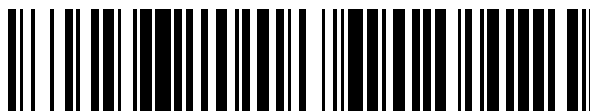


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 751**

51 Int. Cl.:

C07D 235/30	(2006.01)	C07C 233/36	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	C07C 233/62	(2006.01)
C07C 271/20	(2006.01)	C07D 277/56	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 277/82	(2006.01)
C07C 211/52	(2006.01)	A61P 11/00	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07D 409/12	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		
C07C 331/28	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.08.2011 E 11746237 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.10.2014 EP 2606036**

54 Título: **2-Anilino benzimidazol-6-carboxamidas como agentes antiinflamatorios**

30 Prioridad:

20.08.2010 EP 10173501

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:

**PRIEPKE, HENNING;
DOODS, HENRI;
KUELZER, RAIMUND;
PFAU, ROLAND;
STENKAMP, DIRK;
PELCMAN, BENJAMIN y
ROENN, ROBERT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 528 751 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-Anilino benzimidazol-6-carboxamidas como agentes antiinflamatorios

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

Antecedentes de la invención

Hay muchas enfermedades/trastornos agudos y crónicos que tienen una naturaleza inflamatoria incluyendo pero si limitarse a enfermedades reumatoides, por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedades del sistema visceral, por ejemplo, síndrome intestinal inflamatorio, enfermedades autoinmunes, por ejemplo, lupus eritematoso, enfermedades pulmonares como el asma y EPOC. Los tratamientos actuales con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) e inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) -2, son eficaces, pero muestran una prevalencia de efectos secundarios gastrointestinales y cardiovasculares. Existe una gran necesidad de nuevas opciones de tratamiento que muestren una eficacia equivalente con una mejora del perfil de efectos secundarios.

Los inhibidores de la mPGES pueden mostrar tal mejora del perfil de efectos secundarios porque bloquean la generación de PGE₂ de una manera más específica como se describe posteriormente.

Los AINE e inhibidores de la COX-2 reducen la inflamación y el dolor por medio 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 la otra que se induce en la mayoría de células y tejidos por estímulos pro-inflamatorios, tal como por citoquinas, durante una respuesta inflamatoria (COX-2). Las COX metabolizan el ácido araquidónico en una prostaglandina H₂ (PGH₂) intermedia. La PGH₂ se metaboliza luego en otras prostaglandinas que incluyen PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂, prostaciclina y tromboxano A₂. Se sabe que estos metabolitos del ácido araquidónico tienen una actividad fisiológica y patofisiológica pronunciada que incluye efectos pro-inflamatorios. Se sabe que la PGE₂ en particular, es un potente mediador pro-inflamatorio, y también se sabe que induce fiebre, inflamación y dolor. En consecuencia, se han desarrollado numerosos fármacos con vistas a inhibir la formación de PGE₂, incluyendo los "AINE" (fármacos antiinflamatorios no esteroideos) y los "coxibs" (inhibidores selectivos de la COX-2). Estos fármacos actúan predominantemente por inhibición de la COX-1 y/o la COX-2, reduciendo de esta manera la formación de PGE₂.

Sin embargo, la inhibición de COX tiene la desventaja de dar como resultado la reducción de la formación de todos los metabolitos corriente abajo de la PGH₂, de los que se sabe que algunos tienen propiedades beneficiosas. En vista de esto, se sabe/se sospecha que los fármacos que actúan por inhibición de las COX, por tanto, producen efectos biológicos adversos.

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

Un tratamiento alternativo de enfermedades inflamatorias que no dé lugar a los efectos secundarios mencionados anteriormente tendría un beneficio real en la práctica clínica. En particular, se podría esperar que un fármaco que inhibiera preferentemente la transformación del mediador PGH₂ en PGE₂ reduciría selectivamente la respuesta inflamatoria, en ausencia de la reducción correspondiente de la formación de otros metabolitos del ácido araquidónico beneficiosos. En consecuencia se esperaría que tal inhibición aliviaría los efectos secundarios no deseados que se mencionaron anteriormente.

La PGH₂ se puede transformar en PGE₂ por las prostaglandina E sintasas (PGES). Se han descrito dos prostaglandina E sintasas (mPGE-1 y mPGE-2), y una prostaglandina E sintasa citosólica (cPGES). Se ha propuesto que la mPGES-1 está estrechamente ligada a la COX-2 y ambas enzimas están reguladas positivamente durante, por ejemplo, la inflamación. Por lo tanto, es probable que los agentes que son capaces de inhibir la acción de la mPGES-1 y que por tanto reducen la formación de PGE₂ sean beneficiosos para el tratamiento de la inflamación y las afecciones dolorosas agudas y crónicas más habituales.

Los derivados del benzimidazol e imidazopiridina con actividad inhibitoria de la mPGES-1 se desvelan en los documentos WO 2010/034796, WO 2010/034797, WO 2010/034798, WO 2010/034799. El documento PCT/EP2010/052799 describe una amplia clase de diferentes 2-arilamino benzimidazoles en los que el grupo arilo tiene una cadena lateral particular.

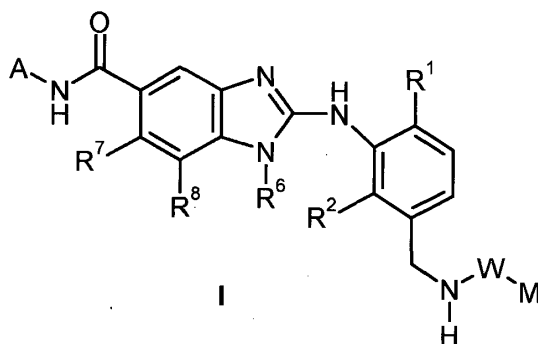
Descripción detallada de la invención

La presente invención es una selección de la fórmula general del documento PCT/EP2010/052799 que proporciona compuestos que muestran inesperadamente una actividad mejorada en un ensayo farmacológico basado en células.

Los compuestos con una afinidad similar para la enzima mPGES-1 según se mide en el ensayo enzimático, pueden tener diferentes potencias en el ensayo basado en células.

- 5 Se considera que los datos de un ensayo farmacológico basado en células en comparación con los datos de un ensayo enzimático, permiten una mejor previsibilidad y estimación de las concentraciones/dosis terapéuticas eficaces. Los compuestos de la presente invención muestran una elevada potencia en ambos ensayos. En consecuencia, son probablemente más adecuados para su uso *in vivo*.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I,



en la que

- 10 **R¹ y R²** representan independientemente halo, -alquilo C₁₋₃, último grupo alquilo que es opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;
- W** representa -C(O)-, -C(O)O-, grupos que están unidos al nitrógeno del resto -NH- a través del átomo de carbono;
- 15 **M** representa
 -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, ambos de estos grupos son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre -F, -OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₂), -N (alquil C₁₋₂)₂, -Oalquilo C₁₋₃, -alquilo C₁₋₅, -cicloalquilo C₃₋₄, últimos tres grupos en los que los grupos alquilo o cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor;
- 20 **U**
 oxetanil-, tetrahydrofuranoil-, tetrahidropiranil-, azetidil-, pirrolidinil-, piperidinil-, siendo todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, -CN, -alquilo C₁₋₃, último grupo alquilo que es opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;
- 25 **O**
 fenil-, piridil-, tienil-, pirrolil-, pirazolil-, imidazolil-, tiazolil-, oxazolil- o isoxazolil-, siendo todos los grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -CN o -alquilo C₁₋₃, último grupo alquilo que es opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más átomos de flúor;
- R⁸** representa -H, halógeno, -alquilo C₁₋₃, último grupo alquilo que es opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;
- 30 **R⁶** representa -H, -alquilo C₁₋₅, -cicloalquil C₃-alquilo C₀₋₂, últimos tres grupos en los que los fragmentos alquilo o cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor;
- R⁷** representa halo, alquil C₁₋₅-O-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₂-O-, heterocicloalquil de 4-7 miembros-alquil C₀₋₂-O-, últimos tres grupos en los que los fragmentos alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F y -Oalquilo C₁₋₃, último grupo alquilo que es opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más átomos de flúor;
- 35 **A** representa alquil C₁₋₈-, fenil-, indanil-, naftil-, 1,2,3,4-tetrahidronaftil-, piridil-, tienil-, benzotienil-, pirrolil-, indolil-pirazolil-, indazolil-, tiazolil-, benzotiazolil-, oxazolil-, benzoxazolil-, isoxazolil-, bencisoxazolil-, fenil-alquil C₁₋₃-, tienil-alquil C₁₋₃-, piridil-alquil C₁₋₃-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₃-, oxetanil-alquil C₀₋₃-, tetrahydrofuranoil-alquilo C₀₋₃-, tetrahidropiranil-alquilo C₀₋₃-, grupos en los que los fragmentos alquil-, cicloalquil- y heterocicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre **R^{9a}** y los fragmentos arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre **R^{9b}**;
- 40 cada **R^{9a}** representa independientemente -F, -Cl, -alquilo C₁₋₃ que es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Oalquilo C₁₋₃;
- cada **R^{9b}** representa independientemente -halo, -CN; -alquilo C₁₋₃ que es opcionalmente sustituido con uno o más

átomos de flúor;

o una sal del mismo, particularmente una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

En la segunda realización, en la fórmula general I, **A**, **M**, **W**, **R¹**, **R²**, **R⁶**, **R⁷** tienen el mismo significado definido en cualquiera de las realizaciones anteriores, y

5 **R⁸** representa -H o flúor.

En otra realización, en la fórmula general I, **A**, **M**, **W**, **R¹**, **R²**, **R⁷**, **R⁸** tienen el mismo significado definido en cualquiera de las realizaciones anteriores, y

R⁶ representa -H, -CH₃, ciclopropilo.

10 En otra realización, en la fórmula general I, **A**, **M**, **W**, **R⁶**, **R⁷**, **R⁸** tienen el mismo significado definido en cualquiera de las realizaciones anteriores, y

R¹ y **R²** representan independientemente cloro, flúor, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃.

En otra realización, en la fórmula general I, **A**, **M**, **W**, **R¹**, **R²**, **R⁶**, **R⁸** tienen el mismo significado definido en cualquiera de las realizaciones anteriores, y

15 **R⁷** representa flúor, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -O-tetrahidrofurano-3-ilo, -O-CH₂-ciclopropilo.

En otra realización, en la fórmula general I, **M**, **W**, **R¹**, **R²**, **R⁶**, **R⁷**, **R⁸** tienen el mismo significado definido en cualquiera de las realizaciones anteriores, y

20 **A** representa alquil C₁₋₄-, cicloalquil C₃₋₇-alquil C₀₋₂-, tetrahidrofuranoil-metil-, fenil-alquil C₁₋₂-, piridil-metil-, fenil-, indanil-, piridil-, tienil-, tiazolil-, benzotiazolil-, grupos en los que los fragmentos alquil-, cicloalquil- y heterocicloalquil- son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, y los fragmentos arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃.

En otra realización, en la fórmula general I, **A**, **W**, **R¹**, **R²**, **R⁶**, **R⁷**, **R⁸** tienen el mismo significado definido en cualquiera de las realizaciones anteriores, y

25 **M** representa

-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₅-, ambos de estos grupos son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre -F, -OH, -CN, -NH₂, -OCH₃, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, ciclopropilo;

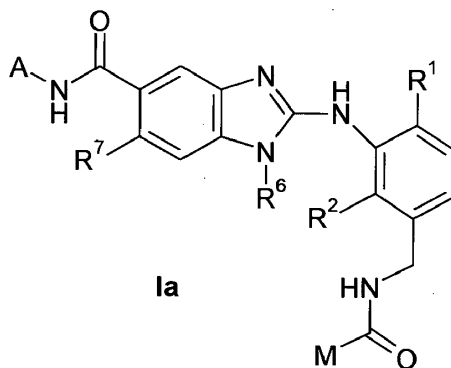
u

30 oxetanil-, tetrahidrofuranoil-, azetidil- o pirrolidinil-, siendo todos estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃;

o

fenil-, indanil-, tienil-, pirrolil-, pirazolil-, imidazolil-, tiazolil-, o isoxazolil-, siendo todos estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃.

Otra realización de la presente invención comprende compuestos de fórmula **la**

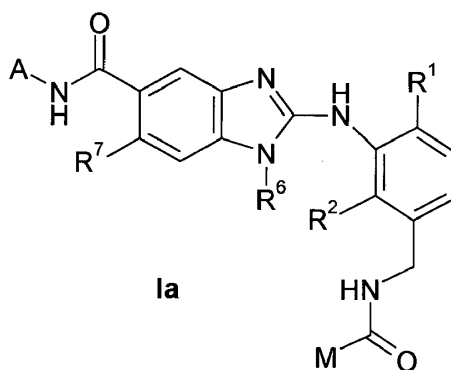


35

en la que

A, **M**, **R¹**, **R²**, **R⁶**, **R⁷** tienen el mismo significado definido en cualquiera de las realizaciones anteriores.

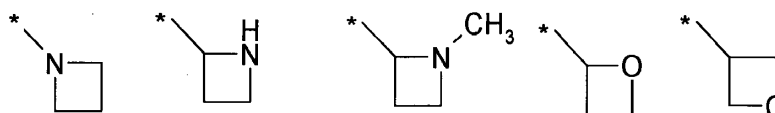
Otra realización de la presente invención comprende compuestos de fórmula **1a**



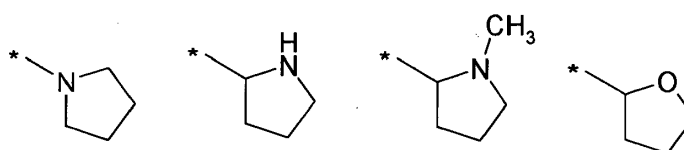
en la que

M representa

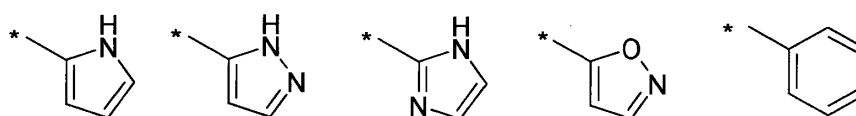
- 5 metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, -CH₂-ciclopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, siendo todos estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre -F, -OH, -CN, -NH₂, -OCH₃, -CH₃, -CF₃;
o es seleccionado entre los siguientes grupos



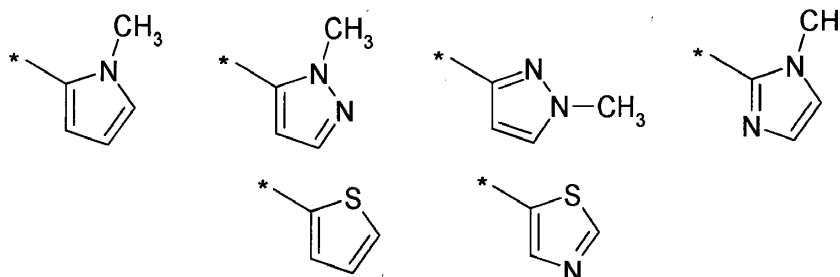
10



siendo estos últimos nueve grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -CH₃, -CF₃;
o está seleccionado entre los siguientes grupos



15



20

siendo estos últimos once grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -CH₃, -CF₃;

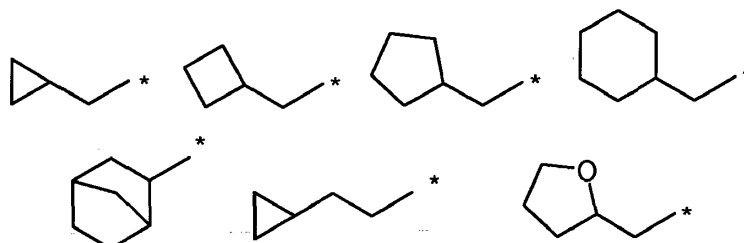
y **A, R¹, R², R⁶, R⁷** tienen el mismo significado definido en cualquiera de las realizaciones anteriores.

Otra realización de la presente invención comprende compuestos de fórmula **1a** en la que

A representa metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, siendo estos últimos siete grupos opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor, o ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, siendo estos últimos cuatro grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -CH₃, -CHF₂, -CF₃;

5

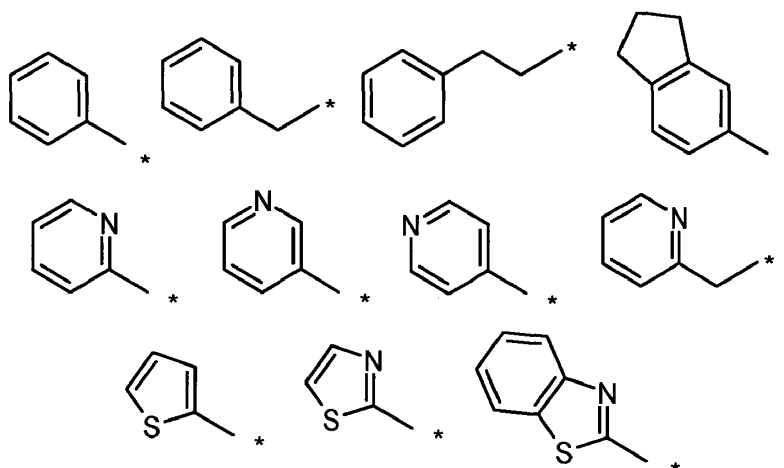
o es seleccionado entre los siguientes grupos:



siendo estos últimos siete grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -CH₃, -CHF₂, -CF₃;

10

o es seleccionado entre los siguientes grupos:



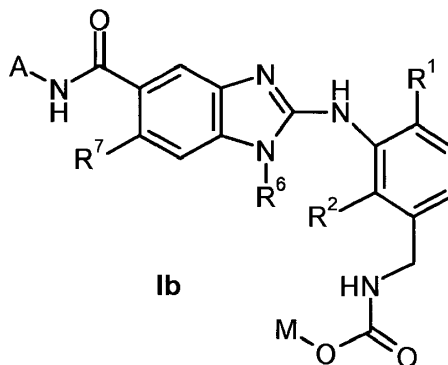
15

en estos últimos once grupos los fragmentos arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -CF₃;

y

M, **R¹**, **R²**, **R⁶**, **R⁷** tienen el mismo significado definido en cualquiera de las realizaciones anteriores.

Otra realización de la presente invención comprende compuestos de fórmula **1b**



20

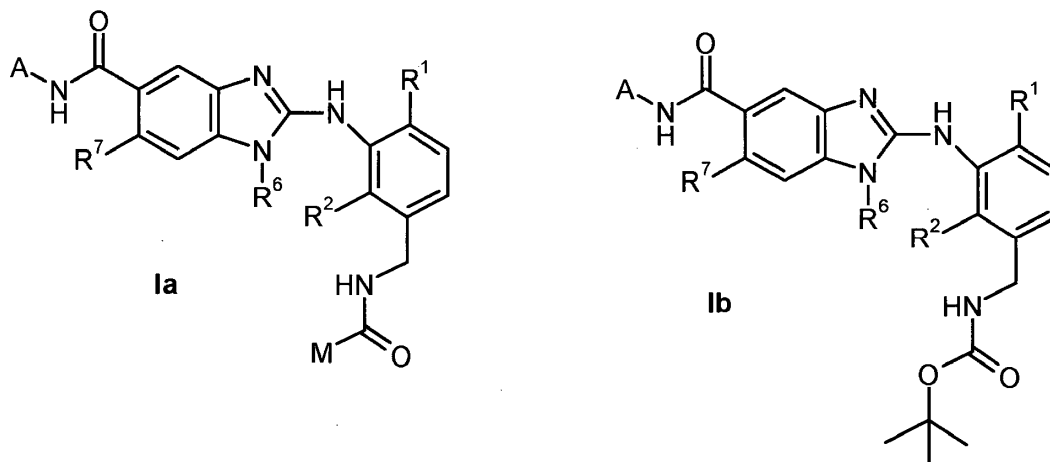
en la que

M

es *tert*-butilo;
y

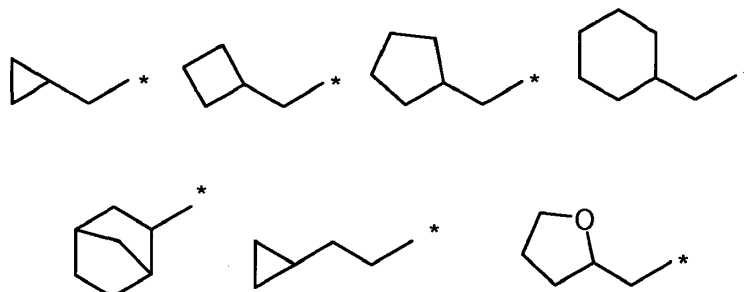
A, R¹, R², R⁶, R⁷ tienen el mismo significado definido en cualquiera de las realizaciones anteriores.

Otra realización de la presente invención comprende compuestos de fórmula **1a** o **1b**

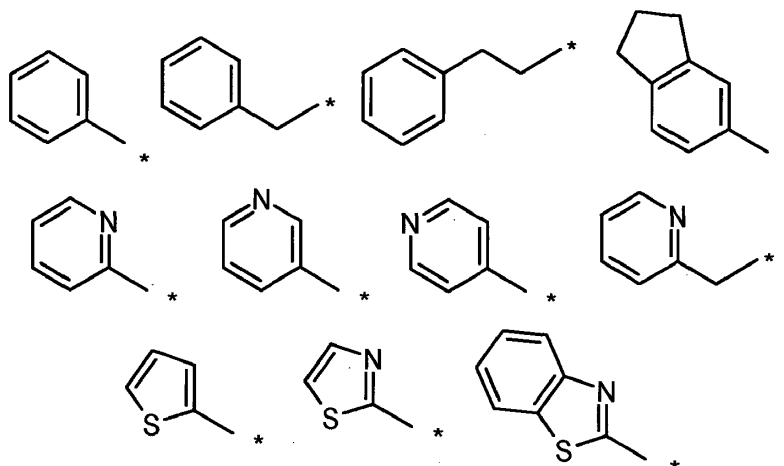


en las que

- 5 **R¹ y R²** representan independientemente cloro, flúor, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃;
R⁶ representa -H, -CH₃, ciclopropilo;
R⁷ representa flúor, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, tetrahidrofurano-3-il-O-, -O-CH₂-ciclopropilo;
 10 **A** representa metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, siendo estos últimos siete grupos opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor, o ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, siendo estos últimos cuatro grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -CH₃, -CHF₂, -CF₃; o es seleccionado entre los siguientes grupos:



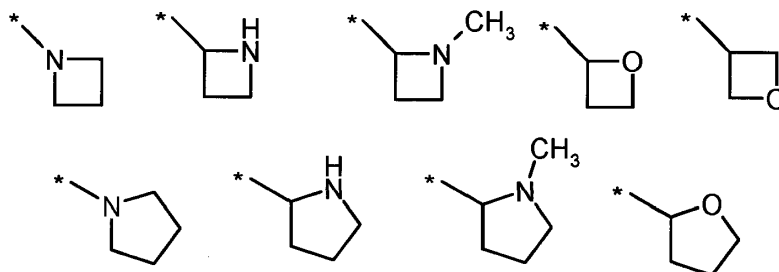
siendo estos últimos siete grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -CH₃, -CHF₂, -CF₃; o es seleccionado entre los siguientes grupos:



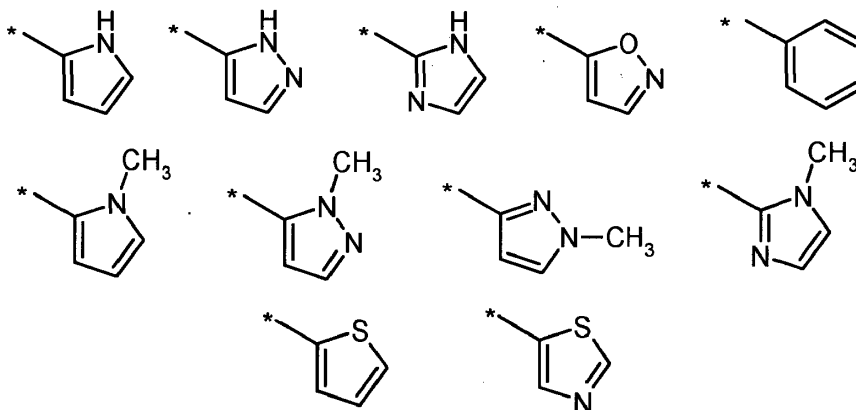
en estos últimos once grupos los fragmentos arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -CF₃;

M

- 5 representa metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, ciclopropilo, -CH₂-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, siendo todos estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre -F, -OH, -CN, -NH₂, -OCH₃, -CH₃, -CF₃; o es seleccionado entre los siguientes grupos



- 10 siendo estos últimos nueve grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -CH₃, -CF₃; o es seleccionado entre los siguientes grupos



- 15 siendo estos últimos once grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -CH₃, -CF₃;

o sales del mismo, particularmente sales fisiológicamente aceptables del mismo.

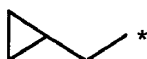
Términos y definiciones usadas

20 Definiciones generales:

A los términos no definidos específicamente en el presente documento se les debe dar los significados que les dará un experto en la técnica a la luz de la divulgación y el contexto. Sin embargo, como se usa en la memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, los siguientes términos tienen el significado indicado y se respetan las siguientes convenciones.

- 25 En los grupos, radicales o restos definidos a continuación, el número de átomos de carbono a menudo se especifica precediendo el grupo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ se refiere a un grupo o radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En general, para los grupos que comprenden dos o más subgrupos, el último subgrupo nombrado es el punto de unión al radical, por ejemplo, el sustituyente "aril-alquil C₁₋₃-" se refiere a un grupo arilo que está unido a un grupo alquil C₁₋₃-, el último de los cuales está unido al núcleo o al grupo al que está unido el sustituyente.
- 30 En caso de que un compuesto de la presente invención se represente en forma de un nombre químico y como una fórmula, en caso de cualquier discrepancia prevalecerá la fórmula.

Puede usarse un asterisco en las sub-fórmulas para indicar el enlace que está conectado a la molécula núcleo que se define, por ejemplo un grupo ciclopropilmetil- se representará mediante el siguiente dibujo:



Estereoquímica/solvatos/hidratos:

A menos que se indique otra cosa, a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula química determinada o nombre incluirán tautómeros (por ejemplo, *1H-bencimidazol* puede considerarse idéntico a un compuesto correspondiente que contiene un *3H-bencimidazol*) y todos los estereoisómeros, isómeros ópticos y geométricos (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z, etc...) y racematos de los mismos, así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, mezclas de diastereómeros, o mezclas de cualquiera de las anteriores formas, donde existen dichos isómeros y enantiómeros, así como sales, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos, tales como, por ejemplo, hidratos que incluyen solvatos de los compuestos libres o solvatos de una sal del compuesto.

10 Sales:

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin demasiada toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, y acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

15 Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos desvelados, en los que el precursor se modifica fabricando sales de ácidos o de bases del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos, tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos; y similares. Por ejemplo, dichas sales incluyen sales de amoniaco, L-arginina, betaína, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina (2,2'-iminobis(etanol)), dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, 2-aminoetanol, etilendiamina, N-etil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, piperazina, hidróxido potásico, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, hidróxido sódico, trietanolamina (2,2',2"-nitrilotris(etanol)), trometamina, hidróxido de cinc, ácido acético, ácido 2,2-dicloro-acético, ácido adipico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspartico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido 2,5-dihidroxibenzoico, ácido 4-acetamido-benzoico, ácido (+)-canfórico, ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido carbónico, ácido cinnámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido decanoico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido etilenodiamonotetraacético, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido D-glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido glutámico, ácido glutántico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicero-fosfórico, glicina, ácido glicólico, ácido hexanoico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido isobutírico, ácido DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido laúrico, lisina, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido galactárico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido octanoico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico (ácido embónico), ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido (-)-L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico. Pueden formarse sales farmacéuticamente aceptables adicionales con cationes a partir de metales como aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc y similares (véase también Pharmaceutical salts, Berge, S.M. y col., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

40 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del precursor que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad suficiente de la base o ácido apropiado en agua o en un diluyente orgánico como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, o una mezcla de los mismos.

45 También forman parte de la invención sales de otros ácidos distintos de los que se han mencionado anteriormente que, por ejemplo, son útiles para purificar o aislar los compuestos de la presente invención (por ejemplo, sales trifluoroacetato).

Halógeno:

El término halógeno representa generalmente flúor, cloro, bromo y yodo.

Alquilo:

50 El término "alquilo C_{1-n}", en el que n es un número entero de 2 a n, solo o junto con otro radical, representa un radical hidrocarburo acíclico, saturado, ramificado o lineal con 1 a n átomos de C. Por ejemplo el término alquilo C₁₋₅ incluye los radicales H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- y H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-

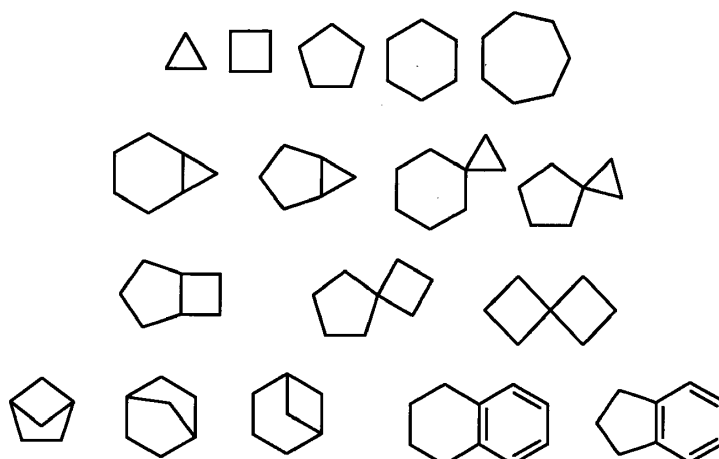
55

Cicloalquilo:

El término "cicloalquilo C_{3-n} ", en el que n es un número entero >3 , solo o junto con otro radical, representa un radical hidrocarburo cíclico y saturado con 3 a n átomos de C. Por ejemplo, el término cicloalquilo C_{3-7} incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

5 El término "cicloalquilo" también incluye estructuras anulares bi, tri o tetracíclicas que consisten únicamente en carbono y que contienen entre uno y cuatro anillos, en las que dichos anillos pueden estar unidos juntos de forma colgante o pueden condensarse. El término "cicloalquilo" incluye adicionalmente sistemas espiro y sistemas puenteados. El radical hidrocarburo cíclico también puede estar condensado a un anillo fenilo.

10 Por lo tanto, el término "cicloalquilo" incluye las siguientes estructuras ejemplares que no se representan como radicales, ya que cada forma puede estar unida a través de un enlace covalente a cualquier átomo del fragmento del anillo cicloalquilo, siempre que se mantengan las valencias apropiadas:



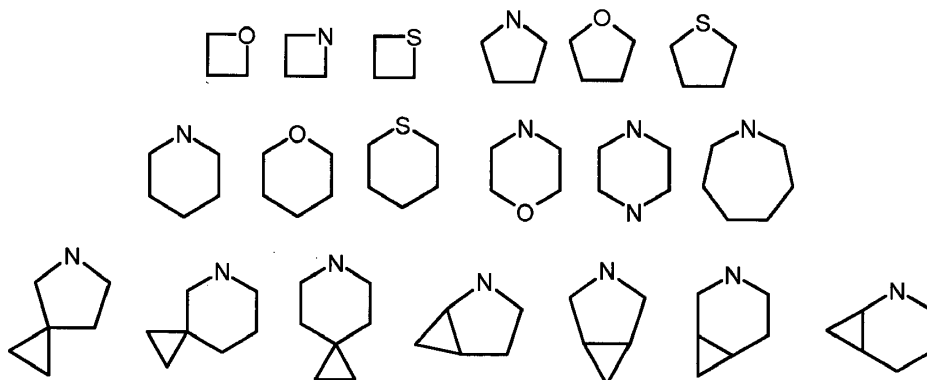
15

Heterocicloalquilo:

20 El término "heterocicloalquilo C_{3-n} ", en el que n es un número entero >3 , solo o junto con otro radical, representa un radical cíclico, no aromático, mono, bi, tri o espirocíclico con 3 a n átomos en el anillo, en el que al menos un átomo del anillo se selecciona entre N, O o S y en el que n es el límite superior de átomos en el anillo. El radical hidrocarburo cíclico también puede condensarse a un anillo fenilo. Los sustituyentes en los grupos heterocicloalquilo pueden, cuando sea apropiado, situarse en cualquier átomo en el sistema anular incluyendo un heteroátomo.

25 El punto de unión de los radicales heterocicloalquilo puede ser a través de cualquier átomo en el sistema anular no aromático, incluyendo (cuando sea apropiado) un heteroátomo (tal como un átomo de nitrógeno), y también incluyendo un átomo en cualquier fragmento del anillo carbocíclico condensado no aromático que pueda estar presente como parte del sistema anular.

Por lo tanto, el término "heterocicloalquilo" incluye las siguientes estructuras ejemplares que no se representan como radicales, ya que cada forma puede unirse a través de un enlace covalente a cualquier átomo, siempre que se mantengan las valencias apropiadas:

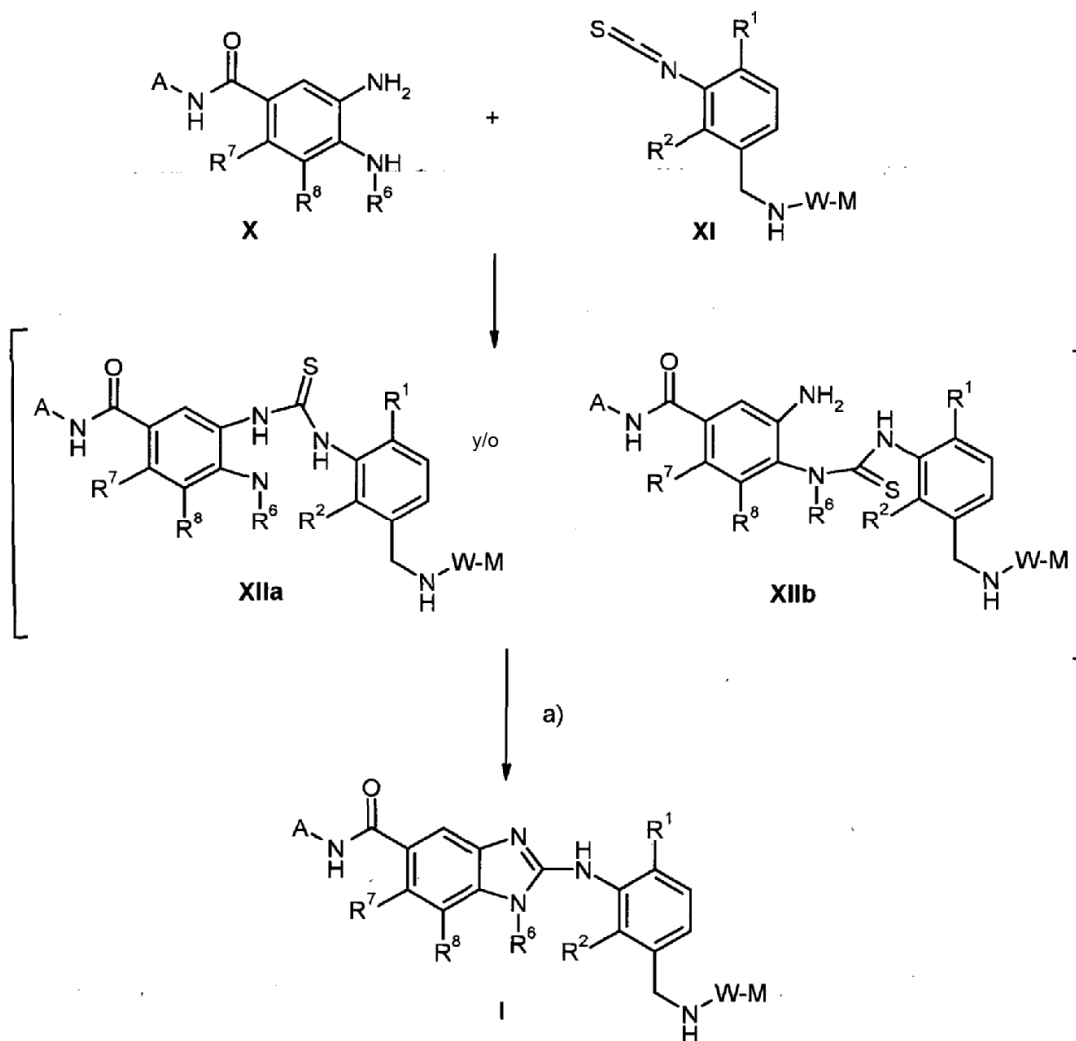


30

Procedimientos de preparación

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con técnicas que se conocen bien por los expertos en la técnica, por ejemplo como se describe en lo sucesivo en el presente documento y en la sección experimental, de forma análoga a los procedimientos descritos en los documentos WO2010/034796 y WO2010/034797. De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, cuyo procedimiento puede realizarse, por ejemplo de acuerdo, con los siguientes esquemas A-C.

