-benzamida

15 Se añadió amoniaco conc. (0,8 ml) en porciones a -10 °C a una mezcla de 5-nitro-2-cloro-4-fluoro-N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-benzamida (0,20 g, 0,54 mmol) y 10 ml de THF y esta se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se concentró a vacío. El residuo se trituró con agua y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del subtítulo en bruto (EM *m/z*: 366 [M+H]⁺).

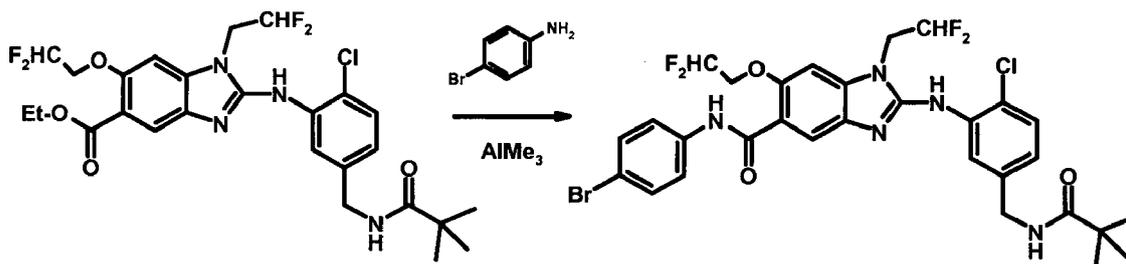
(e) 4,5-Diamino-2-cloro-N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-benzamida

20 Se hidrogenó 5-nitro-2-cloro-4-amino-N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-benzamida con Ra-Ni de forma análoga al ejemplo 66 g. El material en bruto se usó directamente sin purificación adicional.

(f) Amida del ácido N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-(2-metoxi-5-[[terc-butilcarbonyl]-amino]-metil)-fenilamino)-6-cloro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

25 El compuesto se preparó a partir de 4,5-diamino-2-cloro-N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-benzamida y N-(3-isotiocianato-4-metoxi-bencil)-pivaloilamida de forma análoga al ejemplo 72a.

Rendimiento: 32 %; EM *m/z*: 580 [M+H]⁺.

Ejemplo 100Amida del ácido N-(4-bromo-fenil)-2-(2-cloro-5-[[terc-butilcarbonyl]-amino]-metil)-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

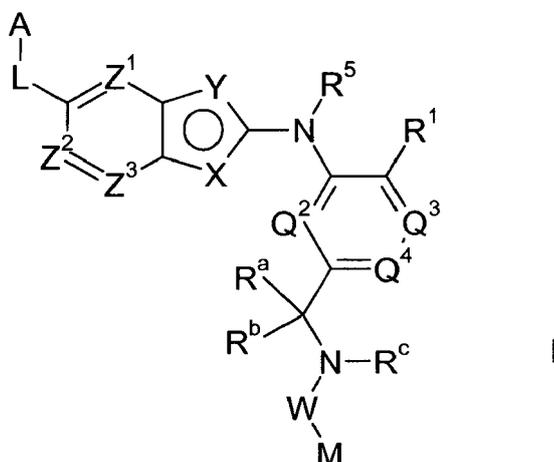
30 Se acoplaron 2-(2-cloro-5-[[terc-butilcarbonyl]amino]metil)fenilamino)-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de etilo (preparado de forma análoga al ejemplo 86 a-d) y 4-bromoanilina usando trimetilaluminio de forma análoga al ejemplo 59i.

Rendimiento: (57 %). TLC: gel de sílice, DCM / EtOH 9 : 1, R_f = 0,6. EM *m/z*: 698 [M+H]⁺.

35

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general I



I

uno de **X** e **Y** representa $-N(R^6)-$; y

el otro representa $-N=$;

uno de **Z¹**, **Z²** y **Z³** representa, de forma independiente, $-C(R^7)=$ o $-N=$; y los otros dos de **Z¹**, **Z²** y **Z³** representan $-C(R^7)=$;

Q², **Q³** y **Q⁴** representan, de forma respectiva, $-C(R^2)=$, $-C(R^3)=$ y $-C(R^4)=$; o uno o dos cualesquiera de **Q²**, **Q³** o **Q⁴** pueden representar, de forma alternativa e independiente, $-N=$;

R¹ representa halo, OH, $-CN$; alquilo C_{1-3} , alquinilo C_{2-6} , O-alquilo C_{1-3} , estos últimos tres grupos son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, $-CN$, $=O$, OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$;

R², **R³** y **R⁴** representan, de forma independiente, hidrógeno, halo, $-CN$; alquilo C_{1-3} , O-alquilo C_{1-3} , estos últimos dos grupos son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, $-CN$, $=O$, OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$;

R^a, **R^b** representan, de forma independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-3} , o ambos junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquileo C_{3-7} , o un anillo heterocicloalquileo de 4 - 6 miembros;

R^c representa hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

W representa $-C(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$ o $-C(O)NR^d-$, grupos que están unidos al nitrógeno del resto $-NR^c-$ por medio de un átomo de carbono o de azufre;

R^d representa hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

M representa alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-7} , ambos de dichos grupos son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de entre flúor, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-3}), N (alquilo $C_{1-3})_2$, $-O$ -alquilo C_{1-3} , $-S$ -alquilo C_{1-3} , arilo, heteroarilo [estos últimos dos grupos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, OH, $-CN$, alquilo C_{1-3} , O-alquilo C_{1-3} (estos últimos dos grupos alquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor)], alquilo C_{1-7} , alquinilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{0-2} , heterocicloalquilo de 4 - 7 miembros-alquilo C_{0-2} (estos últimos grupos alquilo, alquinilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, $-CN$, $=O$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-3}), $-N$ (alquilo $C_{1-3})_2$, $-OH$, $-O$ -alquilo C_{1-3}); o

arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo de 4 - 7 miembros, grupos que son, todos ellos, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-3}), $-N$ (alquilo $C_{1-3})_2$, $-O$ -alquilo C_{1-3} , $-S$ -alquilo C_{1-3} , arilo, heteroarilo [estos últimos dos grupos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, OH, $-CN$, alquilo C_{1-3} , $-O$ -alquilo C_{1-3} (estos últimos dos grupos alquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor)], alquilo C_{1-7} , alquinilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4 - 7 miembros (estos últimos grupos alquilo, alquinilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, $-CN$, $=O$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-3}), N (alquilo $C_{1-3})_2$, $-OH$, $-O$ -alquilo C_{1-3});

R⁵ representa hidrógeno; o alquilo C_{1-3} ;

R⁶ representa hidrógeno; alquilo C_{1-5} , alquinilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4 - 7 miembros-alquilo C_{0-2} o cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{0-2} (estos últimos cuatro grupos son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, $-CN$, $=O$, alquilo C_{1-3} , $-OH$, $-O$ -alquilo C_{1-3} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-3}), N (alquilo $C_{1-3})_2$);

