

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 571 741**

51 Int. Cl.:

C07D 235/08 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2012 E 12710760 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2691375**

54 Título: **Bencimidazoles sustituidos como inhibidores de Mps-1 quinasa**

30 Prioridad:

31.03.2011 EP 11160696
17.06.2011 EP 11170306
23.11.2011 EP 11190249

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.05.2016

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim am Rhein, DE

72 Inventor/es:

KLAR, ULRICH;
KOPPITZ, MARCUS;
NGUYEN, DUY;
KOSEMUND, DIRK;
NEUHAUS, ROLAND y
SIEMEISTER, GERHARD

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 571 741 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

Bencimidazoles sustituidos como inhibidores de Mps-1quinasa.

La presente invención se refiere a compuestos de bencimidazol sustituido de fórmula general (I) como se describe y define en el presente documento, a procedimientos para preparar dichos compuestos, a composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos compuestos, al uso de dichos compuestos para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, así como a compuestos intermedios útiles en la preparación de dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a compuestos químicos que inhiben la Mps-1 (Huso Monopolar 1) quinasa (también conocida como Tirosina Treonina Quinasa, TTK). Mps-1 es una Ser/Thr quinasa de especificidad doble que desempeña un papel fundamental en la activación del punto de control mitótico (también conocido como punto de control del huso, punto de control de ensamblaje del huso) asegurando de ese modo una segregación cromosómica apropiada durante la mitosis [Abrieu A y col., Cell, 2001, 106, 83-93]. Cada célula que se divide tiene que garantizar una separación igual de los cromosomas replicados en las dos células hijas. Después de entrar en mitosis, los cromosomas se unen en sus cinetocoros a los microtúbulos del huso mitótico. El punto de control mitótico es un mecanismo de vigilancia que está activo siempre y cuando los cinetocoros no unidos estén presentes y evita que las células mitóticas entre en anafase y de ese modo completan la división celular con cromosomas no unidos [Suijkerbuijk SJ y Kops GJ, Biochemica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 24-31; Musacchio A y Salmon ED, Nat Rev Mol Cell Biol., 2007, 8, 379-93]. Una vez que todos los cinetocoros se unen de una manera anfitélica correcta, es decir, bipolar, con el huso mitótico, el punto de control está satisfecho y la célula entra en anafase y evoluciona a través de la mitosis. El punto de control mitótico consiste en una red compleja de un número de proteínas esenciales, incluyendo miembros de las familias MAD (parada mitótica deficiente, MAD 1-3) y Bub (Gemación no inhibida por bencimidazol, Bub 1-3), la proteína motora CENP-E, Mps-1 quinasa, así como otros componentes, estando muchos de estos se sobreexpresan en células en proliferación (por ejemplo, células cancerosas) y tejidos [Yuan B y col., Clinical Cancer Research, 2006, 12, 405-10]. El papel esencial de actividad de la Mps-1 quinasa en la señalización del punto de control mitótico se ha mostrado con silenciamiento del ARNsh, genética química, así como inhibidores químicos de la Mps-1 quinasa [Jelluma N y col., PLoS ONE, 2008, 3, e2415; Jones MH y col., Current Biology, 2005, 15, 160-65; Dorer RK y col., Current Biology, 2005, 15, 1070-76; Schmidt M y col., EMBO Reports, 2005, 6, 866-72].

Existe una amplia evidencia que asocia una función del punto de control mitótico reducida pero incompleta con aneuploidía y tumorigénesis [Weaver BA y Cleveland DW, Cancer Research, 2007, 67, 10103-5; King RW, Biochimica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 4-14]. Por el contrario, se ha reconocido que la inhibición completa del punto de control mitótico da como resultado segregación anómala del cromosoma e inducción de apoptosis en células tumorales [Kops GJ y col., Nature Reviews Cancer, 2005, 5, 773-85; Schmidt M y Medema RH, Cell Cycle, 2006, 5, 159-63; Schmidt M y Bastians H, Drug Resistance Updates, 2007, 10, 162-81]. Por lo tanto, la supresión mitótica del punto de control mitótico a través de inhibición farmacológica de la Mps-1 quinasa u otros componentes del punto de control mitótico representa un nuevo enfoque para el tratamiento de trastornos proliferativos que incluyen tumores sólidos tales como carcinomas y sarcomas y leucemias y neoplasias linfoides u otros trastornos asociados con la proliferación celular incontrolada.

Algunos fármacos antimitóticos establecidos tales como alcaloides de la vinca, taxanos o epotilonas activan el SAC induciendo una parada de la mitosis ya sea mediante la dinámica de estabilización o desestabilización de microtúbulos. Esta parada evita la separación de las cromátidas hermanas para formar las dos células hijas. La parada prolongada de la mitosis obliga a una célula ya sea a la salida mitótica sin citoquinesis o a la catástrofe mitótica lo que conduce a muerte celular.

Por el contrario, los inhibidores de Mps-1 inducen una inactivación del SAC que acelera la progresión de las células a través de la mitosis dando como resultado segregación cromosómica anómala grave y por último muerte celular.

Estos hallazgos sugieren que los inhibidores de Mps-1 deberían tener valor terapéutico para el tratamiento de trastornos proliferativos asociados con la mejora de procesos celulares proliferativos no controlados, tales como, por ejemplo, cáncer, inflamación, artritis, enfermedades víricas, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedades cardiovasculares o enfermedades fúngicas en un animal de sangre caliente tal como el ser humano.

Por lo tanto, los inhibidores de Mps-1 representan compuestos valiosos que deberían complementar las opciones terapéuticas, ya sea como agentes individuales o en combinación con otros fármacos.

En la técnica anterior se han desvelado diferentes compuestos que muestran el efecto inhibitorio sobre la Mps-1 quinasa. El documento WO2010/124826A1 desvela compuestos de imidazoquinoxalina sustituida como inhibidores de Mps-1 quinasa o TTK. El documento WO2011/026579A1 desvela aminoquinoxalinas sustituidas como inhibidores de Mps-1. El documento WO2011/013729A1 desvela derivados de imidazol fusionados como inhibidores de Mps-1. Los documentos WO2011/063908A1, WO2011/064328A1 así como WO2011063907 A1 desvelan derivados de triazolopiridina como inhibidores de la Mps-1 quinasa.

Sin embargo, en el contexto de inhibidores de Mps-1 quinasa no se han desvelado derivados de bencimidazol. Algunos derivados de bencimidazol se han desvelado para el tratamiento o profilaxis de diferentes enfermedades:

El documento EP0694535A1 desvela bencimidazoles sustituidos como antagonistas de receptor de taquiquinina. El documento US5.552.426 desvela bencimidazoles sustituidos para tratamiento o prevención de afecciones asociadas con péptido β -amiloide tal como enfermedad de Alzheimer. El documento US5.990.146 desvela bencimidazoles sustituidos y su uso en la inhibición de la proliferación celular y actividad enzimática de proteína quinasa. El documento US6.369.092B1 desvela un procedimiento para inhibir células neoplásicas y afecciones relacionadas mediante su exposición a derivados de bencimidazol sustituido. El documento WO1997/12613A1 desvela, entre otros, bencimidazoles sustituidos como inhibidores de la 15-lipoxigenasa. El documento WO1997/25041 desvela bencimidazoles sustituidos para el tratamiento de afecciones asociadas con exceso de neuropéptido Y. El documento WO1997/31635 desvela bencimidazoles sustituidos para el tratamiento de apnea del sueño en un mamífero. El documento WO1997/33873 desvela bencimidazoles sustituidos para el tratamiento de cistitis intersticial o síndrome uretral en un mamífero. El documento WO2001/57020A1 desvela bencimidazoles sustituidos que tienen actividad frente al factor Xa de mamíferos. El documento WO2007/112093A2 desvela compuestos de bencimidazolil-piridina para inflamación y usos relacionados con el sistema inmune. El documento WO2009/000413A1 desvela un procedimiento catalizado con cobre para la síntesis regioselectiva de bencimidazoles y azabencimidazoles. El documento WO2009/039248A2 desvela bencimidazoles sustituidos y su uso para el tratamiento de un hospedador con un virus de la familia Flaviviridae.

Sin embargo, el estado de la técnica descrita anteriormente no describe los compuestos de bencimidazol sustituidos de forma específica de fórmula general (I) de la presente invención, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos, como se describe y define en el presente documento, y que en lo sucesivo en el presente documento se denominan "compuestos de la presente invención", o su actividad farmacológica.