Esquema A (todos los grupos variables son como se definen en la reivindicación 1):

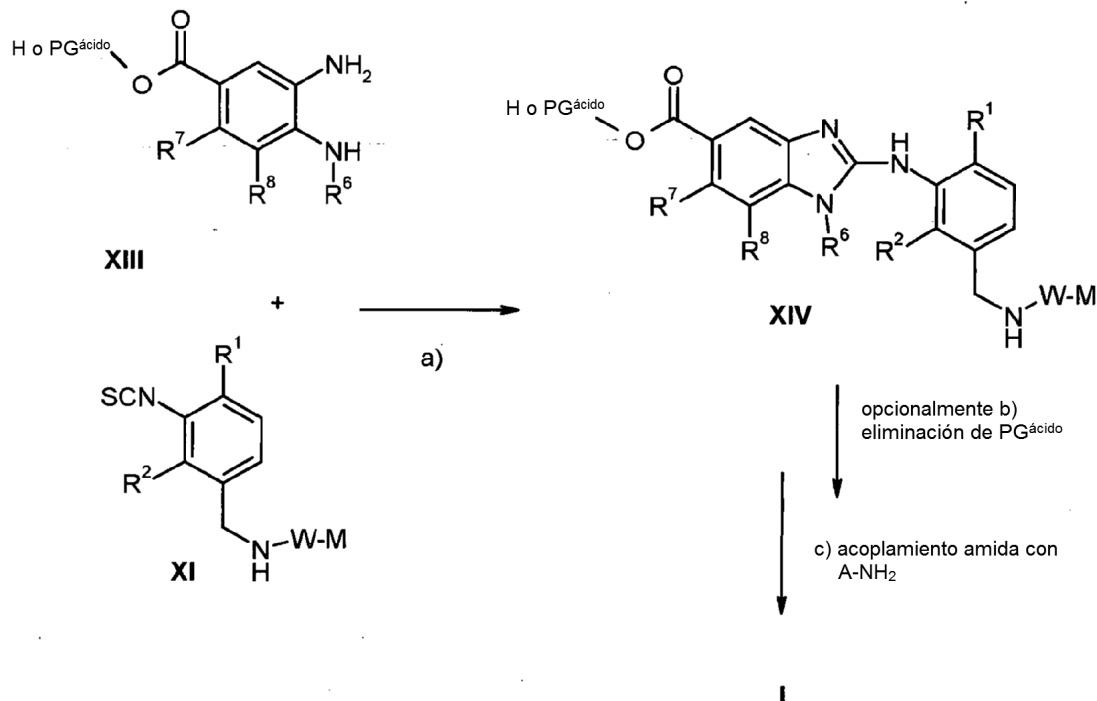


10 La reacción entre fenilenodiamina X y el tiocianato XI (Etapa a) puede realizarse en condiciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica - por ejemplo de forma análoga al procedimiento descrito en el documento WO2010/034796 - en presencia de un disolvente adecuado, tal como éter dietílico (Et₂O), dimetilformamida (DMF), diclorometano (DCM), acetonitrilo (MeCN) y/o tetrahidrofurano (THF). La reacción se realiza preferentemente en presencia de un reactivo adecuado que mejora la etapa de ciclación como, por ejemplo, CH₃-I, o un compuesto basado en carbodiimida, tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI, o su sal, por ejemplo clorhidrato) o N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC). La reacción puede continuar en cualquier temperatura adecuada entre 0 °C a 200 °C, preferentemente entre temperatura ambiente y 100 °C. La **Etapa a** puede realizarse en una reacción por etapas en aislamiento de los intermedios tiourea **XIIa** y/o **XIIb** o en un procedimiento en un único paso.

20

Como alternativa los compuestos de fórmula I pueden sintetizarse de acuerdo con el esquema B.

Esquema B (todos los grupos variables son como se definen en la reivindicación 1 y PG^{ácido} es un grupo protector de una función de ácido carboxílico):



- 5 El grupo protector PG^{ácido} es un grupo protector conocido en la bibliografía de un ácido carboxílico, ya conocido por los expertos en la técnica como se describe, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^a edición, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999), por ejemplo un grupo alquil C₁₋₅-, alil- o un grupo bencilo.

La **Etapa a)** puede realizarse como se describe en el **esquema A**, pero también puede realizarse en presencia de un aditivo (tal como 2,2,2-trifluoro-N,O-bis-(trimetilsilil)-acetamida) cuando está presente en **XIII** un resto de ácido carboxílico no protegido.

La **Etapa b)** puede realizarse en condiciones de saponificación conocidas, por ejemplo con LiOH, NaOH o KOH acuoso en etanol (EtOH), metanol (MeOH), DMF, MeCN, THF o dioxano o con Pd/C en MeOH.

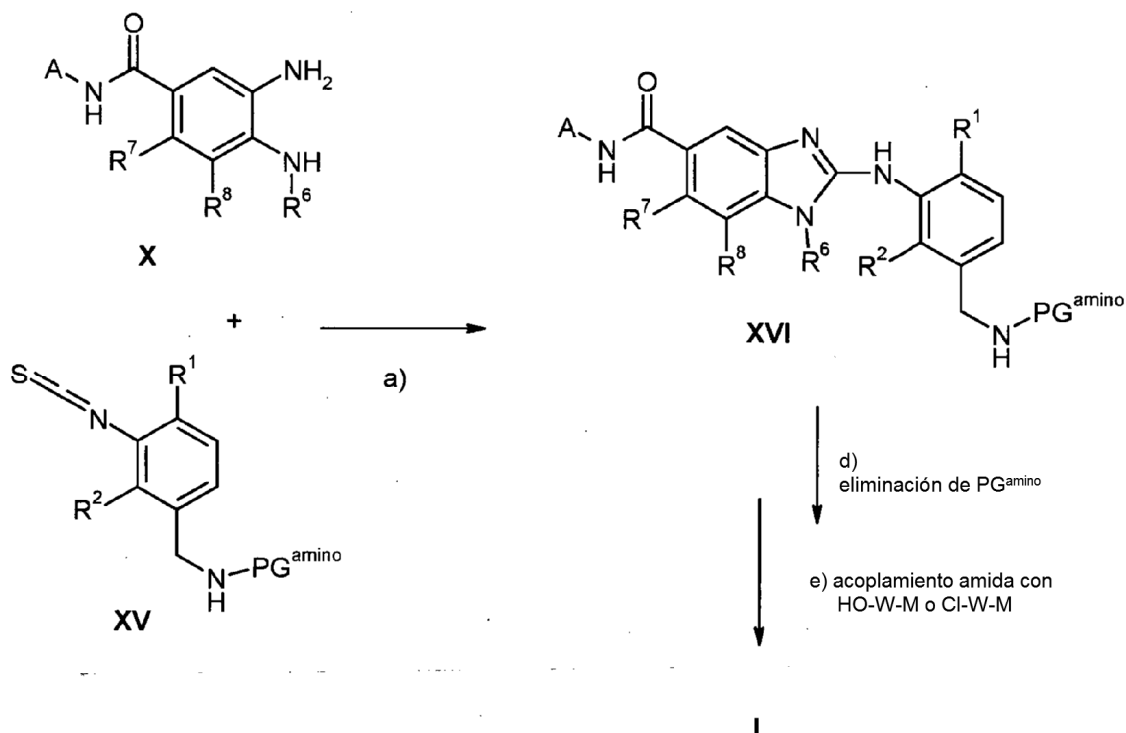
La formación de amida en la **etapa c)** puede realizarse con un agente de activación *in situ* adicional como anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (PPA), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), DCC, EDCl, carbonildiimidazol (CDI), carbonilditriazol (CDT), 1-cloro-2-metil-propenil-dimetilamina, cloruro de oxalilo u otros agentes de activación del estado de la técnica.

La reacción de acoplamiento se realiza preferentemente en presencia de una base, tal como NaOH, KOH, NaHCO₃, trietilamina (TEA), N-etildiisopropilamina (DIPEA), piridina, N,N,-dimetilaminopiridina (DMAP) u otras bases apropiadas del estado de la técnica y descritas, por ejemplo, en Houben-Weilo, "Methods in Organic Synthesis", Vol. E22a, pág. 425ff. Las reacciones de acoplamiento se realizan en un disolvente apropiado, por ejemplo DCM, dioxano, THF, MeCN, DMF, dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP) o en mezclas de los disolventes que se han mencionado anteriormente a cualquier temperatura adecuada entre 0 °C a 100 °C.

Cuando PG^{ácido} es un grupo metilo o etilo, la conversión de **XIV** en **I** también puede realizarse en un procedimiento en un único paso, por ejemplo con trimetilaluminio o trietilaluminio en hexano, dioxano, THF a 20 °C-80 °C.

Como alternativa, los compuestos de fórmula I pueden sintetizarse de acuerdo con el esquema C.

Esquema C (todos los grupos variables son como se definen en la reivindicación 1 y PG^{amino} es un grupo protector del grupo amino bencílico):



5 El grupo protector PG^{amino} en **XV** es un grupo protector conocido en la bibliografía de un grupo amino ya conocido por los expertos en la técnica como se describe, por ejemplo, en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999), por ejemplo un grupo terc-butoxicarbonil-, benciloxicarbonil-, etoxicarbonil-, metoxicarbonil-, aliloxicarbonil- o trifluormetilcarbonilo.

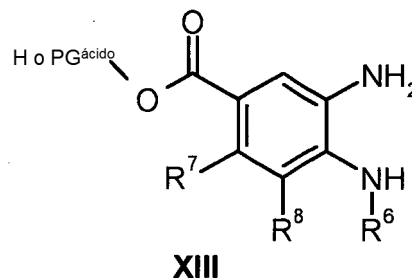
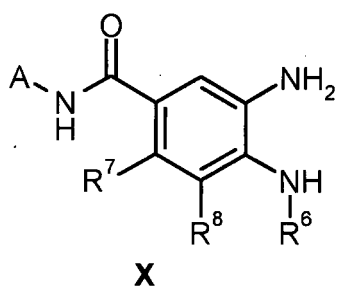
La **Etapa a)** puede realizarse como se ha descrito en el Esquema 1.

10 En la **Etapa d)**, PG^{amino} en **XVI** puede eliminarse de acuerdo con técnicas que se conocen bien por los expertos en la técnica y que se ejemplifican en lo sucesivo en el presente documento. Por ejemplo, **XVI** puede desprotegerse usando un agente apropiado (dependiendo del grupo protector), tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, HCl o soluciones en H_2SO_4 , KOH; $Ba(OH)_2$, Pd sobre carbono (Pd/C), yoduro de trimetilsililo u otras condiciones como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999). Un codisolvente apropiado para esta etapa es, por ejemplo, DCM, THF, MeCN, DMF, DMA, NMP o mezclas de los disolventes que se han mencionado anteriormente a cualquier temperatura adecuada entre 0 °C a 100 °C.

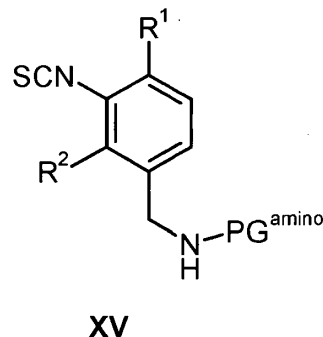
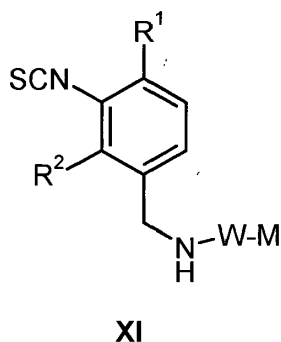
15 La formación de amida en la **etapa e)** puede realizarse con los ácidos **HO-W-M** y un agente de activación *in situ* adicional como PPA, TBTU, HBTU, HATU, DCC, EDCI, CDI, CTI, 1-cloro-2-metil-propenil-dimetilamina, cloruro de oxalilo u otros agentes de activación del estado de la técnica de forma análoga al Esquema B, etapa c; o directamente con el cloruro de ácido **Cl-W-M** correspondiente en condiciones análogas sin un agente de activación *in situ* adicional.

20 La reacción de acoplamiento se realiza preferentemente en presencia de una base, tal como NaOH, KOH, $NaHCO_3$, TEA, DIPEA, piridina, DMAP u otras bases apropiadas del estado de la técnica y descritas, por ejemplo, en Houben-Weilo, "Methods in Organic Synthesis", Vol. E22a, pág. 425ff. Las reacciones de acoplamiento se realizan en un disolvente apropiado, por ejemplo DCM, dioxano, THF, MeCN, DMF, DMA, NMP o en mezclas de los disolventes que se han mencionado anteriormente.

25

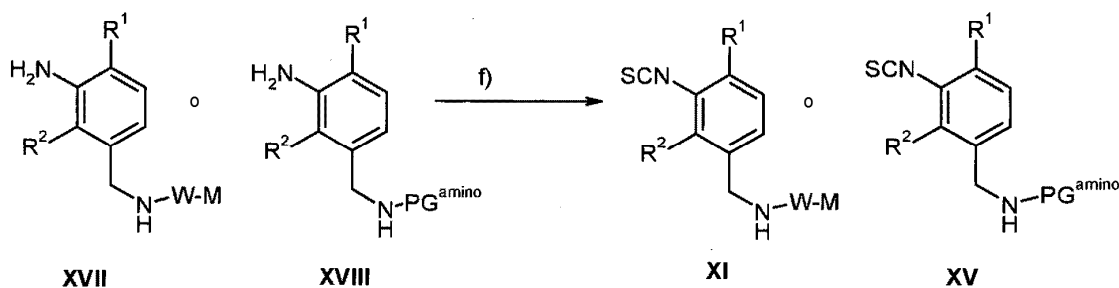


- 5 La síntesis de los componentes básicos X y XIII, en los que **A**, **R⁶-R⁸** tienen el significado que se define en la reivindicación 1 y **PG^{ácido}** es un grupo protector de ácido carboxílico conocido en la bibliografía, como se ha descrito anteriormente, puede realizarse de forma análoga a procedimientos bibliográficos que se conocen bien por los expertos en la técnica, como, por ejemplo de forma análoga a los procedimientos descritos en los documentos WO2010/034796 y WO2010/034797.



- 10 La síntesis de los componentes básicos **XI** y **XV** - en los que todos los grupos variables son como se definen en la reivindicación 1 y **PG^{amino}** es un grupo protector del grupo amino bencílico - se realiza empleando condiciones de reacción convencionales de acuerdo con el esquema D conocidas por los expertos en la técnica, que se ejemplifican en detalle en la parte experimental.

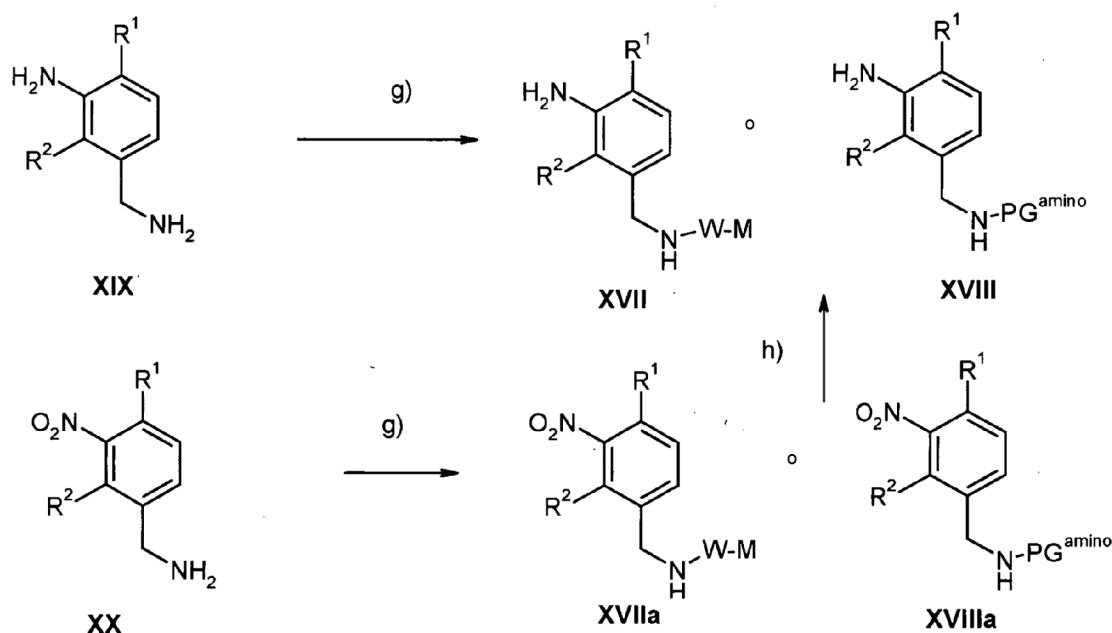
Esquema D (todos los grupos variables son como se definen en la reivindicación 1 y **PG^{amino}** es un grupo protector del grupo amino bencílico):



- 15 La **Etapa f)** puede realizarse de acuerdo con procedimientos bibliográficos convencionales, por ejemplo, con reactivos, tales como 1,1'-tiocarbonildi-2-piridona, O,O'-di-2-piridiltiocarbonato, 1,1'-tiocarbonildiimidazol o con tiofosgeno en un disolvente como, por ejemplo, DCM, dioxano o DMF, a temperaturas entre 0 °C-150 °C y opcionalmente con la adición de de una base como DMAP o TEA.

- 20 Los componentes básicos **XVII** y **XVIII** pueden prepararse de acuerdo con el esquema E:

Esquema E (todos los grupos variables son como se definen en la reivindicación 1 y PG^{amino} es un grupo protector del grupo amino bencílico):

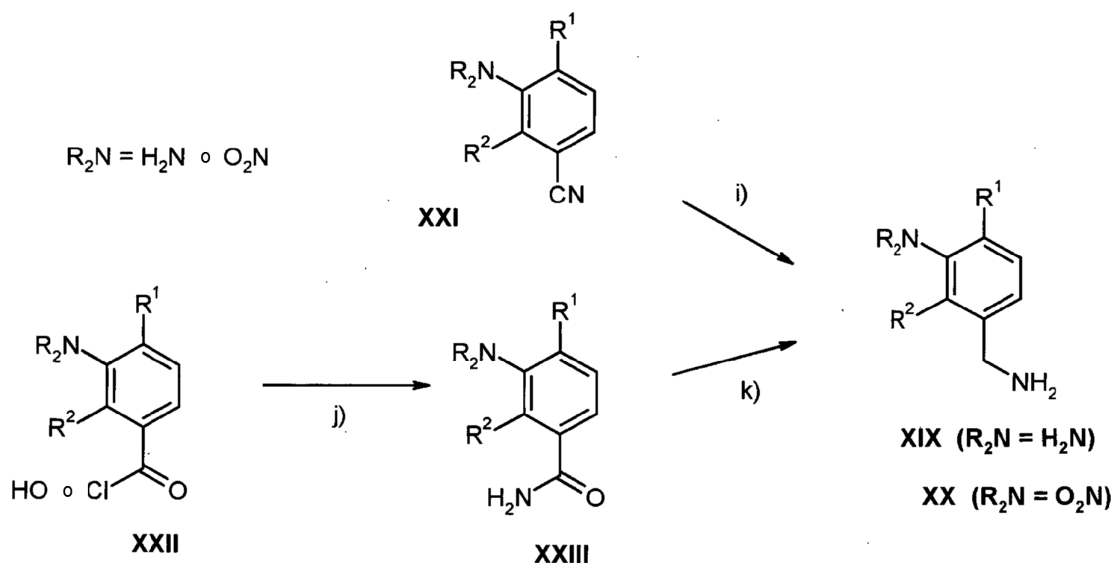


5 La formación amida en la **etapa g)** puede realizarse de forma análoga a la **etapa c)** o la **etapa e)** para sintetizar el compuesto **XVII** o usando reactivos comunes para la protección del grupo amino, por ejemplo dicarbonato de di-terc-butilo, cloroformiato de metilo, etilo, bencilo o alilo en condiciones de reacción convencionales como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999) para sintetizar los compuestos **XVIII**.

10 El grupo nitro en el precursor **XVIIa** o **XVIIIa** puede reducirse para dar el grupo amino en la **etapa h)** en condiciones de reducción conocidas en la bibliografía, por ejemplo, a través de hidrogenación (preferentemente a 1-5 bar) en presencia de Pd/C o RaNi en MeOH, EtOH o THF opcionalmente en condiciones ácidas en presencia de HCl, o usando $SnCl_2/HCl$, $Na_2S_2O_4$, Zn/HCl , Fe/HCl , polvo de Fe/solución acuosa de NH_4Cl o de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Verlagsgemeinschaft, Weinheim (1989). Un disolvente apropiado para esta etapa es, por ejemplo, DCM, THF, MeCN, DMF, DMA, NMP, EtOH, MeOH o mezclas de los disolventes que se han mencionado anteriormente, a cualquier temperatura adecuada entre 0 °C a 100 °C.

15 Los componentes básicos **XIX** y **XX** pueden prepararse de acuerdo con el esquema F-G:

Esquema F (todos los grupos variables son como se definen en la reivindicación 1):



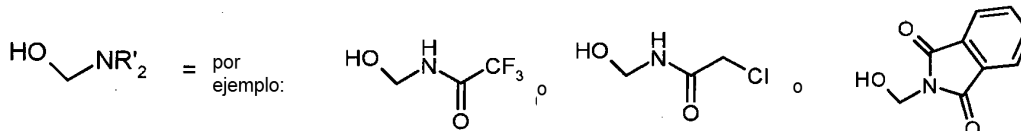
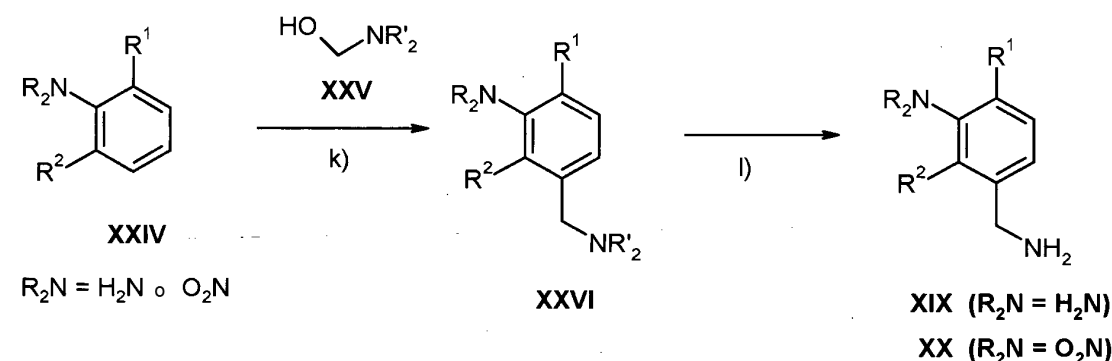
5 La **Etapa i)** puede realizarse a través de hidrogenación (1-5 bar) con un catalizador como Pd/C, PtO₂ o RaNi en un disolvente adecuado como MeOH o EtOH opcionalmente usando HCl o NH₃ como aditivo a temperaturas entre 0 °C-60 °C, o a través de reducción con LiAlH₄ o reactivos que contienen BH₃ en condiciones conocidas en la bibliografía.

La **Etapa j)** puede realizarse en las condiciones de acoplamiento amida que se han descrito para la etapa e) y usando NH₃ como compañero de acoplamiento, por ejemplo, puede usarse 1-cloro-2-metil-propenil-dimetilamina en THF como agente de activación.

10 La **Etapa k)** puede realizarse usando LiAlH₄ o reactivos que contienen BH₃ en condiciones conocidas en la bibliografía como se reúne, por ejemplo, en R.C.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH, 1989, pág. 432-433, preferentemente con LiAlH₄ en THF a 0 °C-80 °C.

Como alternativa, los compuestos XIX y XX pueden prepararse de acuerdo con el esquema G

Esquema G (todos los grupos variables son como se definen en la reivindicación 1):

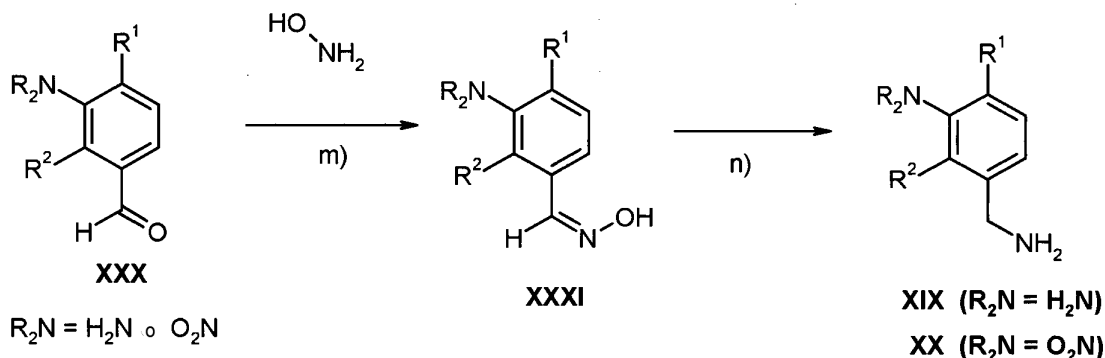


15 La **Etapa k)** puede realizarse mezclando XXIV con el reactivo XXV en H₂SO₄ o F₃C-SO₃H concentrado a temperaturas entre 0 °C-150 °C, preferentemente entre 20 °C-80 °C.

La **Etapa I)** puede realizarse usando procedimientos de desprotección conocidos en la bibliografía para los grupos protectores de nitrógeno correspondientes, por ejemplo, tratamiento de la ftalimida con hidrazina o escisión del enlace amida usando bases como NaOH en MeOH o EtOH a temperaturas entre 20 °C-80 °C, o en condiciones ácidas usando una solución acuosa de HCl o HCl en dioxano a temperaturas entre 20 °C-80 °C.

5 Como alternativa, los compuestos **XIX** y **XX** pueden prepararse de acuerdo con el esquema H

Esquema H (todos los grupos variables son como se definen en la reivindicación 1):

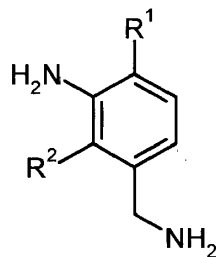


La **Etapa m)** puede realizarse mezclando **XXX** con HO-NH₂ en un disolvente apropiado, por ejemplo MeCN, DCM, THF, opcionalmente usando HCl como aditivo a temperaturas entre 0 °C-60 °C.

10 La **Etapa n)** puede realizarse aplicando condiciones de reducción conocidas en la bibliografía, por ejemplo, a través de hidrogenación preferentemente a 1-5 bar de presión de H₂ en presencia de Pd/C o Ra-Ni en MeOH, EtOH o THF opcionalmente usando HCl o HOAc como catalizador, o usando SnCl₂/HCl, Zn/HCl, Fe/HCl, polvo de Fe/solución acuosa de NH₄Cl o de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Verlagsgemeinschaft, Weinheim (1989).

15 Por lo tanto, un aspecto adicional de la presente invención es un procedimiento para preparar compuestos de fórmula I que comprende las siguientes etapas:

(1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula **XIX**



XIX

en la que

20 **R¹** y **R²** representan independientemente halo, -alquilo C₁₋₃, último grupo alquilo que es opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

con un cloruro de ácido de fórmula **Cl-W-M**
en la que

25 **W** representa -C(O)-, -C(O)O-, grupos que están unidos al nitrógeno del resto -NH- a través del átomo de carbono;

M representa
-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, ambos de estos grupos son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre -F, -OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₂), -N (alquil C₁₋₂)₂, -Oalquilo C₁₋₃, -alquilo C₁₋₅, -cicloalquilo C₃₋₄, últimos tres grupos en los que los grupos alquilo o cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor;

30 u
oxetanil-, tetrahydrofuranoil-, tetrahidropiranil-, azetidini-, pirrolidini-, piperidini-, siendo todos estos grupos

opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, -CN, -alquilo C₁₋₃, último grupo alquilo que es opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

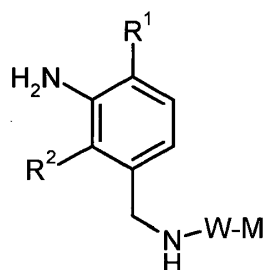
o
 5 fenil-, piridil-, tienil-, pirrolil-, pirazolil-, imidazolil-, tiazolil-, oxazolil- o isoxazolil-, siendo todos estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -CN o -alquilo C₁₋₃, último grupo alquilo que es opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más átomos de flúor;

o
 10 con un ácido de fórmula **HO-W-M** en presencia de un agente de activación *in situ* seleccionado entre el grupo de anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (PPA), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), DCC, EDCI, carbonildiimidazol (CDI), carbonilditriazol (CDT), 1-cloro-2-metil-propenil-dimetilamina y cloruro de oxalilo;

y
 15 en presencia de una base seleccionada entre el grupo de NaOH, KOH, NaHCO₃, trietilamina (TEA), N-etildisopropilamina (DIPEA), piridina, N,N,-dimetilaminopiridina (DMAP)

en un disolvente seleccionado entre el grupo de diclorometano, dioxano, THF, MeCN, dimetilformamida, dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP) o en mezclas de los mismos; a una temperatura entre 0 °C a 100 °C

para obtener un compuesto de fórmula **XVII**

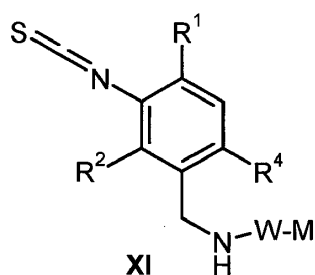


XVII ;

(2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula **XVII**

con un reactivo seleccionado entre el grupo de 1,1'-tiocarbonildi-2-piridona, O,O'-di-2-piridiltiocarbonato, 1,1'-tiocarbonildiimidazol y tiofosgeno en un disolvente seleccionado entre el grupo de diclorometano, dioxano y DMF a temperaturas entre 0 °C-150 °C y opcionalmente en presencia de una base que es preferentemente DMAP o TEA

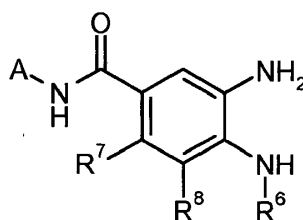
para obtener un compuesto de fórmula **XI**



XI

(3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula **XI**

con un compuesto de fórmula **XIII**



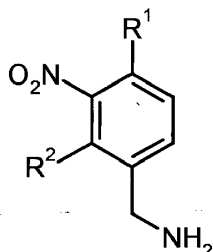
X

en presencia de un reactivo seleccionado entre el grupo de CH₃-I, N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-

(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI, o su clorhidrato) y N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC); en un disolvente seleccionado entre el grupo de éter dietílico (Et₂O), dimetilformamida (DMF), diclorometano (DCM), acetonitrilo (MeCN) y tetrahidrofurano (THF) preferentemente a una temperatura entre 0 °C y 100 °C.

5 Un procedimiento alternativo para preparar compuestos de fórmula I comprende las siguientes etapas:

(1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XX



XX

en la que

10 **R¹** y **R²** representan independientemente halo, -alquilo C₁₋₃, último grupo alquilo que es opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

con un cloruro de ácido de fórmula **Cl-W-M**

en la que

15 **W** representa -C(O)-, -C(O)O-, grupos que están unidos al nitrógeno del resto -NH- a través del átomo de carbono;

15 **M** representa -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, ambos de estos grupos son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre -F, -OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₂), -N (alquil C₁₋₂)₂, -Oalquilo C₁₋₃, -alquilo C₁₋₅, -cicloalquilo C₃₋₄, últimos tres grupos en los que los grupos alquilo o cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor;

20 u oxetanil-, tetrahidrofuranoil-, tetrahidropiranil-, azetidil-, pirrolidinil-, piperidinil-, siendo todos estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, -CN, -alquilo C₁₋₃, último grupo alquilo que es opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

25 o fenil-, piridil-, tienil-, pirrolil-, pirazolil-, imidazolil-, tiazolil-, oxazolil- o isoxazolil-, siendo todos estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -CN o -alquilo C₁₋₃, último grupo alquilo que es opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más átomos de flúor.

o

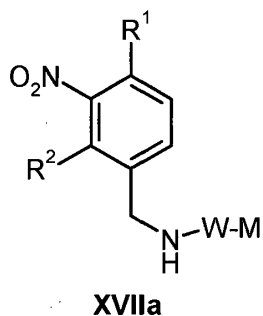
30 con un ácido de fórmula **HO-W-M** en presencia de un agente de activación *in situ* seleccionado entre el grupo de anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico (PPA), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), DCC, EDCI, carbonildiimidazol (CDI), carbonilditriazol (CDT), 1-cloro-2-metil-propenil-dimetilamina y cloruro de oxalilo;

y

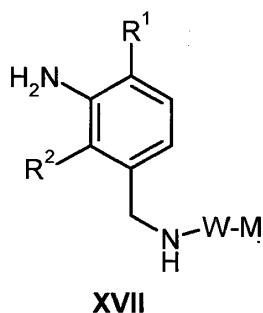
35 en presencia de una base seleccionada entre el grupo de NaOH, KOH, NaHCO₃, trietilamina (TEA), N-etildisopropilamina (DIPEA), piridina, N,N-dimetilaminopiridina (DMAP) en un disolvente seleccionado entre el grupo de diclorometano, dioxano, THF, MeCN, dimetilformamida, dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP) o en mezclas de los mismos;

a una temperatura entre 0 °C a 100 °C

para obtener un compuesto de fórmula **XVIIa**



(2) convertir el compuesto de fórmula **XVIIa** en un compuesto de fórmula **XVII**



5 por hidrogenación catalítica (preferentemente a 1-5 bar) en presencia de Pd/C o RaNi en MeOH, EtOH o THF, opcionalmente en condiciones ácidas en presencia de HCl,

o

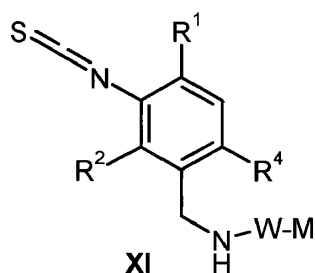
por reducción con un reactivo seleccionado entre el grupo de SnCl₂/HCl, Na₂S₂O₄, Zn/HCl, Fe/HCl, polvo de Fe/solución acuosa de NH₄Cl en un disolvente seleccionado entre el grupo de DCM, THF, MeCN, DMF, DMA, NMP, EtOH, MeOH o mezclas de los mismos a una temperatura entre 0 °C a 100 °C;

10 (3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula **XVII** con un reactivo seleccionado entre el grupo de 1,1'-tiocarbonildi-2-piridona, O,O'-di-2-piridiltiocarbonato, 1,1'-tiocarbonildiimidazol y tiofosgeno

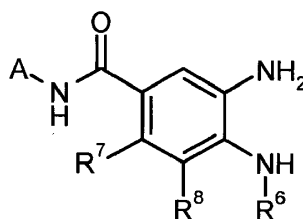
en un disolvente seleccionado entre el grupo de diclorometano, dioxano y DMF

15 a temperaturas entre 0 °C-150 °C y opcionalmente en presencia de una base que es preferentemente DMAP o TEA

para obtener un compuesto de fórmula **XI**



(4) hacer reaccionar el compuesto de fórmula **XI** con un compuesto de fórmula **XIII**

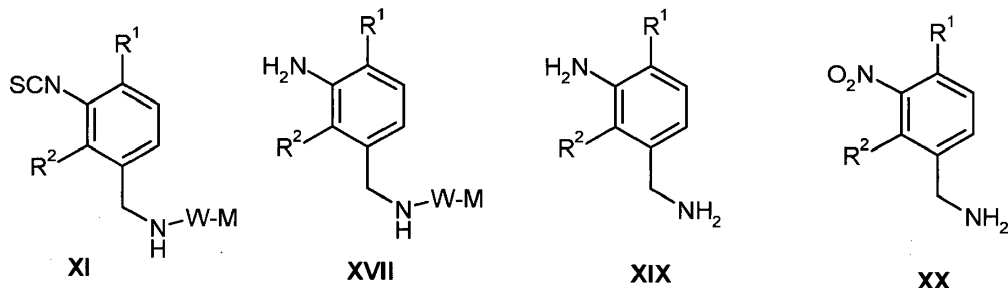


20

en presencia de un reactivo seleccionado entre el grupo de CH₃-I, N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-

(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI, o su clorhidrato) y N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC); en un disolvente seleccionado entre el grupo de éter dietílico (Et₂O), dimetilformamida (DMF), diclorometano (DCM), acetonitrilo (MeCN) y tetrahidrofurano (THF) preferentemente a una temperatura entre 0 °C y 100 °C.