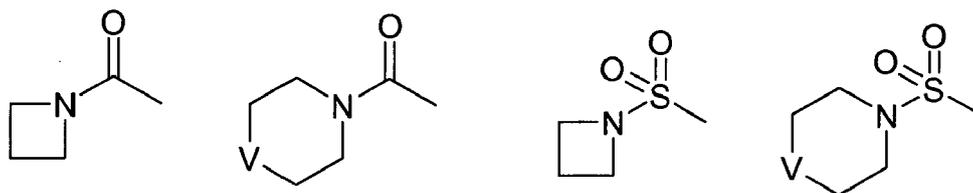
cada **R⁷** representa, de forma independiente, hidrógeno, halo, $-CN$, alquilo C_{1-7} , alquinilo C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-5} -O-, cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{0-2} -O-, heterocicloalquilo de 4 - 7 miembros-alquilo C_{0-2} -O-, (en estos últimos seis grupos los fragmentos alquilo, alquinilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, $-CN$, $=O$, OH, $-O$ -alquilo C_{1-3} , $-NH_2$, $-NH$ -alquilo C_{1-3} , N (alquilo $C_{1-3})_2$ o con uno o más grupos alquilo C_{1-3} , que pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor); o

arilo o heteroarilo, estos últimos dos grupos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, OH, -CN, alquilo C₁₋₃, -O-alquilo C₁₋₃ (en estos últimos dos grupos los fragmentos alquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor);

L representa -C(O)N(R⁸)-, -N(R⁸)C(O)-, -S(O)₂N(R⁸)-, -N(R⁸)S(O)₂-, -N(R⁸)C(O)N(R⁸)-, -OC(O)N(R⁸)- o -N(R⁸)C(O)O-;

A representa hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquinilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C₁₋₃-, cicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₀₋₃-, heterocicloalquilo de 4 - 7 miembros-alquilo C₀₋₃-, heteroaril-alquilo C₁₋₃-, grupos en los que los fragmentos alquil-, alquil-, alquil-, cicloalquil- y heterocicloalquil- son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre R^{9a} y los fragmentos arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre R^{9b};

A-L- juntos representan uno de los siguientes grupos



en los que

V representa un enlace, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, en el que en cada uno de estos últimos grupos alquileo una unidad metileno [-CH₂-] puede estar opcionalmente reemplazada por un átomo de oxígeno, un grupo -NH- o -N(alquilo C₁₋₃)- y cada unidad metileno puede estar sustituida, de forma opcional e independiente, con uno o dos de los siguientes grupos: flúor, -CN, =O, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), N(alquilo C₁₋₃)₂, -OH, -O-alquilo C₁₋₃);

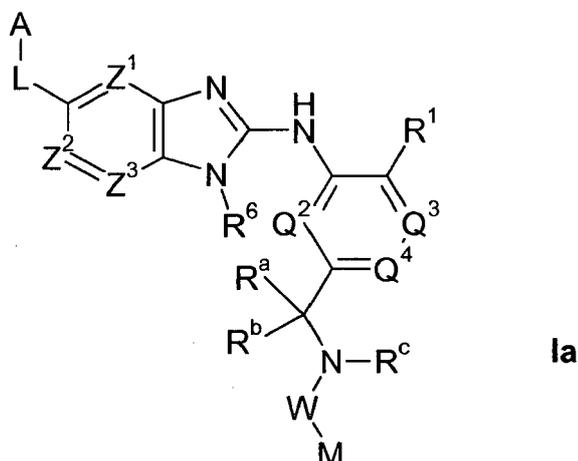
cada R⁸ representa, de forma independiente, hidrógeno, o alquilo C₁₋₃;

cada R^{9a} representa, de forma independiente, flúor, -OH, -CN, =O, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), -N(alquilo C₁₋₃)₂, -O-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, (en estos últimos cuatro grupos los fragmentos alquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, -CN, =O, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), N(alquilo C₁₋₃)₂, -OH, -O-alquilo C₁₋₃) o arilo, heteroarilo [estos últimos dos grupos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, OH, -CN, alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃ (estos últimos dos grupos alquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor)];

cada R^{9b} representa, de forma independiente, halo, -OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), -N(alquilo C₁₋₃)₂, -O-alquilo C₁₋₃, -S-alquilo C₁₋₃, arilo, heteroarilo [estos últimos dos grupos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, OH, -CN, alquilo C₁₋₃, O-alquilo C₁₋₃ (estos últimos dos grupos alquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor)], alquilo C₁₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo de 4 - 7 miembros (estos últimos grupos alquilo, alquinilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, -CN, =O, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), N(alquilo C₁₋₃)₂, -OH, O-alquilo C₁₋₃);

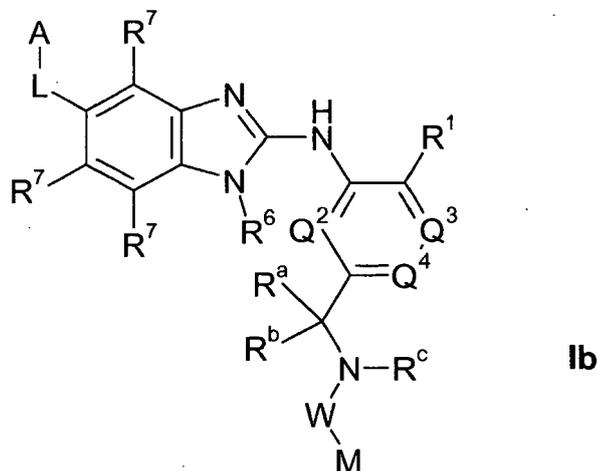
las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, a saber compuestos de fórmula **la**



en la que **A, L, M, Q², Q³, Q⁴, R¹, R⁶, R^a, R^b, R^c, W, Z¹, Z², Z³** tienen el mismo significado definido en la reivindicación 1, las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

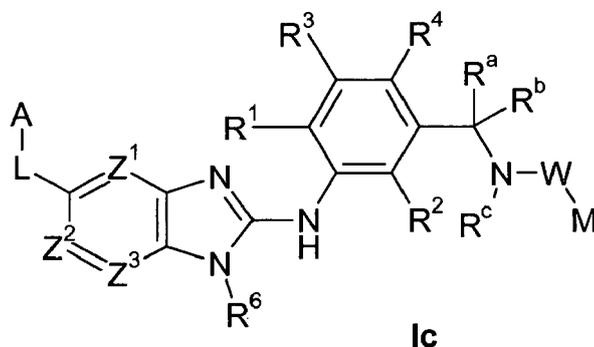
- 5 3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, a saber compuestos de fórmula **Ib**



en la que **A, L, M, Q², Q³, Q⁴, R¹, R⁶, R⁷, R^a, R^b, R^c, W** tienen el mismo significado definido en la reivindicación 1, las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

10

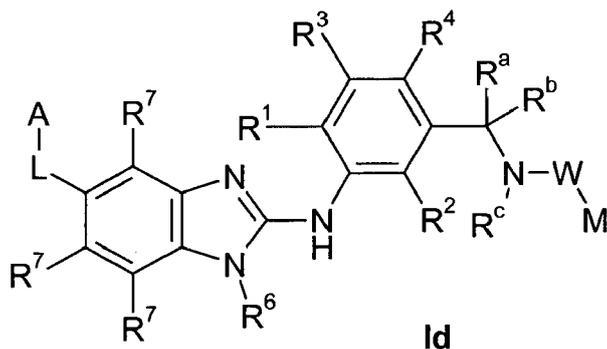
4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, a saber compuestos de fórmula **Ic**



en la que **A, L, M, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R^a, R^b, R^c, W, Z¹, Z², Z³** tienen el mismo significado definido en la reivindicación 1, las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

15

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, a saber compuestos de fórmula **Id**



en la que **A**, **L**, **M**, **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁶**, **R⁷**, **R^a**, **R^b**, **R^c**, **W** tienen el mismo significado que se ha definido en la reivindicación 1,
 las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