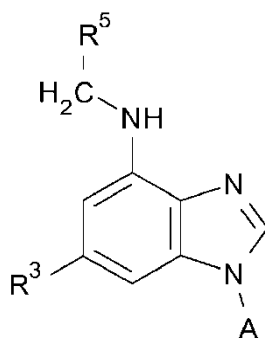
Además, el estado de la técnica descrito anteriormente no describe el uso de un compuesto de la presente invención como inhibidor de Mps-1.

Ahora se ha encontrado, y esto constituye la base de la presente invención, que dichos compuestos de la presente invención tienen propiedades sorprendentes y ventajosas.

En particular, de forma sorprendente se ha encontrado que dichos compuestos de la presente invención inhiben de forma eficaz la Mps-1 quinasa y por lo tanto se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas o enfermedades que van acompañadas con crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, en particular en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediados por la Mps-1 quinasa, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax que incluyen tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos que incluye tumores renales, de vejiga y próstata, tumores de piel, y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

Sumario de la invención

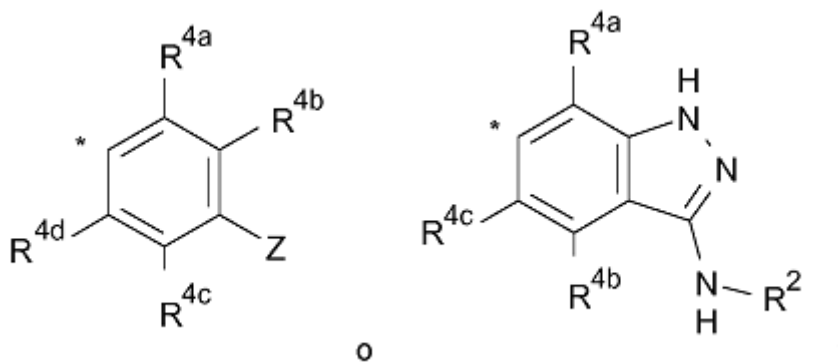
La presente invención incluye compuestos de fórmula general (I):



(I)

en la que:

45 A representa



en las que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

Z representa un grupo -C(=O)N(H)R¹ o -C(=S)N(H)R¹;

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados entre: halógeno, -OH, -CN, alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-;

R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados entre: halógeno, -OH, -CN, alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-;

R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, -(CH₂)_m-alqueno C₂-C₆-, -(CH₂)_m-cicloalqueno C₄-C₈-, -(CH₂)_m-alquino C₂-C₆-, -(CH₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆-, -(CH₂)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), -(CH₂)_m-(heterocicloalqueno de 4 a 8 miembros), aril-alquil C₁-C₆-, heteroaril-alquil C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, R^{6a}(R^{6b})N-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, alqueno C₂-C₆-, cicloalqueno C₄-C₈-, alquino C₂-C₆-, aril-, -alquil C₁-C₆-arilo, -alquil C₁-C₆-heteroarilo, heteroaril-, alquil C₁-C₆-X-, -X-(CH₂)_m-alqueno C₂-C₆-, -X-(CH₂)_m-cicloalqueno C₄-C₈-, -X-(CH₂)_m-alquino C₂-C₆-, -X-(CH₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆-, -X-(CH₂)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), -X-(CH₂)_m-(heterocicloalqueno de 4 a 8 miembros), aril-X-, heteroaril-X-, -C(=O)R⁶-, -C(=O)N(H)R^{6a}-, -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}-, -C(=O)O-R⁶-, -N(R^{6a})R^{6b}-, -NO₂-, -N(H)C(=O)R⁶-, -OR⁶-, -SR⁶-, -S(=O)R⁶-, -S(=O)₂R⁶-, -S(=O)(=NR^{6a})R^{6b}-, -S(=O)₂N(R^{6b})R^{6c}-, -S-(CH₂)_n-N(R^{6a})R^{6b} o -S-(CH₂)_n-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); estando dicho grupo alquil C₁-C₆-, -(CH₂)_m-alqueno C₂-C₆-, -(CH₂)_m-alquino C₂-C₆-, -(CH₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆-, aril-alquil C₁-C₆-, heteroaril-alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, alqueno C₂-C₆-, cicloalqueno C₄-C₈-, alquino C₂-C₆-, aril-, alquil C₁-C₆-X-, -X-(CH₂)_m-alqueno C₂-C₆-, -X-(CH₂)_m-cicloalqueno C₄-C₈-, -X-(CH₂)_m-alquino C₂-C₆-, -X-(CH₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆-, -X-(CH₂)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), -X-(CH₂)_m-(heterocicloalqueno de 4 a 8 miembros), aril-X-, heteroaril-X-, -alquil C₁-C₆-arilo, -alquil C₁-C₆-heteroarilo o heteroaril- opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁷;

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, R^{6a}(R^{6b})N-alquil C₁-C₆-, HO-alquil C₁-C₆-, NC-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆- o halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆-, -(CH₂)_n-alqueno C₂-C₆-, -(CH₂)_n-alquino C₂-C₆-, -(CH₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆-, -(CH₂)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), aril-alquil C₁-C₆-, heteroaril-alquil C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, R^{6a}(R^{6b})N-alquil C₁-C₆-, HO-alquil C₁-C₆-, -alquil C₁-C₆-CN, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, cicloalqueno C₄-C₈-, aril- o heteroaril-; estando dicho grupo alquil C₁-C₆-, -(CH₂)_n-alqueno C₂-C₆-, -(CH₂)_n-alquino C₂-C₆-, -(CH₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆-, -(CH₂)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), aril-alquil C₁-C₆-, heteroaril-alquil C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, R^{6a}(R^{6b})N-alquil C₁-C₆-, HO-alquil C₁-C₆-, -alquil C₁-C₆-CN, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, cicloalqueno C₄-C₈-, aril- o heteroaril- opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸;

R⁶, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquil C₁-C₆-, HO-alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, alqueno C₂-C₆-, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-,

heteroaril-, aril-alquil C₁-C₆- o heteroaril-alquil C₁-C₆-; en el que dicho grupo cicloalquil C₃-C₆- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente con 1 o 2 grupos seleccionados entre: halógeno, -OH, -CN, alquil C₁-C₆-, HO-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-;

- 5 R⁷ representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo HO-, -CN, alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, alquil C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, R^{6a}(R^{6b})N-alquil C₁-C₆-, HO-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, alquenal C₂-C₆-, alquínil C₂-C₆-, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-, heteroaril-, -C(=O)R⁶, -C(=O)N(H)R^{6a}, -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -C(=O)O-R⁶, -N(R^{6a})R^{6b}, -NO₂, -N(H)C(=O)R⁶, -N(R^{6c})C(=O)R⁶, -N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -N(H)C(=O)OR⁶, -N(R^{6c})C(=O)OR⁶, -N(H)S(=O)R⁶, -N(R^{6c})S(=O)R⁶, -N(H)S(=O)₂R⁶, -N(R^{6c})S(=O)₂R⁶, -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}, -OR⁶, -O(C=O)R⁶, -O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}, -O(C=O)OR⁶, -SR⁶, -SF₅, -S(=O)R⁶, -S(=O)N(H)R⁶, -S(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂N(H)R⁶, -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b} o -S(=O)(=NR^{6c})R⁶;
- 10 en el que dicho grupo aril- o heteroaril- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos alquil C₁-C₆-; o
- 15 cuando 2 grupos R⁷ están presentes en posición orto entre sí en un anillo de arilo, dichos 2 grupos R⁷ forman en conjunto un puente: *O(CH₂)₂O*, *O(CH₂)O*, *NH(C(=O))NH*, en los que * representa el punto de unión a dicho anillo de arilo;
- 20 R⁸ representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo -CN, alcoxi C₁-C₆-, alquil C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, R^{6a}(R^{6b})N-alquil C₁-C₆-, HO-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, alquenal C₂-C₆-, alquínil C₂-C₆-, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-, heteroaril-, -C(=O)R⁶, -C(=O)N(H)R^{6a}, -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -C(=O)O-R⁶, -N(R^{6a})R^{6b}, -NO₂, -N(H)C(=O)R⁶, -N(R^{6c})C(=O)R⁶, -N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -N(H)C(=O)OR⁶, -N(R^{6c})C(=O)OR⁶, -N(H)S(=O)R⁶, -N(R^{6c})S(=O)R⁶, -N(H)S(=O)₂R⁶, -N(R^{6c})S(=O)₂R⁶, -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}, -OR⁶, -O(C=O)R⁶, -O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}, -O(C=O)OR⁶, -SR⁶, -S(=O)R⁶, -S(=O)N(H)R⁶, -S(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂N(H)R⁶, -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}, -S(=O)(=NR^{6c})R⁶ o -S(=O)₂-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros);
- 25 en el que dicho grupo heterocicloalquil de 3 a 7 miembros- o heteroaril- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos alquil C₁-C₆-;
- 30 m es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
- n es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y
- X es S, S(=O), S(=O)₂, O, NR⁶, CR^{6a}R^{6b}, C(=CR^{6a}R^{6b}), C(=O) o C(OH)(R^{6a});

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

- 35 La presente invención también se refiere a procedimientos para la preparación de dichos compuestos, a composición farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos compuestos, al uso de dichos compuestos para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, así como a compuestos intermedios útiles en la preparación de dichos compuestos.