5 Un aspecto adicional de la presente invención son los intermedios de fórmulas **XI**, **XVII**, **XIX** y **XX**



en las que

R¹ y **R²** representan independientemente halo, -alquilo C₁₋₃, último grupo alquilo que es opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

10 **W** representa -C(O)-, -C(O)O-, grupos que están unidos al nitrógeno del resto -NH- a través del átomo de carbono;

M representa

15 -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₇, ambos de estos grupos son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre -F, -OH, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₂), -N (alquil C₁₋₂)₂, -Oalquilo C₁₋₃, -alquilo C₁₋₅, -cicloalquilo C₃₋₄, últimos tres grupos en los que los grupos alquilo o cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor;

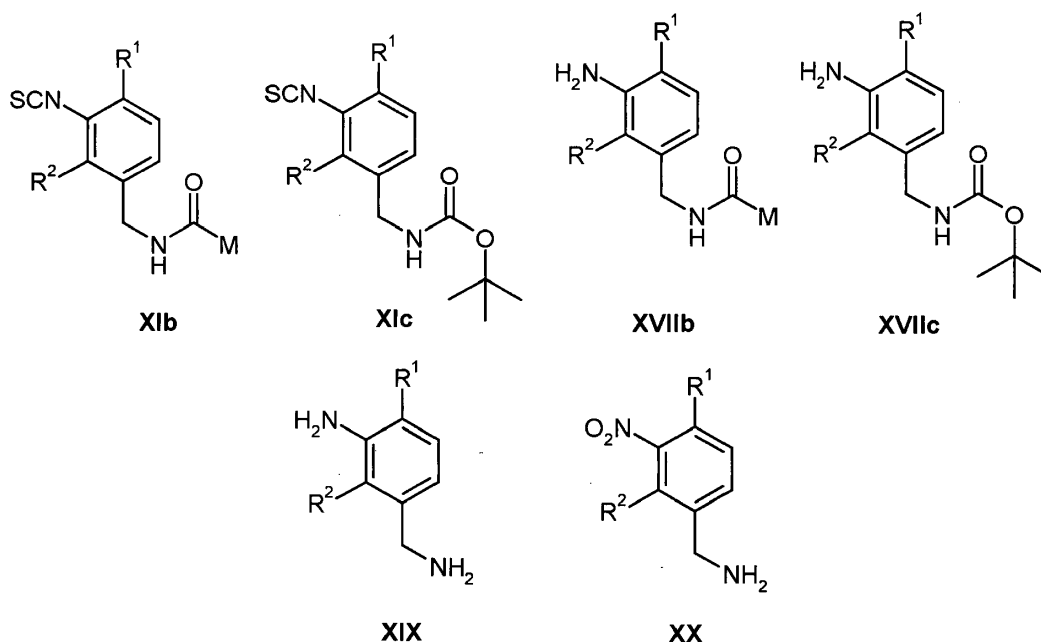
u

20 oxetanyl-, tetrahidrofuranoyl-, tetrahidropiranyl-, azetidinyl-, pirrolidinyl-, piperidinyl-, siendo todos estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, -CN, -alquilo C₁₋₃, último grupo alquilo que es opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;

o

fenil-, piridil-, tienil-, pirrolil-, pirazolil-, imidazolil-, tiazolil-, oxazolil- o isoxazolil-, siendo todos estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -CN o -alquilo C₁₋₃, último grupo alquilo que es opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más átomos de flúor.

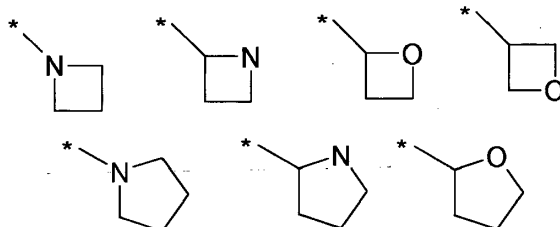
25 Una segunda realización comprende como intermedios preferentes, compuestos de fórmulas **XIb**, **XIc**, **XVIIb**, **XVIIc**, **XIX** y **XX**



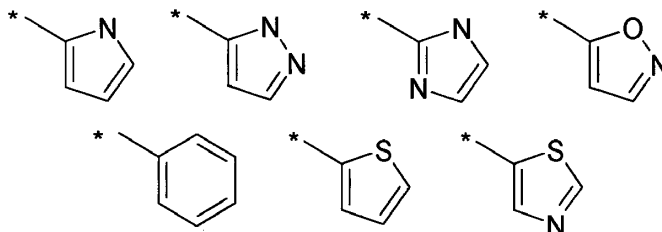
en las que

R¹ y R² representan independientemente -cloro, flúor o -CH₃;
M representa

- 5 metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, -CH₂-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, siendo todos estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre -F, -OH, -CN, -NH₂, -OCH₃, -CH₃, -CF₃;
 o es seleccionado entre los siguientes grupos

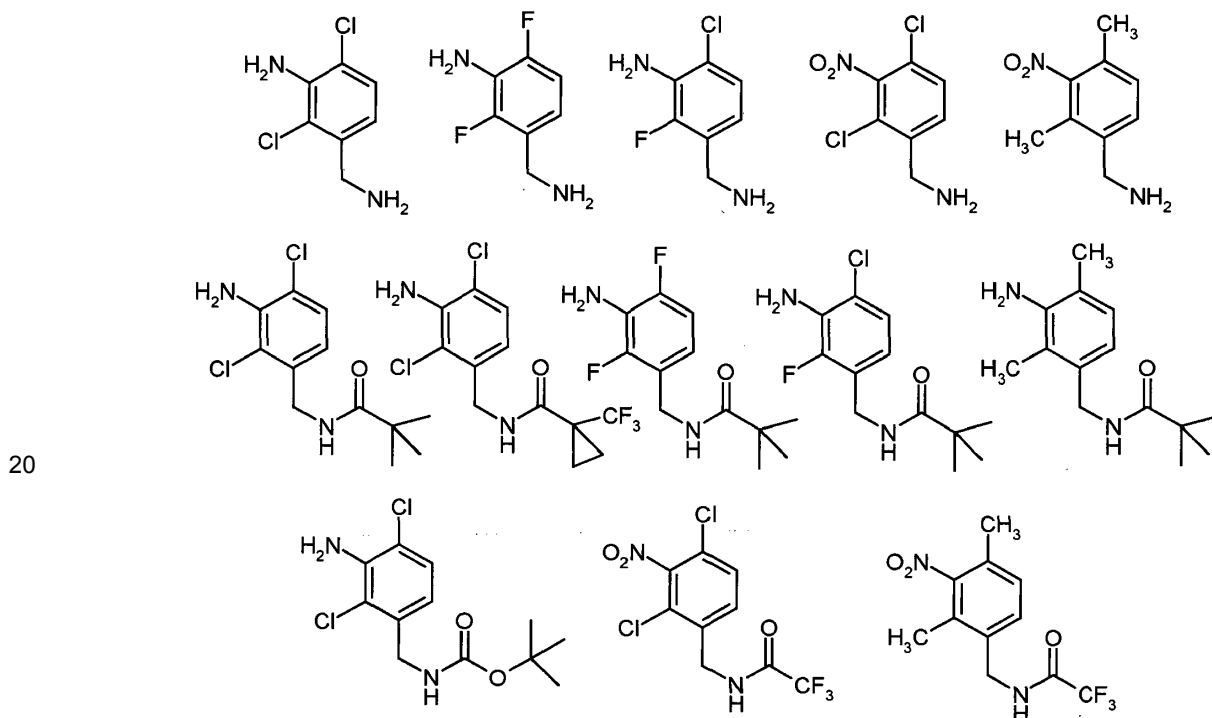


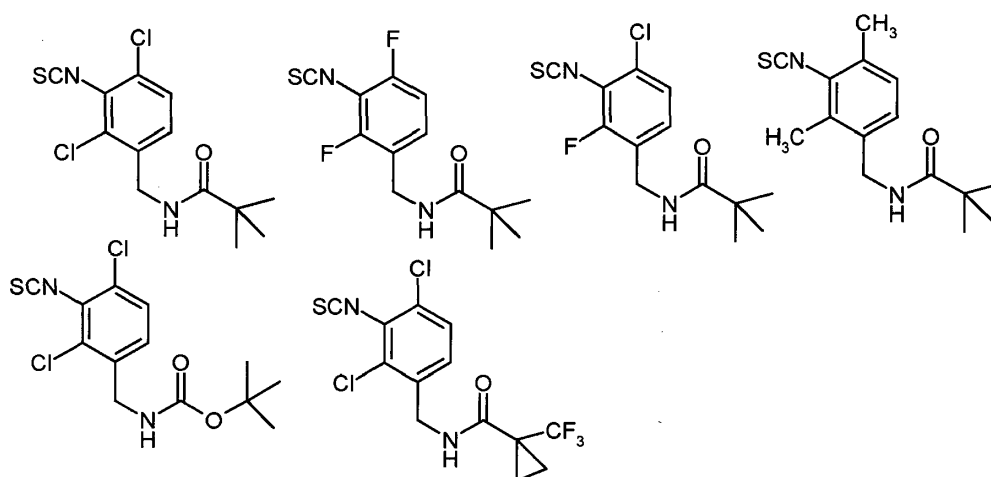
- 10 siendo todos estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -CH₃, o -CF₃;
 o es seleccionado entre los siguientes grupos



- 15 siendo todos estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -CH₃, o -CF₃.

Una realización adicional comprende, como intermedios más preferentes, compuestos de fórmulas **XIb**, **XIc**, **XVIIb**, **XVIIc**, **XIX** y **XX**, concretamente





Ensayos biológicos

Producción de proteína mPGES

5 Se pueden derivar los microsomas de bacterias de *E. coli* Rosetta que expresan mPGES-1 recombinante humana como se describe posteriormente:

Se inoculan 5 ml de LB con ampicilina (50 $\mu\text{g/ml}$) y cloranfenicol (34 $\mu\text{g/ml}$) con bacterias de un cultivo congelado. Se incuban 8 h a 37 $^{\circ}\text{C}$ con 200 rpm. A continuación, se inoculan 500-1000 ml de LB que contiene Amp y Cloro con los 5 ml de cultivo y se cultiva hasta una DO_{640} de 0,8-1,0. Se enfría el cultivo a + 4 $^{\circ}\text{C}$ 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 $^{\circ}\text{C}$ con agitación a 200 rpm durante una noche.

Las etapas siguientes se pueden llevar a cabo al día siguiente:

1. Se centrifugan las células en matraces de centrifuga de 250 ml durante 15 min a 7000 rpm (centrifuga Beckmann Coulter Avanti J-E)
2. Se disuelve el aglomerado del cultivo de 250 ml en 12,5 ml de tampón de homogenización
3. (15 mM Tris-HCL pH 8, 1 mM de EDTA pH 8, 0,25 mM Sacarosa, 2,5 mM GSH, 1 comprimido de inhibidor de proteasa por cada 50 ml de tampón)
4. Se desintegran las células por sonicación, 5 x 10 segundos a una amplitud del 48% de un sonicador de 750 W
5. Se añaden 2,5 ml de MgCl_2 (100 mM) y 12,5 μl de DNasa (0,8 mg/ml) y se incuban en hielo durante 30 min
6. Se centrifugan los residuos de bacterias y se guarda el sobrenadante, 7000 rpm durante 15 min
7. Se aísla la proteína que contiene membranas del sobrenadante por ultracentrifugación 120000 x g durante 2 horas a 4 $^{\circ}\text{C}$ (rotor Sorvall T880)
8. Se desecha el sobrenadante y se disuelve el aglomerado en tampón de fosfato potásico 20 mM pH 7,4 tampón (KH_2PO_4 y K_2HPO_4) por sonicación (5 x 10s, 30% de un sonicador de 50 W) y se hacen alícuotas de la enzima y se almacenan las alícuotas a -80 $^{\circ}\text{C}$.

Antes de que se lleve a cabo cada experimento se descongela una alícuota de la enzima y se disuelve entonces en 0,1 M de tampón de fosfato potásico pH 7,4 tampón (KH_2PO_4 y K_2HPO_4) que contiene 2,5 mM de GSH.

Ensayo de la enzima mPGES-1

La meta de este ensayo es determinar la afinidad de un compuesto de ensayo por la enzima mPGES-1.

- 30 Se dispensan 47 μl de mPGES-1 humana recombinante (~ 0,5 μg de proteína/pocillo) que contenía la suspensión microsómica en un tampón que contenía GSH, (2,5 mmol/l de L-Glutatión reducido, disuelto en 0,1 mol/l de tampón fosfato pH 7,4) en una placa de 384 pocillos y después se añade 1 μl del (los) compuesto(s) de ensayo y se incuban durante 25 minutos a temperatura ambiente. Se inicia la reacción enzimática por adición de 2 μl de PGH2 (conc. final de 2 μM) disuelto en Diglyme libre de agua. Tras 60 segundos se termina la reacción por adición de una solución de parada que contenía FeCl_2 (10 μl 0,074 mol/l de FeCl_2). Las muestras se diluyen entre 1:25 en PBS (solución salina fosfato tamponada). Se transfieren 10 μl de las muestras diluidas a una placa de 384 pocillos de bajo volumen. Con el fin de cuantificar la cantidad de PGE_2 que se había formado, se llevó a cabo una fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) que detecta PGE_2 utilizando un kit disponible comercialmente en Cisbio según la recomendación de los fabricantes. Este ensayo basado en HTRF se ha descrito en detalle (véase: Doedken y col., J Biomol Screen, 2008, 13(7), 619-625). En resumen, las muestras diluidas se mezclan con 5 μl de conjugado PGE_2 -d2 y 5 μl de conjugado anti- PGE_2 criptato. Tras un periodo de incubación de las placas de una noche, se mide la

fluorescencia utilizando un lector apropiado de microplacas.

Se mide la fluorescencia de criptato de Europio (máx. ex = 307 nm, máx. em = 620 nm) y PGE₂-d2 (máx. ex = 620 nm, máx. em = 665 nm).

- 5 Se midió la extensión de la HTRF específica como una relación de intensidad de emisión a 665 nm frente a la de 620 nm a un pulso de excitación de 320 nm. La placa de cuantificación contiene también pocillos con diferentes concentraciones de PGE₂ como curva de calibración para el cálculo de las concentraciones de PGE₂ a partir de los valores de la relación HTRF.

A partir del ensayo de todas las enzimas mPGES se restó el fondo y se calculó la CI₅₀ sobre una regresión no lineal con un software convencional.

- 10 **Tabla A.** Efecto inhibitor de mPEG-1 (valores de la CI₅₀ en nM) de compuestos en el ensayo enzimático

ejemplo	CI50 [nM]	ejemplo	CI50 [nM]	ejemplo	CI50 [nM]	ejemplo	CI50 [nM]
1	2	26	2	51	3	76	3
2	2	27	4	52	4	77	2
3	4	28	3	53	4	78	2
4	4	29	4	54	3	79	2
5	2	30	4	55	4	80	1
6	2	31	3	56	4	81	3
7	2	32	3	57	4	82	1
8	3	33	4	58	3		
9	4	34	4	59	4		
10	7	35	4	60	3	85	1
11	4	36	4	61	4	177	1
12	4	37	5	62	2	178	1
13	3	38	3	63	3	179	1
14	1	39	4	64	2	180	2
15	3	40	4	65	4		
16	5	41	4	66	4		
17	1	42	4	67	2		
18	1	43	4	68	2		
19	1	44	3	69	2		
20	3	45	4	70	4		
21	3	46	3	71	2		
22	2	47	3	72	1		
23	1	48	3	73	2		

(continuación)

ejemplo	CI50 [nM]	ejemplo	CI50 [nM]	ejemplo	CI50 [nM]	ejemplo	CI50 [nM]
24	3	49	4	74	9		
25	2	50	4	75	2		

Ensayo basado en células A549

- 5 Aunque el ensayo enzimático es un ensayo de alto rendimiento, tiene la desventaja de que utiliza una proteína recombinante que no está en su entorno natural. En consecuencia, se estableció un ensayo celular en el que se utilizó una línea celular de origen humano (A549) que expresa la proteína mPGES-1. Además, con el fin de imitar la situación en los seres humanos en los que los compuestos se pueden unir a las proteínas del plasma, se añade en el ensayo un 50% de suero humano. Al tener el ensayo de mPGES-1 la combinación de un entorno celular y la presencia de un 50% de suero humano este ensayo tiene una relevancia mayor para juzgar el potencial terapéutico de un inhibidor de mPGES-1 que el ensayo enzimático puro.
- 10 Las células A549 (ATCC: CCL-185) se cultivan hasta aproximadamente el 90% de confluencia en la Mezcla de Nutrientes F-12K (Mod. de Kaighn. Gibco) que contiene un 10% de FBS en una incubadora a 37 °C y un 5% de CO₂. Las células se separaron utilizando Tripsina-EDTA. Se sembraron las células A549 en una placa de colágeno de 384 pocillos a una densidad de 7000 células/pocillo (50 µl) en un medio F-12 que contenía un 1% de Penicilina-Estreptomicina y un 50% de suero humano. Se permitió que se unieran las células durante 3-4 h. Tras lo cual se
- 15 incubaron las células durante 20-24 h en medio F-12K suplementado con un 50% de suero humano, un 1% de Penicilina-Estreptomicina y que contenía IL-1β a una concentración final de 5 ng/ml así como 10 nM de ácido araquidónico en presencia de un vehículo o un compuesto de ensayo. El volumen total es de 100 µl. Se midieron las concentraciones de PGE₂ en el medio libre de células (10 µl) utilizando un kit HTRF disponible comercialmente en Cisbio (como se ha descrito anteriormente). La formación de PGE₂ en ausencia de compuesto de
- 20 ensayo se tomó como el 100%. Se derivaron los valores de la CI₅₀ a partir de titulaciones de 6-8 puntos utilizando un software convencional.
- Los compuestos de la Tabla B son eficaces para bloquear la generación de PGE₂. Se puede esperar por lo tanto que los compuestos de fórmula I tengan un potencial terapéutico para tratar enfermedades inflamatorias y afecciones asociadas tal como el dolor inflamatorio/nociceptivo.

25 **Tabla B.** Efecto inhibitor de mPEGS-1 (valores de la CI₅₀ en nM) de los compuestos en el ensayo celular

ejemplo	CI50 [nM]	ejemplo	CI50 [nM]	ejemplo	CI50 [nM]	ejemplo	CI50 [nM]
1	<1	26	11	51	<1	76	2
2	3	27	124	52	<1	77	12
3	1	28	1	53	1	78	8
4	2	29	<1	54	<1	79	1
5	<1	30	<1	55	<1	80	7
6	2	31	1	56	3	81	50
7	1	32	1	57	<1	82	43
8	<1	33	<1	58	2		
9	79	34	1	59	<1	84	<1
10	4	35	<1	60	<1	85	4
11	4	36	<1	61	<1	86	<1

ES 2 528 751 T3

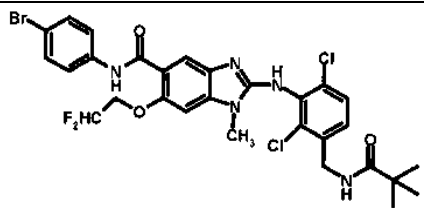
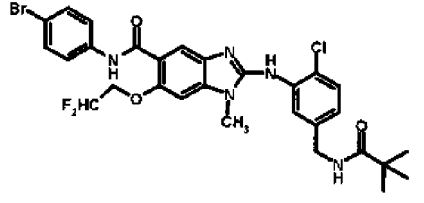
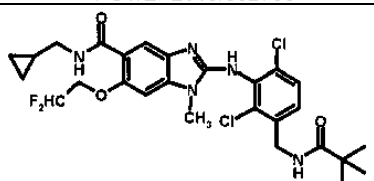
(continuación)

ejemplo	CI50 [nM]	ejemplo	CI50 [nM]	ejemplo	CI50 [nM]	ejemplo	CI50 [nM]
12	7	37	9	62	1	87	221
13	28	38	<1	63	1	88	68
14	5	39	<1	64	<1		
15	11	40	<1	65	6	90	36
16	106	41	1	66	<1	91	10
17	1	42	<1	67	1	92	9
18	4	43	4	68	1	93	66
19	2	44	1	69	3		
20	14	45	<1	70	16	95	13
21	36	46	1	71	16	96	14
22	1	47	<1	72	9		
23	<1	48	1	73	1	98	2
		49	1	74	1		
25	9	50	1	75	<1	100	52
101	11	126	72	151	1	176	<1
102	15	127	85	152	<1	177	<1
103	18	128	26	153	3	178	<1
				154	36	179	<1
		130	3	155	2	180	93
		131	1	156	10		
107	106	132	2				
108	59	133	1	158	<1		
109	57	134	8	159	1		
110	8	135	<1	160	<1		
111	7	136	17	161	2		
112	19	137	4	162	<1		
113	25	138	49	163	5		

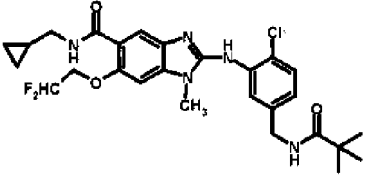
(continuación)

ejemplo	CI50 [nM]	ejemplo	CI50 [nM]	ejemplo	CI50 [nM]	ejemplo	CI50 [nM]
		139	27	164	15		
115	300			165	<1		
16	3	141	<1	166	7		
17	20	142	2.5	167	6		
18	11			168	<1		
		144	2	169	1		
20	9	145	7	170	<1		
21	119	146	2	171	4		
22	4	147	4	172	2		
23	3	148	2				
24	28	149	1	174	<1		
25	220	150	1				

Tabla C. Comparación de CI50 (nM) enzimática y celular de los benzimidazoles seleccionados

Estructura	CI50 enzimática	CI50 celular
	2	<1
 de PCT/EP2010/052799	3	10
	4	1

(continuación)

Estructura	CI50 enzimática	CI50 celular
 <p data-bbox="523 589 766 611">de PCT/EP2010/052799</p>	2	>200

Las Tablas A, B y C demuestran que los compuestos con una afinidad similar por la enzima mPGES-1 que se mide por el ensayo enzimático pueden tener diferentes potencias en el ensayo basado en células. Se considera que los datos a partir del ensayo farmacológico basado en células cuando se comparan con los datos de un ensayo enzimático tienen una mejor predicción y estimación de las dosis/concentraciones terapéuticas eficaces. Los compuestos de la presente invención muestran una alta potencia en ambos ensayos. En consecuencia, probablemente son más adecuados para su uso in vivo.

Procedimiento de tratamiento

La presente invención se refiere a compuesto de fórmula I que son útiles en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad y/o afección en las que la inhibición de las prostaglandina E sintasas, en particular de prostaglandina E₂ sintasa-1 (mPGES-1) tiene un beneficio terapéutico, incluyendo pero sin limitarse al tratamiento y/o prevención de enfermedades inflamatorias y/o afecciones asociadas.

El término "inflamación" se entenderá que incluye cualquier enfermedad inflamatoria, trastorno o afección *per se*, cualquier afección que tiene un componente inflamatorio asociado con la misma, y/o cualquier afección que se caracteriza por inflamación como un síntoma, incluyendo *inter alia* la inflamación aguda, crónica, ulcerativa, específica, alérgica o necrótica, y otras formas de inflamación conocidas por los expertos en la técnica. El término incluye también, para los fines de la presente invención, el dolor inflamatorio, el dolor generalizado y/o la fiebre.

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

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

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

Un aspecto más de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula I para el tratamiento y/o prevención de enfermedades inflamatorias y/o afecciones asociadas.

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

1. Enfermedades reumáticas o enfermedades autoinmunes 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, osteoartritis, 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 enfermedad cardíaca reumática, enfermedades de los vasos sanguíneos como vasculitis, poliartritis nodosa, síndrome de Behcet, artritis de células gigantes, granulomatosis de Wegener, púrpura de Henoch-Schönlein; artritis psoriásica, artritis fúngica, en particular incluyendo el dolor asociado con cualquiera de las afecciones mencionadas anteriormente;

2. Dolores de cabeza tales como migrañas con y sin aura, dolores de cabeza de tipo tensión, cefaleas histamínicas y cefaleas de diferentes orígenes;

3. Dolor mantenido simpáticamente como el síndrome de dolor regional complejo Tipo I y II;

4. Dolor neuropático tal como lumbago, dolor de ciática, dolor de piernas, neuralgia no herpética, neuralgia post-herpética, neuropatía diabética, dolor inducido por lesión nerviosa, dolor neuropático relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), trauma craneal, lesiones nerviosas producidas por toxinas y

- 5 quimioterapia, dolor del miembro fantasma, esclerosis múltiple, avulsiones de raíz, mononeuropatía traumática dolorosa, polineuropatía dolorosa, síndrome de dolor talámico, dolor post-ictus, lesión del sistema nervioso central, dolor posquirúrgico, síndrome de túnel carpiano, neuralgia trigémina, síndrome post mastectomía, síndrome post-toracotomía, dolor del muñón, dolor de movimiento repetitivo, hiperalgesia y alodinia asociadas a dolor neuropático, dolor inducido por alcoholismo y otros fármacos;
5. Dolor inducido por cáncer o asociado con tumores tales como tumores de hueso, leucemia linfática; enfermedad de Hodgkin, linfoma maligno; linfogranulomatosis; linfoma; tumores sólidos malignos; metástasis extensa;
- 10 6. Trastornos viscerales tales como dolor pélvico crónico, pancreatitis, úlcera péptica, cistitis intersticial, cistitis, cólico renal, angina, dismenorrea, menstruación, dolor ginecológico, enfermedad de colon irritable (IBS), enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, nefritis, prostatitis, vulvodinia, dispepsia no ulcerativa, dolor torácico no cardíaco, isquemia miocárdica;
- 15 7. Enfermedades asociadas con inflamación del oído, nariz, boca y garganta como la gripe y las infecciones víricas/bacterianas tales como el resfriado común, rinitis alérgica (estacional y perenne) faringitis, tonsilitis, gingivitis, laringitis, sinusitis y rinitis vasomotora, fiebre, fiebre del heno, tiroiditis, otitis, afecciones dentales como el dolor de muelas, afecciones peri operativas y post operativas, neuralgia trigémina, uveítis; iritis, queratitis alérgica, conjuntivitis, blefaritis, neuritis nervi optici, coroiditis, glaucoma y oftalmia simpática, así como el dolor de los mismos.
- 20 8. Enfermedades neurológicas tales como edema cerebral y angioedema, demencia cerebral como por ejemplo enfermedad de Parkinson y Alzheimer, demencia senil; esclerosis múltiple, epilepsia, epilepsia resistente a los fármacos, ictus, miastenia gravis, infecciones cerebrales y meníngeas como encefalomielitis, meningitis, incluyendo el HIV así como la esquizofrenia, trastornos delirantes, autismo, trastornos afectivos y trastornos con tics;
- 25 9. Enfermedades laborales como neumoconiosis, incluyendo aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis;
- 30 10. Enfermedades pulmonares tales como asma incluyendo el asma alérgica (atópica o no atópica) así como broncoconstricción inducida por el ejercicio, asma ocupacional, exacerbación vírica o bacteriana del asma, otras asma no alérgicas, y "síndrome sibilante infantil", enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) incluyendo el enfisema, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, bronquitis, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), enfermedad del colombófilo, pulmón de granjero;
- 35 11. Enfermedades de la piel tales como psoriasis y eczema, dermatitis, quemaduras solares, quemaduras así como torceduras y esquiñes y traumatismos de tejidos;
- 40 12. Enfermedades vasculares y cardíacas que se relacionan con inflamación como la arterioesclerosis incluyendo la aterosclerosis por trasplante cardíaco, panarteritis nodosa, arteritis temporalis, granulomatosis de Wegener, artritis de células gigantes, alteraciones por reperfusión y eritema nodoso, trombosis (por ejemplo, trombosis venosa profunda, renal, hepática, trombosis de vena porta); enfermedad arterial coronaria, aneurisma, re-eyección vascular, infarto de miocardio, embolia, ictus, trombosis que incluye trombosis venosa, angina incluyendo angina inestable, inflamación coronaria en placas, inflamación inducida por bacterias incluyendo la inflamación inducida por Clamidias, inflamación inducida por virus, e inflamación asociada con procedimientos quirúrgicos tales como injerto vascular que incluye revascularización quirúrgica arteriosa, procedimientos de revascularización que incluyen la angioplastia, colocación de endoprótesis vascular, endarterectomía, u otros procedimientos invasivos que implican arterias, venas y capilares, restenosis arteriosa;
- 45 13. Síntomas asociados con diabetes tales como vasculopatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, resistencia post capilar o síntomas diabéticos asociados con insulinitis (por ejemplo, hiperglucemia, diuresis, proteinuria y aumento de la excreción urinaria de nitritos y calicreína);
- 50 14. Tumores benignos y malignos y neoplasias que incluyen el cáncer, tal como cáncer colorrectal, cáncer cerebral, cáncer de huesos, neoplasia derivada de células epiteliales (carcinoma epitelial) tal como el carcinoma de células basales, adenocarcinoma, cáncer gastrointestinal tal como el cáncer labial, cáncer de boca, el cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de vesícula, cáncer de páncreas, cáncer ovárico, cáncer del cuello del útero, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de piel tal como cánceres de células escamosas y células basales, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, y otros cánceres conocidos que afectan células epiteliales a lo largo del cuerpo; neoplasias como el cáncer gastrointestinal, esófago de Barrett, cáncer de hígado, cáncer de vesícula, cáncer pancreático, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de piel; pólipos adenomatosos, incluyendo la poliposis adenomatosa familiar (FAP) así como la prevención de la formación de pólipos con riesgo de FAP.
- 55

15. Otros varios estados de enfermedad y afecciones como la epilepsia, el choque séptico, por ejemplo, como los agentes antihipovolémicos y/o antihipotensivos, sepsis, osteoporosis, hiperplasia prostática benigna y vejiga hiperactiva, nefritis, prurito, vitiligo, trastornos de la motilidad visceral en las regiones respiratoria, genitourinaria, gastrointestinal o vascular, heridas, reacciones alérgicas de la piel, síndromes vasculares mezclados y no vasculares, choque séptico asociado con infecciones bacterianas o con traumatismos, lesión del sistema nervioso central, daño tisular y fiebre post-operatoria, síndromes asociados con el rascado.

Se prefiere, de acuerdo con el uso de la presente invención, el uso de un compuesto de fórmula I para el tratamiento y/o prevención del dolor; en particular el dolor que se asocia con una cualquiera de las enfermedades o afecciones que se enumeraron anteriormente.

Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente, cuyo procedimiento comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I a un ser humano.

Dosificación

El intervalo de dosis de los compuestos de fórmula I aplicable por día normalmente es desde 0,01 a 5000 mg, preferentemente desde 1 a 2000 mg, más preferentemente desde 5 a 500 mg, más preferentemente desde 10 a 250 mg. Cada unidad de dosificación puede contener convenientemente desde 2 a 500 mg, preferentemente 5 a 250 mg.

La actual cantidad farmacéuticamente eficaz o dosificación terapéutica dependerá por supuesto de factores conocidos por los expertos en la técnica tales como la edad y el peso del paciente, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad. En cualquier caso la combinación se administrará a dosificaciones y de manera que permita que se suministre una cantidad farmacéuticamente eficaz basándose en la afección única del paciente.

Formulaciones farmacéuticas

Las preparaciones adecuadas para la administración de los compuestos de fórmula serán aparentes para los expertos en la técnica e incluyen por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios, pastillas para chupar, trociscos, soluciones, jarabes, elixires, papelillos, inyectables, inhaladores y polvos, etc. El contenido de los compuestos farmacéuticamente activos estarían en el intervalo del 1 al 99% pp, preferentemente del 10 al 90% pp, más preferentemente del 20 al 70% pp 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, desintegrantes, adyuvantes, tensioactivos, aglutinantes y/o lubricantes. Los comprimidos también consisten en varias capas. Un aspecto más de la invención es una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I en una mezcla 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 que se sabe que se utilizan en la técnica, en conexión con un tratamiento de cualquiera de las indicaciones cuyo tratamiento está en el objetivo de la presente invención.

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

- fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) incluyendo los inhibidores COX-2;
- agonistas del receptor opiáceo;
- agonistas cannabinoides o inhibidores de la ruta endocannabinoide
- bloqueantes del canal del sodio;
- bloqueantes del canal del calcio tipo N;
- moduladores noradrenérgicos y serotoninérgicos;
- corticosteroides;
- antagonistas del receptor H1 de histamina;
- antagonistas del receptor H2 de histamina;
- inhibidores de la bomba de protones;
- antagonistas de leucotrienos e inhibidores de la 5-lipooxigenasa;
- anestésicos locales;
- agonistas y antagonistas VR1;
- agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina;
- antagonistas del receptor P2X3;
- agonistas y antagonistas de NGF o anticuerpos anti-NGF;
- antagonistas de NK1 y NK2;
- antagonistas de la bradiquinina B1;

- antagonistas de CCR2;
- inhibidores de iNOS o nNOS o eNOS;
- antagonista de NMDA;
- moduladores del canal del potasio;
- 5 - moduladores del GABA;
- moduladores serotoninérgicos y noradrenérgicos;
- fármacos anti-migraña;
- fármacos para el dolor neuropático tales como pregabalina o duloxetina.

Dicha lista no se considera que tenga un carácter limitante.