5 6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que

W representa -C(O)-, -S(O)₂-, grupos que están unidos al nitrógeno del resto -NR^c- por medio de un átomo de carbono o de azufre;

las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

10 7. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que

M representa alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, ambos de dichos grupos son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de entre: flúor, -OH, -CN, -NH₂, -O-alquilo C₁₋₃, -S-alquilo C₁₋₃, arilo [este último grupo arilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, OH, -CN, alquilo C₁₋₃, O-

15 alquilo C₁₋₃ (estos últimos dos grupos alquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor)], alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₀₋₂ (estos últimos grupos alquilo y cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, -CN, =O, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), -N(alquilo C₁₋₃)₂, -

OH, -O-alquilo C₁₋₃); o

20 arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo de 4 - 7 miembros, grupos que son, todos ellos, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halo, -CN,

-O-alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, (estos últimos grupos alquilo y cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, -CN, -O-alquilo C₁₋₃);

las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que

25 **R⁶** representa hidrógeno; alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₅-alquilo C₀₋₁, estos últimos dos grupos son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, -OCH₃, -NH(alquilo C₁₋₃), N(alquilo C₁₋₃)₂;

las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que

30 **R²**, **R³** y **R⁴** representan, de forma independiente, hidrógeno, flúor, cloro- o -CH₃ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

10. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que

35 **L** representa -C(O)NH- o -S(O)₂NH-, grupos que están unidos a la estructura heteroaromática condensada de 9 miembros por medio del átomo de carbono o de azufre, de forma respectiva;

las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

11. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que

40 cada **R⁷** representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₅-O-, cicloalquilo C₃₋₅-alquilo C₀₋₂-O-, heterocicloalquilo de 4 - 5 miembros-alquilo C₀₋₂-O- (en estos últimos tres grupos los fragmentos alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, -O-alquilo C₁₋₃ o con uno o más grupos alquilo C₁₋₃, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor);

45 las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que

50 **A** representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquino C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5 - 6 miembros, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₀₋₂-, heterocicloalquilo de 4 - 6 miembros-alquilo C₀₋₂-, fenil-alquilo C₁₋₃-, heteroarilo de 5 - 6 miembros-alquilo C₁₋₃, grupos en los que los fragmentos alquil-, alquini-, cicloalquil- y heterocicloalquil- son opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de entre R^{9a} y los fragmentos fenilo, tienilo

y piridilo son opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de entre R^{9b} ;
 cada R^{9a} representa, de forma independiente, flúor, fenilo, alquilo C_{1-2} , -O-alquilo C_{1-4} , estos últimos dos grupos
 son opcionalmente sustituidos con de uno a tres átomos de flúor;
 cada R^{9b} representa, de forma independiente, flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-2} , -O-alquilo C_{1-2} , estos últimos dos
 grupos son opcionalmente sustituidos con uno o más flúor;

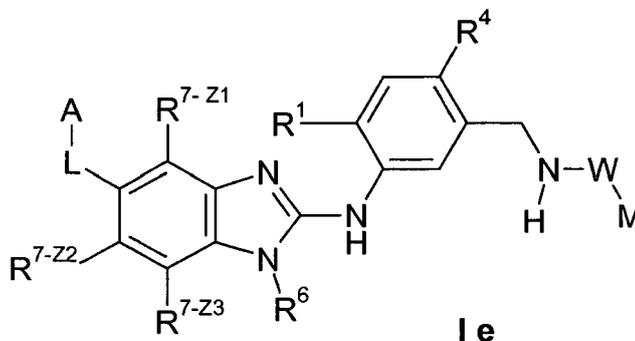
las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos
 orgánicos o inorgánicos.

13. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que

M representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4 - 6 miembros, grupos que son, todos ellos,
 opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de entre flúor, -OH, -CN, -NH₂, fenilo, -CF₃,
 alquilo C_{1-2} , cicloalquilo C_{3-5} -alquilo C_{0-1} ;
 o fenilo, heteroarilo de 5 - 6 miembros ambos de los cuales son opcionalmente sustituidos con uno o más
 sustituyentes seleccionados, de forma independiente, de entre flúor, cloro, metilo, -CF₃, -OCH₃;

las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos
 orgánicos o inorgánicos.

14. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, a saber compuestos de fórmula **le**



en la que

A representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , fenilpropargilo, fenilo, cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{0-2} -, tetrahydrofuranoil-alquilo
 C_{0-2} -, piperidinil-alquilo C_{0-2} -, piperidin-alquilo C_{0-2} -, piridil-alquilo C_{1-2} -, grupos en los que los fragmentos alquil-,
 alquilinil-, cicloalquil- y heterocicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes
 seleccionados de entre R^{9a} y los fragmentos fenilo y piridilo son opcionalmente sustituidos con uno o más
 sustituyentes seleccionados de entre R^{9b} ;

cada R^{9a} representa, de forma independiente, flúor, alquilo C_{1-2} , -O-alquilo C_{1-4} , en estos últimos dos grupos los
 fragmentos alquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor;

cada R^{9b} representa, de forma independiente, flúor, cloro, bromo,

L representa -C(O)NH- o -S(O)₂NH-, grupos que están unidos a la estructura heteroaromática condensada de 9
 miembros por medio del átomo de carbono o de azufre, de forma respectiva;

W representa -C(O)-, -S(O)₂-;

M representa alquilo, cicloalquilo C_{3-6} , estos últimos dos grupos son opcionalmente sustituidos con uno o más
 grupos seleccionados de entre flúor, -OH, -CN, -NH₂, fenilo, CF₃, alquilo C_{1-2} , ciclopropil-metilo; o
 representa oxetanilo o tetrahydrofuranoilo, ambos de dichos grupos son opcionalmente sustituidos con un grupo
 CH₃-;

o fenilo, tienilo ambos de los cuales son opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados,
 de forma independiente, de entre flúor o cloro,

R¹ representa flúor, cloro, bromo, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, -OCH₃;

R⁴ representa hidrógeno o flúor;

R⁶ representa hidrógeno, alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-5} -alquilo C_{0-1} , estos últimos dos grupos son opcionalmente
 sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre flúor, -OCH₃, -NH(alquilo C_{1-3}), N(alquilo C_{1-3})₂;

R⁷⁻²² representa hidrógeno, halo, -O-alquilo C_{1-5} , en este último grupo el alquilo es opcionalmente sustituido con
 uno o más átomos de flúor;