Descripción detallada de la invención

- 40 Las expresiones como se mencionan en el presente texto tienen preferentemente los significados siguientes:

Se entiende que la expresión "átomo de halógeno" o "halo-" significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

- 45 Se entiende que la expresión "alquilo C₁-C₆" significa preferentemente un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente que tiene 1, 2, 3, 4, 5 a 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, iso-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o 1,2-dimetilbutilo, o un isómero del mismo. En particular, dicho grupo tiene 1, 2, 3 a 4 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₄"), por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, de forma más particular 1, 2 a 3 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₃"), por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propil- o iso-propilo.

- 50 Se entiende que la expresión "halo-alquilo C₁-C₆" significa preferentemente un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente en el que la expresión "alquilo C₁-C₆" se ha definido anteriormente, y en el que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos con un átomo de halógeno, de una forma idéntica o diferente, es decir, en un átomo de halógeno siendo independientes entre sí. En particular, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alquilo C₁-C₆ es, por ejemplo, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃ o -CH₂CF₃.

- 55 Se entiende que la expresión "alcoxi C₁-C₆" significa preferentemente un grupo hidrocarburo lineal o ramificado,

saturado, monovalente de fórmula -O-(alquilo C₁-C₆), en el que la expresión "alquilo C₁-C₆" se ha definido anteriormente, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, iso-pentoxi, o n-hexoxi, o un isómero del mismo.

5 Se entiende que la expresión "halo-alcoxi C₁-C₆" significa preferentemente un grupo alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se sustituyen, de forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno. En particular, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alcoxi C₁-C₆ es, por ejemplo, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCF₂CF₃, u -OCH₂CF₃.

10 Se entiende que la expresión "alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆" significa preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se sustituyen, de forma idéntica o diferente, con un grupo alcoxi C₁-C₆, como se ha definido anteriormente, por ejemplo un grupo metoxialquilo, etoxialquilo, propiloxialquilo, iso-propoxialquilo, butoxialquilo, iso-butoxialquilo, terc-butoxialquilo, sec-butoxialquilo, pentiloxialquilo, iso-pentiloxialquilo, hexiloxialquilo, o un isómero del mismo.

15 Se entiende que la expresión "halo-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆" significa preferentemente un grupo -alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se sustituye, de forma idéntica o diferente, con un átomo de halógeno. En particular, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo halo-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ es, por ejemplo, -CH₂CH₂OCF₃, -CH₂CH₂OCHF₂, -CH₂CH₂OCH₂F, -CH₂CH₂OCF₂CF₃, o -CH₂CH₂OCH₂CF₃.

20 Se entiende que la expresión "alqueno C₂-C₆" significa preferentemente un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, monovalente, que contiene uno o más dobles enlaces, y que tiene 2, 3, 4, 5 a 6 átomos de carbono, en particular 2 o 3 átomos de carbono ("alqueno C₂-C₃"), entendiéndose que en el caso en el que dicho grupo alqueno contenga más de un doble enlace, entonces dichos dobles enlaces se pueden aislar a partir de, o conjugar con, entre sí. Dicho grupo alqueno es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (E)-2-metilvinilo, (Z)-2-metilvinilo, homoalilo, (E)-but-2-enilo, (Z)-but-2-enilo, (E)-but-1-enilo, (Z)-but-1-enilo, pent-4-enilo, (E)-pent-3-enilo, (Z)-pent-3-enilo, (E)-pent-2-enilo, (Z)-pent-2-enilo, (E)-pent-1-enilo, (Z)-pent-1-enilo, hex-5-enilo, (E)-hex-4-enilo, (Z)-hex-4-enilo, (E)-hex-3-enilo, (Z)-hex-3-enilo, (E)-hex-2-enilo, (Z)-hex-2-enilo, (E)-hex-1-enilo, (Z)-hex-1-enilo, isopropenilo, 2-metilprop-2-enilo, 1-metilprop-2-enilo, 2-metilprop-1-enilo, (E)-1-metilprop-1-enilo, (Z)-1-metilprop-1-enilo, 3-metilbut-3-enilo, 2-metilbut-3-enilo, 1-metilbut-3-enilo, 3-metilbut-2-enilo, (E)-2-metilbut-2-enilo, (Z)-2-metilbut-2-enilo, (E)-1-metilbut-2-enilo, (Z)-1-metilbut-2-enilo, (E)-3-metilbut-1-enilo, (Z)-3-metilbut-1-enilo, (E)-2-metilbut-1-enilo, (Z)-2-metilbut-1-enilo, (E)-1-metilbut-1-enilo, (Z)-1-metilbut-1-enilo, 1,1-dimetilprop-2-enilo, 1-etilprop-1-enilo, 1-propilvinilo, 1-isopropilvinilo, 4-metilpent-4-enilo, 3-metilpent-4-enilo, 2-metilpent-4-enilo, 1-metilpent-4-enilo, 4-metilpent-3-enilo, (E)-3-metilpent-3-enilo, (Z)-3-metilpent-3-enilo, (E)-2-metilpent-3-enilo, (Z)-2-metilpent-3-enilo, (E)-1-metilpent-3-enilo, (Z)-1-metilpent-3-enilo, (E)-4-metilpent-2-enilo, (Z)-4-metilpent-2-enilo, (E)-3-metilpent-2-enilo, (Z)-3-metilpent-2-enilo, (E)-2-metilpent-2-enilo, (Z)-2-metilpent-2-enilo, (E)-1-metilpent-2-enilo, (Z)-1-metilpent-2-enilo, (E)-4-metilpent-1-enilo, (E)-3-metilpent-1-enilo, (Z)-3-metilpent-1-enilo, (E)-2-metilpent-1-enilo, (Z)-2-metilpent-1-enilo, (E)-1-metilpent-1-enilo, (Z)-1-metilpent-1-enilo, 3-etilbut-3-enilo, 2-etilbut-3-enilo, 1-etilbut-3-enilo, (E)-3-etilbut-2-enilo, (Z)-3-etilbut-2-enilo, (E)-2-etilbut-2-enilo, (Z)-2-etilbut-2-enilo, (E)-1-etilbut-2-enilo, (Z)-1-etilbut-2-enilo, (E)-3-etilbut-1-enilo, (Z)-3-etilbut-1-enilo, 2-etilbut-1-enilo, (E)-1-etilbut-1-enilo, (Z)-1-etilbut-1-enilo, 2-propilprop-2-enilo, 1-propilprop-2-enilo, 2-isopropilprop-2-enilo, 1-isopropilprop-2-enilo, (E)-2-propilprop-1-enilo, (Z)-2-propilprop-1-enilo, (E)-1-propilprop-1-enilo, (Z)-1-propilprop-1-enilo, (E)-2-isopropilprop-1-enilo, (Z)-2-isopropilprop-1-enilo, (E)-1-isopropilprop-1-enilo, (Z)-1-isopropilprop-1-enilo, (E)-3,3-dimetilprop-1-enilo, (Z)-3,3-dimetilprop-1-enilo, 1-(1,1-dimetiletilo)etenilo, buta-1,3-dienilo, penta-1,4-dienilo, hexa-1,5-dienilo, o metilhexadienilo. En particular, dicho grupo es vinilo o alilo.