10 En los siguientes ejemplos representativos se darán tales opciones de tratamiento

- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos () incluyendo inhibidores COX-2: derivados del ácido propiónico (alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozin, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico, y tioxaprofeno), derivados del ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclózico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetin, cidometacina, y zomepiraco), derivados del ácido fenámico (ácido meclofenámico, ácido mefenámico, y ácido tolfenámico), derivados del ácido bifeníl-carboxílico, oxicams (isoxicam, meloxicam, piroxicam, sudoxicam, y tenoxicam), salicilatos (ácido acetil salicílico, sulfasalazina) y las pirazonas (apazona, benzopiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona), y los coxibs (celecoxib, valecoxib, rofecoxib y etoricoxib) y similares;
- 15 • Fármacos antivirales como el Aciclovir, tenovir, pleconaril, peramivir, pocusanol y similares.
- Fármacos antibióticos como gentamicina, estreptomina, geldanamicina, doripenem, cefalexina, cefaclor, ceftazidina, cefepima, eritromicina, vancomicina, aztreonam, amoxicilina, bacitracina, enoxacina, mafenida, doxiciclina, cloranfenicol y similares.
- Agonistas del receptor opiáceo: morfina, propoxifeno (Darvon), tramadol, buprenorfina y similares;
- 25 • Glucocorticosteroides tales como betametasona, budenosida, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona, y deflazacort; fármacos inmunosupresores, inmunomoduladores, o citostáticos incluyendo pero sin limitarse a hidroxiclороquina, D-penicilamina, sulfasalazina, auranofina, mercaptopurina de oro, tacrolimus, sirolimus, micofenolato de mofetilo, ciclosporina, leflunomida, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida y acetato de glatiramer y Novantrone, fingolimod (FTY720), minociclina y thalidomida y similares;
- 30 • Anticuerpos anti-TNF o antagonistas del receptor del TNF tales como pero sin limitarse a Etanercept, Infliximab, Adalimumab (D2E7), CDP 571, y Ro 45-2081 (Lenercept), o agentes biológicos dirigidos contra dianas tales como peros sin limitarse a CD-4, CTLA-4, LFA-1, IL-6, ICAM-1, C5 y Natalizumab y similares.
- Antagonistas del receptor de IL-1 tal como pero sin limitarse a Kineret;
- 35 • Bloqueantes del canal del sodio: carbamazepina, mexiletina, lamotrigina, tectin, lacosamida y similares.
- Bloqueantes del canal del calcio: Ziconotida y similares.
- Moduladores serotoninérgicos y noradrenérgicos; paroxetina, duloxetina, clonidina, amitriptilina, citalopram;
- Antagonistas del receptor H1 de histamina: bromfeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metdilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina pirilamina, astemizol, terfenamida, loratadina, cetirizina, desloratadina, fexofenadina y levocetirizina y similares;
- 40 • Antagonistas del receptor H2 de histamina: cimetidina, famotidina, y ranitidina y similares;
- Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol, pantoprazol y esomeprazol y similares;
- Antagonistas de leucotrienos e inhibidores de la 5-lipooxigenasa: zafirlukast, montelukast, pranlukast y zileuton y similares;
- 45 • Anestésicos locales tales como ambroxol, lidocaína y similares;
- Moduladores del canal del potasio; como retigabina;
- Moduladores GABA: lacosamida, pregabalina, gabapentina y similares;
- Fármacos anti-migraña: sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan, eletriptan, telcagepant y similares;
- 50 • Anticuerpos NGF tales como RI-724 y similares.

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

- 55 La combinación de compuestos es preferentemente una combinación sinérgica. La sinergia, como se describe por ejemplo en Chou y Talalay, Adv. Enzyme Regul. 22:27-55 (1984), se produce 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 único. En general, un efecto sinérgico se demuestra más claramente a concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ser en términos de menor citotoxicidad, aumento del efecto farmacológico, o algún otro efecto beneficioso de la combinación comparada con los componentes individuales.

Sección experimental**Preparación de ejemplos para compuestos de fórmula general I**

5 A menos que se indique otra cosa, una o más formas tautoméricas de compuestos de los ejemplos descritos en lo sucesivo en el presente documento pueden prepararse *in situ* y/o aisladas. Todas las formas tautoméricas de compuestos de los ejemplos descritos en lo sucesivo en el presente documento deben considerarse a desvelar. La invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos, en los que pueden emplearse las siguientes abreviaturas:

Abreviaturas:

AcOH	ácido acético
ac.	acuoso
BSTFA	N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida
Boc	terc-butoxicarbonilo
Boc ₂ O	dicarbonato de di-terc-butilo
CDT	carbonilditriazol
EC	equipo de cromatografía
CH	ciclohexano
conc.	concentrado
DCM	diclorometano
DIC	N,N-diisopropilcarbodiimida
DIPEA	N-etildiisopropilamina
DMAP	N,N-dimetilaminopiridina
DMSO	dimetilsulfóxido
DMF	N,N-dimetilformamida
EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	etanol
HBTU	hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
i-PrOH	isopropanol
KHMDS	hexametildisilazano potásico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
EM	espectrometría de masas
MTBE	metil-terc-butil éter
PE	éter de petróleo
PPA	anhídrido cíclico del ácido 1-propilfosfónico
Pd/C	Paladio al 10% sobre carbono

RP	fase inversa
ta	temperatura ambiente
F _r	factor de retención
T _r	tiempo de retención
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
TFA	ácido trifluoroacético
TLC	cromatografía de capa fina

Procedimientos analíticos

5 Todos los compuestos especificados en los ejemplos que se indican a continuación dieron los espectros de masas correctos que correspondían al patrón de isótopo teórico. Por motivos prácticos, únicamente se proporciona uno de los picos de isótopos principales como datos representativos para el espectro de masa.

Los datos por TLC se obtienen usando las siguientes placas tlc

- 10 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 1.05713.0001 abreviadas en la parte experimental como "Alox"

Los valores de F_r dados se determinan sin saturación de la cámara.

Las purificaciones por cromatografía ultrarrápida se realizan usando gel de sílice de Millipore (MATREX™, 35 bis 70 μm) o Alox (E. Merck, Darmstadt, Aluminiumoxid 90 standardisiert, 63 bis 200 μm, Artículo N° 1.01097.9050).

15 Los datos de HPLC/EM, cuando se especifica, se obtienen en las siguientes condiciones:

EC 1:

Agilent HP 1200 con bomba binaria, Agilent MS 6140, HiPALS1367C
 La detección por matriz de diodos se mide en un intervalo de longitud de onda de 190-400 nm.
 Intervalo de detección por espectrometría de masas: m/z 100 a m/z 1000.

20 EC 2:

Waters SQD MS, Acquity UPLC.
 La detección por matriz de diodos se mide en un intervalo de longitud de onda de 210-500 nm
 Intervalo de detección por espectrometría de masas: m/z 120 a m/z 820

EC 3:

25 Agilent LC/MSD SL 61956B; Agilent 1100; bomba cuaternaria.
 La detección por matriz de diodos se mide en un intervalo de longitud de onda de 190-400 nm
 Intervalo de detección por espectrometría de masas: m/z 100 a m/z 1000

EC 4:

30 Agilent HP 100 con bomba binaria, Waters ZQ2000.
 La detección por matriz de diodos se mide en una longitud de onda de 210-500 nm.
 Intervalo de detección por espectrometría de masas: m/z 120 a m/z 820.

EC 5:

Acquity UPLC, Waters SQD MS,

La detección por matriz de diodos se mide en una longitud de onda de 210-500 nm.

Intervalo de detección por espectrometría de masas: m/z 120 a m/z 820.

5 Se usan los siguientes procedimientos (si no se indica otra cosa, la temperatura de la columna es 25 °C):

Procedimiento A (EC 2):

Fase estacionaria (temperatura de la columna: constante a 60 °C): Sunfire C18, 2,5, µm, 2,1 x 50 mm Fase móvil: E1: agua con HCOOH al 0,1%, E2: MeCN con HCOOH al 0,1%

Gradiente de elución:

tiempo en min	% de E1	% de E2	caudal en ml/min
0,0	95	5	1,5
1,20	70	30	1,5
2,40	0	100	1,5
2,60	0	100	1,5
2,70	95	5	1,5

10

Procedimiento B (EC 1):

Fase estacionaria: Zorbax Stable Bond C18, 1,8 µm, 3,0 x 30 mm

Fase móvil: E1: agua con HCOOH al 0,15%, E2: MeCN

Gradiente de elución:

tiempo en min	% de E1	% de E2	caudal en ml/min
0,00	95	5	1,6
1,00	10	90	1,6
2,50	10	90	1,6
2,75	95	5	1,6

15

Procedimiento C (EC 1):

Fase estacionaria: Como se ha descrito en el procedimiento B.

Gradiente de elución:

tiempo en min	% de E1	% de E2	caudal en ml/min
0,00	95	5	1,6
2,25	10	90	1,6
2,50	10	90	1,6
2,75	95	5	1,6

20 Procedimiento D (EC 4):

Fase estacionaria (temperatura de la columna: constante a 40 °C): XBridge C18, 3,5 µm, 4,6 x 50 mm Fase móvil: E1: agua con NH₄OH al 0,032%, E2: MeOH

Gradiente de elución:

ES 2 528 751 T3

tiempo en min	% de E1	% de E2	caudal en ml/min
0,00	95	5	1,5
2,00	0	100	1,5

Procedimiento E (EC 1):

Fase estacionaria (temperatura de la columna: constante a 40 °C): Waters XBridge C18, 2,5 µm, 3,0 x 30 mm
 Fase móvil: E1: agua con HCOOH al 0,15%, E2: MeCN

5 Gradiente de elución:

tiempo en min	% de E1	% de E2	caudal en ml/min
0,00	95	5	1,6
2,25	10	90	1,6
2,50	10	90	1,6
2,75	95	5	1,6

Procedimiento F (EC 3):

Fase estacionaria (temperatura de la columna: constante a 40 °C): Zorbax Stable bond C18, 5 µm, 30 x 100 mm;
 Fase móvil: E1: agua con HCOOH al 0,15%, E2: MeCN

10 Gradiente de elución:

tiempo en min	% de E1	% de E2	caudal en ml/min
0,00	95	5	50
2,00	95	5	50
11,00	10	90	50
12,00	10	90	50
13,00	90	10	50

Procedimiento G (EC 3):

Fase estacionaria: Zorbax Stable Bond C18, 3,5 µm, 4,6 x 75 mm
 Fase móvil: E1: agua con HCOOH al 0,15%, E2: MeCN

15 Gradiente de elución:

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

Procedimiento H (EC 5)

Fase estacionaria (temperatura de la columna: constante a 60 °C): XBridge C18, 1,7 µm, 2,1 x 50 mm Fase móvil: E1: agua con NH₄OH al 0,1%, E2: MeCN

Gradiente de elución:

tiempo en min	% de E1	% de E2	caudal en ml/min
0,0	95	5	1,5
0,70	0	100	1,5
0,80	0	100	1,5
0,81	95	5	1,5
1,90	95	5	0,2
2,00	0	100	0,2
3,00	0	5	0,2

Procedimiento I (EC 4):

5 Fase estacionaria (temperatura de la columna: constante a 60 °C): Sunfire C18, 3,5, μm , 4,6 x 50 mm Fase móvil: E1: agua con TFA al 0,1%, E2: MeCN con TFA al 0,1%

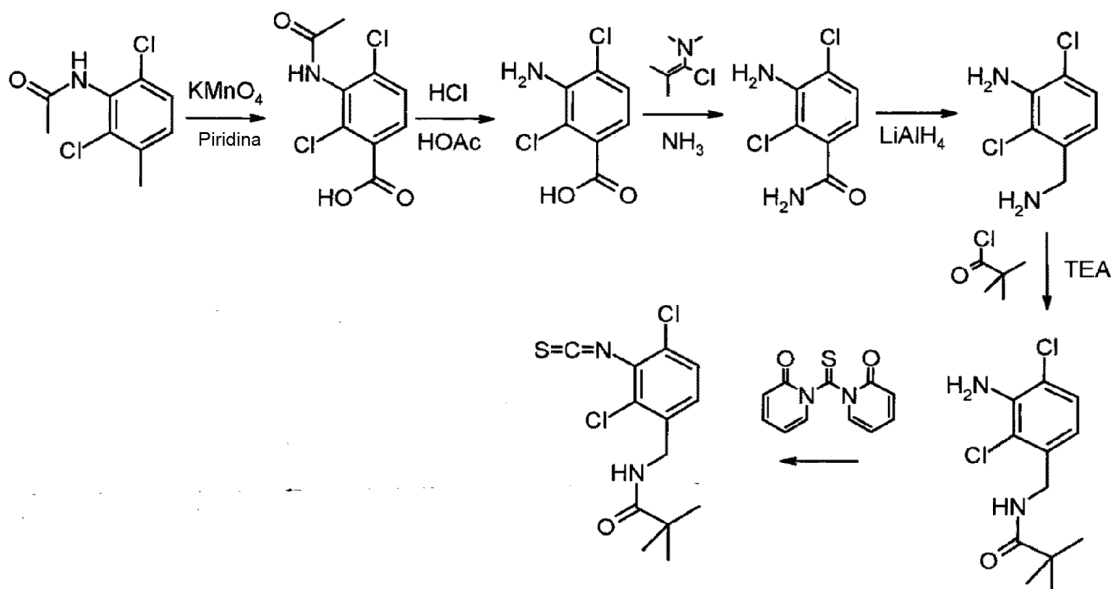
Gradiente de elución:

tiempo en min	% de E1	% de E2	caudal en ml/min
0,0	95	5	1,5
2,00	0	100	1,5
2,50	0	100	1,5
2,60	95	5	1,5

Síntesis de componentes básicos del tipo bencilamina 2,3,4-sustituada:

Componente básico A:

10 N-(2,4-Dicloro-3-isotiocianato-bencil)-2,2-dimetil-propionamida



(a) Ácido 3-acetilamino-2,4-dicloro-benzoico

- 5 Se añade agua (110 ml) a *N*-(2,6-dicloro-3-metil-fenil)-acetamida (13 g, 59 mmol) en piridina (30 ml). La mezcla se calienta a 70 °C y se añade en porciones cuidadosamente KMnO₄ (47 g, 298 mmol). Después de 6 h a reflujo, la mezcla de reacción se filtra a través de una capa de celite y se lava con agua caliente. El filtrado se enfría a ta, se concentra y se acidifica lentamente con una solución ac. 6 M de HCl. La mezcla se enfría en un baño de hielo, se filtra y la torta de filtro se lava con agua fría y se seca, dando el compuesto del subtítulo.
Rendimiento: 11,6 g (78%). F_r = 0,1 (gel de sílice, 9:1 de DCM:EtOH). EM m/z: 248 [M+H]⁺.

(b) Ácido 3-amino-2,4-dicloro-benzoico

- 10 Se agita ácido 3-acetilamino-2,4-dicloro-benzoico (21,0 g, 84,6 mmol) en una solución ac. 6 M de HCl (120 ml) y ácido acético (250 ml) a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se enfría, se concentra, se diluye con agua y se concentra de nuevo. El residuo se diluye con agua, se agita en refrigeración y se filtra. La torta de filtro se lava y se seca, dando el compuesto del subtítulo.
Rendimiento: 16,8 g (96%). EM m/z: 204 [M-H]⁻. HPLC-procedimiento C: T_r = 1,46 min.

(c) 3-Amino-2,4-dicloro-benzamida

- 15 Se añade (1-cloro-2-metil-propenil)-dimetil-amina (16,1 ml, 116 mmol) a ácido 3-amino-2,4-dicloro-benzoico (20,0 g, 97,1 mmol) en THF (320 ml). Después de 4 h a ta, la mezcla se añade gota a gota a NH₃ conc. (320 ml) y se agita a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentra, se enfría y se filtra. La torta de filtro se seca, dando el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 17,4 g (87%). EM m/z: 205 [M+H]⁺. HPLC-procedimiento C: T_r = 1,19 min.

(d) 3-Amino-2,4-dicloro-bencilamina

- 20 Se añade gota a gota 3-amino-2,4-dicloro-benzamida (2,00 g, 9,8 mmol) en THF (45 ml) a LiAlH₄ (1 M en THF, 24,4 ml) en THF (45 ml). La mezcla de reacción se agita durante 1 h a ta y durante 10 h a reflujo. El exceso de LiAlH₄ se destruye en refrigeración como se describe por L.F.Fieser & M. Fieser Vol 1, pág. 584 Wiley 1967. Después de 30 min, la mezcla se filtra y el filtrado se concentra, dando el compuesto del subtítulo.
Rendimiento: 1,85 g (99%). F_r = 0,12 (gel de sílice, 95:5 de DCM:EtOH). EM m/z: 191 [M+H]⁺.

- 25 (e) *N*-(3-Amino-2,4-dicloro-bencil)-2,2-dimetil-propionamida

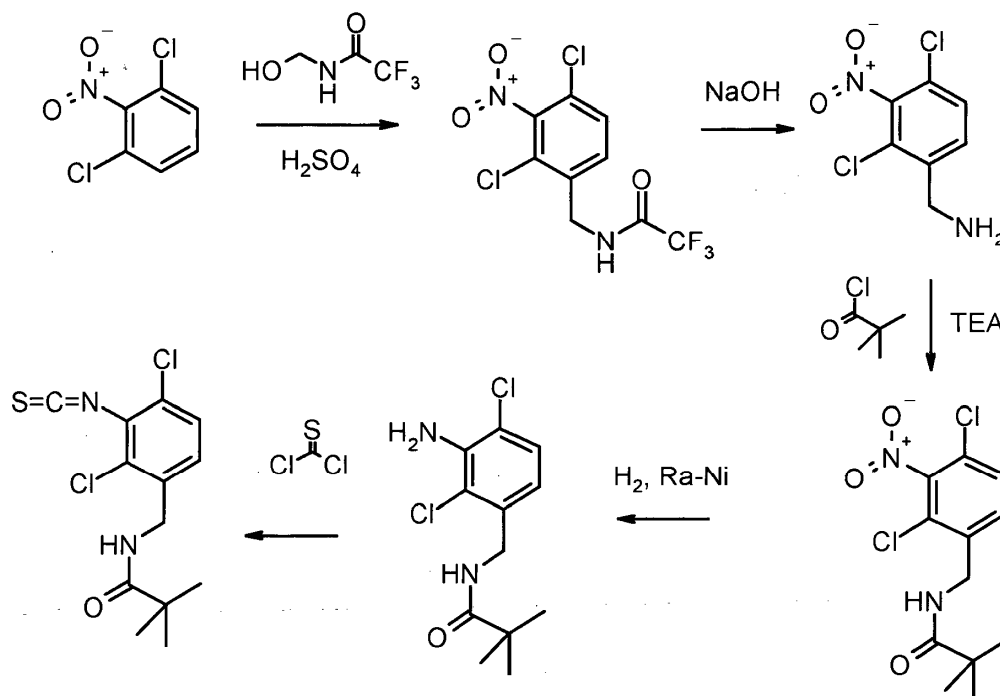
Se añade 3-amino-2,4-dicloro-bencilamina (2,28 g, 11,9 mmol) a una mezcla de cloruro del ácido 2,2-dimetil-propiónico (1,47 ml, 11,9 mmol) y TEA (4,14 ml, 29,8 mmol) en THF (90 ml) y se agita durante 3 h. La mezcla de reacción se concentra, se diluye con EtOAc, se lava con una solución ac. al 5% de NaHCO₃ y agua, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra, dando el compuesto del subtítulo.

- 30 Rendimiento: 3,1 g (94%). F_r = 0,61 (gel de sílice, 95:5 de DCM:EtOH).

(f) *N*-(2,4-Dicloro-3-isotiocianato-bencil)-2,2-dimetil-propionamida

- 35 Se añade 1,1'-tiocarbonildi-2-piridona (4,87 g, 21 mmol) a una mezcla de *N*-(3-amino-2,4-dicloro-bencil)-2,2-dimetil-propionamida (5,50 g, 20 mmol) y dioxano (200 ml) y se agita a ta durante 2 h y a reflujo durante 8 h. La mezcla se concentra, se diluye con DCM y se filtra sobre gel de sílice. El filtrado se concentra, dando el compuesto del subtítulo.
Rendimiento: 6,00 g (95%). HPLC-procedimiento B: T_r = 1,58 min. EM m/z: 318 [M+H]⁺.

Como alternativa, el componente básico A también puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema:



(g) *N*-(3-Nitro-2,4-dicloro-bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida

- 5 Se añade *N*-(Hidroximetil)trifluoroacetamida (6,6 mmol; 0,946 g) a una mezcla de 2,6-dicloro-nitrobenceno (0,899 ml; 6,6 mmol) y H_2SO_4 conc. (15 ml) a 75 °C. La mezcla se agita a 75 °C durante una noche, se vierte en hielo-agua y se agita durante 1 h. El precipitado se recoge por filtración y se seca. Rendimiento 0,32 g (15%). EM $[\text{M}-\text{H}]^- = 315$, HPLC-procedimiento B: $T_r = 1,43$ min.

(h) 3-Nitro-2,4-dicloro-bencilamina

- 10 Una mezcla de *N*-(3-nitro-2,4-dicloro-bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,66 g, impura, contenido ~50%), una solución 4 M de NaOH (1,3 ml, 5,2 mmol) y MeOH (15 ml) se calienta a reflujo durante 4 h. Después, la mezcla se concentra, se diluye con agua, se acidifica con HCl 4 M, se filtra, se añade una solución 4 M de NaOH y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra. Rendimiento 0,17 g EM m/z: 221 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC-procedimiento B: $T_r = 1,02$ min.

(i) *N*-(3-Nitro-2,4-dicloro-bencil)-2,2-dimetil-propionamida

- 15 Se añade cloruro del ácido 2,2-dimetil-propiónico (0,124 ml, 1,01 mmol) a una mezcla de 3-nitro-2,4-dicloro-bencilamina (0,28 g, 1,01 mmol) y TEA (0,35 ml, 2,52 mmol) en THF (10 ml) y se agita durante una noche. La mezcla de reacción se concentra, se diluye con EtOAc, se lava sucesivamente con una solución ac. al 5% de NaHCO_3 y salmuera, se seca con Na_2SO_4 se filtra y se concentra. Rendimiento: 0,29 g. EM m/z: 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC-procedimiento B: $T_r = 1,42$ min.

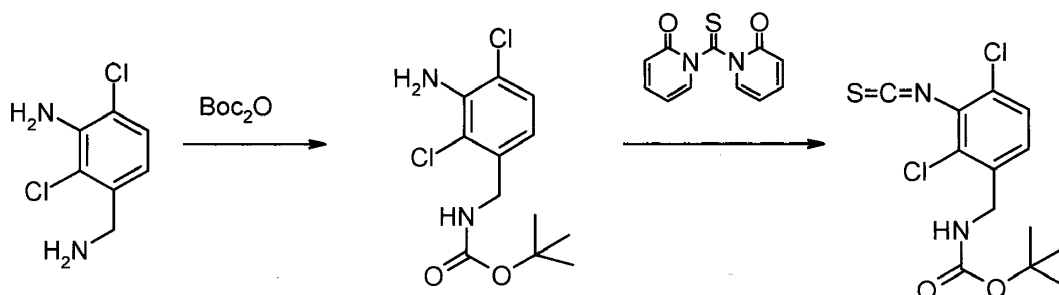
- 20 (g) *N*-(3-Amino-2,4-dicloro-bencil)-2,2-dimetil-propionamida

Una mezcla de 3-nitro-2,4-dicloro-bencilamina (290 mg, 0,95 mmol), Ra-Ni (50 mg) y THF (15 ml) se agita durante 7 h en una atmósfera de hidrógeno (50 psi (344,74 kPa)). El catalizador se retira por filtración y el filtrado se concentra. Rendimiento: 0,26 g. EM m/z: 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC-procedimiento B: $T_r = 1,32$ min.

(h) *N*-(2,4-Dicloro-3-isotiocianato-bencil)-2,2-dimetil-propionamida

- 25 Se añade una mezcla de *N*-(3-amino-2,4-dicloro-bencil)-2,2-dimetil-propionamida (0,95 g, 3,4 mmol) en 4,0 ml de dioxano a tiosfogeno (0,45 ml, 5,8 mmol) en 2,5 ml de agua. La mezcla se agita durante una noche, se extrae con DCM y la fase orgánica se lava con una solución ac. al 5% de NaHCO_3 y agua y se seca con Na_2SO_4 . Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se diluye con DCM, se filtra a través de una capa de gel de sílice y se concentra.

30

Componente básico B:Éster terc-butílico del ácido (2,4-dicloro-3-isotiocianato-bencil)-carbámico

(a) Éster terc-butílico del ácido (3-amino-2,4-dicloro-bencil)-carbámico

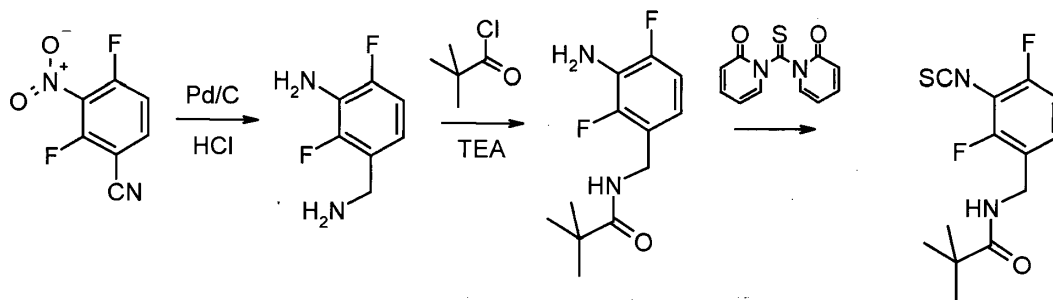
- 5 Se añade Boc_2O (1,48 g, 6,68 mmol) en 3,3 ml de DCM a 0 °C a una mezcla de 3-amino-2,4-dicloro-bencilamina (1,16 g, 6,07 mmol), 6,7 ml de DCM y 12,1 ml de una solución 1 N de NaOH. La mezcla se agita vigorosamente durante 2 d y se diluye con una solución ac. al 5% de NH_3 . La fase orgánica se separa y la fase ac. se lava dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra, dando el compuesto del subtítulo.

- 10 Rendimiento: 1,71 g (97%). $F_r = 0,65$ (gel de sílice, 95:5 de DCM:EtOH). EM m/z: 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(b) Éster terc-butílico del ácido (2,4-dicloro-3-isotiocianato-bencil)-carbámico

- 15 Se añade 1,1'-tiocarbonildi-2-piridona (0,42 g, 1,8 mmol) a una mezcla de éster terc-butílico del ácido (3-amino-2,4-dicloro-bencil)-carbámico (0,50 g, 1,7 mmol) y dioxano (25 ml) y se agita a ta durante 2 h y a reflujo durante 2 d. La mezcla se concentra, se diluye con DCM y se filtra sobre gel de sílice. El filtrado se concentra, dando el compuesto del título.

Rendimiento: 0,49 g (86%). $F_r = 0,83$ (gel de sílice, 95:5 de DCM:EtOH).

Componente básico C:N-(2,4-Difluoro-3-isotiocianato-bencil)-2,2-dimetil-propionamida

(a) 3-Aminometil-2,6-difluoro-anilina

Una mezcla de 3-nitro-2,4-difluoro-benzonitrilo (500 mg, 2,72 mmol), Pd/C (200 mg), HCl conc. (1,50 ml, 18,0 mmol) y MeOH (25 ml) se agita a ta durante una noche en una atmósfera de hidrógeno (3,2 bar). El catalizador se retira por filtración, el filtrado se concentra y se evapora dos veces en EtOH, dando el compuesto del subtítulo en forma de una sal HCl.

- 25 Rendimiento: 580 mg. EM m/z: 159 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

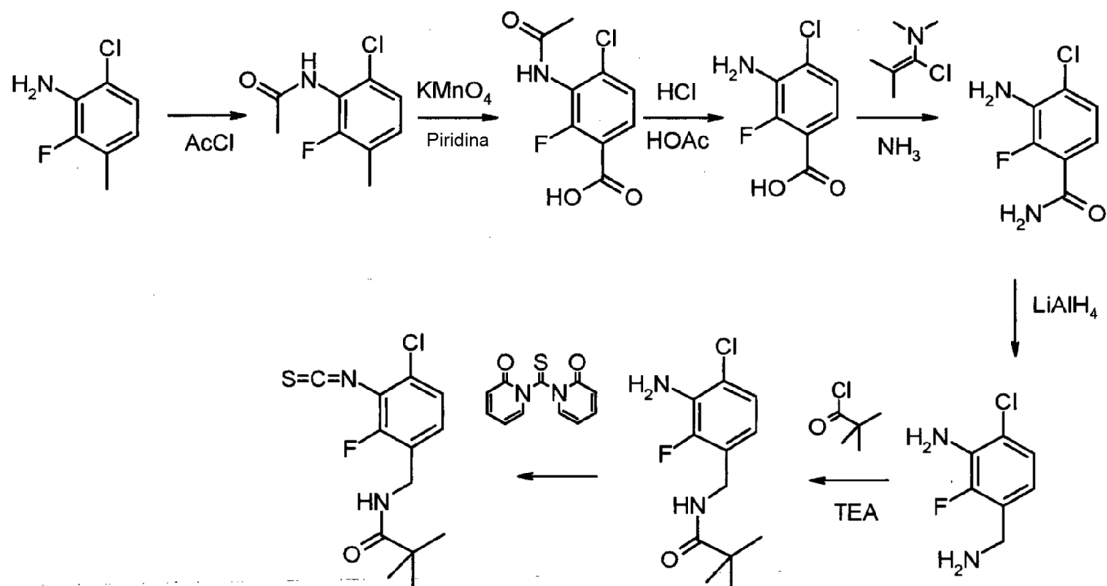
(b) N-(3-Amino-2,4-difluoro-bencil)-2,2-dimetil-propionamida

- 30 Se añaden TEA (400 μl , 2,86 mmol) seguido de cloruro de pivaloilo (60 μl , 0,52 mmol) a 3-aminometil-2,6-difluoro-anilina (120 mg en forma de una sal HCl) en THF (10 ml) y se agita a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y una solución sat. de NaHCO_3 , la capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca y se concentra, dando el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 110 mg. HPLC-procedimiento B: $T_r = 1,19$ min. EM m/z: 243 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $F_r = 0,45$ (gel de sílice, 95:5 de DCM:EtOH).

(c) *N*-(2,4-Difluoro-3-isotiocianato-bencil)-2,2-dimetil-propionamida

Una mezcla de *N*-(3-amino-2,4-difluoro-bencil)-2,2-dimetil-propionamida (570 mg, 2,35 mmol), 1,1'-tiocarbonildi-2(1H)-piridona (550 mg, 2,35 mmol) y dioxano (20 ml) se agita a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentra, se diluye con DCM, se filtra a través de una capa de gel de sílice y el filtrado se concentra, dando el compuesto del título.

Rendimiento: 440 mg (65%). $F_r = 0,80$ (gel de sílice, 95:5 de DCM:EtOH).

Componente básico D:*N*-(4-Cloro-fluoro-3-isotiocianato-bencil)-2,2-dimetil-propionamida10 (a) *N*-(6-Cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-acetamida

Se añade cloruro de acetilo (2,56 ml, 36,0 mmol) a una mezcla de 6-cloro-2-fluoro-3-metil-anilina (5,00 g, 31,3 mmol) y tolueno (200 ml), se añade más cantidad de tolueno (50 ml) y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 h. Después, se enfría con un baño de hielo y el precipitado formado se retira por filtración, se lava con tolueno frío y se seca. Rendimiento: 4,75 g (75%). HPLC-procedimiento B: $T_r = 1,12$ min. EM m/z: 202 $[M+H]^+$.

15 (b) Ácido 3-acetilamino-4-cloro-2-fluoro-benzoico

El compuesto del subtítulo se prepara a partir de *N*-(6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-acetamida y $KMnO_4$ en piridina de forma análoga a la etapa Aa.

Rendimiento: 49%. $F_r = 0,2$ (gel de sílice, 4:1 de DCM/EtOH). T_r de HPLC = 0,93 min (procedimiento B). EM m/z: 232 $[M+H]^+$.

20 (c) Ácido 3-amino-4-cloro-2-fluoro-benzoico

El compuesto del subtítulo se prepara a partir de ácido 3-acetilamino-4-cloro-2-fluoro-benzoico y una solución 6 M de HCl de forma análoga a la etapa Ab.

Rendimiento: 96%. T_r de HPLC = 1,10 min (procedimiento B). EM m/z: 190 $[M+H]^+$.

(d) 3-Amino-4-cloro-2-fluoro-benzamida

25 El compuesto del subtítulo se prepara a partir de ácido 3-amino-4-cloro-2-fluoro-benzoico, (1-cloro-2-metil-propenil)-dimetil-amina y NH_3 conc. de forma análoga a la etapa Ac.

Rendimiento: 69%. $F_r = 0,3$ (gel de sílice, 4:6 de PE:EtOAc). HPLC-procedimiento B: $T_r = 0,97$ min. EM m/z: 189 $[M+H]^+$.

(e) 3-Amino-4-cloro-2-fluoro-bencilamina

30 El compuesto del subtítulo en bruto se prepara a partir de 3-amino-4-cloro-2-fluoro-benzamida y $LiAlH_4$ de forma análoga a la etapa Ad.

HPLC-procedimiento B: $T_r = 0,37$ min. EM m/z: 175 $[M+H]^+$.

(f) *N*-(3-Amino-4-cloro-2-fluoro-bencil)-2,2-dimetil-propionamida

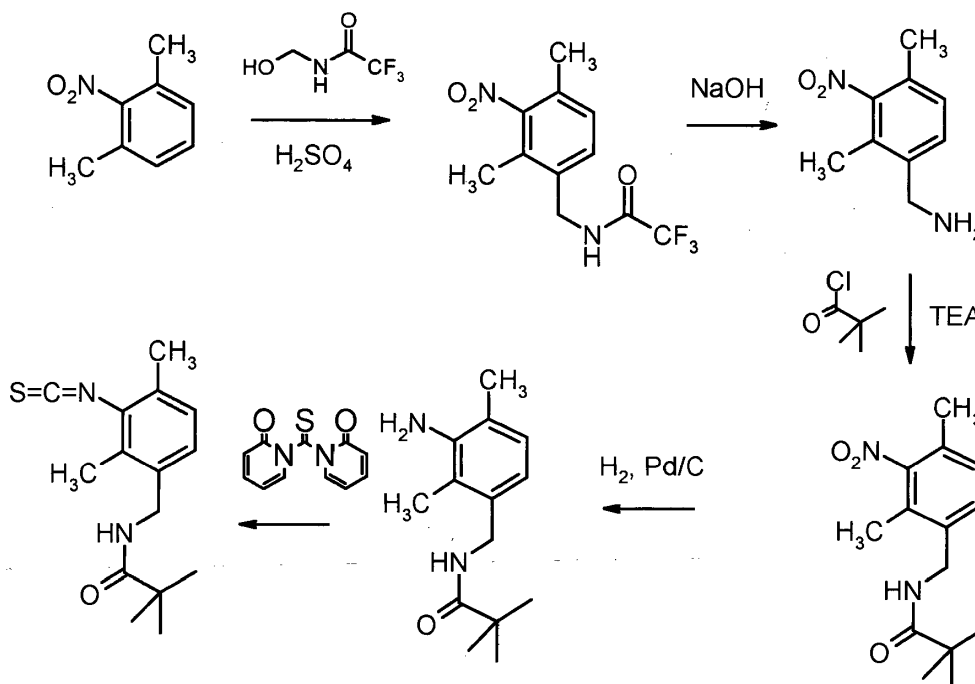
El compuesto del subtítulo se prepara a partir de 3-amino-4-cloro-2-fluoro-bencilamina en bruto, cloruro del ácido 2,2-dimetil-propiónico y TEA de forma análoga al ejemplo Ae.