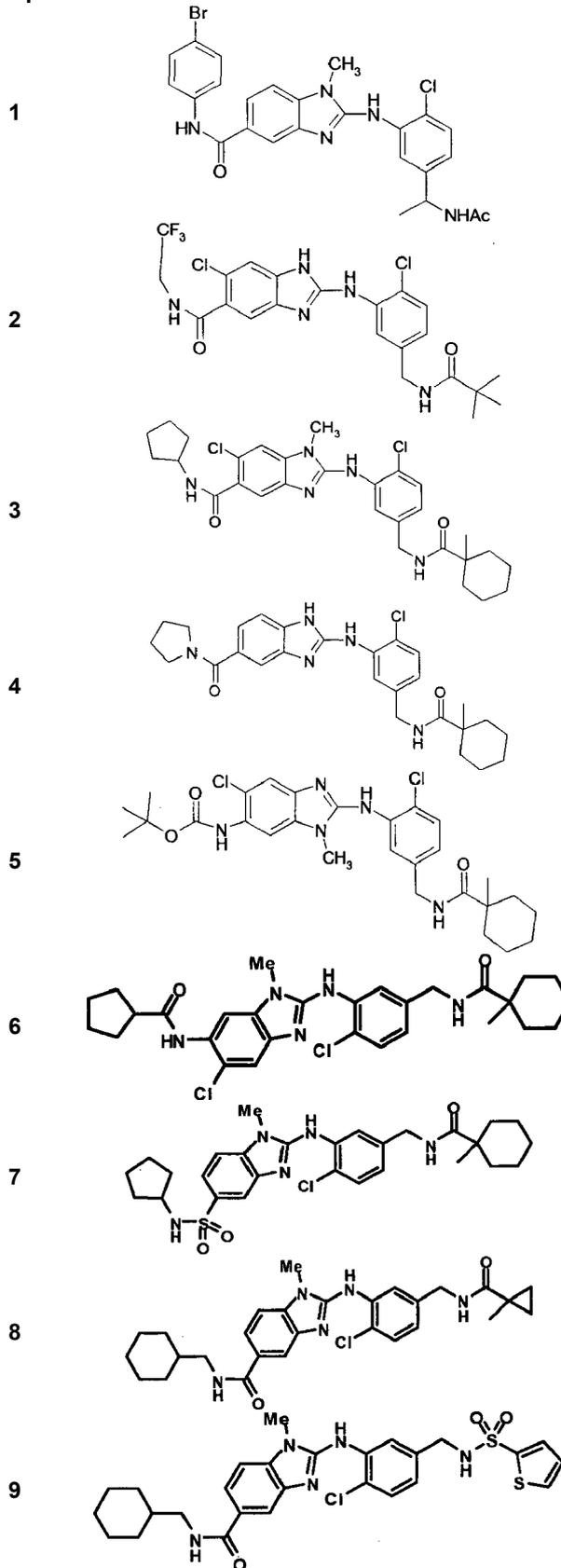
R⁷⁻²¹ y **R⁷⁻²³** representan, de forma independiente, hidrógeno o flúor;

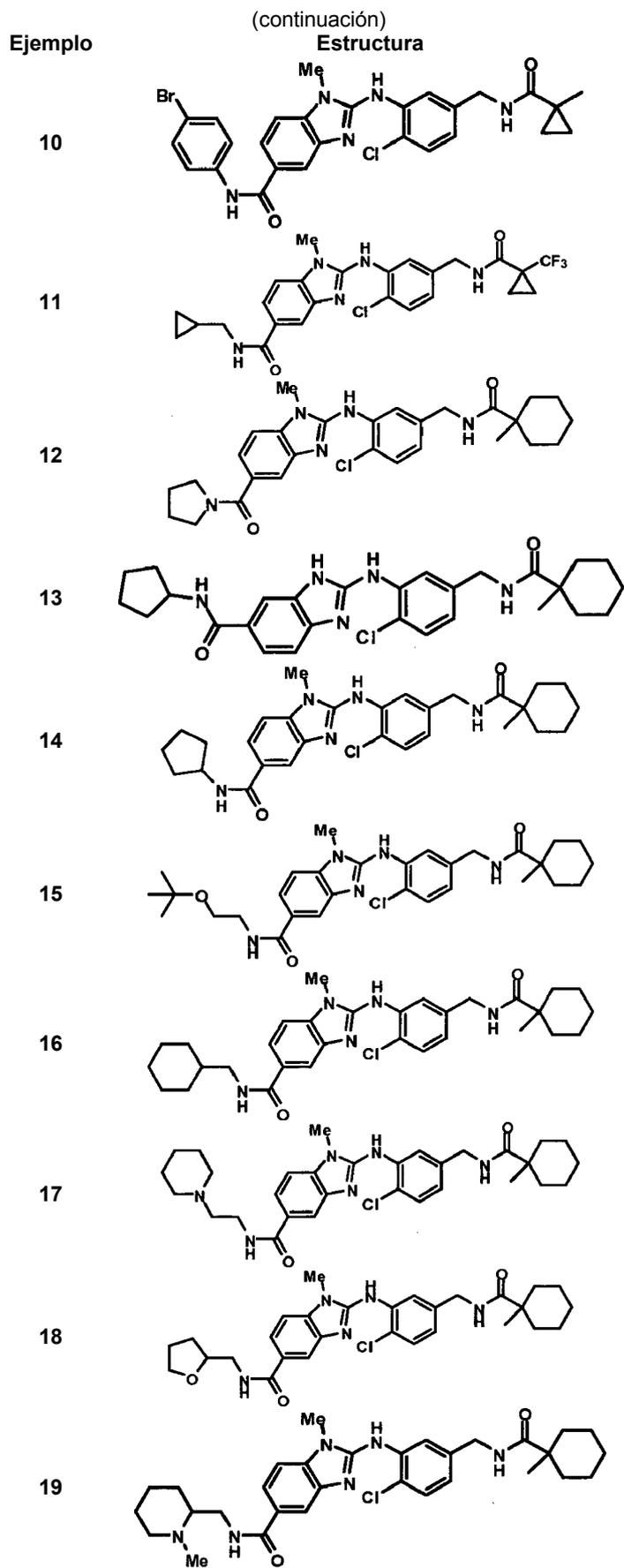
las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos
 orgánicos o inorgánicos.

15. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, a saber

Ejemplo

Estructura



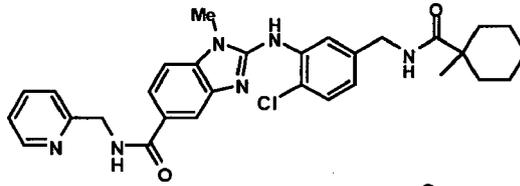


(continuación)

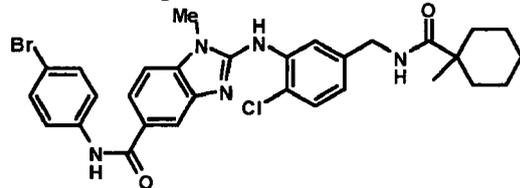
Ejemplo

Estructura

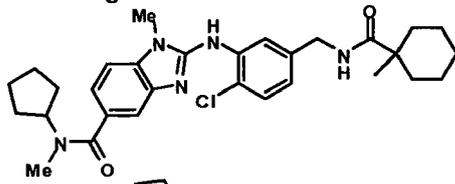
20



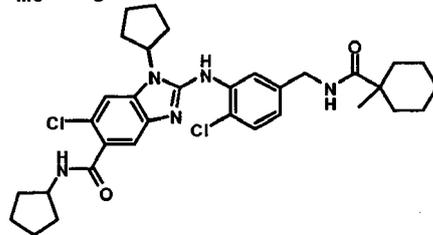
21



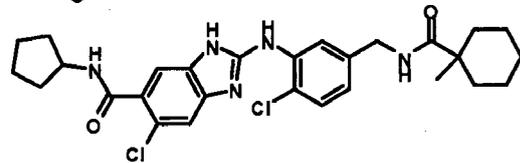
22



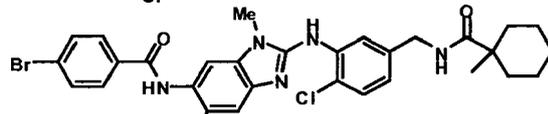
23



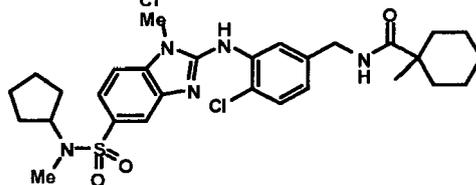
24



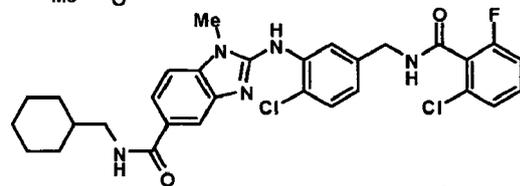
25



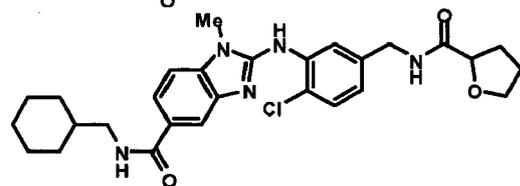
26



27



28

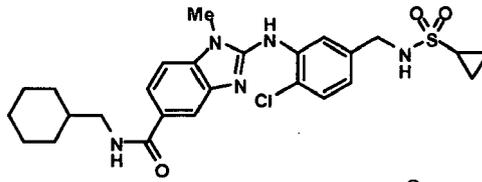


(continuación)