45 Se entiende que la expresión "alquino C₂-C₆" significa preferentemente un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, monovalente que contiene uno o más triples enlaces, y que contiene 2, 3, 4, 5 a 6 átomos de carbono, en particular 2 o 3 átomos de carbono ("alquino C₂-C₃"). Dicho grupo alquino C₂-C₆ es, por ejemplo, un grupo etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-1-inilo, pent-2-inilo, pent-3-inilo, pent-4-inilo, hex-1-inilo, hex-2-inilo, hex-3-inilo, hex-4-inilo, hex-5-inilo, 1-metilprop-2-inilo, 2-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-3-inilo, 1-metilbut-2-inilo, 3-metilbut-1-inilo, 1-etilprop-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-4-inilo, 1-metilpent-4-inilo, 2-metilpent-3-inilo, 1-metilpent-3-inilo, 4-metilpent-2-inilo, 1-metilpent-2-inilo, 4-metilpent-1-inilo, 3-metilpent-1-inilo, 2-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-3-inilo, 1-etilbut-2-inilo, 1-propilprop-2-inilo, 1-isopropilprop-2-inilo, 2,2-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-3-inilo, 1,1-dimetilbut-2-inilo, o 3,3-dimetilbut-1-inilo. En particular, dicho grupo alquino es etinilo, prop-1-inilo, o prop-2-inilo.

55 Se entiende que la expresión "cicloalquilo C₃-C₆" significa un anillo de hidrocarburo saturado, monovalente, monocíclico que contiene 3, 4, 5 a 6 átomos de carbono ("cicloalquilo C₃-C₆"). Dicho grupo cicloalquilo C₃-C₆ es por ejemplo un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

60 Se entiende que la expresión "cicloalqueno C₄-C₈" significa preferentemente un anillo de hidrocarburo monovalente, mono o bicíclico que contiene 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de carbono y uno, dos, tres o cuatro dobles enlaces, en conjugación o no, según lo permita el tamaño de dicho anillo de cicloalqueno. Dicho grupo cicloalqueno C₄-C₈ es por ejemplo, un anillo de hidrocarburo monocíclico, por ejemplo un ciclobutenilo, ciclopentenilo, o ciclohexenilo o un anillo de hidrocarburo bicíclico, por ejemplo un anillo de ciclooctadienilo.

Se entiende que la expresión "heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros", significa un anillo de hidrocarburo saturado, monovalente, mono o bicíclico que contiene 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomo seleccionados entre C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^a, en el que R^a representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquil C₁-C₆- o halo-alquil C₁-C₆-; siendo posible que dicho grupo heterocicloalquilo se unan al resto de la molécula a través de uno cualquiera de los átomos de carbono o, si estuviera presente, el átomo de nitrógeno.

En particular, dicho heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros puede contener 2, 3, 4, o 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen heteroátomo mencionados anteriormente (un "heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros"), de forma más particular dicho heterocicloalquilo puede contener 4 a 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen heteroátomo mencionados anteriormente (un "heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros"), en el que los átomos adyacentes del grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 están opcionalmente sustituidos de un modo tal que se forma un grupo arilo o heteroarilo.

En particular, sin quedar limitado al mismo, dicho heterocicloalquilo puede ser un anillo de 4 miembros, tal como un azetidino, oxetano, o un anillo de 5 miembros, tal como tetrahidrofuranilo, dioxolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, o un anillo de 6 miembros, tal como tetrahidropirranilo, piperidinilo, morfolinilo, ditanilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, o tritanilo, o un anillo de 7 miembros, tal como un anillo de diazepanilo, por ejemplo. Opcionalmente, dicho heterocicloalquilo puede estar condensado con benzo.

Dicho heterocicloalquilo puede ser bicíclico, tal como, sin quedar limitado al mismo, un anillo de 5,5 miembros, por ejemplo un anillo de hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilo, o un anillo bicíclico de 5,6 miembros, por ejemplo un anillo de hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo.

Como se ha mencionado anteriormente, dicho anillo que contiene átomos de nitrógeno puede estar parcialmente insaturado, es decir, puede contener uno o más dobles enlaces, tal como, sin quedar limitado al mismo, un anillo de 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 4H-[1.3.4]tiadiazinilo, 4,5-dihidrooxazolilo, o 4H-[1,4]tiazinilo, por ejemplo, o, puede estar condensado con benzo, tal como, sin quedar limitado al mismo, un anillo de dihidroisoquinolinilo, por ejemplo.

Se entiende que la expresión "heterocicloalquenilo de 4 a 8 miembros", significa un anillo de hidrocarburo insaturado, monovalente, mono o bicíclico que contiene 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomo seleccionados entre C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NR^a, en el que R^a representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquil C₁-C₆- o halo-alquil C₁-C₆-; siendo posible que dicho grupo heterocicloalquenilo ser una al resto de la molécula a través de uno cualquiera de los átomos de carbono o, si estuviera presente, el átomo de nitrógeno. Algunos ejemplos de dichos heterocicloalquenilos pueden contener uno o más dobles enlaces, por ejemplo un grupo 4H-pirranilo, 2H-pirranilo, 3H-diazirinilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, [1,3]dioxolilo, 4H-[1.3.4]tiadiazinilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotiofenilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 4,5-dihidrooxazolilo, o 4H-[1,4]tiazinilo, o, puede estar condensado con benzo.

Se entiende que la expresión "arilo" significa preferentemente un anillo de hidrocarburo monovalente, aromático o parcialmente aromático, mono o bi o tricíclico que tiene 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono (un grupo "arilo C₆-C₁₄"), en particular un anillo que tiene 6 átomos de carbono (un grupo "arilo C₆"), por ejemplo un grupo fenilo; o un grupo bifenilo, o un anillo que tiene 9 átomos de carbono (un grupo "arilo C₉"), por ejemplo un grupo indanilo o indenilo, o un anillo que tiene 10 átomos de carbono (un grupo "arilo C₁₀"), por ejemplo un grupo tetralinilo, dihidronaftilo, o naftilo, o un anillo que tiene 13 átomos de carbono, (un grupo "arilo C₁₃"), por ejemplo un grupo fluorenilo, o un anillo que tiene 14 átomos de carbono, (un grupo "arilo C₁₄"), por ejemplo un grupo antranilo, en el que dos átomos adyacentes del grupo arilo están opcionalmente sustituidos de modo tal que se forma un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros.

Se entiende que la expresión "heteroarilo" significa preferentemente un sistema de anillos monovalente, monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de anillo (un grupo "heteroarilo de 5 a 14 miembros"), en particular 5 o 6 o 9 o 10 átomos, y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente, siendo dicha heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre, y además en cada caso puede estar condensado con benzo, en el que dos átomos adyacentes del grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido de un modo tal que se forma un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros. En particular, el heteroarilo se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo *etc.*, y derivados benzo del mismo, tal como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, *etc.*; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, *etc.*, y derivados benzo del mismo, tal como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, *etc.*; o azocinilo, indolizínilo, purínilo, *etc.*, y derivados benzo del mismo; o cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftpiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo, u oxepinilo, *etc.*

En general, y a menos que se mencione de otro modo, los radicales heteroarílicos o heteroarilénicos incluyen todas las posibles formas isoméricas de los mismos, por ejemplo los isómeros posicionales de los mismos. Por lo tanto, para algún ejemplo no limitante ilustrativo, el término piridinilo o piridinileno incluye piridin-2-ilo, piridin-2-ileno, piridin-3-ilo, piridin-3-ileno, piridin-4-ilo y piridin-4-ileno; o el término tienilo o tienileno incluye tien-2-ilo, tien-2-ileno, tien-3-ilo y tien-3-ileno.

Se entiende que el término "C₁-C₆", como se usa a través de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo C₁-C₆", "haloalquilo C₁-C₆", "alcoxi C₁-C₆", o "haloalcoxi C₁-C₆" significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, es decir, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Se entiende adicionalmente que dicho término "C₁-C₆" se interpreta como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C₁-C₆, C₂-C₅, C₃-C₄, C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; en particular C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; más en particular C₁-C₄; en el caso de "haloalquilo C₁-C₆" o "haloalcoxi C₁-C₆" incluso más de forma más particular C₁-C₂.