Rendimiento: 36% (producto secundario al 29%: *N*-(3-Amino-4-cloro-bencil)-2,2-dimetil-propionamida). $F_r = 0,6$ (gel de sílice, 6:4 de PE:EtOAc). HPLC-procedimiento B: $T_r = 1,27$ min. EM m/z : 259 $[M+H]^+$.

(g) *N*-(4-Cloro-2-fluoro-3-isotiocianato-bencil)-2,2-dimetil-propionamida

El compuesto del título se prepara a partir de *N*-(3-amino-4-cloro-2-fluoro-bencil)-2,2-dimetil-propionamida, 1,1'-tiocarbonildi-2-piridona de forma análoga a la etapa Af.

Rendimiento: 65%. $F_r = 0,9$ (gel de sílice, 95:5 de DCM:EtOH).

10 Componente básico E:*N*-(2,4-Dimetil-3-isotiocianato-bencil)-2,2-dimetil-propionamida(a) *N*-(3-Nitro-2,4-dimetil-bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida

15 Se añade *N*-(hidroximetil)trifluoroacetamida (6,6 mmol; 0,946 g) a una mezcla de 2,6-dimetil-nitrobenzenceno (0,899 ml; 6,6 mmol) y H_2SO_4 conc. (15 ml). La mezcla se agita a ta durante una noche, se vierte en hielo agua y se agita durante 2 h. El precipitado se recoge por filtración y se seca. Rendimiento 1,5 g (84%). EM $[M-H]^- = 275$, TLC: $F_r = 0,67$ (gel de sílice, 95:5 de DCM:EtOH).

(b) 3-Nitro-2,4-dimetil-bencilamina

20 Una mezcla de *N*-(3-nitro-2,4-dimetil-bencil)-2,2,2-trifluoroacetamida (1,53 g, 5,54 mmol), una solución 4 M de NaOH (6,9 ml, 28 mmol) y MeOH (30 ml) se calienta a reflujo durante 2 h. Después, la mezcla se concentra, se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra. EM m/z : 181 $[M+H]^+$. HPLC-procedimiento C: $T_r = 1,13$ min.

(c) *N*-(3-Nitro-2,4-dimetil-bencil)-2,2-dimetil-propionamida

25 Se añade 3-nitro-2,4-dimetil-bencilamina (1,40 g, en bruto) a una mezcla de cloruro del ácido 2,2-dimetil-propiónico (0,682 ml, 5,5 mmol) y TEA (1,92 ml, 13,8 mmol) en THF (30 ml) y se agita durante una noche. La mezcla de reacción se concentra, se diluye con EtOAc, se lava sucesivamente con una solución ac. 2 M de HCl, una solución ac. al 5% de $NaHCO_3$ y agua, se seca con Na_2SO_4 se filtra y se concentra. Rendimiento: 1,41 g. EM m/z : 265 $[M+H]^+$. HPLC-procedimiento B: $T_r = 1,37$ min.

(d) *N*-(3-Amino-2,4-dimetil-bencil)-2,2-dimetil-propionamida

30 Una mezcla de *N*-(3-nitro-2,4-dimetil-bencil)-2,2-dimetil-propionamida (500 mg, 1,89 mmol), Pd/C (50 mg) y MeOH (20 ml) se agita durante 9 h en una atmósfera de hidrógeno (50 psi (344,74 kPa)). El catalizador se retira por

filtración y el filtrado se concentra.

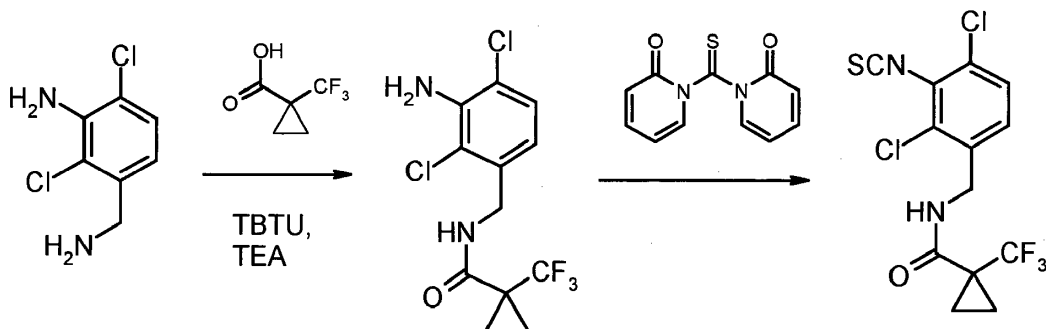
Rendimiento: 0,42 g. EM m/z: 235 [M+H]⁺. HPLC-procedimiento B: T_r = 1,32 min.

(e) *N*-(2,4-Dimetil-3-isotiocianato-bencil)-2,2-dimetil-propionamida

- 5 El compuesto del título se prepara a partir de *N*-(3-amino-2,4-dimetil-bencil)-2,2-dimetil-propionamida, 1,1'-tiocarbonildi-2-piridona de forma análoga a la etapa Af.
Rendimiento: 65%. F_r = 0,81 (gel de sílice, 95:5 de DCM:EtOH).

Componente básico F:

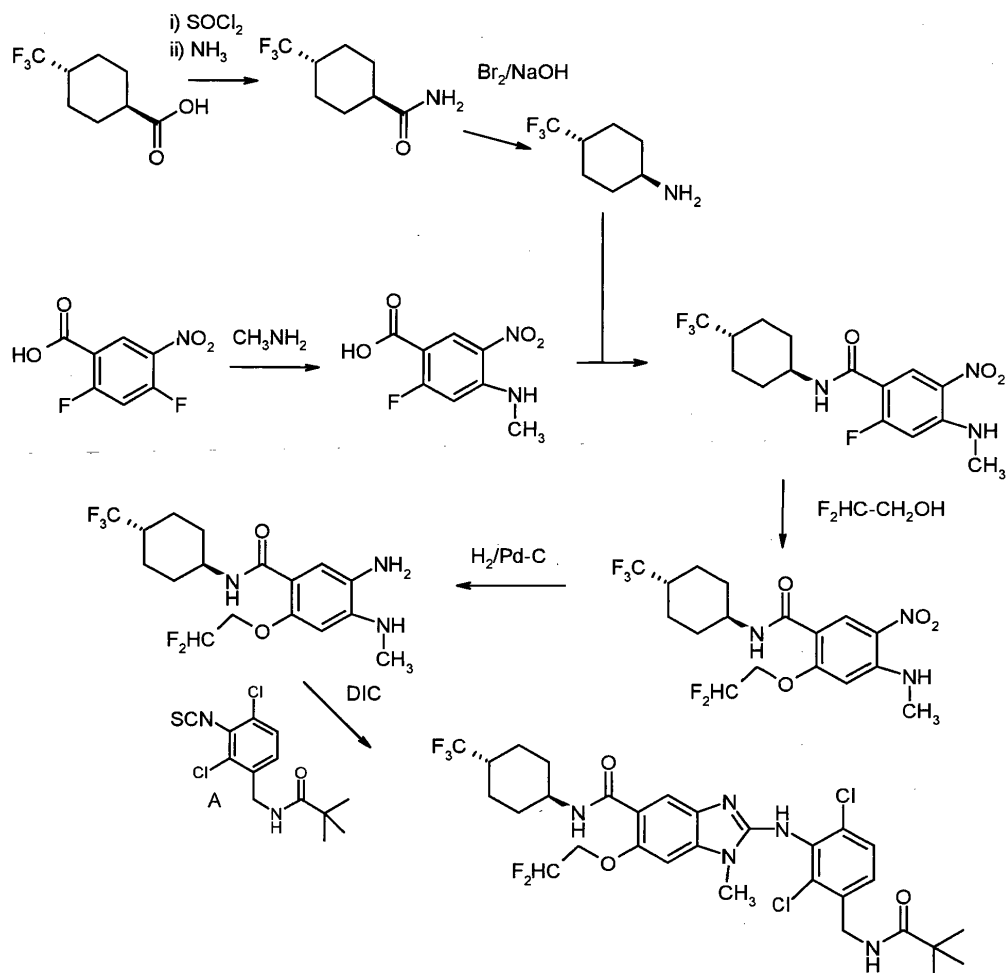
N-(2,4-Dicloro-3-isotiocianato-bencil)-1-trifluorometil-ciclopropano carboxamida



- 10 (a) *N*-(2,4-Dicloro-3-amino-bencil)-1-trifluorometil-ciclopropano carboxamida. El compuesto del subtítulo se prepara a partir de 3-amino-2,4-dicloro-bencilamina (0,310 g, 1,01 mmol), ácido 1-trifluorometil-ciclopropanocarboxílico (0,17 g, 1,1 mmol), TBTU (0,39 g, 1,2 mmol) y TEA (0,71 ml) en DMF de forma análoga a la etapa 1d.
Rendimiento: 289 mg (83%). EM m/z: 327 [M+H]⁺.
- 15 (b) *N*-(2,4-Dicloro-3-isotiocianato-bencil)-1-trifluorometil-ciclopropano carboxamida. El compuesto del título se prepara a partir de *N*-(2,4-dicloro-3-amino-bencil)-1-trifluorometil-ciclopropano carboxamida (150 mg, 0,45 mmol) y 1,1'-tiocarbonildi-2-piridona (89 mg, 0,38 mmol) de forma análoga a la etapa Af.
Rendimiento: 92 mg (en bruto).

Ejemplo 1

Amida del ácido N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico



5 (a) Amida del ácido trans-4-trifluorometil-ciclohexil-carboxílico

Una mezcla de ácido trans-4-trifluorometil-ciclohexano-carboxílico (10,4 g, 53,1 mmol), SOCl₂ (10 ml, 137 mmol), DCM (100 ml) y DMF (200 μl) se calienta a reflujo durante 1,5 h y se concentra. El cloruro de ácido en bruto se diluye con 100 ml de THF y se añade lentamente NH₃ conc. (350 ml). Se agita durante 5 min y la mezcla se concentra y se seca a 40 °C.

10 Rendimiento: 9,7 g.

(b) trans-4-Trifluorometil-ciclohexil-amina

Se agita bromo (2,85 ml, 55 mmol) durante 10 min en una solución ac. 1 N de NaOH (200 ml), después se añade amida del ácido trans-4-trifluorometil-ciclohexil-carboxílico y se agita durante 45 min a ta y durante 3 h a reflujo. Después de enfriar a ta, la mezcla se extrae con Et₂O, la fase orgánica se seca con MgSO₄, se filtra, se trata con HCl 2 N en Et₂O y se concentra, dando el compuesto del subtítulo en forma de una sal HCl.

15

Rendimiento: 8,5 g EM m/z: 168 [M+H]⁺.

(c) Ácido 2-fluoro-4-metilamino-5-nitro-benzoico

Se añade metilamina (13,5 ml, 40% en agua) a una mezcla enfriada con hielo de ácido 2,4-difluoro-5-nitro-benzoico (10,0 g, 49 mmol) en agua (100 ml) y se agita durante 30 min a ta. La mezcla se acidifica con una solución ac. 6 N de HCl y el precipitado se filtra, se lava con agua y se seca a 60 °C. El material en bruto se recrystaliza en MeOH. El producto final estaba ligeramente contaminado por su regioisómero ácido 4-fluoro-2-metilamino-5-nitro-benzoico.

20

(d) Amida del ácido *N*-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-fluoro-4-metilamino-5-nitro-benzoico

5 Una mezcla de ácido 2-fluoro-4-metilamino-5-nitro-benzoico del ácido (4,88 g que contiene trazas del regioisómero), DIPEA (11,7 ml, 68,3 mmol), TBTU (8,05 g, 25,1 mmol) y THF (100 ml) se agita durante 15 min, después se añade *trans*-4-trifluorometil-ciclohexil-amina (4,64 g, sal HCl) y se agita durante una noche. La mezcla se concentra, se añade NaHCO₃ ac. y el precipitado resultante se filtra, se lava y se seca.
Rendimiento: 8,14 g. $F_r = 0,3$ (gel de sílice, 98:2 de DCM:EtOH). T_r de HPLC = 1,44 min (procedimiento B). EM m/z : 364 [M+H]⁺.

(e) Amida del ácido *N*-(*trans*-4-Trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metilamino-5-nitro-benzoico

10 Una mezcla de 2,2-difluoroetanol (2,12 ml, 33,6 mmol), KOtBu (3,84 g, 32,4 mmol) y THF (100 ml) se agita durante 15 min, después se añade amida del ácido *N*-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-fluoro-4-metilamino-5-nitro-benzoico (8,14 g, 22,4 mmol) y se agita durante 1,5 h. A la mezcla se le añade agua y el THF se retira por destilación. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca.
Rendimiento: 8,60 g. $F_r = 0,35$ (gel de sílice, 1:1 de PE:Et₂O). T_r de HPLC = 1,47 min (procedimiento B). EM m/z : 426 [M+H]⁺.

15 (f) Amida del ácido *N*-(*trans*-4-Trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metilamino-5-amino-benzoico

20 Una mezcla de amida del ácido *N*-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metilamino-5-nitro-benzoico (6,38 g, 15,0 mmol), Pd/C (0,50 g) y MeOH (100 ml) se agita en 50 psi (344,74 kPa) de una atmósfera de H₂ durante 4 h. La mezcla se filtra, el catalizador se lava con THF y el filtrado combinado se concentra. La mezcla en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; 97/3 de DCM/EtOH).
Rendimiento: 5,38 g (91%). $F_r = 0,3$ (95:5 de DCM/EtOH). T_r de HPLC = 1,25 min (procedimiento B). EM m/z : 396 [M+H]⁺.

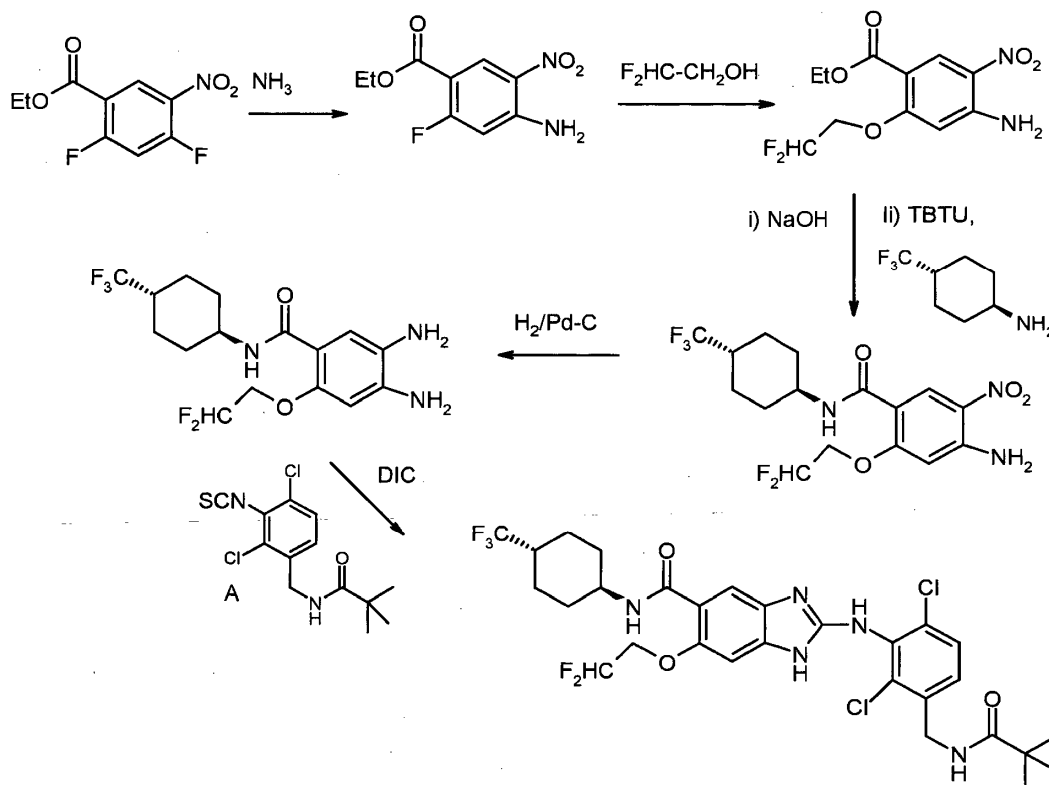
(g) Amida del ácido *N*-(*trans*-4-Trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico

25 Una mezcla de amida del ácido *N*-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metilamino-5-amino-benzoico (200 mg, 0,506 mmol), N-(2,4-dicloro-3-isotiocianato-bencil)-2,2-dimetil-propionamida (160 mg, 0,505 mmol) y DMF (2,0 ml) se agita durante 3 h, después se añade DIC (102 μ l, 0,658 mmol) y se agita a 80 °C durante 2 h. La mezcla en bruto se concentra y se purifica por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; 98:2 -> 97:3 de DCM/EtOH). Rendimiento: 0,320 g (93%). $F_r = 0,35$ (95:5 de DCM/EtOH). T_r de HPLC = 1,42 min (procedimiento B). EM m/z : 678 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 2

Amida del ácido *N*-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-(2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino)-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1H-benzimidazol-5-carboxílico



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

Una mezcla de 2,4-difluoro-5-nitro-benzoato de etilo (5,0 g, 21 mmol), 5,2 ml de NH₃ conc. y THF (25 ml) se agita durante 30 min en un baño de hielo y durante una noche a ta. La mezcla se concentra y se diluye con agua. El precipitado se filtra, se lava con agua y se seca a 55 °C, formando el compuesto del subtítulo en bruto. Rendimiento: 4,58 g. Fr = 0,57 (gel de sílice, 3:2 de PE/EtOAc). EM m/z: 227 [M-H].

10 (b) 2-(2,2-difluoro-etoxi)-4-amino-5-nitro-benzoato de etilo

Una mezcla de 2,2-difluoroetanol (0,062 ml, 0,97 mmol), KOtBu (0,108 g, 0,964 mmol) y THF (5 ml) se agita durante 15 min, después se añade 2-fluoro-4-amino-5-nitro-benzoato de etilo (0,200 g) y se agita durante 15 h. A la mezcla se le añade agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. Rendimiento: 0,24 g. Fr = 0,7 (gel de sílice, 95:5 de DCM/EtOH). T_r de HPLC = 1,34 min (procedimiento B). EM m/z: 291 [M+H]⁺.

15 (c) Ácido 2-(2,2-difluoro-etoxi)-4-amino-5-nitro-benzoico

Una mezcla de 2-(2,2-difluoro-etoxi)-4-amino-5-nitro-benzoato de etilo (0,24 g, 0,827 mmol), una solución ac. 4 N de NaOH (0,845 ml) y MeOH (10 ml) se agita durante 1,5 h a 70 °C. La mezcla se concentra y el residuo se diluye con agua y se acidifica con una solución ac. 4 N de HCl. El precipitado se retira por filtración, se lava con agua y se seca a 50 °C.

Rendimiento: 0,17 g (78%). Fr = 0,4 (gel de sílice, 9:1 de DCM/EtOH). T_r de HPLC = 1,14 min (procedimiento B). EM m/z: 263 [M+H]⁺.

20 (d) Amida del ácido *N*-(*trans*-4-Trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-(2,2-difluoro-etoxi)-4-amino-5-nitro-benzoico

El compuesto del subtítulo se prepara a partir de ácido 2-(2,2-difluoro-etoxi)-4-amino-5-nitro-benzoico y *trans*-4-trifluorometil-ciclohexil-amina con TBTU y DIPEA de forma análoga al ejemplo 1d.

Rendimiento: 100%. Fr = 0,7 (gel de sílice, 9:1 de DCM:EtOH). T_r de HPLC = 1,43 min (procedimiento B). EM m/z: 412 [M+H]⁺.

(e) Amida del ácido *N*-(*trans*-4-Trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-(2,2-difluoro-etoxi)-4,5-diamino-benzoico

El compuesto del subtítulo se prepara a partir de amida del ácido *N*-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-(2,2-difluoro-etoxi)-4-amino-5-nitro-benzoico con Pd/C y H₂ de forma análoga al ejemplo 1f.

5 Rendimiento: cuantitativo. F_r = 0,4 (9:1 de DCM/EtOH). T_r de HPLC = 1,19 min (procedimiento B). EM m/z: 382 [M+H]⁺.

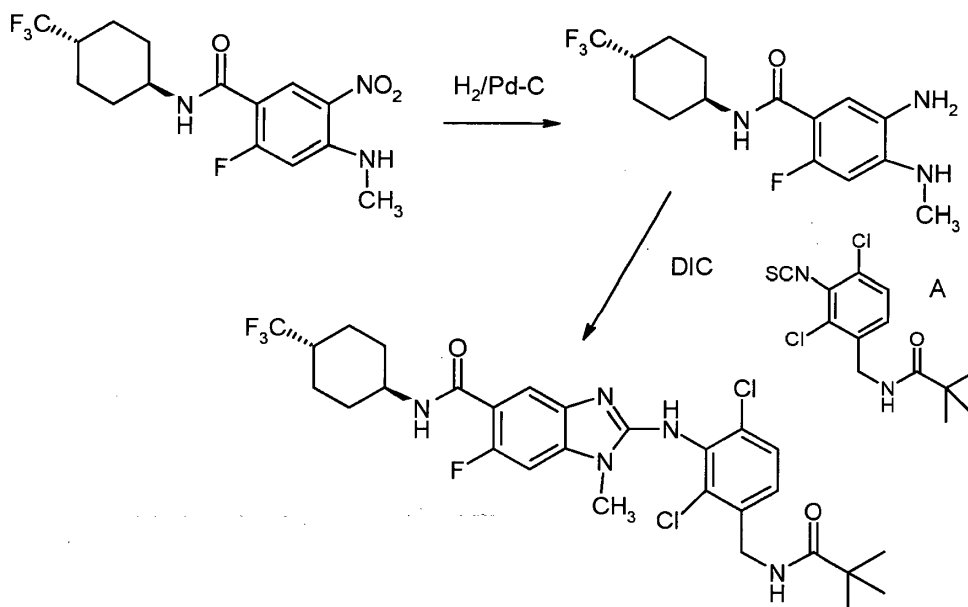
(f) Amida del ácido *N*-(*trans*-4-Trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1H-bencimidazol-5-carboxílico

El compuesto del título se prepara a partir de amida del ácido *N*-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-(2,2-difluoro-etoxi)-4,5-diamino-benzoico y *N*-(2,4-dicloro-3-isotiocianato-bencil)-2,2-dimetil-propionamida con DIC de forma análoga al ejemplo 1 g.

10 Rendimiento: 43%. F_r = 0,2 (95:5 de DCM/EtOH). HPLC T_r = 1,34 min (procedimiento B). EM m/z: 664 [M+H]⁺

Ejemplo 3

Amida del ácido *N*-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico



15 (a) Amida del ácido *N*-(*trans*-4-Trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-fluoro-4-metilamino-5-amino-benzoico

El compuesto del subtítulo se prepara a partir de amida del ácido *N*-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-fluoro-4-metilamino-5-nitro-benzoico con Pd/C y H₂ de forma análoga al ejemplo 1f.

Rendimiento: 98%. F_r = 0,25 (95:5 de DCM/EtOH). T_r de HPLC = 1,32 min (procedimiento B). EM m/z: 334 [M+H]⁺.

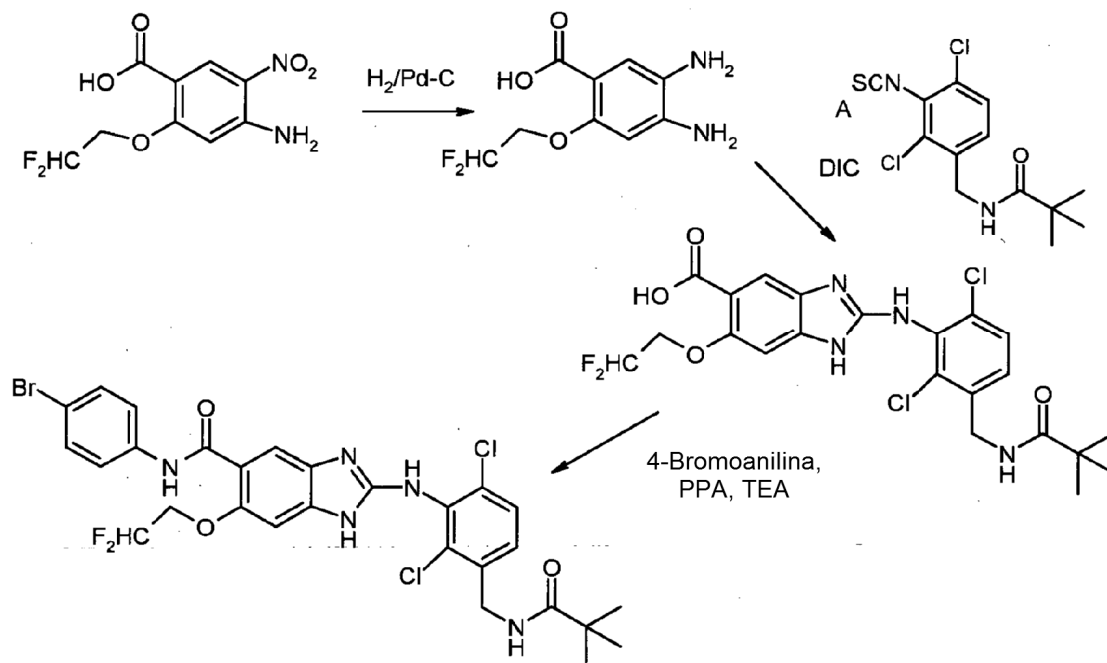
20 (b) Amida del ácido *N*-(*trans*-4-Trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico

El compuesto del título se prepara a partir de amida del ácido *N*-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-fluoro-4-metilamino-5-amino-benzoico y *N*-(2,4-dicloro-3-isotiocianato-bencil)-2,2-dimetil-propionamida con DIC de forma análoga al ejemplo 1 g.

25 Rendimiento: 60%. F_r = 0,4 (95:5 de DCM/EtOH). T_r de HPLC = 1,36 min (procedimiento B). EM m/z: 616 [M+H]⁺

Ejemplo 4

Amida del ácido *N*-(4-Bromo-fenil)-2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1H-bencimidazol-5-carboxílico



5 (a) Ácido 2-(2,2-Difluoro-etoxi)-4,5-diamino-benzoico

El compuesto del subtítulo se prepara a partir de ácido 2-(2,2-difluoro-etoxi)-4-amino-5-nitro-benzoico (ejemplo 2c) con Pd/C y H₂ de forma análoga al ejemplo 1f.
Rendimiento: 99%. F_r = 0,3 (9:1 de DCM/EtOH).

10 (b) Ácido 2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1H-bencimidazol-5-carboxílico

Una mezcla de ácido 2-(2,2-difluoro-etoxi)-4,5-diamino-benzoico (732 mg, 3,15 mmol), N-(2,4-dicloro-3-isotiocianato-bencil)-2,2-dimetil-propionamida (1,00 g, 3,15 mmol) y MeCN (15 ml) se agita durante 48 h, después se añade BSTFA (1,03 ml, 3,15 mmol) y se agita a reflujo durante 10 min. Después, se añade DIC (0,494 ml), 3,15 mmol) y se agita durante 4 h más. La mezcla se enfría a ta, se diluye con HOAc y se concentra. El residuo se agita con NaOH 1 N, se filtra y el filtrado se acidifica con HCl 4 N, se extrae con EtOAc y se purifica por cromatografía [DCM -> DCM + EtOH al 10%/HOAc (95:5)], dando el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 0,720 g (44%). F_r = 0,13 (95:5 de DCM/EtOH + pocas gotas de HOAc). EM m/z: 515 [M+H]⁺.

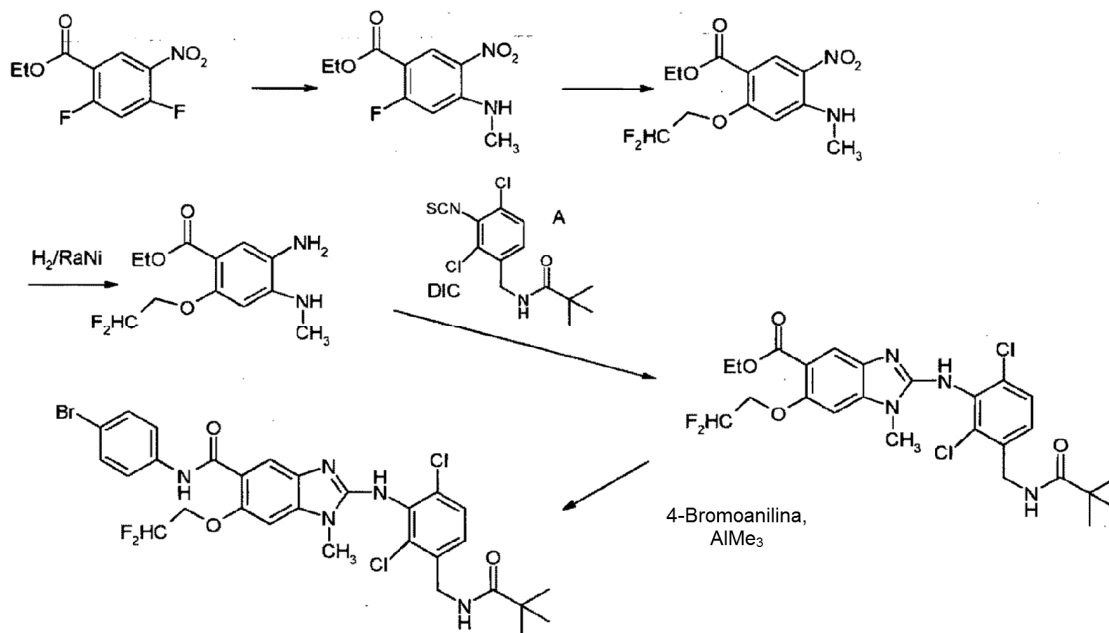
15 (c) Amida del ácido *N*-(4-Bromo-fenil)-2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1H-bencimidazol-5-carboxílico

20 Se añade lentamente PPA (0,223 ml, 50% en EtOAc, ~0,38 mmol) a una mezcla de ácido 2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1H-bencimidazol-5-carboxílico (0,150 g, 0,291 mmol), 4-bromoanilina (50 mg, 0,291 mmol), TEA (0,101 ml, 0,728 mmol) y THF (10 ml). La mezcla se calienta a reflujo durante 3 d, se concentra y se purifica a través de HPLC prep. (columna: Zorbax stable bond C18, 5 μm, 30 x 100 mm, gradiente: 95:5 -> 10:90 de agua +HCOOH al 0,15%/MeOH), formando el compuesto del título.

25 Rendimiento: 0,043 g (22%). T_r de HPLC = 1,67 min (procedimiento B). EM m/z: 668 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

Amida del ácido *N*-(4-bromo-fenil)-2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico



5 (a) 2-Fluoro-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de etilo

Se añade gota a gota una solución 2 M de MeNH₂ en THF (21,6 ml; 43,3 mmol) 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 deja durante una noche a ta tras lo cual se añade una porción más de MeNH₂ 2 M en THF (10,0 ml; 2 M; 21,6 mmol) a 0 °C. Después de 3 h a ta, se añade agua y la mezcla se concentra. El precipitado resultante se retira por filtración y se seca, dando el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 5,0 g (96%).

10

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

Se añade una solución de 2,2-difluoroetanol (1,7 g; 20,6 mmol) en THF (50 ml) a una solución de 2-fluoro-4-(metilamino)-5-nitrobenzoato de etilo (5,0 g; 20,6 mmol) en DMF (100 ml). Se añade una porciones hidruro sódico (0,824 g; 60%; 20,6 mmol) y la mezcla se agita durante una noche a ta. Se añade una solución de TFA (30 ml; 0,45 M ac.) y la mezcla se concentra. El precipitado resultante se retira por filtración, se lava con agua, se seca y se recristaliza en EtOH/agua, dando el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 4,8 g (76%).

15

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

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 agita en una atmósfera de H₂ (8 atm) durante una noche a ta. Se añade Na₂SO₄ y la mezcla se agita durante 30 min más en una atmósfera de H₂. La mezcla se filtra a través de celite, se concentra y el compuesto del subtítulo se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

(d) Éster del ácido etil 2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico

Una mezcla de 5-amino-2-(2,2-difluoroetoxi)-4-(metilamino)benzoato de etilo (0,942 g; 3,44 mmol), *N*-(2,4-dicloro-3-isotiocianato-bencil)-2,2-dimetil-propionamida (1,09 g, 3,44 mmol) y DMF (5 ml) se agita durante una noche a ta. Después, se añade DIC (0,695 ml, 4,44 mmol) y la mezcla se calienta durante 6 h a 80 °C. La mezcla se concentra, se diluye con EtOAc, se lava con agua y la fase orgánica resultante se seca con Na₂SO₄. Después de la concentración y la purificación a través de cromatografía en columna (gel de sílice, DCM -> 97:3 de DCM/EtOH) se obtiene el compuesto del subtítulo.

25

Rendimiento: 1,35 g (71%). F_r = 0,42 (95:5 de DCM/EtOH). EM m/z: 557 [M+H]⁺.

30

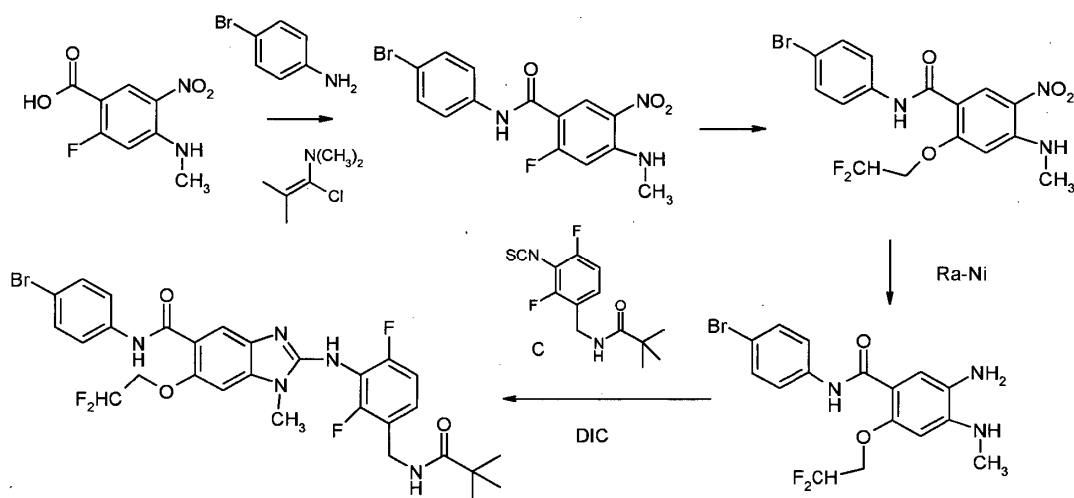
(e) Amida del ácido *N*-(4-Bromo-fenil)-2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico

5 Se añade Me_3Al en heptano (1,08 ml; 1 M; 1,08 mmol) a una solución de 4-bromoanilina (0,139 g; 0,807 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y la mezcla se agita durante 30 min a ta. Después, se añade lentamente éster del ácido 2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico en 5 ml de 1,4-dioxano y la mezcla se agita durante 10 h a 60 °C, se enfría y se añade cuidadosamente MeOH. La mezcla en bruto se acidifica con HOAc, se concentra y se purifica por cromatografía (gel de sílice, DCM → 95:5 de DCM/EtOH).