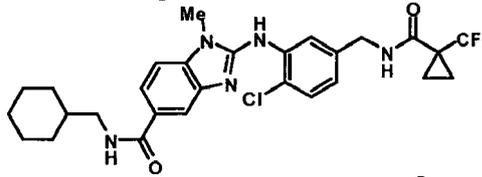
Ejemplo

Estructura

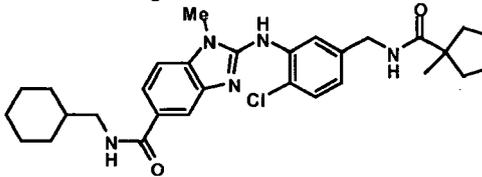
29



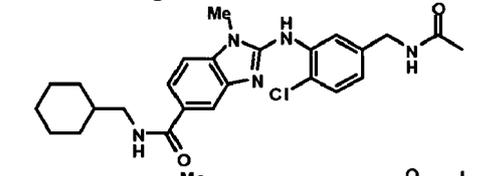
30



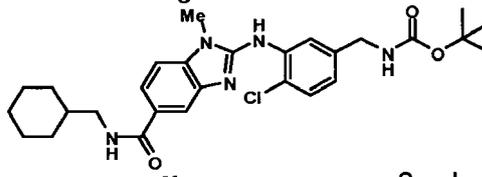
31



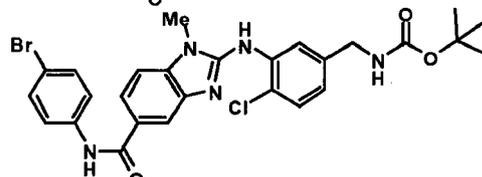