Del mismo modo, como se usa en el presente documento, el término "C₂-C₆", como se usa a través de este texto, por ejemplo en el contexto de las definiciones de "alqueno C₂-C₆" y "alquino C₂-C₆", se entiende que significa un grupo alqueno o un grupo alquino que tiene un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, es decir, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Se entiende adicionalmente que dicho término "C₂-C₆" se interpreta como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C₂-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₂-C₃, C₂-C₄, C₂-C₅; en particular C₂-C₃.

Además, como se usa en el presente documento, el término "C₃-C₆", como se usa a través de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "cicloalquilo C₃-C₆", se entiende que significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, es decir, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Se entiende adicionalmente que dicho término "C₃-C₆" se interpreta como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C₃-C₆, C₄-C₅, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₅-C₆; en particular C₃-C₆.

Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo saliente" se refiere a un átomo o un grupo de átomos que se desplaza en una reacción química como especies estables llevando con él los electrones del enlace. Preferentemente, un grupo saliente se selecciona entre el grupo que comprende: halo, en particular cloro, bromo o yodo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanosulfonilo, (4-bromobenceno)sulfonilo, (4-nitrobenceno)sulfonilo, (2-nitrobenceno)sulfonilo, (4-isopropilbenceno)sulfonilo, (2,4,6-triisopropilbenceno)sulfonilo, (2,4,6-trimetilbenceno)sulfonilo, (4-terc-butilbenceno)sulfonilo, bencenosulfonilo, y (4-metoxibenceno)sulfonilo.

Se entiende que el término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado se sustituye con una selección del grupo indicado, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes, y que la sustitución de como resultado un compuesto estable. Algunas combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Se entiende que la expresión "opcionalmente sustituido" significa sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

Sustituyente que sistema de anillo significa un sustituyente unido a un sistema de anillos aromáticos o no aromáticos que, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno disponible en el sistema de anillos.

Como se usa en el presente documento, se entiende que la expresión "una o más veces", por ejemplo en la definición de los sustituyentes de los compuestos de la fórmula general de la presente invención, significa "una, dos, tres, cuatro o cinco veces, en particular una, dos, tres o cuatro veces, de forma más particular una, dos o tres veces, incluso de forma más particular una o dos veces".

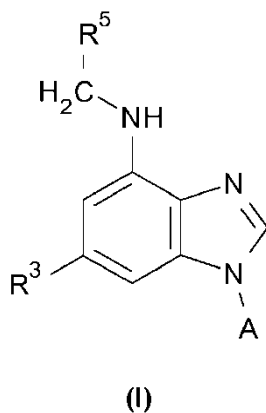
La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como una en la que al menos un átomo se reemplaza con un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada normalmente o de forma predominante en la naturaleza. Algunos ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo e yodo, tales como ²H (deuterio), ³H (tritio), ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁹I e ¹³¹I, respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorpora uno o más isótopos radiactivos tales como ³H o ¹⁴C, son útiles en estudios de distribución de fármaco y/o tejido sustrato. Algunos isótopos tritiados y carbono-14, es decir, ¹⁴C, son particularmente preferentes por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación y por lo tanto en algunas circunstancias puede ser preferente. Por lo general, se pueden preparar algunas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención con procedimientos convencionales conocidos por una persona experta en la materia tal como mediante los procedimientos ilustrativos o mediante las preparaciones que se describen en los ejemplos en lo sucesivo en el presente documento usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

Cuando en el presente documento se usa la forma en plural de los términos compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvato dos y similares, esto se debe interpretar como que también significa un compuesto, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato individuales o similares.

"Compuesto estable" o "estructura estable" significa un compuesto que es lo suficientemente resistente para superar el aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y formulación en un agente

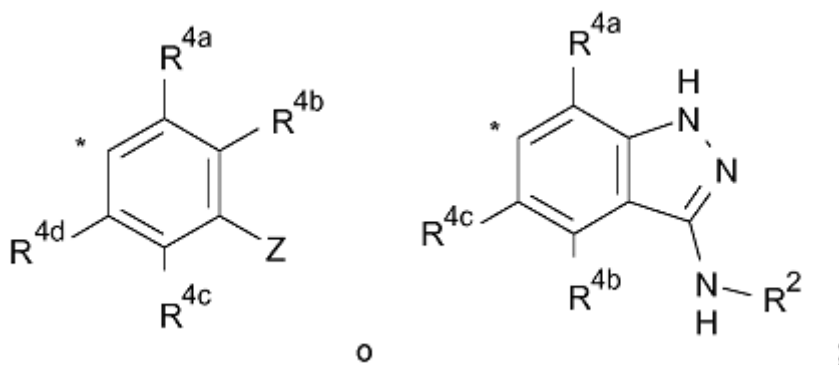
terapéutico eficaz.

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención se dirige a compuestos de fórmula general (I):



en la que:

5 A representa



en las que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

Z representa un grupo -C(=O)N(H)R¹ o -C(=S)N(H)R¹;

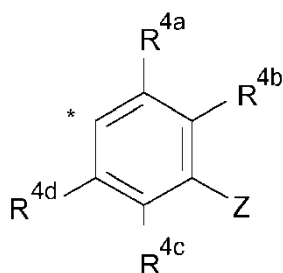
10 R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados entre: halógeno, -OH, -CN, alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-;

15 R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados entre: halógeno, -OH, -CN, alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-;

20 R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, -(CH₂)_m-alquenilo C₂-C₆-, -(CH₂)_m-cicloalquenilo C₄-C₈-, -(CH₂)_m-alquinilo C₂-C₆-, -(CH₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆-, -(CH₂)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), -(CH₂)_m-(heterocicloalquenilo de 4 a 8 miembros), aril-alquil C₁-C₆-, heteroaril-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, R^{6a}(R^{6b})N-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, alquenil C₂-C₆-, cicloalquenil C₄-C₈-, alquinil C₂-C₆-, aril-, -alquil C₁-C₆-arilo, -alquil C₁-C₆-heteroarilo, heteroaril-, alquil C₁-C₆-X-, -X-(CH₂)_m-alquenilo C₂-C₆-, -X-(CH₂)_m-cicloalquenilo C₄-C₈-, -X-(CH₂)_m-alquinilo C₂-C₆-, -X-(CH₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆-, -X-(CH₂)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), -X-(CH₂)_m-(heterocicloalquenilo de 4 a 8 miembros), aril-X-, heteroaril-X-, -C(=O)R⁶, -C(=O)N(H)R^{6a}, -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -C(=O)O-R⁶, -N(R^{6a})R^{6b}, -NO₂, -N(H)C(=O)R⁶, -OR⁶, -SR⁶, -S(=O)R⁶, -S(=O)₂R⁶, -S(=O)(=NR^{6a})R^{6b}, -S(=O)₂N(R^{6b})R^{6c}, -S-(CH₂)_n-N(R^{6a})R^{6b} o -S-(CH₂)_n-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros);
 25 estando dicho grupo alquil C₁-C₆-, -(CH₂)_m-alquenilo C₂-C₆-, -(CH₂)_m-alquinilo C₂-C₆-, -(CH₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆-, aril-alquil C₁-C₆-, heteroaril-alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, alquenil C₂-C₆-, cicloalquenil C₄-C₈-, alquinilo C₂-C₆-, aril-, alquil C₁-C₆-X-, -