Rendimiento: 85 mg (46%). T_r de HPLC = 2,80 min (procedimiento G). EM m/z: 682 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 6

Amida del ácido *N*-(4-Bromo-fenil)-2-{2,6-difluoro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico



(a) *N*-(4-Bromofenil)-2-fluoro-4-metilamino-5-nitro-benzamida

15 Una mezcla de ácido 2-fluoro-4-metilamino-5-nitro-benzoico (0,500 g, 2,34 mmol), (1-cloro-2-metil-propenil)-dimetilamina (0,371 ml, 2,80 mmol) y DCM (50 ml) se agita durante 30 min, después se añaden 4-bromoanilina (0,402 mg, 2,34 mmol) y DIPEA (0,549 ml, 3,15 mmol) y se agita durante 2 h. La mezcla se concentra, se añade agua y el precipitado se filtra, se lava con agua y se seca, dando el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 0,820 g (95%). T_r de HPLC = 1,47 min (procedimiento B). EM m/z: 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 (b) *N*-(4-Bromofenil)-2-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metilamino-5-nitro-benzamida

El compuesto del subtítulo se prepara a partir de *N*-(4-bromofenil)-2-fluoro-4-metilamino-5-nitrobenzamida, 2,2-difluoroetanol y K^+OtBu de forma análoga al ejemplo 1e.

Rendimiento: 0,94 g (98%). T_r de HPLC = 1,54 min (procedimiento B). EM m/z: 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(c) *N*-(4-Bromofenil)-2-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metilamino-5-amino-benzamida

25 El compuesto del subtítulo se prepara a partir de *N*-(4-bromofenil)-2-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metilamino-5-nitrobenzamida, Ra-Ni y H_2 de forma análoga al ejemplo 5c.

Rendimiento: 0,86 g (98%). F_r = 0,40 (95:5 de DCM/EtOH). EM m/z: 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(d) Amida del ácido *N*-(4-Bromo-fenil)-2-{2,6-difluoro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico

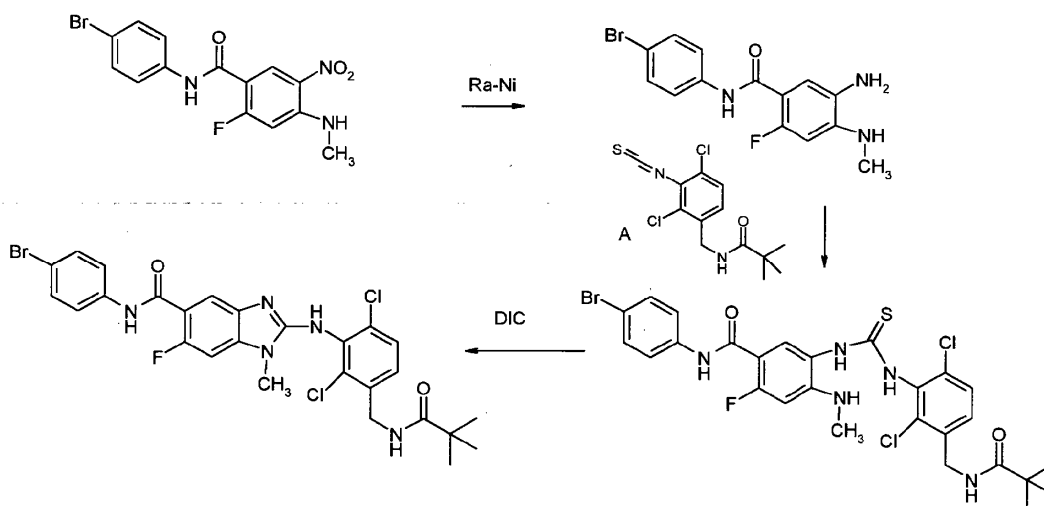
30 El compuesto del título se prepara a partir de *N*-(4-bromofenil)-2-(2,2-difluoro-etoxi)-4-metilamino-5-amino-benzamida y *N*-(2,4-difluoro-3-isotiocianato-bencil)-2,2-dimetil-propionamida con DIC de forma análoga al ejemplo 1 g.

Rendimiento: 0,12 g (52%). F_r = 0,35 (95:5 de DCM/EtOH). T_r de HPLC = 1,52 min (procedimiento B). EM m/z: 650 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35

Ejemplo 7

Amida del ácido *N*-(4-bromo-fenil)-2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico



5 (a) *N*-(4-Bromofenil)-2-fluoro-4-metilamino-5-amino-benzamida

El compuesto del subtítulo se prepara a partir de *N*-(4-bromofenil)-2-fluoro-4-metilamino-5-nitrobenzamida, Ra-Ni y H₂ de forma análoga al ejemplo 5c.

Rendimiento: cuantitativo. T_r de HPLC = 1,34 min (procedimiento B). EM m/z: 339 [M+H]⁺.

10 (b) *N*-(4-Bromofenil)-5-(3-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenil}-tioureido)-2-fluoro-4-metilamino-benzamida

Una mezcla de *N*-(4-bromofenil)-2-fluoro-4-metilamino-5-amino-benzamida (220 mg, 0,543 mmol), *N*-(2,4-Dicloro-3-isotiocianato-bencil)-2,2-dimetil-propionamida (0,172 mg, 0,543 mmol) y DMF (5 ml) se agita durante 3 d, se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con agua, se seca con Na₂SO₄ y se concentra, dando el producto en bruto.

15 T_r de HPLC = 1,48 min (procedimiento B). EM m/z: 656 [M+H]⁺.

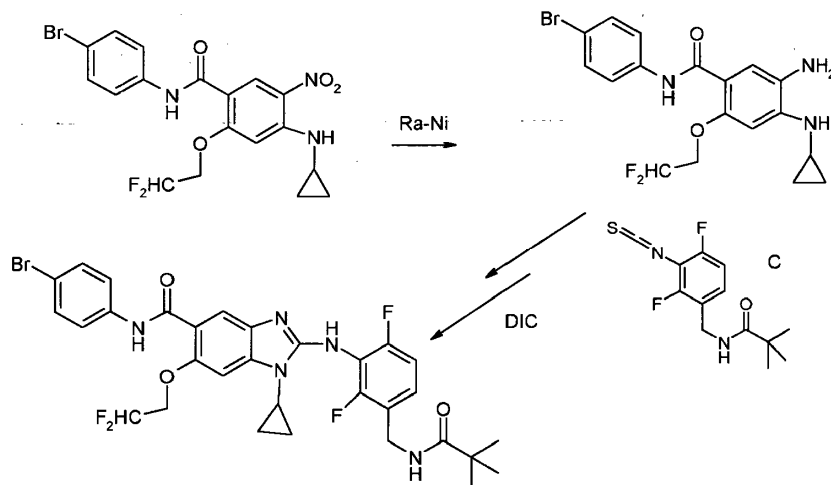
(c) Amida del ácido *N*-(4-Bromo-fenil)-2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico

Una mezcla de *N*-(4-Bromofenil)-5-(3-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenil}-tioureido)-2-fluoro-4-metilamino-benzamida en bruto (400 mg), DIC (111 μl, 0,700 mmol) y DMF (5 ml) se agita a 80 °C durante 8 h. La mezcla en bruto se concentra y se purifica por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; DCM -> 97:3 de DCM/EtOH), dando el compuesto del título.

20 Rendimiento: 0,230 g (68%). F_r = 0,34 (95:5 de DCM/EtOH). EM m/z: 620 [M+H]⁺.

Ejemplo 11

Amida del ácido *N*-(4-bromo-fenil)-2-{2,6-difluoro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoroetoxi-1-ciclopropil-1H-bencimidazol-5-carboxílico



- 5 (a) *N*-(4-Bromofenil)-2-(2,2-difluoroetoxi)-4-ciclopropilamino-5-amino-benzamida

El compuesto del subtítulo se prepara a partir de *N*-(4-bromofenil)-2-(2,2-difluoroetoxi)-4-ciclopropilamino-5-nitro-benzamida (preparada a partir de ácido 2,4-difluoro-5-nitrobenzoico, ciclopropilamina, 4-bromoanilina y 2,2-difluoroetanol de forma análoga a los ejemplos 1c, 6a, 1e) y Ra-Ni/H₂ de forma análoga al ejemplo 5c. T_r de HPLC = 1,4 min (procedimiento B). EM m/z: 427 [M+H]⁺.

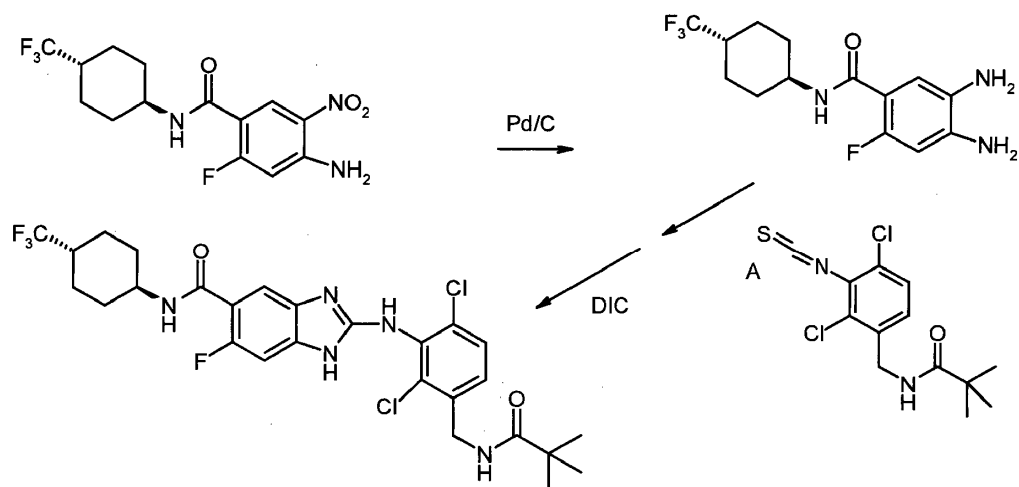
- 10 (b) Amida del ácido *N*-(4-bromo-fenil)-2-{2,6-difluoro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoroetoxi-1-ciclopropil-1H-bencimidazol-5-carboxílico

El compuesto del título se prepara a partir de *N*-(4-Bromofenil)-2-(2,2-difluoroetoxi)-4-ciclopropilamino-5-amino-benzamida y *N*-(2,4-difluoro-3-isotiocianato-bencil)-2,2-dimetil-propionamida con DIC de forma análoga a los ejemplos 7b/7c.

- 15 F_r = 0,36 (95:5 de DCM/EtOH). EM m/z: 676 [M+H]⁺.

Ejemplo 12

Amida del ácido *N*-(*trans*-4-Trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-fluoro-1H-bencimidazol-5-carboxílico



- 20 (a) Amida del ácido *N*-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-fluoro-4,5-diamino-benzoico

El compuesto del subtítulo se prepara a partir de amida del ácido *N*-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-fluoro-4-amino-5-nitro-benzoico (preparada a partir de ácido 2-fluoro-4-amino-5-nitro-benzoico, *trans*-4-trifluorometil-ciclohexilamina de forma análoga al ejemplo 2d) con Pd/C y H₂ de forma análoga al ejemplo 1f. T_r de HPLC = 1,58 min (procedimiento B). EM m/z: 320 [M+H]⁺.

(b) Amida del ácido *N*-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-fluoro-1H-bencimidazol-5-carboxílico

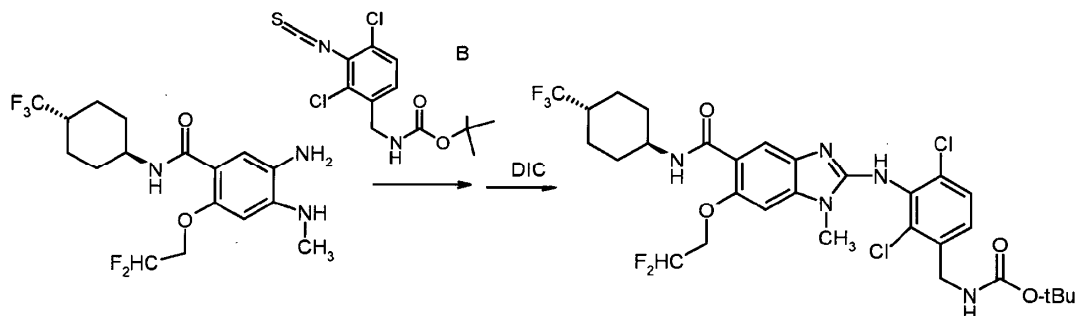
El compuesto del título se prepara a partir de amida del ácido *N*-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-fluoro-4,5-diamino-benzoico y *N*-(2,4-dicloro-3-isotiocianato-bencil)-2,2-dimetil-propionamida con DIC de forma análoga a los ejemplos 7b/7c.

5

T_r de HPLC = 2,52 min (procedimiento G). EM m/z : 602 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13

Amida del ácido *N*-(*trans*-4-Trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-{2,6-dicloro-3-[(*tert*-butoxi-carbonilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico



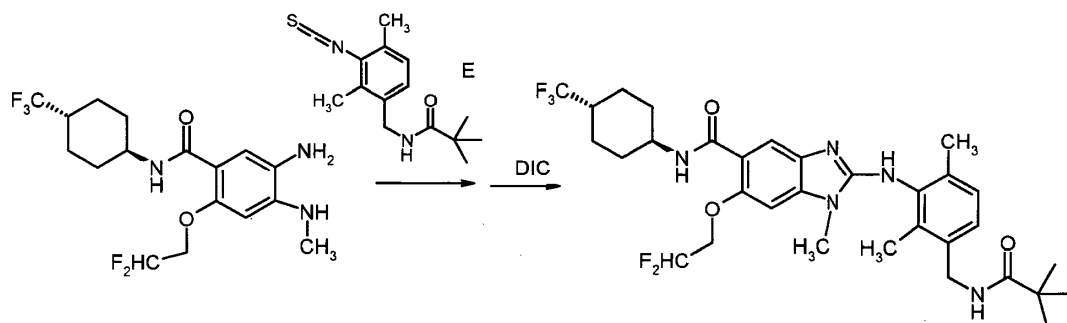
10

El compuesto del título se prepara a partir de amida del ácido *N*-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilamino-5-amino-benzoico y éster *tert*-butílico del ácido (2,4-dicloro-3-isotiocianato-bencil)-carbámico con DIC de forma análoga a los ejemplos 7b/7c.

F_r = 0,25 (95:5 de DCM/EtOH). EM m/z : 694 $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 14

Amida del ácido *N*-(*trans*-4-Trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-{2,6-dimetil-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico



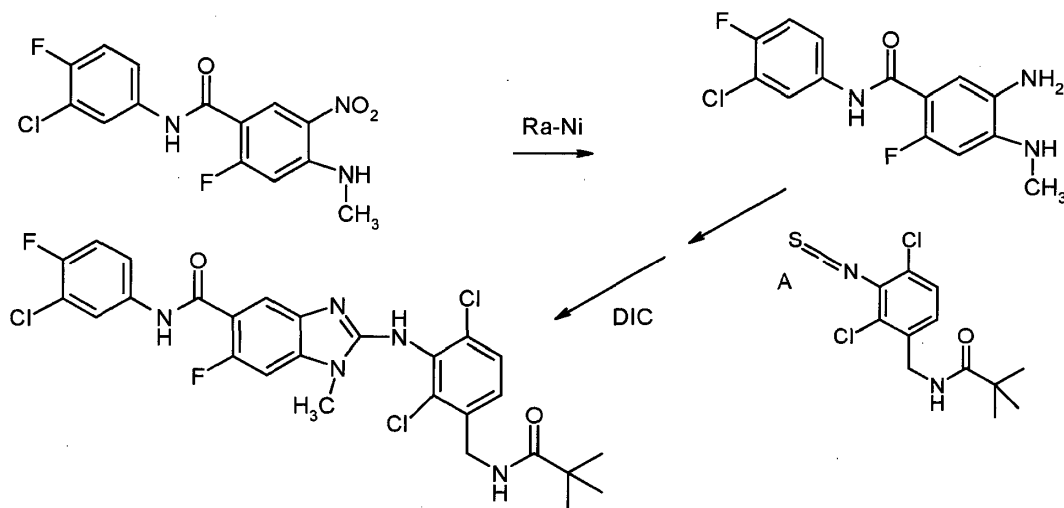
20

El compuesto del título se prepara a partir de amida del ácido *N*-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilamino-5-amino-benzoico y *N*-(2,4-dimetil-3-isotiocianato-bencil)-2,2-dimetil-propionamida con DIC de forma análoga a los ejemplos 7b/7c.

F_r = 0,15 (95:5 de DCM/EtOH). EM m/z : 638 $[M+H]^+$.

Ejemplo 17

Amida del ácido *N*-(4-Fluoro-3-cloro-fenil)-2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico



- 5 (a) Amida del ácido *N*-(4-fluoro-3-cloro-fenil)-2-fluoro-4-metilamino-5-amino-benzoico

El compuesto del subtítulo se prepara a partir de amida del ácido *N*-(4-fluoro-3-cloro-fenil)-2-fluoro-4-metilamino-5-nitro-benzoico (preparada a partir de ácido 2-fluoro-4-metilamino-5-nitro-benzoico, 4-fluoro-3-cloro-anilina de forma análoga a la etapa 6a) con Ra-Ni y H₂ de forma análoga al ejemplo 5c. EM m/z: 312 [M+H]⁺.

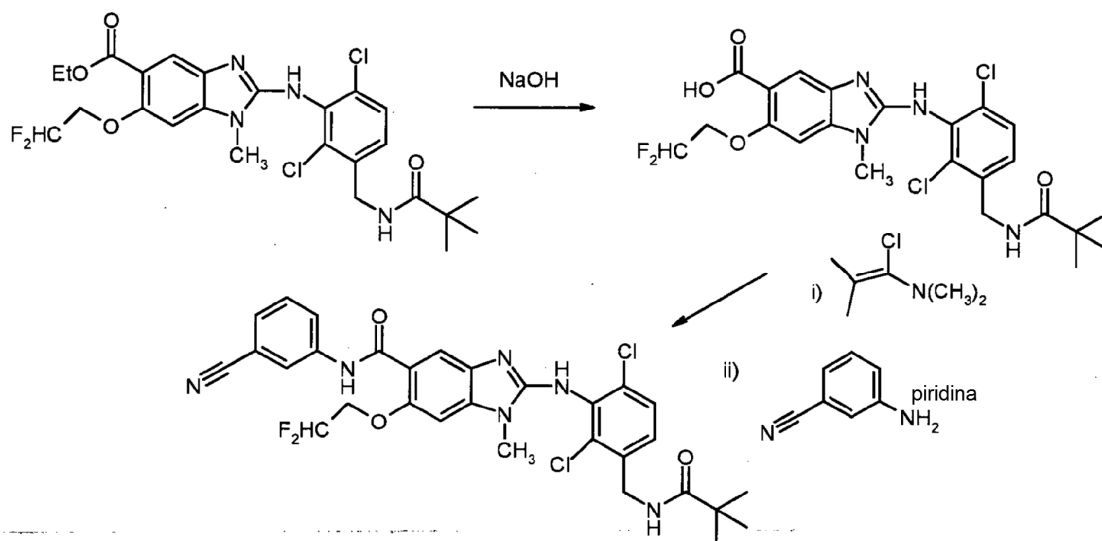
- 10 (b) Amida del ácido *N*-(4-Fluoro-3-cloro-fenil)-2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico

El compuesto del título se prepara a partir de amida del ácido *N*-(4-fluoro-3-cloro-fenil)-2-fluoro-4-metilamino-5-amino-benzoico y *N*-(2,4-dicloro-3-isotiocianato-bencil)-2,2-dimetil-propionamida con DIC de forma análoga a los ejemplos 7b/7c.

T_r de HPLC = 2,52 min (procedimiento G). EM m/z: 594 [M+H]⁺.

- 15 **Ejemplo 28**

Amida del ácido *N*-(3-ciano-fenil)-2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico



(a) Ácido 2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico

Una mezcla de éster etílico del ácido 2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico (1,170 g; 2,10 mmol), solución ac. 4 N de NaOH (2,10 ml, 8,4 mmol) y EtOH (30 ml) se agita durante 4 d. Después, la mezcla se concentra, se diluye con agua y se acidifica con una solución ac. 4 N de HCl. El precipitado se filtra, se lava con agua y se seca, dando 0,60 g del producto. El filtrado se extrae con EtOAc, la fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y se concentra, dando 0,23 g más del compuesto del subtítulo.

Rendimiento: 0,83 g (75%). T_r de HPLC = 1,16 min (procedimiento C). EM m/z: 529 [M+H]⁺.

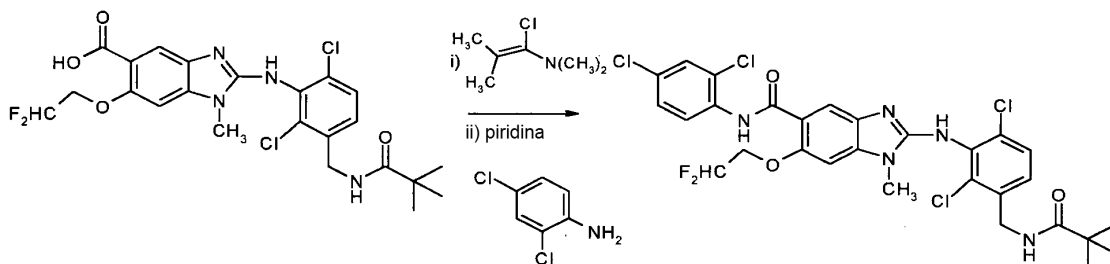
10 (b) Amida del ácido *N*-(3-ciano-fenil)-2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico

Se añade (1-cloro-2-metil-propenil)-dimetilamina (20 µl) a una mezcla de ácido 2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico (53 mg, 0,10 mmol) en 2,0 ml de acetonitrilo y se agita 10 min a ta. Se añade más cantidad de (1-cloro-2-metil-propenil)-dimetilamina (20 µl) y la mezcla se agita durante 20 min más a ta. La solución en bruto de cloruro de ácido se añade a una mezcla de 3-aminobenzonitrilo (12 mg, 0,10 mmol), piridina (24 µl, 0,30 mmol) y acetonitrilo (1,0 ml) y se agita durante 15 min a ta y durante 5 h más a 55 °C. El disolvente se retira al vacío y el residuo se disuelve en 2 ml de una solución 19:1 de DMF/agua y se purifica a través de HPLC preparativa, formando el compuesto del título.

Rendimiento: 26 mg (42%). T_r de HPLC = 1,65 min (procedimiento A). EM m/z: 629 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 60

Amida del ácido *N*-(2,4-dicloro-fenil)-2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico

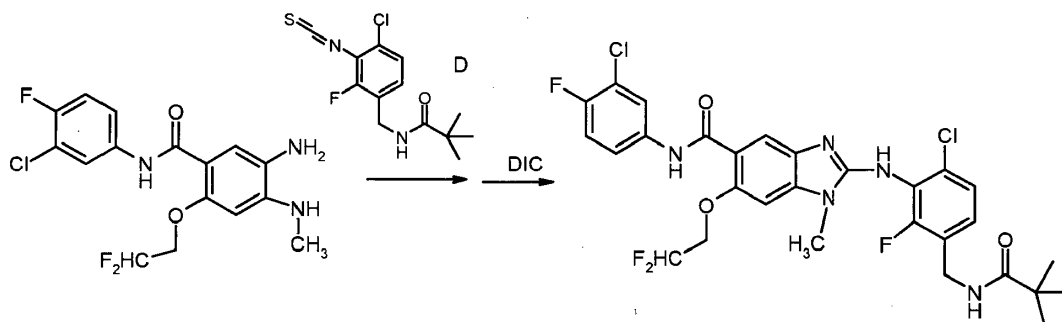


Se añade (1-cloro-2-metil-propenil)-dimetilamina (20 µl) a una mezcla de ácido 2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoro-etoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico (53 mg, 0,10 mmol) en 1,0 ml de acetonitrilo y se agita 15 min a ta. La solución en bruto de cloruro de ácido se añade a una mezcla de 2,4-dicloroanilina (16 mg, 0,10 mmol), piridina (24 µl, 0,30 mmol) y acetonitrilo (1,0 ml) y se agita durante el fin de semana a 60 °C. El disolvente se retira al vacío y el residuo se disuelve en 2 ml de una solución 9:1 de DMF/agua y se purifica a través de HPLC preparativa.

30 Rendimiento: 53 mg (79%). T_r de HPLC = 2,83 min (procedimiento D). EM m/z: 672 [M+H]⁺.

Ejemplo 75

Amida del ácido *N*-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-{6-cloro-2-fluoro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico



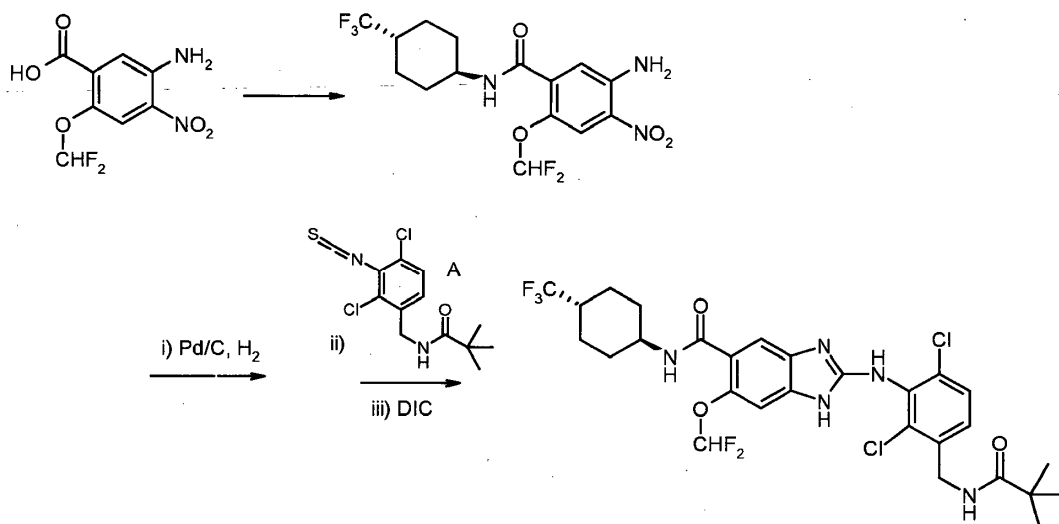
35 Una mezcla de *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilamino-5-aminobenzamida (60 mg, 0,161 mmol), preparada a partir de 3-cloro-4-fluoro-anilina, 2,2-difluoroetanol y ácido 2-fluoro-4-metilamino-5-nitro benzoico de

acuerdo con la secuencia 1d-1f), N-(4-cloro-2-fluoro-3-isotiocianato-bencil)-2,2-dimetil-propionamida (0,48 mg, 0,161 mmol) y DMF (2 ml) se agita durante 3 h. Después, se añade DIC (25 μ l, 0,16 mmol) y se agita a 80 °C durante una noche. La mezcla en bruto se concentra y se purifica por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; DCM -> 98:2 de DCM/EtOH).

5 Rendimiento: 80 mg (78%). $F_r = 0,45$ (95:5 de DCM/EtOH). T_r de HPLC = 1,48 min (procedimiento B). EM m/z: 640 $[M+H]^+$.

Ejemplo 78

Amida del ácido N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(difluorometoxi)-1H-benzimidazol-5-carboxílico



10

a) Amida del ácido N-(trans-4-Trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-(difluorometoxi)-5-amino-4-nitro-benzoico

Se añade (1-Cloro-2-metil-propenil)-dimetilamina (102 μ l) a una mezcla de ácido 2-(difluoro-metoxi)-5-amino-4-nitro-benzoico (175 mg, 0,705 mmol, preparada de forma análoga al documento WO2010/034797), 5 ml de THF y 10 ml de DCM y se agita durante 5 h. Después, se añaden trans-4-trifluorometil-ciclohexilamina (158 mg, 0,776 mmol) y piridina (139 μ l, 1,77 mmol) y se agita durante una noche. El disolvente se retira al vacío, se añade una solución ac. semi-saturada de NaHCO_3 y se extrae con DCM. Las capas orgánicas se secan con Na_2SO_4 , se filtran, se concentran y se purifican a través de HPLC preparativa (Procedimiento F).

15

Rendimiento: 70 mg (25%). T_r de HPLC = 2,06 min (procedimiento E). EM m/z: 398 $[M+H]^+$.

20

b) Amida del ácido N-(trans-4-Trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(difluorometoxi)-1H-benzimidazol-5-carboxílico

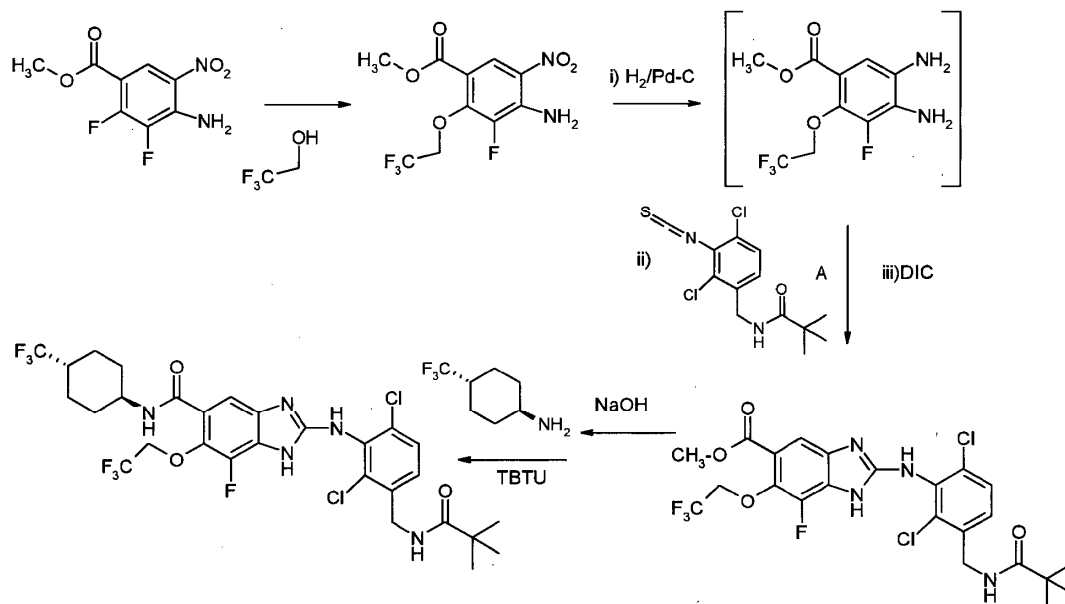
Una mezcla de amida del ácido N-(trans-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-(difluorometoxi)-5-amino-4-nitro-benzoico (70 mg, 0,176 mmol), Pd/C (15 mg) y 10 ml de THF se agita en una atmósfera de H_2 (3 bar) durante 2 h. La mezcla en bruto se filtra en un matraz cargado con N-(2,4-dicloro-3-isotiocianato-bencil)-2,2-dimetil-propionamida (59 mg, 0,185 mmol) y la torta de filtro se lava con 40 ml de THF. La mezcla se agita durante 4 h a ta y durante una noche a 60 °C. Después, la mezcla de reacción se concentra a ~10 ml y se agita durante 8 h más a 60 °C. Después, se concentra al vacío, se diluye con MeCN (2,0 ml), se añade DIC (29 μ l, 0,186 mmol) y se agita durante 4 d. Después, la mezcla se concentra, se diluye con DMF y THF y se purifica por HPLC.

25

Rendimiento: 34 mg (30%). T_r de HPLC = 2,00 min (procedimiento E). EM m/z: 650 $[M+H]^+$.

Ejemplo 79

Amida del ácido *N*-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-7-fluoro-1H-bencimidazol-5-carboxílico



5 (a) Éster metílico del ácido 2-(2,2,3-trifluoro-etoxi)-3-fluoro-4-amino-5-nitro-benzoico

Una mezcla de 2,2,2-trifluoroetanol (0,377 ml, 5,2 mmol), KOtBu (0,580 g, 0,5,2 mmol) y THF (20 ml) se agita durante 15 min a 0 °C, después se añade 2,3-difluoro-4-amino-5-nitro-benzoato de metilo (1,00 g) en THF (20 ml) y se agita durante 15 h a ta. A la mezcla se le añade agua y la mezcla se concentra. El precipitado resultante se filtra,

10 Rendimiento: 1,15 g (86%). T_r de HPLC = 1,95 min (procedimiento E). EM m/z: 313 [M+H]⁺.

(b) Éster metílico del ácido 2-{2,6-Dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-7-fluoro-1H-bencimidazol-5-carboxílico

El compuesto del subtítulo se prepara a partir de éster metílico del ácido 2-(2,2,3-trifluoro-etoxi)-3-fluoro-4-amino-5-nitro-benzoico de forma análoga a 78b usando i) Pd/C y H₂; ii) N-(2,4-dicloro-3-isotiocianato-bencil)-2,2-dimetil-propionamida y iii) DIC.

15 Rendimiento: 90 mg (45%). T_r de HPLC = 2,01 min (procedimiento E). EM m/z: 565 [M+H]⁺.

(c) Ácido 2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-7-fluoro-1H-bencimidazol-5-carboxílico

El compuesto del subtítulo se prepara a partir de éster metílico del ácido 2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-7-fluoro-1H-bencimidazol-5-carboxílico y NaOH de forma análoga al ejemplo 28a.

20 Rendimiento: 60 mg (62%). T_r de HPLC = 1,81 min (procedimiento E). EM m/z: 551 [M+H]⁺.

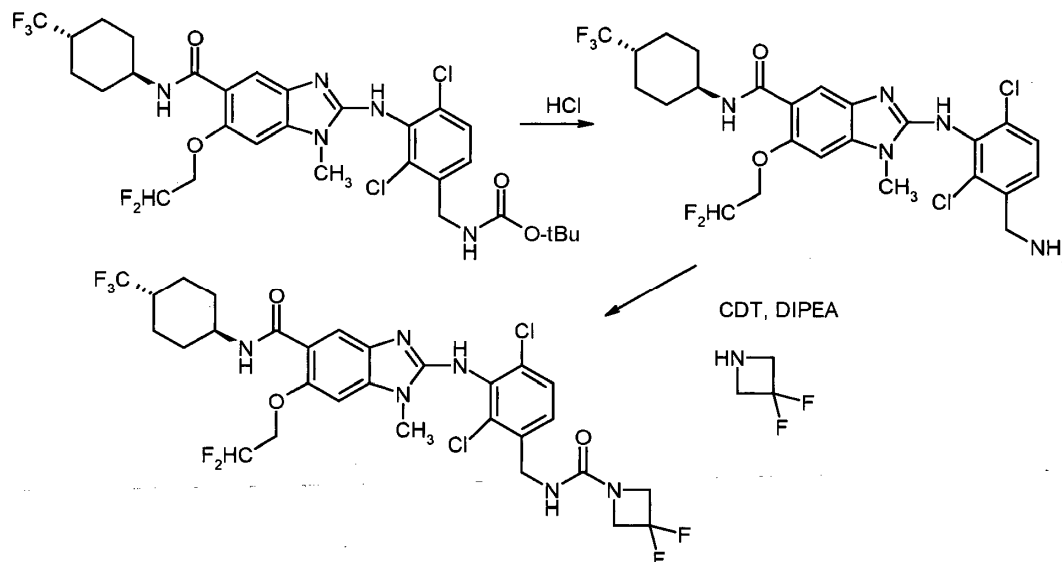
(d) Amida del ácido *N*-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-7-fluoro-1H-bencimidazol-5-carboxílico

25 Una mezcla de ácido 2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-7-fluoro-1H-bencimidazol-5-carboxílico (60 mg, 0,109 mmol), TBTU (36,7 mg, 0,114 mmol), DIPEA (66µl, 0,38 mmol) y DMF (1 ml) se agita durante 30 min, después se añade *trans*-4-trifluorometil-ciclohexilamina (24 mg, sal HCl) y se agita durante 1 h. La mezcla se diluye con EtOAc, se lava con una solución ac. sat. de NaHCO₃, se seca con Na₂SO₄ y se concentra, dando el compuesto del título.