32



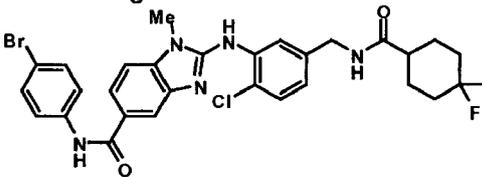
33



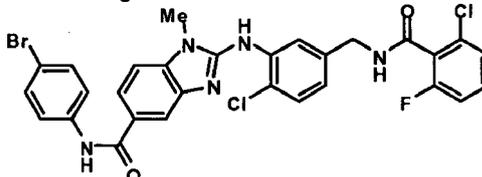
34



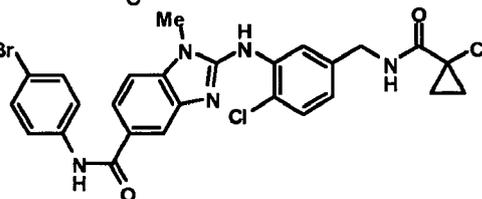
35



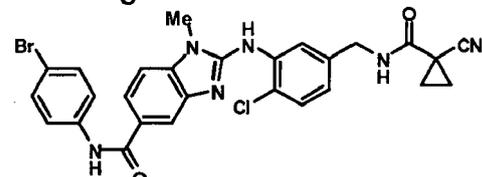
36

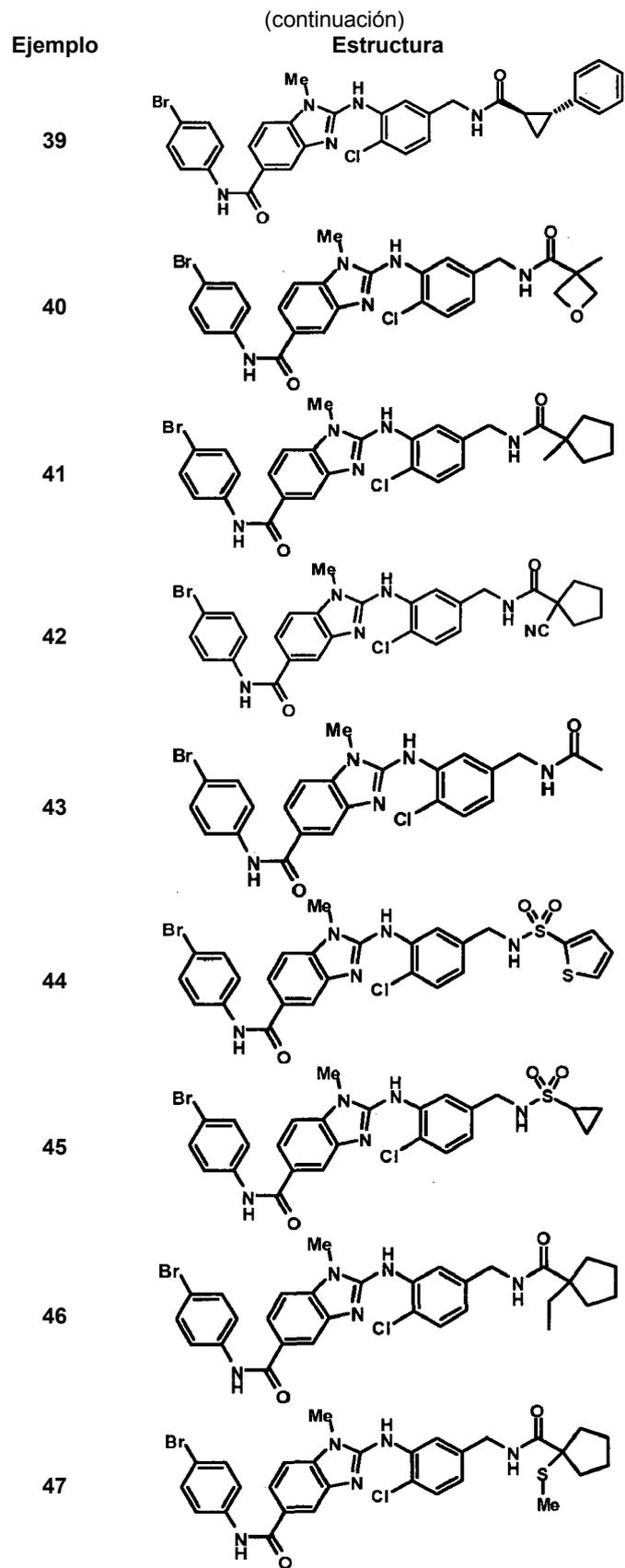