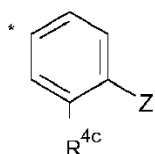
- 5 X-(CH₂)_m-alquenilo C₂-C₆, -X-(CH₂)_mcicloalquenilo C₄-C₈, -X-(CH₂)_m-alquinilo C₂-C₆, -X-(CH₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆, -X-(CH₂)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), -X-(CH₂)_m-(heterocicloalquenilo de 4 a 8 miembros), aril-X-, heteroaril-X-, -alquil C₁-C₆-arilo, -alquil C₁-C₆-heteroarilo o heteroaril- opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁷;
- 10 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, R^{6a}(R^{6b})N-alquil C₁-C₆-, HO-alquil C₁-C₆-, NC-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆- o halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-;
- 15 R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆-, -(CH₂)_n-alquenilo C₂-C₆, -(CH₂)_n-alquinilo C₂-C₆, -(CH₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆, -(CH₂)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), aril-alquil C₁-C₆-, heteroaril-alquil C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, R^{6a}(R^{6b})N-alquil C₁-C₆-, HO-alquil C₁-C₆-, -alquil C₁-C₆-CN, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, cicloalquenil C₄-C₈-, aril- o heteroaril-; estando dicho grupo alquil C₁-C₆-, -(CH₂)_n-alquenilo C₂-C₆, -(CH₂)_n-alquinilo C₂-C₆, -(CH₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆, -(CH₂)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), aril-alquil C₁-C₆-, heteroaril-alquil C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, R^{6a}(R^{6b})N-alquil C₁-C₆-, HO-alquil C₁-C₆-, -alquil C₁-C₆-CN, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, cicloalquenil C₄-C₈-, aril- o heteroaril- opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸;
- 20 R⁶, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquil C₁-C₆-, HO-alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, alquenil C₂-C₆-, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-, heteroaril-, aril-alquil C₁-C₆- o heteroaril-alquil C₁-C₆-; en el que dicho grupo cicloalquil C₃-C₆- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente con 1 o 2 grupos seleccionados entre: halógeno, -OH, -CN, alquil C₁-C₆-, HO-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-;
- 25 R⁷ representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo HO-, -CN, alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, alquil C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, R^{6a}(R^{6b})N-alquil C₁-C₆-, HO-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-, heteroaril-, -C(=O)R⁶, -C(=O)N(H)R^{6a}, -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -C(=O)O-R⁶, -N(R^{6a})R^{6b}, -NO₂, -N(H)C(=O)R⁶, -N(R^{6c})C(=O)R⁶, -N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -N(H)C(=O)OR⁶, -N(R^{6c})C(=O)OR⁶, -N(H)S(=O)R⁶, -N(R^{6c})S(=O)R⁶, -N(H)S(=O)₂R⁶, -N(R^{6c})S(=O)₂R⁶, -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}, -OR⁶, -O(C=O)R⁶, -O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}, -O(C=O)OR⁶, -SR⁶, -SF₅, -S(=O)R⁶, -S(=O)N(H)R⁶, -S(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂N(H)R⁶, -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b} o -S(=O)(=NR^{6c})R⁶;
- 30 en el que dicho grupo aril- o heteroaril- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos alquil C₁-C₆-; o cuando 2 grupos R⁷ están presentes en posición orto entre sí en un anillo de arilo, dichos 2 grupos R⁷ forman en conjunto un puente: *O(CH₂)₂O*, *O(CH₂)O*, *NH(C(=O))NH*, en los que * representa el punto de unión a dicho anillo de arilo;
- 35 R⁸ representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo -CN, alcoxi C₁-C₆-, alquil C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, R^{6a}(R^{6b})N-alquil C₁-C₆-, HO-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-, heteroaril-, -C(=O)R⁶, -C(=O)N(H)R^{6a}, -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -C(=O)O-R⁶, -N(R^{6a})R^{6b}, -NO₂, -N(H)C(=O)R⁶, -N(R^{6c})C(=O)R⁶, -N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -N(H)C(=O)OR⁶, -N(R^{6c})C(=O)OR⁶, -N(H)S(=O)R⁶, -N(R^{6c})S(=O)R⁶, -N(H)S(=O)₂R⁶, -N(R^{6c})S(=O)₂R⁶, -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}, -OR⁶, -O(C=O)R⁶, -O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}, -O(C=O)OR⁶, -SR⁶, -S(=O)R⁶, -S(=O)N(H)R⁶, -S(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂N(H)R⁶, -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}, -S(=O)(=NR^{6c})R⁶ o -S(=O)₂-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros);
- 40 en el que dicho grupo heterocicloalquil de 3 a 7 miembros- o heteroaril- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos alquil C₁-C₆-;
- 45 m es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
- 50 n es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y
- X es S, S(=O), S(=O)₂, O, NR⁶, CR^{6a}R^{6b}, C(=CR^{6a}R^{6b}), C(=O) o C(OH)(R^{6a}).

En una realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, A es



en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula .

En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, A es



5 en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula ;
 R^{4c} representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo -CN, alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alquil C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil C_1-C_6 -, HO-alquil C_1-C_6 -, NC-alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 - o halo-alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -. Preferentemente R^{4c} se selecciona entre: halo-, -CN, -OH, alquil C_1-C_6 -, HO-alquil C_1-C_6 -, y alcoxi C_1-C_6 -.

10 En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, A es



en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente,

15 R^1 representa un grupo alquil C_1-C_6 -;
 en el que dicho grupo alquil C_1-C_6 - está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados entre: halógeno, -OH, -CN, alcoxi C_1-C_4 -.

En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente,

20 R^1 representa un grupo alquil C_1-C_4 -;
 en el que dicho grupo alquil C_1-C_4 - está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados entre: halógeno, -OH, -CN, alcoxi C_1-C_3 -.

En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente,

25 R^1 representa un grupo cicloalquil C_3-C_6 -;
 en el que dicho grupo cicloalquil C_3-C_6 - está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados entre: halógeno, -OH, -CN, alquil C_1-C_4 -, alcoxi C_1-C_4 -. Preferentemente, el grupo cicloalquil C_3-C_6 - es un grupo ciclopropilo sustituido o sin sustituir.

En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente,

30 R^1 representa un grupo cicloalquil C_3-C_6 -;
 en el que dicho grupo cicloalquil C_3-C_6 - está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos seleccionados entre: halógeno, -CN, alquil C_1-C_3 -. Preferentemente, el grupo cicloalquil C_3-C_6 - es un grupo ciclopropilo sustituido o sin sustituir.

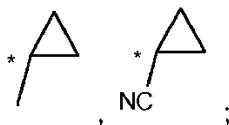
En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente,

R^1 representa un grupo cicloalquil C_3-C_6 -;
 en el que dicho grupo cicloalquil C_3-C_6 - está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente con un grupo seleccionado entre: -CN, CH_3 .

Preferentemente, el grupo cicloalquil C₃-C₆- es un grupo ciclopropilo sustituido o sin sustituir.

En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente,

R¹ se selecciona entre metil-, etil-, ciclopropil-,



5 en el que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.
Preferentemente, R¹ es un grupo metil- o etil-.

En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente,

10 R² representa un grupo alquil C₁-C₆-;
en el que dicho grupo alquil C₁-C₆- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados entre: halógeno, -OH, -CN, alcoxi C₁-C₄-.

En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente,

R² representa un grupo alquil C₁-C₄-;
en el que dicho grupo alquil C₁-C₄- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados entre: halógeno, -OH, -CN, alcoxi C₁-C₃-.

15 En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente,

R² representa un grupo cicloalquil C₃-C₆-;
en el que dicho grupo alquilo cicloalquil C₃-C₆- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados entre: halógeno, -OH, -CN, alquil C₁-C₄-, alcoxi C₁-C₄-.
Preferentemente, el grupo cicloalquil C₃-C₆- es un grupo ciclopropil- sustituido o sin sustituir.

20 En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente,

R² se selecciona entre hidrógeno, metil-, ciclopropil-.

En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente,

25 R³ representa un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno o un grupo aril-, heteroaril-, aril-X- o heteroaril-X-;
estando dicho grupo aril-, aril-X-, heteroaril- o heteroaril-X- opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁷. El grupo aril- es preferentemente un grupo fenil- sustituido o sin sustituir. El grupo heteroaril- es preferentemente un grupo piridil- o 1-metilpirazolil- sustituido o sin sustituir.

30 En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, R³ representa un grupo aril- o heteroaril-; en el que dicho grupo aril- o heteroaril- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁷. El grupo aril- es preferentemente un grupo fenil-. El grupo heteroarilo es preferentemente un grupo piridil- o 1-metilpirazolil- sustituido o sin sustituir.

En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, R³ representa un grupo aril-X- o heteroaril-X-; en el que dicho grupo aril-X- o heteroaril-X- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁷. El grupo aril- es preferentemente un grupo fenil- sustituido o sin sustituir.

35 En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, R³ representa un grupo aril-O- o heteroaril-O-; en el que dicho grupo aril-O- o heteroaril-O- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁷. El grupo arilo es preferentemente un grupo fenil- sustituido o sin sustituir.

40 En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, R³ representa un grupo aril-S(=O)_p- o heteroaril-S(=O)_p-; en el que dicho grupo aril-S(=O)_p- o heteroaril-S(=O)_p- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁷; en los que p es 0, 1 o 2. El grupo aril- es preferentemente un grupo fenil- sustituido o sin sustituir.