30 Rendimiento: 76 mg (100%). T_r de HPLC = 2,24 min (procedimiento E). EM m/z: 700 [M+H]⁺.

Ejemplo 80

Amida del ácido *N*-(*trans*-4-Trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-{2,6-dicloro-3-[(3,3-difluoro-azetidina-1-carbonilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico



- 5 (a) Amida del ácido *N*-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-(2,6-dicloro-3-aminometil-fenilamino)-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico

Una mezcla de amida del ácido *N*-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-{2,6-dicloro-3-[(*tert*-butoxicarbonilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico (350 mg, 0,504 mmol), solución ac. 6 M de HCl (15 ml) y THF (15 ml) se agita durante una noche, la mezcla se concentra y se usa directamente en la siguiente etapa.

10

Rendimiento: 320 mg (cuantitativo). T_r de HPLC = 1,23 min (procedimiento B). EM m/z : 594 $[M+H]^+$.

(b) Amida del ácido *N*-(*trans*-4-Trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-{2,6-dicloro-3-[(3,3-difluoro-azetidina-1-carbonilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico

15

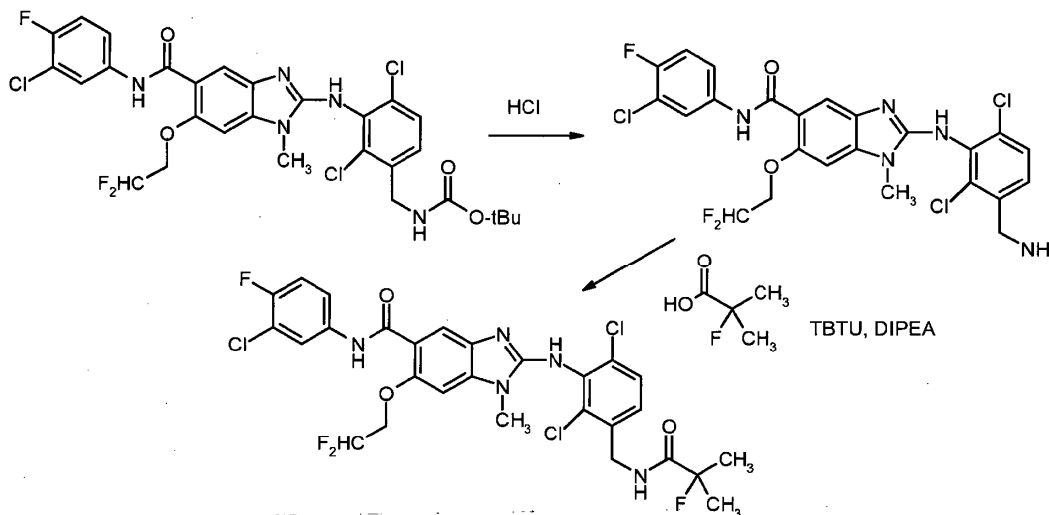
Se añade CDT (45 mg, 90%) a una mezcla enfriada con hielo de amida del ácido *N*-(*trans*-4-trifluorometil-ciclohex-1-il)-2-(2,6-dicloro-3-aminometil-fenilamino)-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico en bruto (140 mg), DIPEA (0,12 ml, 0,68 mmol) y THF (5,0 ml) y se agita durante 30 min. Después, se añade 3,3-difluoroazetidina x HCl (30 mg, 0,22 mmol) y la mezcla se calienta a 60 °C durante 4 d (cada día se añaden 30 mg más de la azetidina). La mezcla de reacción se concentra y se purifica por cromatografía (gel de sílice, DCM->95:5 de DCM/EtOH).

20

Rendimiento: 60 mg (38%). F_r (TLC): 0,26 (95:5 de DCM/EtOH). EM m/z : 713 $[M+H]^+$.

Ejemplo 84

Amida del ácido *N*-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-{2,6-dicloro-3-[(2-fluoro-2-metil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico



- 5 (a) Amida del ácido *N*-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(2,6-dicloro-3-aminometil-fenilamino)-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico

Una mezcla de amida del ácido *N*-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-{2,6-dicloro-3-[(*tert*-butoxi-carbonilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico (4,0 g, 5,9 mmol, preparada de forma análoga al ejemplo 75 a partir de *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(2,2-difluoroetoxi)-4-metilamino-5-amino-benzamida con el componente básico B), HCl 4 M en dioxano (50 ml) y dioxano (200 ml) se agita durante 2 h. El precipitado se retira por filtración, se lava con agua y se diluye con 10 ml de NH₃ conc. ac. La mezcla se extrae con EtOAc, la fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y se concentra.

Rendimiento: 2,62 g (77%). EM m/z: 572 [M+H]⁺.

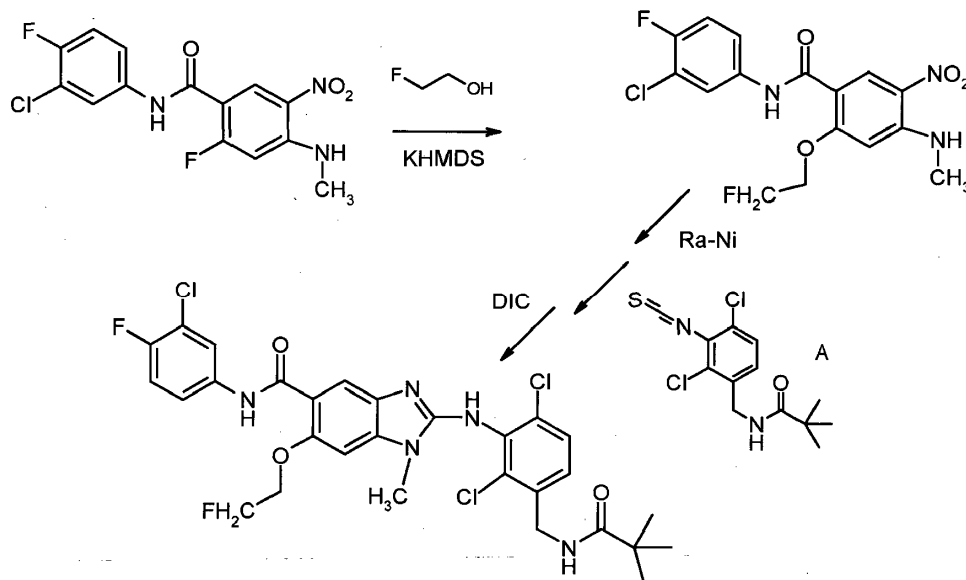
- 15 (b) Amida del ácido *N*-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-{2,6-dicloro-3-[(2-fluoro-2-metil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico

Se añade TBTU (1,0 ml de una solución 0,11 M en DMF) a una mezcla de amida del ácido *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(2,6-dicloro-3-aminometil-fenilamino)-6-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico (1,0 ml de una solución 0,10 M en DMF), DIPEA (52 μl, 0,3 mmol) y ácido 2-fluoro-2-metilpropiónico (1,0 ml de una solución 0,13 M en DMF) y se agita durante 3 d y la mezcla se purificó por prep. HPLC.

- 20 Rendimiento: 38 mg (57%). T_r de HPLC = 1,69 min (procedimiento I). EM m/z: 661 [M+H]⁺.

Ejemplo 177

Amida del ácido *N*-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2-fluoroetoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico

5 a) *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(2-fluoroetoxi)-4-metilamino-5-nitro-benzamida

Se añade KHMDS (0,320 g, 1,60 mmol) a una mezcla enfriada con hielo de amida del ácido *N*-(4-fluoro-3-clorofenil)-2-fluoro-4-metilamino-5-nitro-benzoico (500 mg, 1,46 mmol), 2-fluoroetanol (0,129 ml, 2,19 mmol) y 30 ml de THF. Después de 30 min, la temperatura se eleva a 60 °C durante 4,5 h y después se agita a ta durante una noche. Se añade más cantidad de 2-fluoroetanol (0,129 ml, 2,19 mmol) y KHMDS (0,160 g, 0,80 mmol) y se agita durante 4,5 h a 60 °C. Después, la mezcla se diluye con una solución ac. sat. de NaHCO₃ y el precipitado se retira por filtración, se lava con agua y se seca.

Rendimiento: 360 mg (64%). T_r de HPLC = 2,28 min (procedimiento E). EM m/z: 386 [M+H]⁺.

b) Amida del ácido *N*-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-{2,6-dicloro-3-[(2,2-dimetil-propionilamino)-metil]-fenilamino}-6-(2-fluoroetoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico

15 Una mezcla de *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-(2-fluoroetoxi)-4-metilamino-5-nitro-benzamida (67,9 mg, 0,176 mmol), Pd/C (15 mg) y 10 ml de THF se agita en una atmósfera de H₂ (3 bar) durante 8 h. La mezcla en bruto se filtra en un matraz cargado con *N*-(2,4-dicloro-3-isotiocianato-bencil)-2,2-dimetil-propionamida (59 mg, 0,185 mmol) y se concentra a ~5 ml. La mezcla se agita durante 2 h a ta y se concentra al vacío. La mezcla se diluye con MeCN (2,0 ml), se añade DIC (29 µl, 0,186 mmol) y se agita durante una noche a ta y durante 2 h a 60 °C. La mezcla se enfría a ta y el precipitado resultante se retira por filtración, se lava con MeCN, se disuelve de nuevo en dioxano/MeCN y unas gotas de HCOOH y se liofiliza.

20 Rendimiento: 29 mg (26%). T_r de HPLC = 2,09 min (procedimiento E). EM m/z: 638 [M+H]⁺.

Los siguientes ejemplos en la Tabla 1 se preparan de forma análoga a los procedimientos que se han descrito anteriormente.

Tabla 1

Ej.	Estructura	Fórmula/Pm	EM ⁺ m/z [M+H] ⁺	F _r (TLC, gel de sílice) o T _r [min] (HPLC- procedimiento)	Preparado de forma análoga al ejemplo
8		C ₂₈ H ₂₈ BrF ₃ N ₅ O ₃ 666,916	666	T _r = 1,44 (procedimiento B)	6
9		C ₂₇ H ₂₅ BrF ₃ N ₅ O ₂ 588,419	589	T _r = 1,39 (procedimiento B)	7
10		C ₂₈ H ₃₁ F ₆ N ₅ O ₂ 583,569	584	F _r = 0,25 (95:5 de DCM/EtOH)	3
15		C ₂₉ H ₃₇ Cl ₃ F ₃ N ₅ O ₄ 672,909	672	T _r = 2,21 (procedimiento E)	13

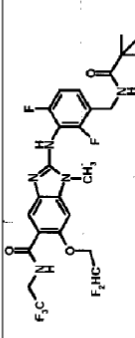
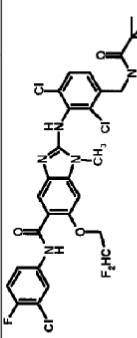
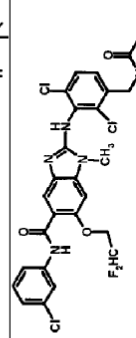
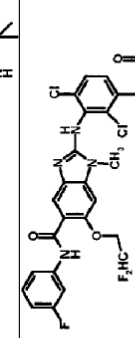
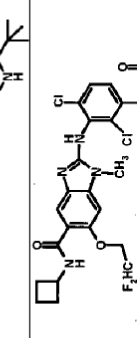
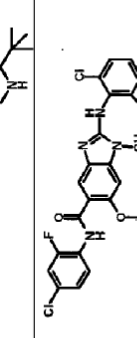
(continuación)

Ej.	Estructura	Fórmula/Pm	EM* m/z [M+H] ⁺	F _r (TLC, gel de sílice) o T _r [min] (HPLC- procedimiento)	Preparado de forma análoga al ejemplo
16		C ₂₅ H ₂₆ Cl ₁₂ F ₅ N ₅ O ₄ 626,403	626	F _r = 0,36 (1:1 de PE/EIOAc)	13
18		C ₂₇ H ₂₄ Cl ₁₃ FN ₅ O ₂ 576,876	576	F _r = 0,35 (95:5 de DCM/EtOH)	17
19		C ₂₇ H ₂₄ Cl ₁₃ F ₂ N ₅ O ₂ 594,867	594	F _r = 0,27 (95:5 de DCM/EtOH)	17
20		C ₂₅ H ₂₆ Cl ₁₂ F ₃ N ₅ O ₂ 556,407	556	F _r = 0,22 (95:5 de DCM/EtOH)	17
21		C ₂₃ H ₂₃ Cl ₁₂ F ₅ N ₅ O ₂ 548,360	548	F _r = 0,24 (95:5 de DCM/EtOH)	17

(continuación)

Ej.	Estructura	Fórmula/Pm	EM* m/z [M+H] ⁺	F _r (TLC, gel de sílice) o T _r [min] (HPLC- procedimiento)	Preparado de forma análoga al ejemplo
22		C ₂₇ H ₂₄ Cl ₄ N ₅ O ₂ 611,321	610	F _r = 0,35 (95:5 de DCM/EtOH)	17
23		C ₂₇ H ₂₄ Cl ₃ F ₂ N ₅ O ₂ 594,867	594	F _r = 0,29 (95:5 de DCM/EtOH)	17
24		C ₂₆ H ₂₂ Cl ₃ F ₂ N ₅ O ₂ 547,932	548	F _r = 0,19 (95:5 de DCM/EtOH)	17
25		C ₃₀ H ₃₄ F ₇ N ₅ O ₃ 645,612	646	F _r = 0,22 (95:5 de DCM/EtOH)	1
26		C ₂₉ H ₂₇ ClF ₅ N ₅ O ₃ 624,001	624	F _r = 0,27 (95:5 de DCM/EtOH)	11

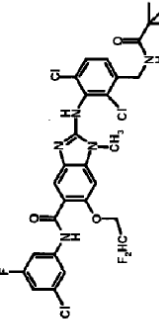
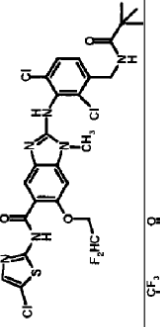
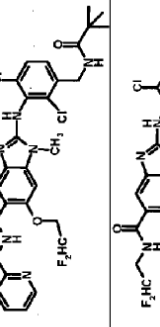
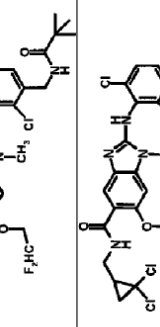
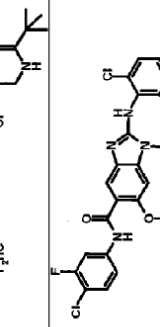
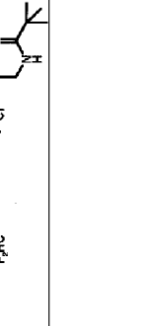
(continuación)

Ej.	Estructura	Fórmula/Pm	EM ⁺ m/z [M+H] ⁺	F _r (TLC, gel de sílice) o T _r [min] (HPLC- procedimiento)	Preparado de forma análoga al ejemplo
27		C ₂₅ H ₂₅ F ₇ N ₅ O ₃ 577,495	578	F _r = 0,19 (95:5 de DCM/EtOH)	11
29		C ₂₉ H ₂₇ Cl ₃ F ₃ N ₅ O ₃ 656,917	656	T _r = 1,78 (procedimiento A)	28
30		C ₂₉ H ₂₅ Cl ₃ F ₂ N ₅ O ₃ 638,927	638	T _r = 1,76 (procedimiento A)	28
31		C ₂₉ H ₂₅ Cl ₂ F ₃ N ₅ O ₃ 622,472	622	T _r = 1,69 (procedimiento A)	28
32		C ₂₇ H ₃₁ Cl ₂ F ₂ N ₅ O ₃ 582,476	582	T _r = 1,51 (procedimiento A)	28
33		C ₂₉ H ₂₇ Cl ₃ F ₃ N ₅ O ₃ 656,917	656	T _r = 1,82 (procedimiento A)	28

(continuación)

Ej.	Estructura	Fórmula/Pm	EM* m/z [M+H] ⁺	F _r (TLC, gel de sílice) o T _r [min] (HPLC- procedimiento)	Preparado de forma análoga al ejemplo
34		C ₃₀ H ₂₇ Cl ₃ F ₃ N ₆ O ₃ S 696,003	695	T _r = 1,93 (procedimiento A)	28
35		C ₃₁ H ₃₀ Cl ₂ F ₅ N ₆ O ₃ 686,506	686	T _r = 1,70 (procedimiento A)	28
36		C ₃₁ H ₂₉ Cl ₂ F ₅ N ₆ O ₃ 704,496	704	T _r = 1,72 (procedimiento A)	28
37		C ₂₈ H ₃₃ Cl ₂ F ₂ N ₅ O ₄ 612,502	612	T _r = 1,42 (procedimiento A)	28
38		C ₂₆ H ₂₆ Cl ₂ F ₇ N ₅ O ₃ 660,415	660	T _r = 1,65 (procedimiento A)	28
39		C ₂₆ H ₂₈ Cl ₂ F ₅ N ₅ O ₃ 624,435	624	T _r = 1,60 (procedimiento A)	28

(continuación)

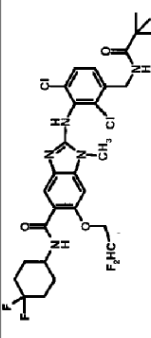
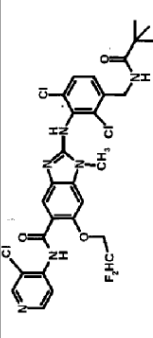
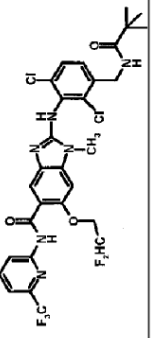
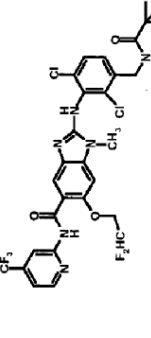
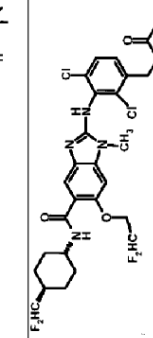
Ej.	Estructura	Fórmula/Pm	EM* m/z [M+H] ⁺	F _r (TLC, gel de sílice) o T _r [min] (HPLC- procedimiento)	Preparado de forma análoga al ejemplo
40		C ₂₉ H ₂₇ Cl ₃ F ₃ N ₅ O ₃ 656,917	656	T _r = 1,83 (procedimiento A)	28
41		C ₂₆ H ₂₅ Cl ₃ F ₂ N ₅ O ₃ S 645,943	645	T _r = 1,79 (procedimiento A)	28
42		C ₃₀ H ₂₉ Cl ₂ F ₅ N ₆ O ₃ 687,494	687	T _r = 1,62 (procedimiento A)	28
43		C ₂₅ H ₂₇ Cl ₂ F ₄ N ₅ O ₃ 592,418	592	T _r = 1,44 (procedimiento A)	28
44		C ₂₇ H ₂₉ Cl ₄ F ₂ N ₅ O ₃ 651,366	650	T _r = 1,62 (procedimiento A)	28
45		C ₂₉ H ₂₇ Cl ₃ F ₃ N ₅ O ₃ 656,917	656	T _r = 1,81 (procedimiento A)	28

(continuación)

Ej.	Estructura	Fórmula/Pm	EM* m/z [M+H] ⁺	F _r (TLC, gel de sílice) o T _r [min] (HPLC- procedimiento)	Preparado de forma análoga al ejemplo
46		C ₂₈ H ₃₃ Cl ₂ F ₂ N ₅ O ₃ 596,503	596	T _r = 1,58 (procedimiento A)	28
47		C ₂₉ H ₂₇ Cl ₂ F ₅ N ₅ O ₃ 673,467	673	T _r = 1,74 (procedimiento A)	28
48		C ₂₈ H ₂₈ Cl ₂ F ₃ N ₅ O ₃ 624,435	624	T _r = 1,54 (procedimiento A)	28
49		C ₃₁ H ₃₉ Cl ₂ F ₂ N ₅ O ₄ 654,582	654	T _r = 1,66 (procedimiento A)	28
50		C ₂₉ H ₂₉ Cl ₂ F ₂ N ₅ O ₃ S 668,546	668	T _r = 1,70 (procedimiento A)	28
51		C ₂₈ H ₃₃ Cl ₂ F ₂ N ₅ O ₃ 596,503	596	T _r = 1,56 (procedimiento A)	28

(continuación)

Ej.	Estructura	Fórmula/Pm	EM* m/z [M+H] ⁺	F _r (TLC, gel de sílice) o T _r [min] (HPLC- procedimiento)	Preparado de forma análoga al ejemplo
58		C ₂₅ H ₂₆ Cl ₂ F ₅ N ₅ O ₃ 610,408	610	T _r = 1,54 (procedimiento A)	28
59		C ₃₂ H ₃₃ Cl ₂ F ₂ N ₅ O ₃ 644,647	644	T _r = 1,77 (procedimiento A)	28
61		C ₂₉ H ₂₇ Cl ₂ F ₃ N ₆ O ₃ 673,461	673	T _r = 2,74 (procedimiento D)	60
62		C ₂₈ H ₂₈ Cl ₂ F ₂ N ₆ O ₃ S 649,539	649	T _r = 2,73 (procedimiento D)	60
63		C ₂₉ H ₂₉ Cl ₃ F ₃ N ₆ O ₃ 653,934	653	T _r = 2,63 (procedimiento D)	60

		(continuación)				
Ej.	Estructura	Fórmula/Pm	EM* m/z [M+H] ⁺	F _r (TLC, gel de sílice) o T _r [min] (HPLC- procedimiento)	Preparado de forma análoga al ejemplo	
64		C ₂₉ H ₃₃ Cl ₂ F ₄ N ₅ O ₃ 646,503	646	T _r = 2,61 (procedimiento D)	60	
65		C ₂₉ H ₂₇ Cl ₃ F ₂ N ₅ O ₃ 639,908	639	T _r = 2,65 (procedimiento D)	60	
66		C ₂₉ H ₂₇ Cl ₂ F ₅ N ₅ O ₃ 673,461	673	T _r = 2,70 (procedimiento D)	60	
67		C ₂₉ H ₂₇ Cl ₂ F ₅ N ₅ O ₃ 673,461	673	T _r = 2,72 (procedimiento D)	60	
68		C ₃₀ H ₃₅ Cl ₂ F ₄ N ₅ O ₃ 660,530	660	T _r = 2,64 (procedimiento D)	60	

(continuación)

Ej.	Estructura	Fórmula/Pm	EM* m/z [M+H] ⁺	F _r (TLC, gel de sílice) o T _r [min] (HPLC- procedimiento)	Preparado de forma análoga al ejemplo
69		C ₂₉ H ₂₇ ClF ₅ N ₅ O ₃ 624,001	624	F _r = 0,26 (95:5 de DCM/EtOH)	11
70		C ₂₅ H ₂₂ Cl ₂ F ₄ N ₅ O ₂ S 617,446	617	F _r = 0,26 (95:5 de DCM/EtOH)	17
71		C ₃₁ H ₃₃ ClF ₃ N ₅ O ₃ 616,074	616	F _r = 0,19 (95:5 de DCM/EtOH)	14
72		C ₂₉ H ₂₈ F ₅ N ₅ O ₃ 589,557	590	F _r = 0,27 (95:5 de DCM/EtOH)	6
73		C ₂₉ H ₂₇ ClF ₃ N ₅ O ₃ 656,910	656	F _r = 0,28 (95:5 de DCM/EtOH)	7

(continuación)

Ej.	Estructura	Fórmula/Pm	EM* m/z [M+H] ⁺	F _r (TLC, gel de sílice) o T _r [min] (HPLC- procedimiento)	Preparado de forma análoga al ejemplo
74		C ₂₉ H ₂₇ Cl ₂ F ₄ N ₅ O ₃ 640,456	640	T _r = 1,45 (procedimiento B)	7
76		C ₃₀ H ₃₄ ClF ₆ N ₅ O ₃ 662,066	662	T _r = 1,42 (procedimiento B)	75
77		C ₂₅ H ₂₅ ClF ₆ N ₅ O ₃ 593,949	594	T _r = 1,31 (procedimiento B)	75
81		C ₃₀ H ₃₁ Cl ₂ F ₇ N ₅ O ₃ 727,500	727,	F _r = 0,28 (95:5 de DCM/EtOH)	80
82		C ₃₀ H ₃₁ Cl ₂ F ₇ N ₅ O ₃ 705,546	705	F _r = 0,23 (95:5 de DCM/EtOH)	80
83		C ₂₉ H ₂₇ Cl ₂ F ₄ N ₅ O ₃ 640,456	640	F _r = 0,28 (95:5 de DCM/EtOH)	7

(continuación)

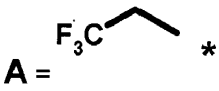
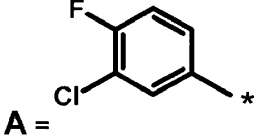


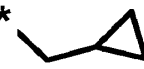
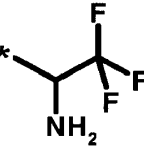
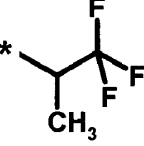
Ej.	Estructura	Fórmula/Pm	EM* m/z [M+H] ⁺	F _r (TLC, gel de sílice) o T _r [min] (HPLC- procedimiento)	Preparado de forma análoga al ejemplo
85		C ₂₉ H ₂₆ Cl ₂ F ₅ N ₅ O ₃ 658,446	658	F _r = 0,25 (95:5 de DCM/EtOH)	7
178		C ₃₀ H ₃₁ Cl ₃ 650,955	650	T _r = 2,08 (procedimiento E)	177
179		C ₃₁ H ₃₇ Cl ₃ FN ₅ O ₄ 662,966	662	T _r = 2,01 (procedimiento E)	177
180		C ₂₇ H ₂₈ Cl ₂ F ₅ N ₅ O ₂ 620,441	620	T _r = 2,10 (procedimiento E)	79
181		C ₂₈ H ₂₆ Cl ₃ F ₄ N ₅ O ₃ 674,900	674	T _r = 2,18 (procedimiento E)	177
182		C ₃₁ H ₃₇ Cl ₃ FN ₅ O ₃ 646,966	646	T _r = 2,23 (procedimiento E)	177

Los siguientes ejemplos en la Tabla 2 se preparan de forma análoga al ejemplo 84 (A y W son como se definen en la tabla).

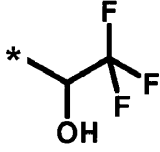
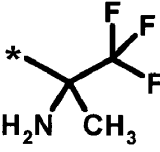
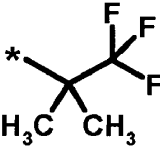
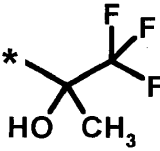
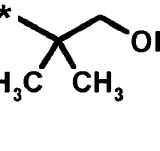
Tabla 2

Ej.	A =	Ej.	W =
128	$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{F}_8\text{N}_5\text{O}_3$ PM: 636,325 EM* m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 636 $T_r = 1,5$ (procedimiento I)	$\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_3$ PM: 682,834 EM* m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 682 $T_r = 1,70$ (procedimiento I)	
101	$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_4$ PM: 598,354 EM* m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 598 $T_r = 1,40$ (procedimiento I)	$\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$ PM: 644,863 EM* m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 644 $T_r = 1,61$ (procedimiento I)	
104	$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_4$ PM: 584,33 EM* m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 584 $T_r = 1,34$ (procedimiento I)	$\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$ PM: 630,836 EM* m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 630 $T_r = 1,54$ (procedimiento I)	
106	$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_3$ PM: 596,382 EM* m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 596 $T_r = 0,47$ (procedimiento H)	$\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ PM: 642,89 EM* m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 642 $T_r = 1,67$ (procedimiento I)	

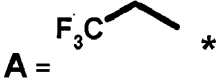
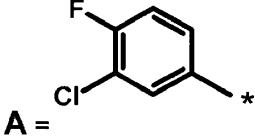
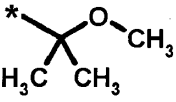
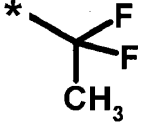
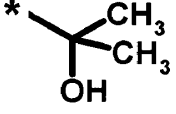
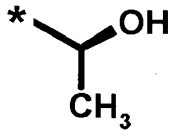
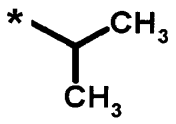
(continuación)

Ej.		Ej.		W =
111	$C_{23}H_{22}Cl_2F_5N_5O_3$ PM: 582,355 EM* m/z $[M+H]^+$ = 582 T_r = 1,42 (procedimiento I)	146	$C_{27}H_{23}Cl_3F_3N_5O_3$ PM: 628,864 EM* m/z $[M+H]^+$ = 528 T_r = 1,63 (procedimiento I)	
112	$C_{23}H_{19}Cl_2F_5NeO_3$ PM: 593,338 EM* m/z $[M+H]^+$ = 593 T_r = 1,41 (procedimiento I)	154	$C_{27}H_{20}Cl_3F_3N_6O_3$ PM: 639,847 EM* m/z $[M+H]^+$ = 639 T_r = 0,52 (procedimiento H)	
88	$C_{25}H_{24}Cl_2F_5N_5O_3$ PM: 608,393 EM* m/z $[M+H]^+$ = 608 T_r = 1,48 (procedimiento I)	144	$C_{29}H_{25}Cl_3F_3N_5O_3$ PM: 654,902 EM* m/z $[M+H]^+$ = 654 T_r = 1,68 (procedimiento I)	
87	$C_{23}H_{20}Cl_2F_8N_6O_3$ PM: 651, 34 EM* m/z $[M+H]^+$ = 651 T_r = 0,46 (procedimiento H)	164	$C_{27}H_{21}Cl_3F_6N_6O_3$ PM: 697,849 EM* m/z $[M+H]^+$ = 697 T_r = 0,54 (procedimiento H)	
89	$C_{24}H_{21}Cl_2F_8N_5O_3$ PM: 650,352 EM* m/z $[M+H]^+$ = 650 T_r = 0,50 (procedimiento H)	141	$C_{28}H_{22}Cl_3F_6N_5O_3$ PM: 696,861 EM* m/z $[M+H]^+$ = 696 T_r = 0,58 (procedimiento H)	

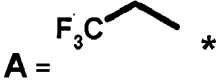
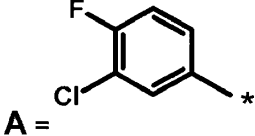
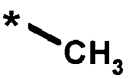
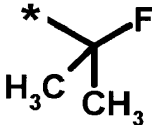
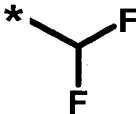
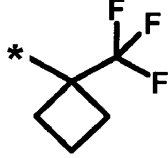
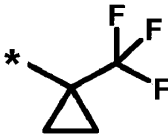
(continuación)

Ej.	$A = \text{F}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2^*$	Ej.	$A = \text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{F})-\text{CH}_2-\text{CH}_2^*$	W =
96	$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{F}_8\text{N}_5\text{O}_4$ PM: 652,324 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 652$ $T_r = 1,47$ (procedimiento I)	161	$\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_4$ PM: 698,833 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 698$ $T_r = 1,66$ (procedimiento I)	
98	$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_8\text{N}_6\text{O}_3$ PM: 665,367 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 665$ $T_r = 0,48$ (procedimiento H)	152	$\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_3$ PM: 711,876 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 711$ $T_r = 0,56$ (procedimiento H)	
116	$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{F}_8\text{N}_5\text{O}_3$ PM: 664,379 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 664$ $T_r = 0,52$ (procedimiento H)	176	$\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_3$ PM: 710,88 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 710$ $T_r = 1,78$ (procedimiento I)	
123	$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{F}_8\text{N}_5\text{O}_4$ PM: 666,351 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 666$ $T_r = 1,49$ (procedimiento I)	149	$\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_4$ PM: 712,86 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 712$ $T_r = 0,56$ (procedimiento H)	
126	$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_4$ PM: 626,407 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 626$ $T_r = 1,41$ (procedimiento I)	155	$\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$ PM: 672,916 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 672$ $T_r = 0,53$ (procedimiento H)	



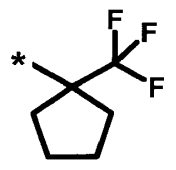


(continuación)

Ej.		Ej.		W =
130	$C_{25}H_{26}Cl_2F_5N_5O_4$ PM: 626,407 $EM^* m/z [M+H]^+ = 626$ $T_r = 1,48$ (procedimiento I)	135	$C_{29}H_{27}Cl_3F_3N_5O_4$ PM: 672,916 $EM^* m/z [M+H]^+ = 672$ $T_r = 1,68$ (procedimiento I)	
95	$C_{23}H_{20}Cl_2F_7N_5O_3$ PM: 618,335 $EM^* m/z [M+H]^+ = 618$ $T_r = 0,48$ (procedimiento H)	162	$C_{27}H_{21}Cl_3F_3N_5O_3$ PM: 664,844 $EM^* m/z [M+H]^+ = 664$ $T_r = 1,70$ (procedimiento I)	
108	$C_{24}H_{24}Cl_2F_5N_5O_4$ PM: 612,381 $EM^* m/z [M+H]^+ = 612$ $T_r = 0,44$ (procedimiento H)	175	$C_{28}H_{25}Cl_3F_3N_5O_4$ PM: 658,89 $EM^* m/z [M+H]^+ = 658$ $T_r = 1,60$ (procedimiento I)	
109	$C_{23}H_{22}Cl_2F_5N_5O_4$ PM: 598,354 $EM^* m/z [M+H]^+ = 598$ $T_r = 1,36$ (procedimiento I)	147	$C_{27}H_{23}Cl_3F_3N_5O_4$ PM: 644,863 $EM^* m/z [M+H]^+ = 644$ $T_r = 0,51$ (procedimiento H)	
110	$C_{24}H_{24}Cl_2F_5N_5O_3$ PM: 596,382 $EM^* m/z [M+H]^+ = 596$ $T_r = 1,47$ (procedimiento I)	151	$C_{28}H_{25}Cl_3F_3N_5O_3$ PM: 642,89 $EM^* m/z [M+H]^+ = 642$ $T_r = 0,55$ (procedimiento H)	

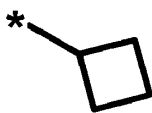
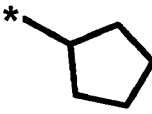
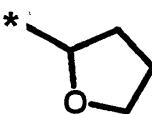
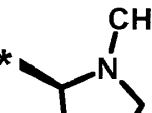
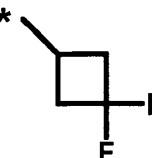
(continuación)