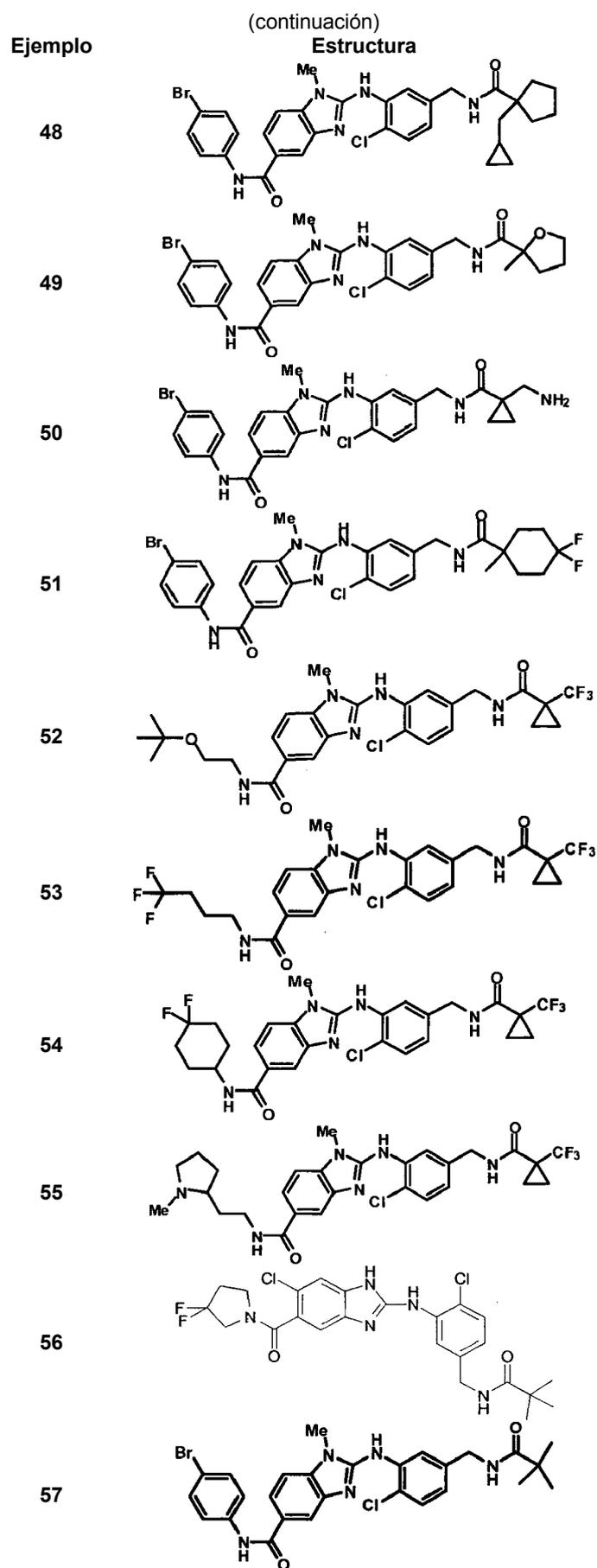
37

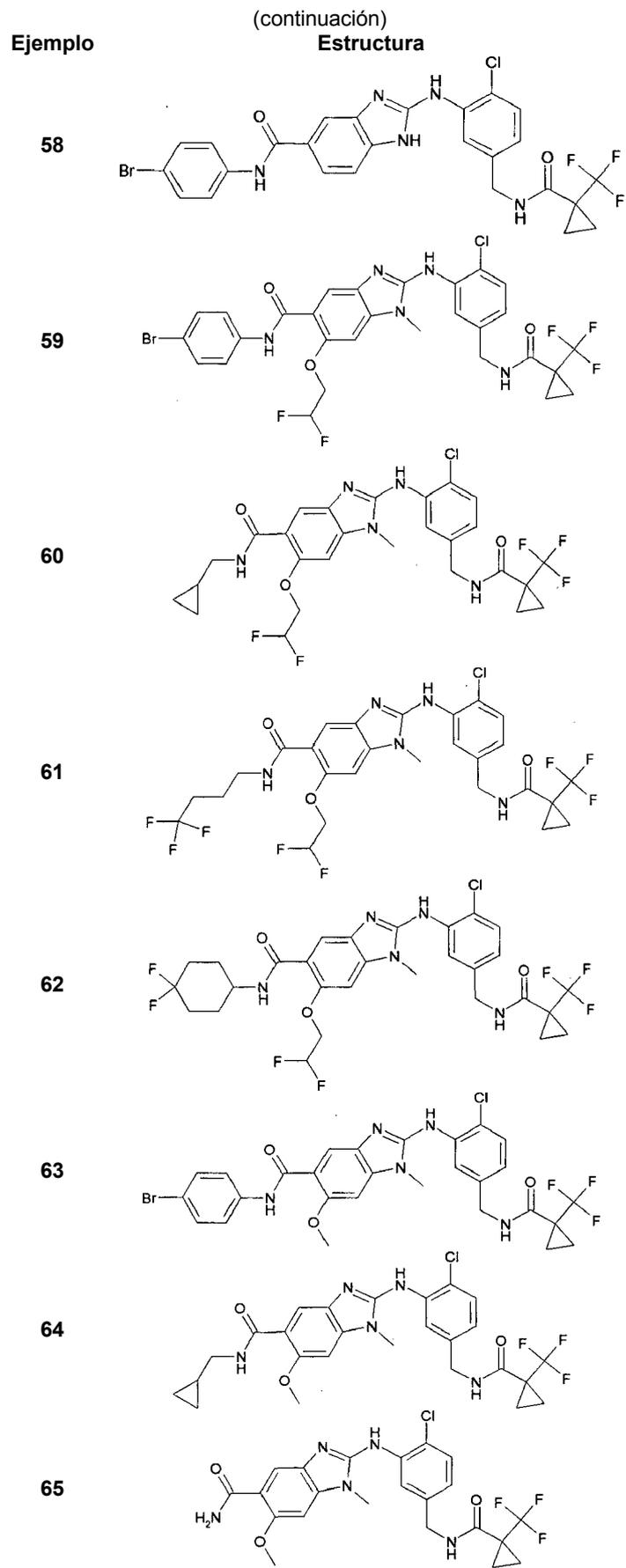


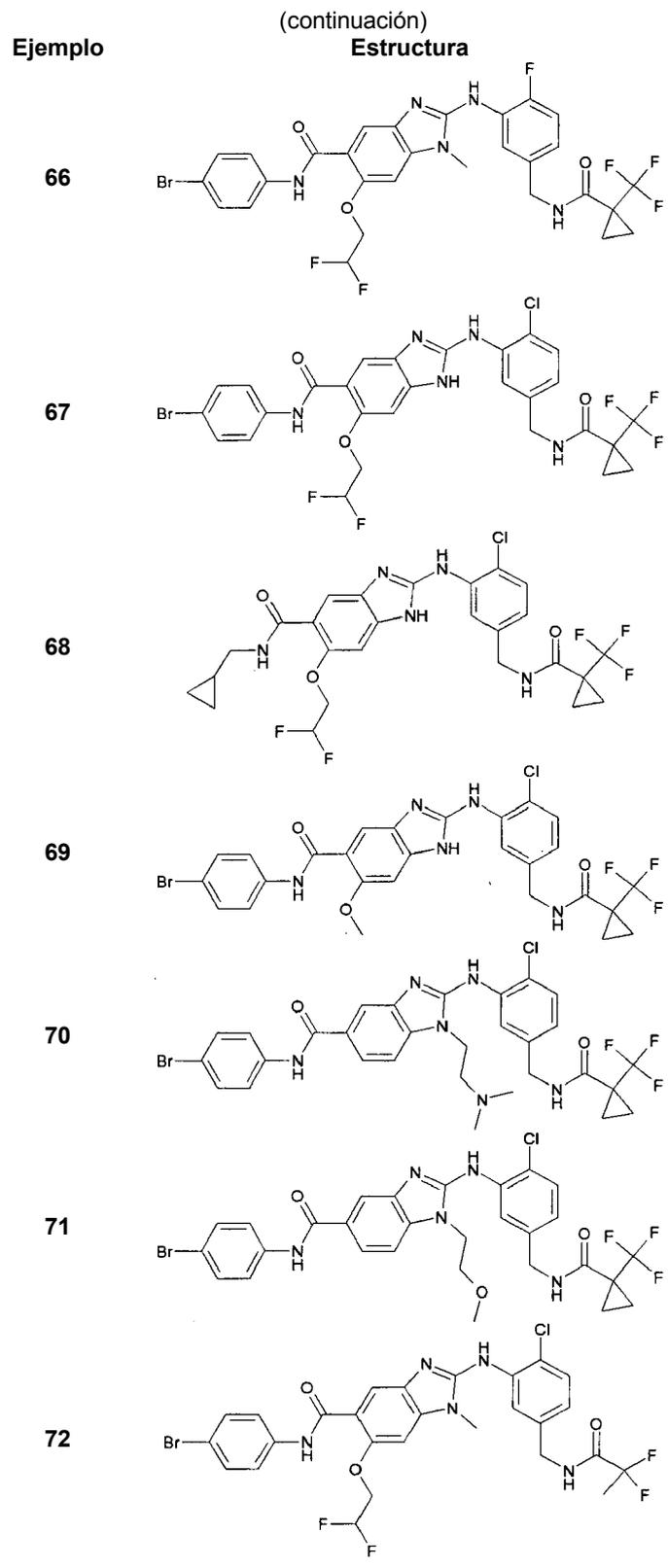
38

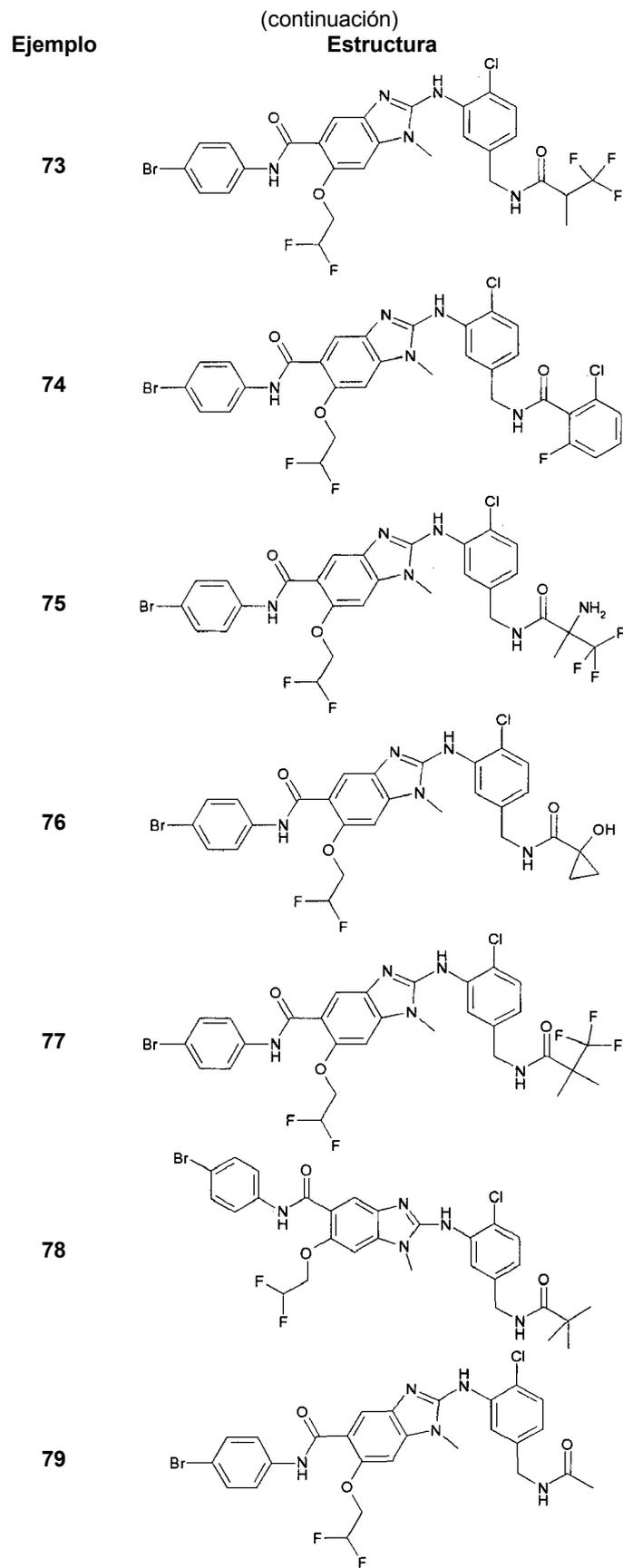










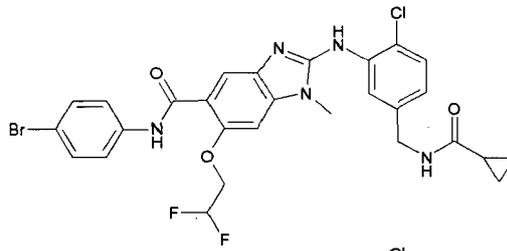


(continuación)