En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, R³ representa un grupo aril-NR⁶- o heteroaril-NR⁶-; en el que dicho grupo aril-NR⁶- o heteroaril-NR⁶- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R⁷. El grupo aril- es preferentemente un grupo fenil- sustituido o sin sustituir.

45 En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, R³ representa un grupo aril-NH- o heteroaril-NH-; en el que dicho grupo aril-NH- o heteroaril-NH- está opcionalmente sustituido, de

forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R^7 . El grupo aril- es preferentemente un grupo fenil- sustituido o sin sustituir.

5 En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, R^3 representa un grupo aril- $CR^{6a}R^{6b}$ - o heteroaril- $CR^{6a}R^{6b}$ -; en el que dicho grupo aril- $CR^{6a}R^{6b}$ - o heteroaril- $CR^{6a}R^{6b}$ - está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R^7 . El grupo aril- es preferentemente un grupo fenil- sustituido o sin sustituir.

10 En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, R^3 representa un grupo aril- CH_2 - o heteroaril- CH_2 -; en el que dicho grupo aril- CH_2 - o heteroaril- CH_2 - está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R^7 . El grupo aril- es preferentemente un grupo fenil- sustituido o sin sustituir.

En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, R^3 representa un grupo aril- CH_2 - o heteroaril- CH_2 -; en el que dicho grupo aril- CH_2 - o heteroaril- CH_2 - está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R^7 . El grupo aril- es preferentemente un grupo fenil- sustituido o sin sustituir.

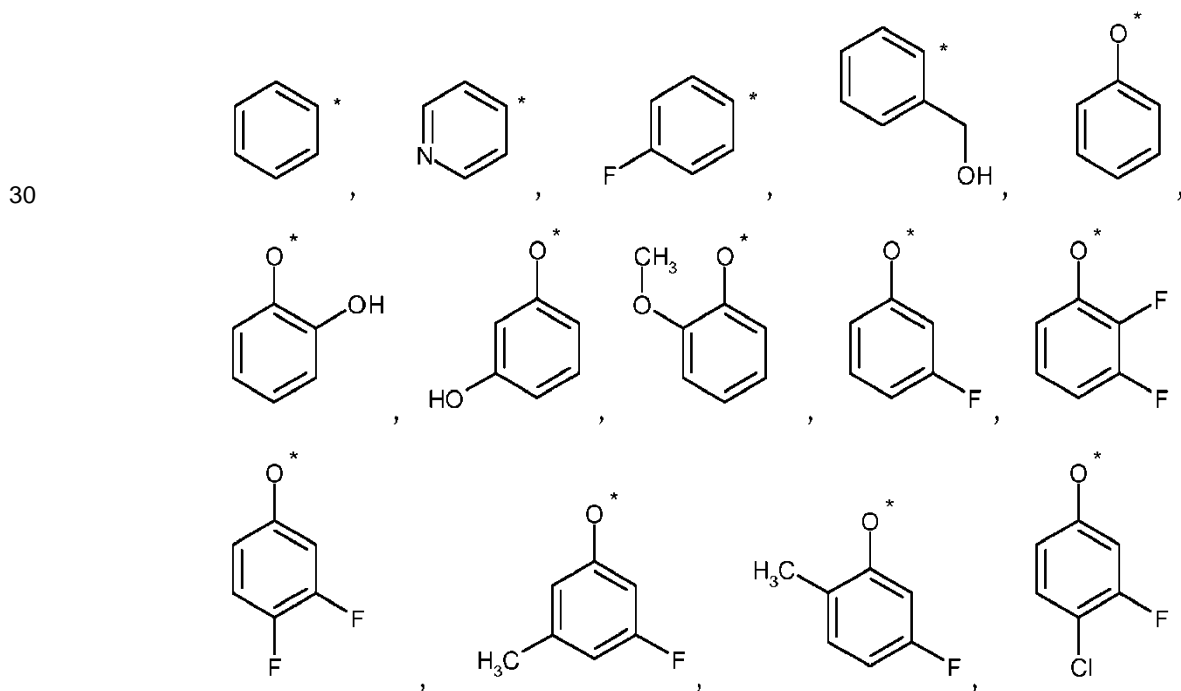
15 En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, R^3 representa un grupo aril- $C(=O)$ - o heteroaril- $C(=O)$ -; en el que dicho grupo aril- $C(=O)$ - o heteroaril- $C(=O)$ - está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R^7 . El grupo aril- es preferentemente un grupo fenil- sustituido o sin sustituir.

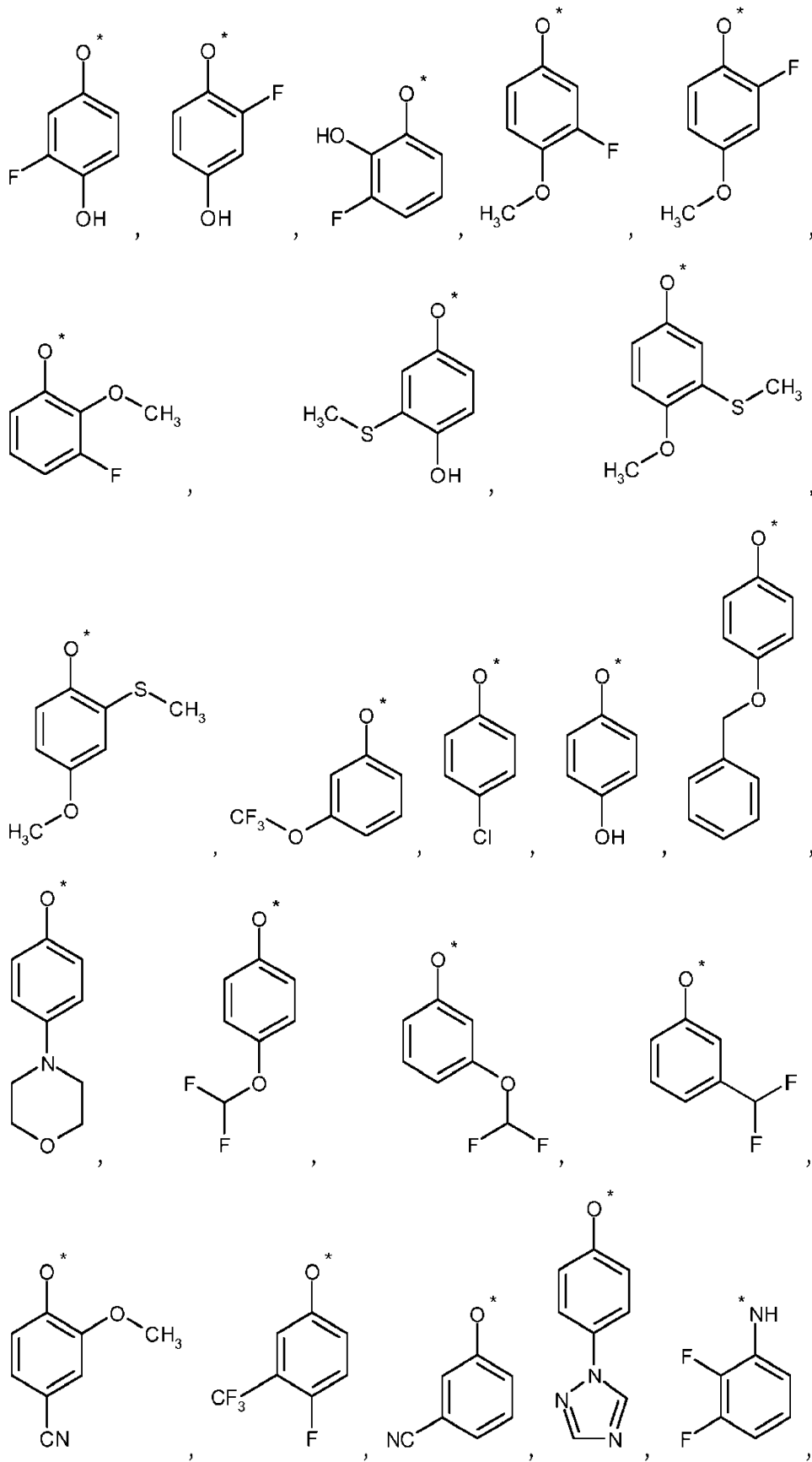
20 En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, R^3 representa un grupo aril- $C(OH)(R^{6a})$ - o heteroaril- $C(OH)(R^{6a})$ -; en el que dicho grupo aril- $C(OH)(R^{6a})$ - o heteroaril- $C(OH)(R^{6a})$ - está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R^7 . El grupo aril- es preferentemente un grupo fenil- sustituido o sin sustituir.