Ej.		Ej.		W =
115	<p>$C_{22}H_{20}Cl_2F_5N_5O_3$ PM: 568,328 EM* m/z $[M+H]^+$ = 568 T_r = 1,37 (procedimiento I)</p>	173	<p>$C_{26}H_{21}Cl_3F_3N_5O_3$ PM: 614,837 EM* m/z $[M+H]^+$ = 614 T_r = 1,58 (procedimiento I)</p>	
118	<p>$C_{24}H_{23}Cl_2F_6N_5O_3$ PM: 614,372 EM* m/z $[M+H]^+$ = 614 T_r = 0,49 (procedimiento H)</p>			
124	<p>$C_{22}H_{18}Cl_2F_7N_5O_3$ PM: 604,308 EM* m/z $[M+H]^+$ = 604 T_r = 1,45 (procedimiento I)</p>	159	<p>$C_{26}H_{19}Cl_3F_5N_5O_3$ PM: 650,817 EM* m/z $[M+H]^+$ = 650 T_r = 0,55 (procedimiento H)</p>	
86	<p>$C_{26}H_{23}Cl_2F_8N_5O_3$ PM: 676,39 EM* m/z $[M+H]^+$ = 676 T_r = 0,53 (procedimiento H)</p>	157	<p>$C_{30}H_{24}Cl_3F_6N_5O_3$ PM: 722,899 EM* m/z $[M+H]^+$ = 722 T_r = 1,78 (procedimiento I)</p>	
99	<p>$C_{25}H_{21}Cl_2F_8N_5O_3$ PM: 662,363 EM* m/z $[M+H]^+$ = 662 T_r = 0,52 (procedimiento H)</p>	174	<p>$C_{29}H_{22}Cl_3F_6N_5O_3$ PM: 708,872 EM* m/z $[M+H]^+$ = 708 T_r = 1,76 (procedimiento I)</p>	


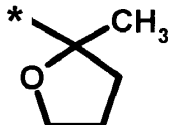
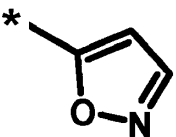
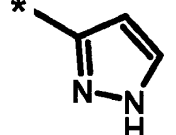
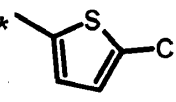
(continuación)

Ej.	$A = \text{F}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{*}$	Ej.	$A = \text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{F})-\text{CH}_2-\text{*}$	W =
103	$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_3$ PM: 608,393 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 608$ $T_r = 1,50$ (procedimiento I)	133	$\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ PM: 654,902 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 654$ $T_r = 0,57$ (procedimiento H)	
93	$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_4$ PM: 610,365 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 610$ $T_r = 0,43$ (procedimiento H)	171	$\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$ PM: 656,874 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 656$ $T_r = 1,60$ (procedimiento I)	
97	$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{F}_8\text{N}_5\text{O}_3$ PM: 690,417 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 690$ $T_r = 0,55$ (procedimiento H)	165	$\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_3$ PM: 736,925 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 736$ $T_r = 1,84$ (procedimiento I)	
113	$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_3$ PM: 619,378 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 619$ $T_r = 0,47$ (procedimiento H)	145	$\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$ PM: 665,885 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 665$ $T_r = 0,56$ (procedimiento H)	
100	$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_3$ PM: 594,366 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 594$ $T_r = 1,45$ (procedimiento I)	148	$\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ PM: 640,875 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 640$ $T_r = 0,55$ (procedimiento H)	

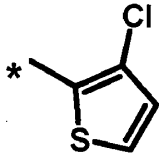
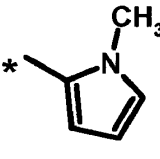
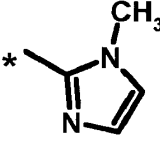
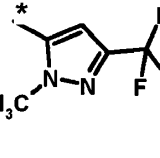
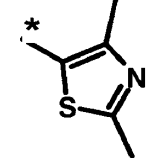
(continuación)

Ej.	$A = \text{F}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2^*$	Ej.	$A = \text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{F})-\text{CH}_2^*$	W =
91	$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_3$ PM: 608,393 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 608$ $T_r = 1,49$ (procedimiento I)	172	$\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ PM: 654,902 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 654$ $T_r = 0,56$ (procedimiento H)	
120	$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_3$ PM: 622,419 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 622$ $T_r = 1,54$ (procedimiento I)	160	$\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ PM: 668,928 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 668$ $T_r = 1,74$ (procedimiento I)	
90	$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_4$ PM: 624,392 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 624$ $T_r = 0,46$ (procedimiento H)	137	$\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$ PM: 670,9 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 670$ $T_r = 0,54$ (procedimiento H)	
94	$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_3$ PM: 637,434 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 637$ $T_r = 0,49$ (procedimiento H)	169	$\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$ PM: 683,943 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 683$ $T_r = 0,57$ (procedimiento H)	
102	$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_7\text{N}_5\text{O}_3$ PM: 644,373 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 644$ $T_r = 0,49$ (procedimiento H)	167	$\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_3$ PM: 690,882 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 690$ $T_r = 0,57$ (procedimiento H)	

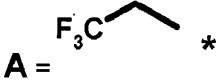
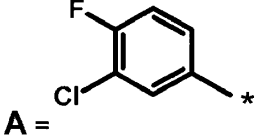
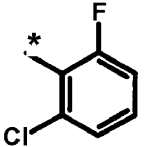
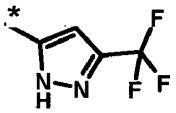
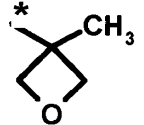
(continuación)

Ej.	$A = \text{F}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{*}$	Ej.	$A = \text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{F})-\text{*}$	W =
119	$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{F}_7\text{N}_5\text{O}_3$ PM: 630,346 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 630$ $T_r = 0,48$ (procedimiento H)	153	$\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_3$ PM: 676,855 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 676$ $T_r = 1,69$ (procedimiento I)	
122	$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_4$ PM: 638,418 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 638$ $T_r = 1,48$ (procedimiento I)	170	$\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$ PM: 684,927 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 684$ $T_r = 0,56$ (procedimiento H)	
107	$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_4$ PM: 621,348 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 621$ $T_r = 1,44$ (procedimiento I)	166	$\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4$ PM: 667,857 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 667$ $T_r = 0,54$ (procedimiento H)	
127	$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_7\text{O}_3$ PM: 620,364 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 620$ $T_r = 0,44$ (procedimiento H)	134	$\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_3$ PM: 666,873 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 666$ $T_r = 0,54$ (procedimiento H)	
92	$\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ PM: 670,872 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 670$ $T_r = 0,54$ (procedimiento H)	140	$\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{Cl}_4\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ PM: 717,381 $\text{EM}^* m/z [\text{M}+\text{H}]^+ = 717$ $T_r = 1,82$ (procedimiento I)	

(continuación)

Ej.	$A = \text{F}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{*}$	Ej.	$A = \text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{F})-\text{*}$	W =
117	$\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ PM: 670,872 EM* m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 670$ T _r = 0,53 (procedimiento H)	168	$\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{Cl}_4\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ PM: 717,381 EM* m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 717$ T _r = 1,76 (procedimiento I)	
114	$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_3$ PM: 633,403 EM* m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 633$ T _r = 1,53 (procedimiento I)	142	$\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$ PM: 679,912 EM* m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 679$ T _r = 0,54 (procedimiento H)	
121	$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_7\text{O}_3$ PM: 634,391 EM* m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 634$ T _r = 1,35 (procedimiento I)	156	$\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_3$ PM: 680, 9 EM* m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 680$ T _r = 0,55 (procedimiento H)	
125	$\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{F}_8\text{N}_7\text{O}_3$ PM: 702,388 EM* m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 702$ T _r = 0,54 (procedimiento H)	143	$\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{F}_6\text{N}_7\text{O}_3$ PM: 748,897 EM* m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 748$ T _r = 1,81 (procedimiento I)	
129	$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ PM: 665,469 EM* m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 665$ T _r = 0,47 (procedimiento H)	138	$\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ PM: 711,978 EM* m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 711$ T _r = 1,64 (procedimiento I)	

(continuación)

Ej.		Ej.		W =
105	<p>$C_{27}H_{20}Cl_3F_6N_5O_3$ PM: 682,834 EM* m/z $[M+H]^+ = 682$ $T_r = 0,47$ (procedimiento H)</p>	158	<p>$C_{31}H_{21}Cl_4F_4N_5O_3$ PM: 729,343 EM* m/z $[M+H]^+ = 729$ $T_r = 1,74$ (procedimiento I)</p>	
		136	<p>$C_{29}H_{20}Cl_3F_6N_7O_3$ PM: 734,87 EM* m/z $[M+H]^+ = 734$ $T_r = 1,74$ (procedimiento I)</p>	
		150	<p>$C_{29}H_{25}Cl_3F_3N_5O_4$ PM: 670,9 EM* m/z $[M+H]^+ = 670$ $T_r = 1,60$ (procedimiento I)</p>	

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que

R^1 y R^2 representan independientemente cloro, flúor, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que

R^7 representa flúor, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-O$ -tetrahidrofurano-3-ilo, $-O$ - CH_2 -ciclopropilo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que

A representa alquil C_{1-4} , cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{0-2} -, tetrahidrofuranoil-metil-, fenil-alquil C_{1-2} -, piridil-metil-, fenil-, indanil-, piridil-, tienil-, tiazolil-, benzotiazolil-, grupos en los que los fragmentos alquil-, cicloalquil- y heterocicloalquil- son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-F$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, y los fragmentos arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que

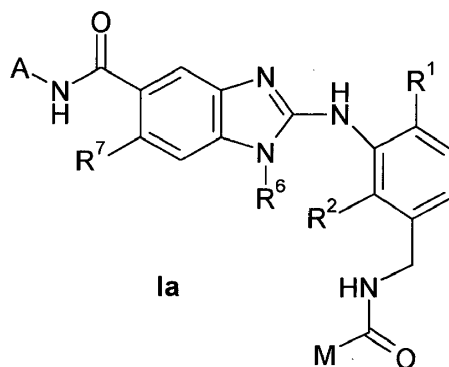
M representa

-alquilo C_{1-4} , -cicloalquilo C_{3-5} , ambos de estos grupos son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre $-F$, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, ciclopropilo;

o oxetanil-, tetrahidrofuranoil-, azetidilil- o pirrolidinil-, siendo todos estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-F$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$;

o fenil-, indanil-, tienil-, pirrolil-, pirazolil-, imidazolil-, tiazolil-, o isoxazolil-, siendo todos estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-F$, $-Cl$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, concretamente un compuesto de fórmula **1a**

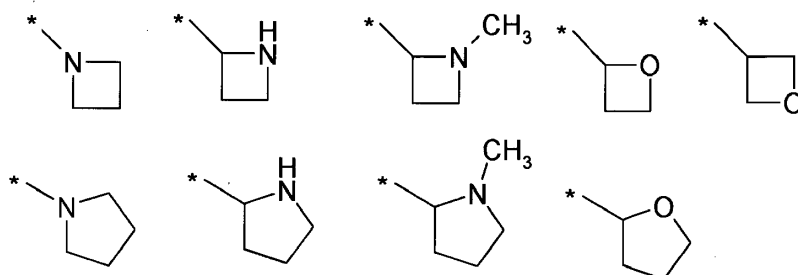


en la que

M representa

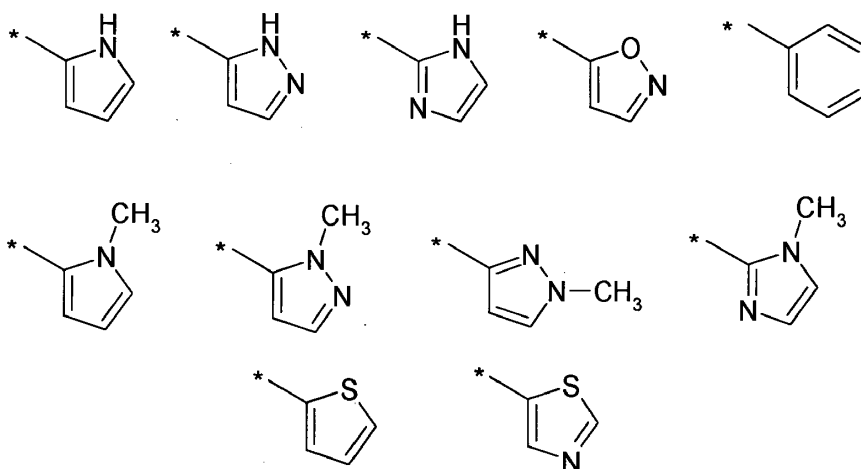
metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, $-CH_2$ -ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, siendo todos estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre $-F$, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-CF_3$;

o es seleccionado entre los siguientes grupos



siendo estos últimos nueve grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-F$, $-CH_3$, $-CF_3$;

o es seleccionado entre los siguientes grupos



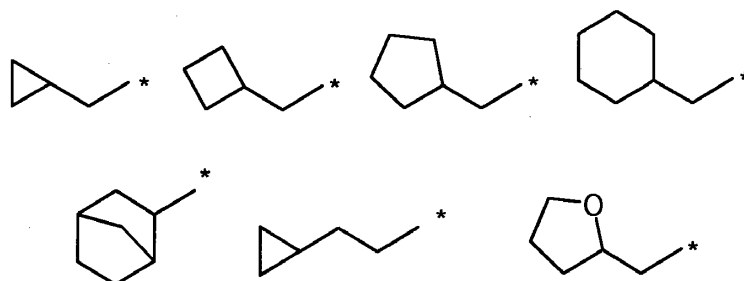
5 siendo estos últimos once grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -CH₃, -CF₃;

y

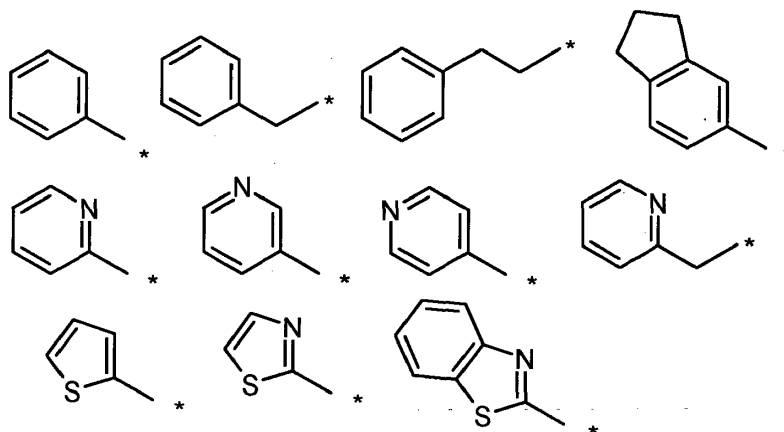
A, R¹, R², R⁶, R⁷ tienen el mismo significado definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que

10 **A** representa metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, siendo estos últimos siete grupos opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor, o ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, siendo estos últimos cuatro grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -CH₃, -CHF₂, -CF₃; o es seleccionado entre los siguientes grupos:

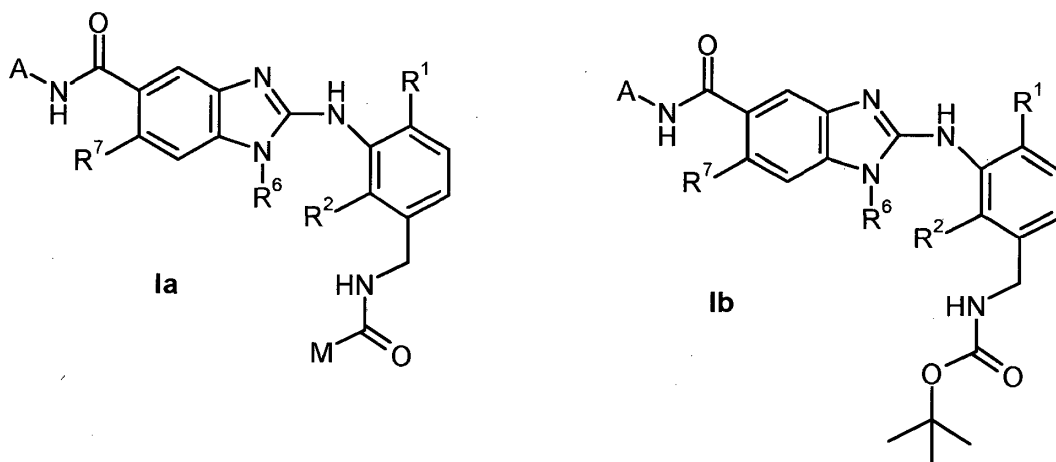


15 siendo estos últimos siete grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -CH₃, -CHF₂, -CF₃; o es seleccionado entre los siguientes grupos:



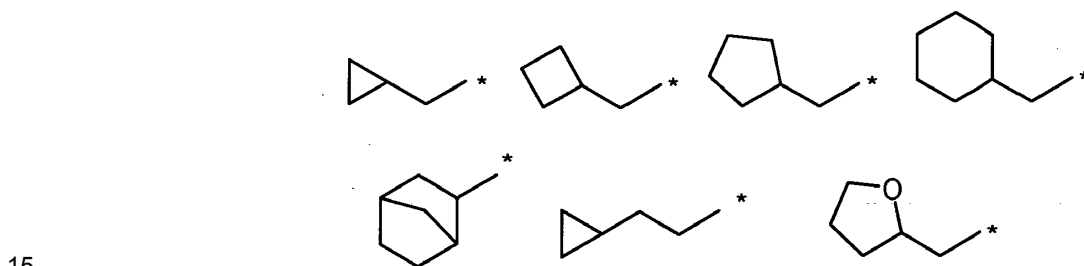
20 en los últimos once grupos los fragmentos arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -CF₃.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, concretamente un compuesto de fórmula la o lb

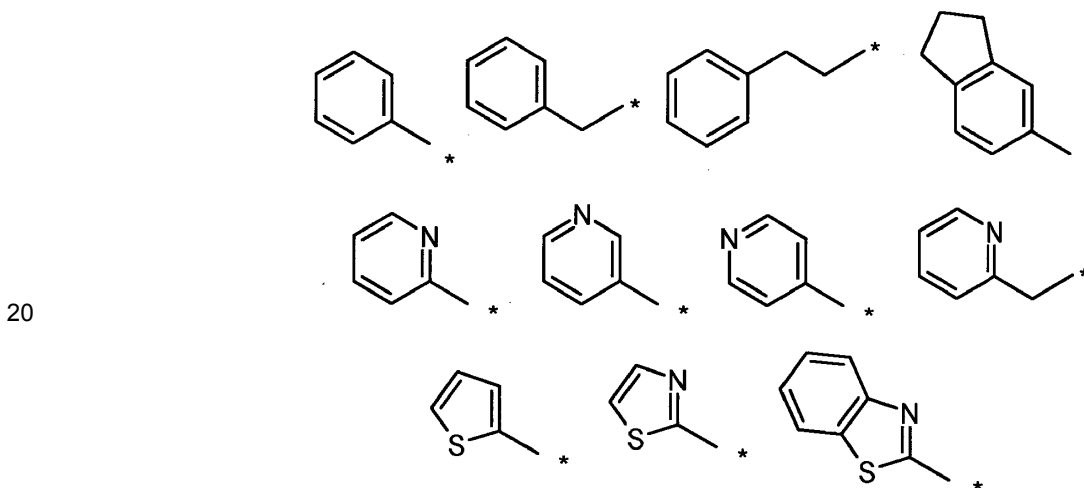


en las que

- 5 **R¹** y **R²** representan independientemente -cloro, flúor, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃;
R⁶ representa -H, -CH₃, ciclopropilo;
R⁷ representa flúor, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, tetrahidrofurano-3-il-O-, -O-CH₂-
10 ciclopropilo;
A representa metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, siendo estos últimos siete grupos
opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor,
o ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, siendo estos últimos cuatro grupos opcionalmente sustituidos
con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -CH₃, -CHF₂, -CF₃;
o es seleccionado entre los siguientes grupos:



siendo estos últimos siete grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -CH₃, -CHF₂, -CF₃;
o es seleccionado entre los siguientes grupos:

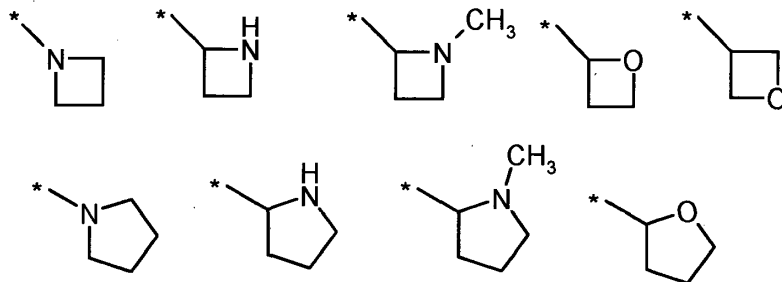


en los últimos once grupos los fragmentos arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -CF₃;

M representa

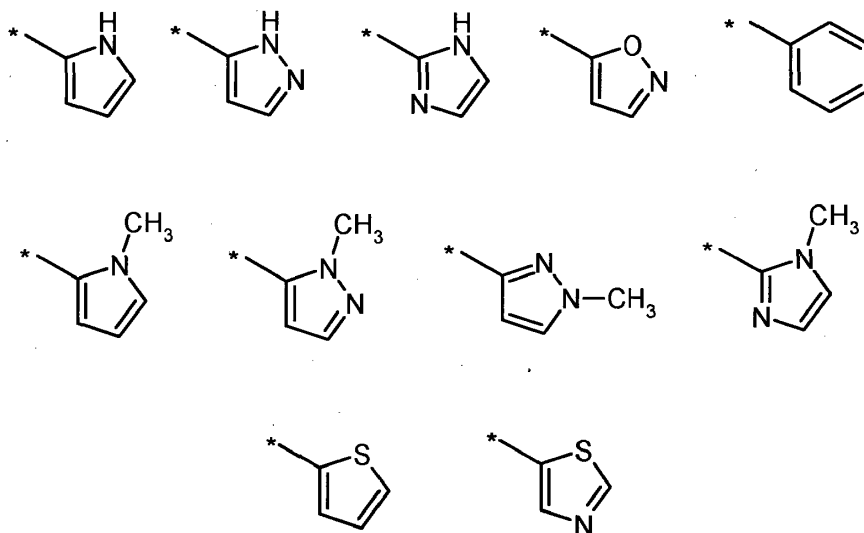
- 5 metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, ciclopropilo, -CH₂-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, siendo todos estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre -F, -OH, -CN, -NH₂, -OCH₃, -CH₃, -CF₃;

o es seleccionado entre los siguientes grupos



- 10 siendo estos últimos nueve grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -CH₃, -CF₃;

o es seleccionado entre los siguientes grupos



- 15 siendo estos últimos once grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -CH₃, -CF₃;
o una sal del mismo.

- 20 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores seleccionado entre el grupo que comprende

	Estructura		Estructura
1		6	

(continuación)

	Estructura		Estructura
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	
11		16	
12		17	

(continuación)

	Estructura		Estructura
13		18	
14		19	
15		20	
21		26	
22		27	
23		28	

(continuación)

	Estructura		Estructura
24		29	
25		30	
31		36	
32		37	
33		38	

(continuación)

	Estructura		Estructura
34		39	
35		40	
41		46	
42		47	
43		48	

(continuación)

	Estructura		Estructura
44		49	
45		50	
51		56	
52		57	
53		58	

(continuación)

	Estructura		Estructura
54		59	
55		60	
61		66	
62		67	
63		68	
64		69	

(continuación)

	Estructura		Estructura
65		70	
71		72	
73		79	
74		80	
75		81	
76		82	
77		83	

(continuación)

	Estructura		Estructura
78		84	
85		91	
86		92	
87		93	
88		94	
89		95	
90		96	

(continuación)

	Estructura		Estructura
97		103	
98		104	
99		105	
100		106	
101		107	
102		108	

(continuación)

	Estructura		Estructura
109		115	
110		116	
111		117	
112		118	
113		119	
114		120	

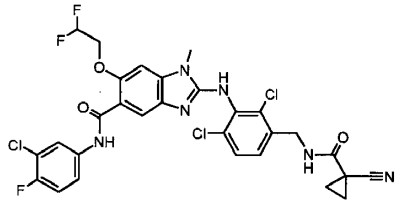
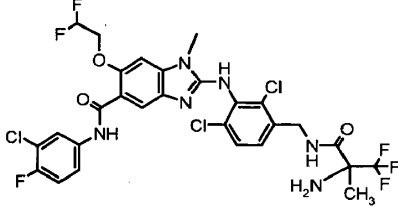
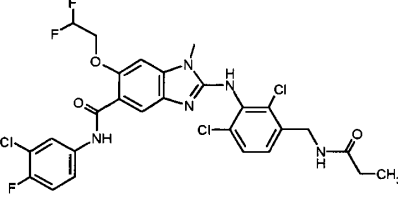
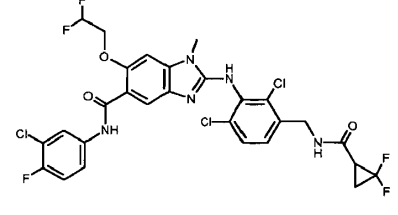
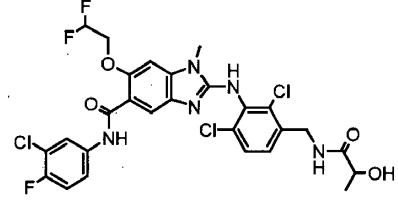
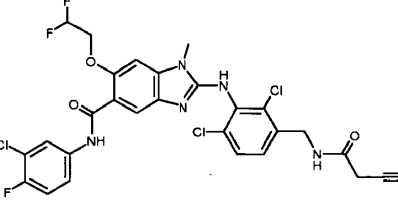
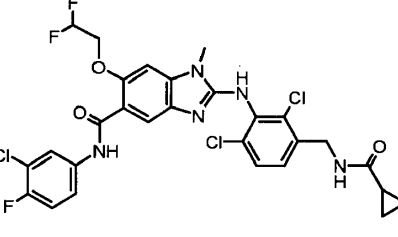
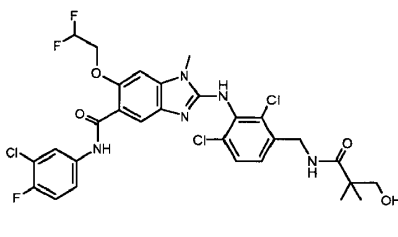
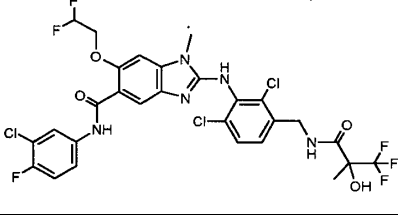
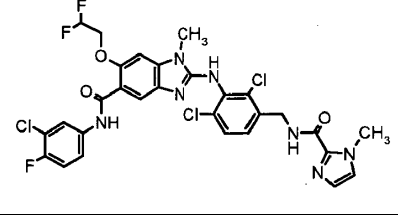
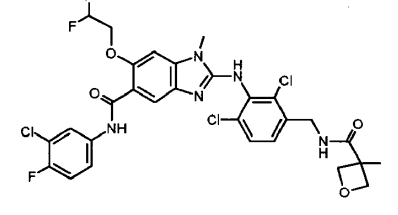
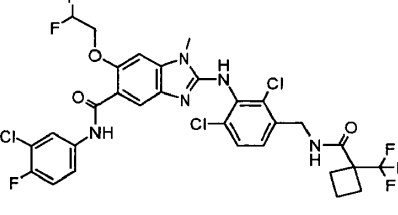
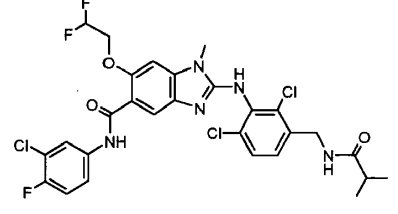
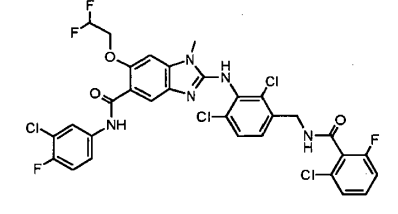
(continuación)

	Estructura		Estructura
121		127	
122		128	
123		129	
124		130	
125		131	
126		132	

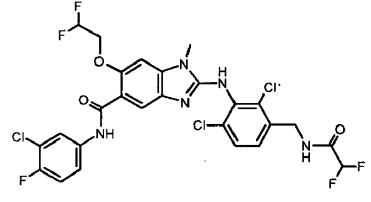
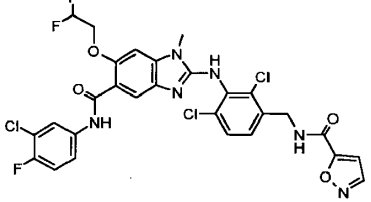
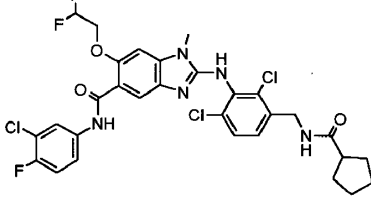
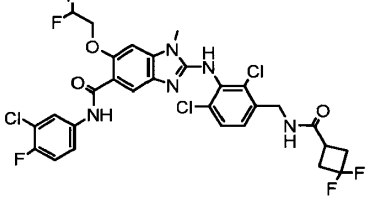
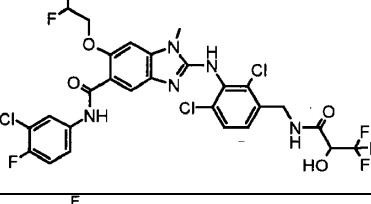
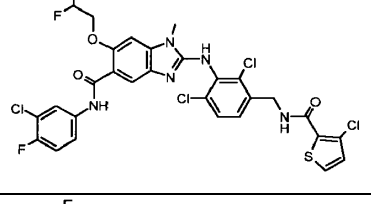
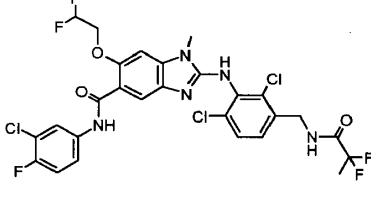
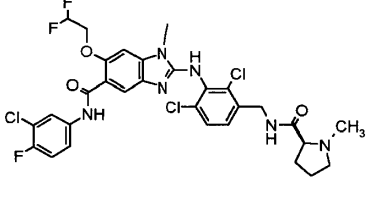
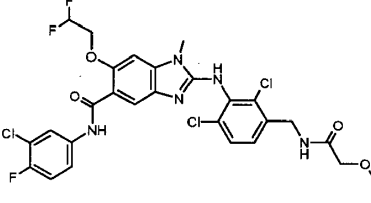
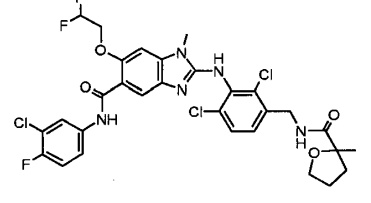
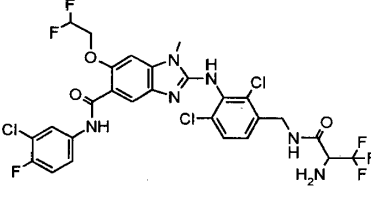
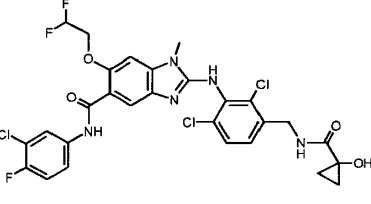
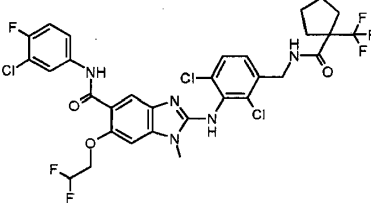
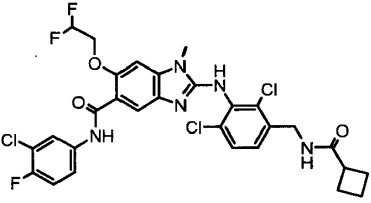
(continuación)

	Estructura		Estructura
133		139	
134		140	
135		141	
136		142	
137		143	
138		144	

(continuación)

	Estructura		Estructura
145		152	
146		153	
147		154	
148		155	
149		156	
150		157	
151		158	

(continuación)

	Estructura		Estructura
159		166	
160		167	
161		168	
162		169	
163		170	
164		171	
165		172	

(continuación)

	Estructura		Estructura
173		180	
174		181	
175		182	
176			
177			
178			
179			

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso como un medicamento.

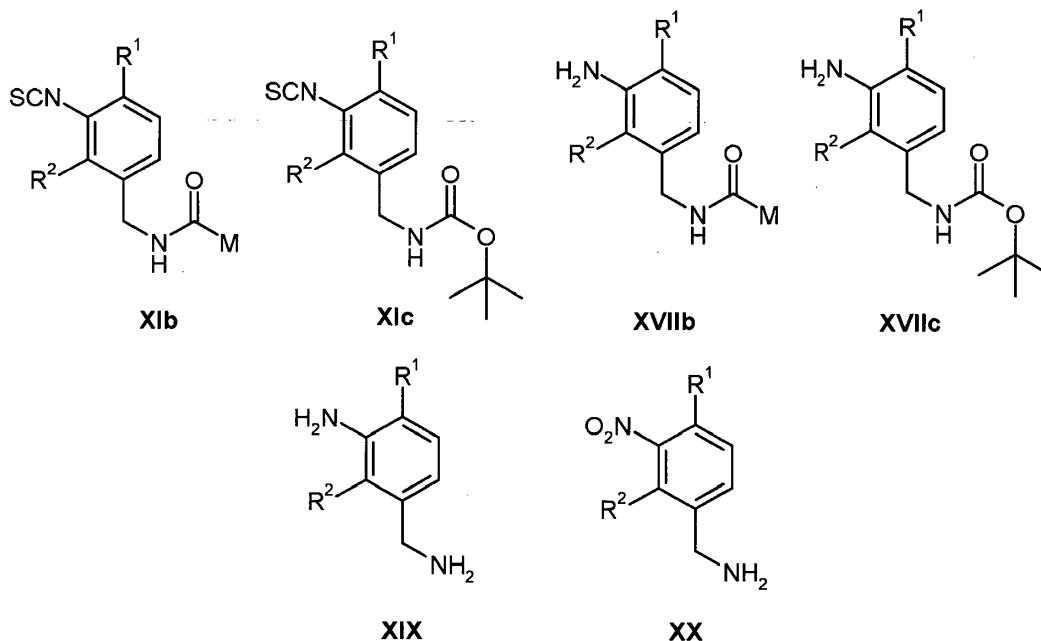
13. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un adyuvante, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptables.

5

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades inflamatorias y/o afecciones

asociadas, en particular dolor.

15. Un intermedio de fórmula **XIb**, **XIc**, **XVIIb**, **XVIIc**, **XIX** o **XX**



5 en las que

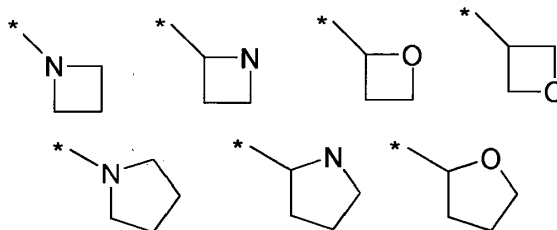
R¹ y **R²** representan independientemente -cloro, flúor o -CH₃;

M representa

metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, -CH₂-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, siendo todos estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre -F, -OH, -CN, -NH₂, -OCH₃, -CH₃, -CF₃;

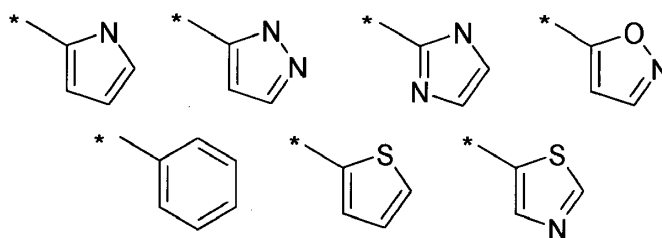
10

o es seleccionado entre los siguientes grupos



15 siendo todos estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -CH₃, o -CF₃;

o es seleccionado entre los siguientes grupos



20 siendo todos estos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -CH₃, o -CF₃.

16. Un intermedio de acuerdo con la reivindicación 15, seleccionado entre el grupo de compuestos que comprende