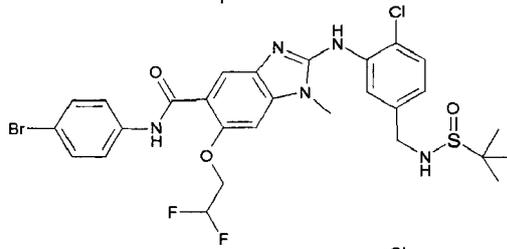
Ejemplo

Estructura

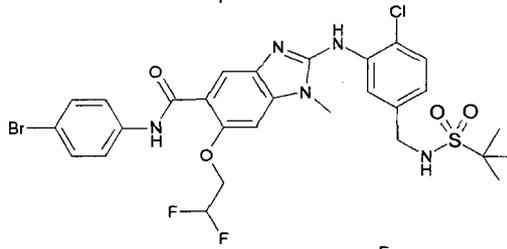
80



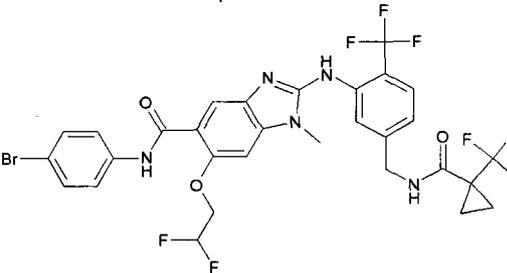
81



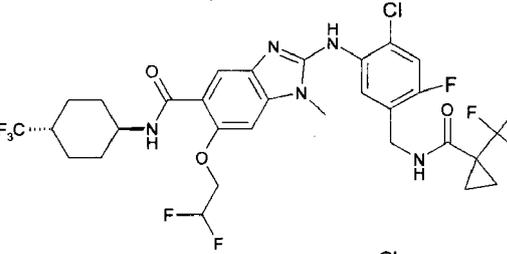
82



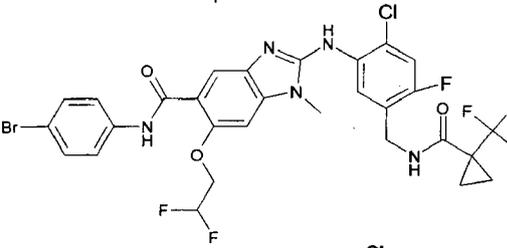
83



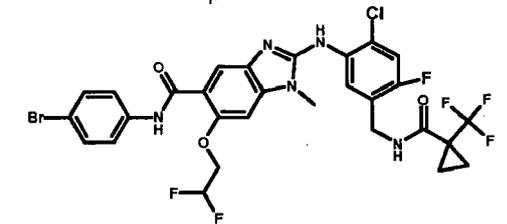
84

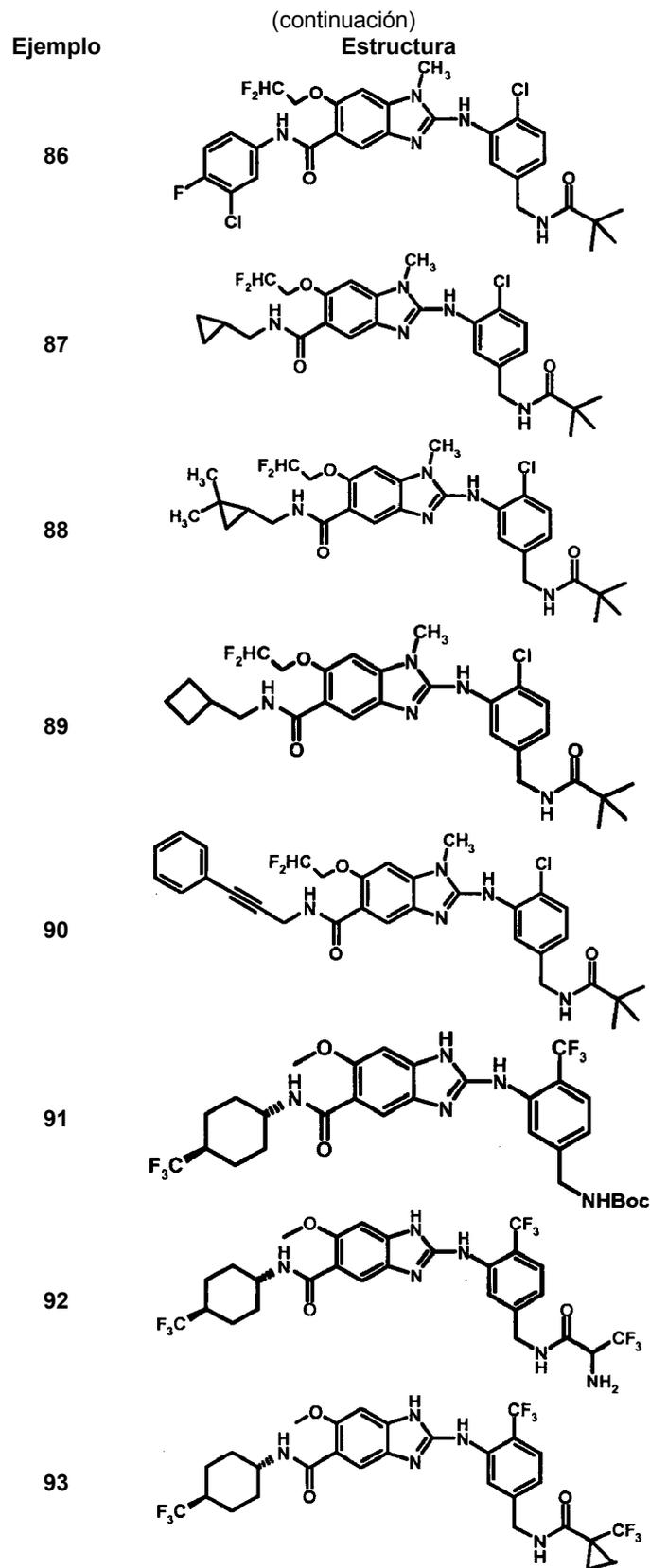


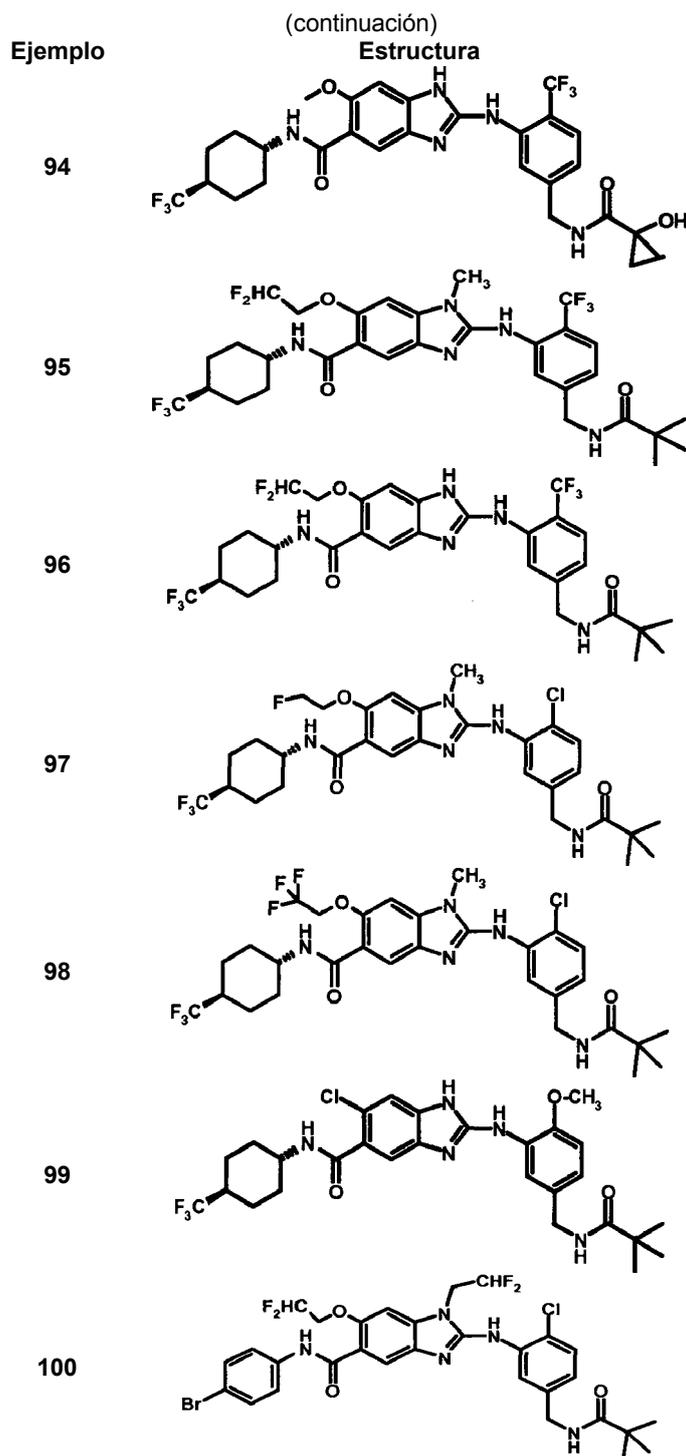
85



85







las sales de los mismos, en particular las sales fisiológicamente aceptables de los mismos con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

5 16. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso como productos farmacéuticos.

17. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 mezclado con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en la prevención y / o el tratamiento de enfermedades inflamatorias y afecciones asociadas.

10 19. Uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que la afección a tratar y / o prevenir es dolor.