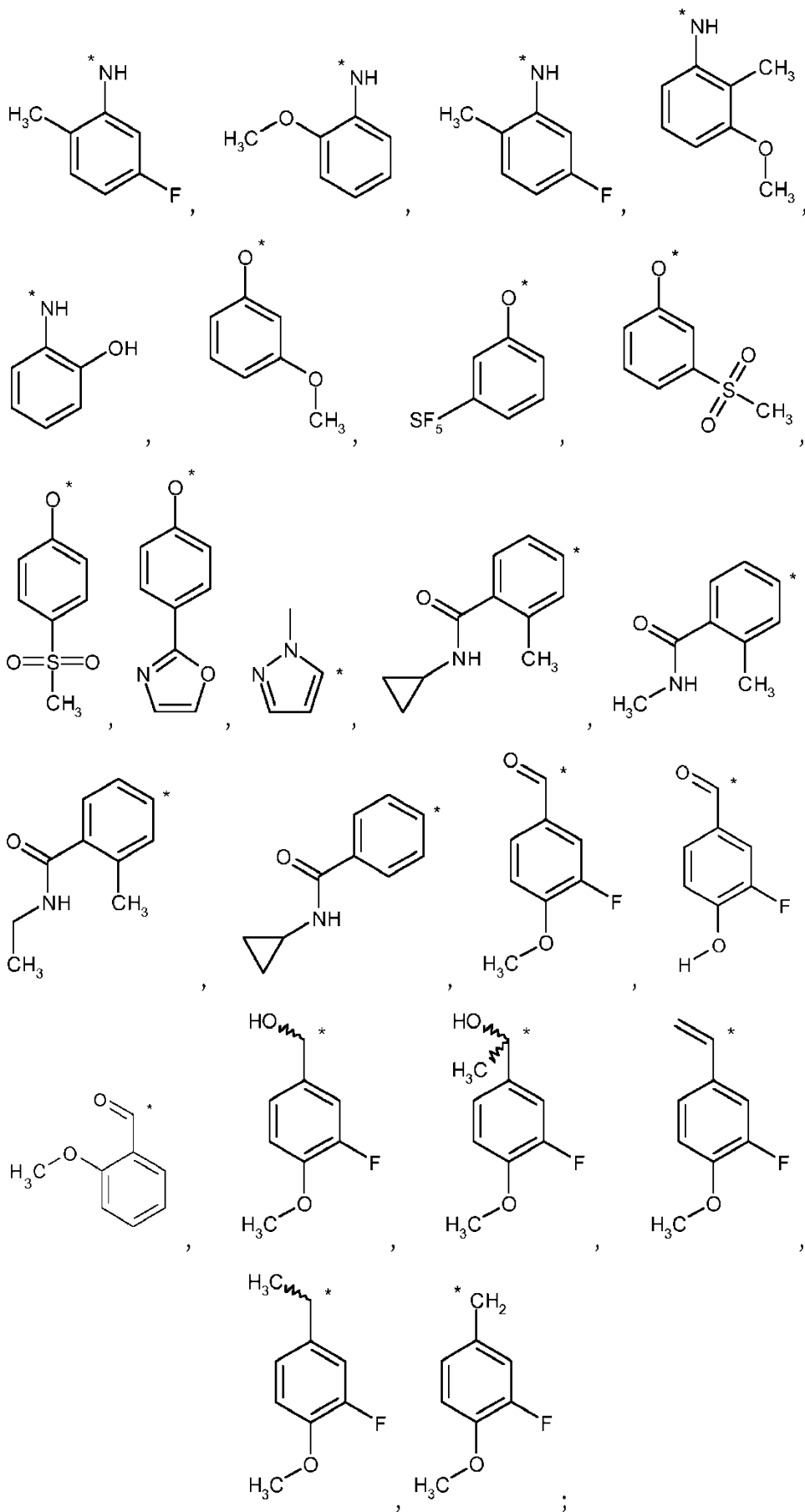
25 En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, R^3 representa un grupo aril- $C(=CR^{6a}R^{6b})$ - o heteroaril- $C(=CR^{6a}R^{6b})$ -; en el que dicho grupo aril- $C(=CR^{6a}R^{6b})$ - o heteroaril- $C(=CR^{6a}R^{6b})$ - está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R^7 . El grupo aril- es preferentemente un grupo fenil- sustituido o sin sustituir.

En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, R^3 se selecciona entre:

H, Br,







en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, y R^{4d} se seleccionan, independientemente entre sí, entre hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, HO-alquil C₁-C₆-.

- 5 En otra realización preferente de la presente invención R^{4a} y R^{4d} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, o a halo-alquil C₁-C₆-.

En otra realización preferente de la presente invención R^{4a} y R^{4d} representan hidrógeno.

En otra realización preferente de la presente invención R^{4b} y R^{4c} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo -CN, -OH, alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆- o HO-alquil C₁-C₆-.

- 10 En otra realización preferente de la presente invención R^{4b} y R^{4c} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo -CN, -OH, alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆- o HO-alquil C₁-C₆-; con la condición de que al menos uno de los grupos R^{4b} y R^{4c} no sea un átomo de hidrógeno.

En otra realización preferente de la presente invención R^{4b} y R^{4c} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo -alquil C₁-C₆- o a HO-alquil C₁-C₆-.

- 15 En otra realización preferente de la presente invención R^{4b} y R^{4c} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆-.

En otra realización preferente de la presente invención R^{4b} y R^{4c} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₃- o un grupo HO-alquil C₁-C₃-; con la condición de que al menos uno de los grupos R^{4b} y R^{4c} no sea un átomo de hidrógeno.

- 20 En otra realización preferente de la presente invención uno de los grupos R^{4b} y R^{4c} representa un átomo de hidrógeno mientras que el otro representa un grupo seleccionado entre: halo-, -CN, -OH, alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, R^{6a}(R^{6b})N-alquil C₁-C₆-, HO-alquil C₁-C₆-, NC-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, y halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-.

- 25 En otra realización preferente de la presente invención uno de los grupos R^{4b} y R^{4c} representa un átomo de hidrógeno mientras que el otro representa un grupo seleccionado entre: halo-, -CN, -OH, alquil C₁-C₆-, HO-alquil C₁-C₆-, y -alcoxi C₁-C₆-.

En otra realización preferente de la presente invención cualquiera de: R^{4b} = -CH₃ y R^{4c} = hidrógeno; o: R^{4b} = hidrógeno y R^{4c} = -CH₃.

- 30 En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente,

R⁵ representa grupo -(CH₂)_n-alquenilo C₂-C₆-, -(CH₂)_n-alquinilo C₂-C₆-, -(CH₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆-, -(CH₂)_m- (heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), aril-alquil C₁-C₆-, heteroaril-alquil C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, R^{6a}(R^{6b})N-alquil C₁-C₆-, HO-alquil C₁-C₆-, -alquil C₁-C₆-CN, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, cicloalquenil C₄-C₈-, aril- o heteroaril-;

- 35 dicho grupo -(CH₂)_n-alquenilo C₂-C₆-, -(CH₂)_n-alquinilo C₂-C₆-, -(CH₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆-, -(CH₂)_m- (heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), aril-alquil C₁-C₆-, heteroaril-alquil C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, R^{6a}(R^{6b})N-alquil C₁-C₆-, HO-alquil C₁-C₆-, -alquil C₁-C₆-CN, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, cicloalquenil C₄-C₈-, aril- o heteroaril- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸.

- 40 En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente,

R⁵ representa un grupo alquil C₁-C₆-, -(CH₂)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) o halo-alquil C₁-C₆-; dicho grupo alquil C₁-C₆-, -(CH₂)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) o halo-alquil C₁-C₆- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸. Preferentemente, el grupo heterocicloalquil de 3 a 7 miembros- es un grupo tetrahidropiranyl-. Preferentemente, m es cualquiera de 0 o 1. Preferentemente, el grupo heterocicloalquil de 3 a 7 miembros- es un grupo tetrahidropiranyl-. Preferentemente, m es cualquiera de 0 o 1.

- 45

En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente,

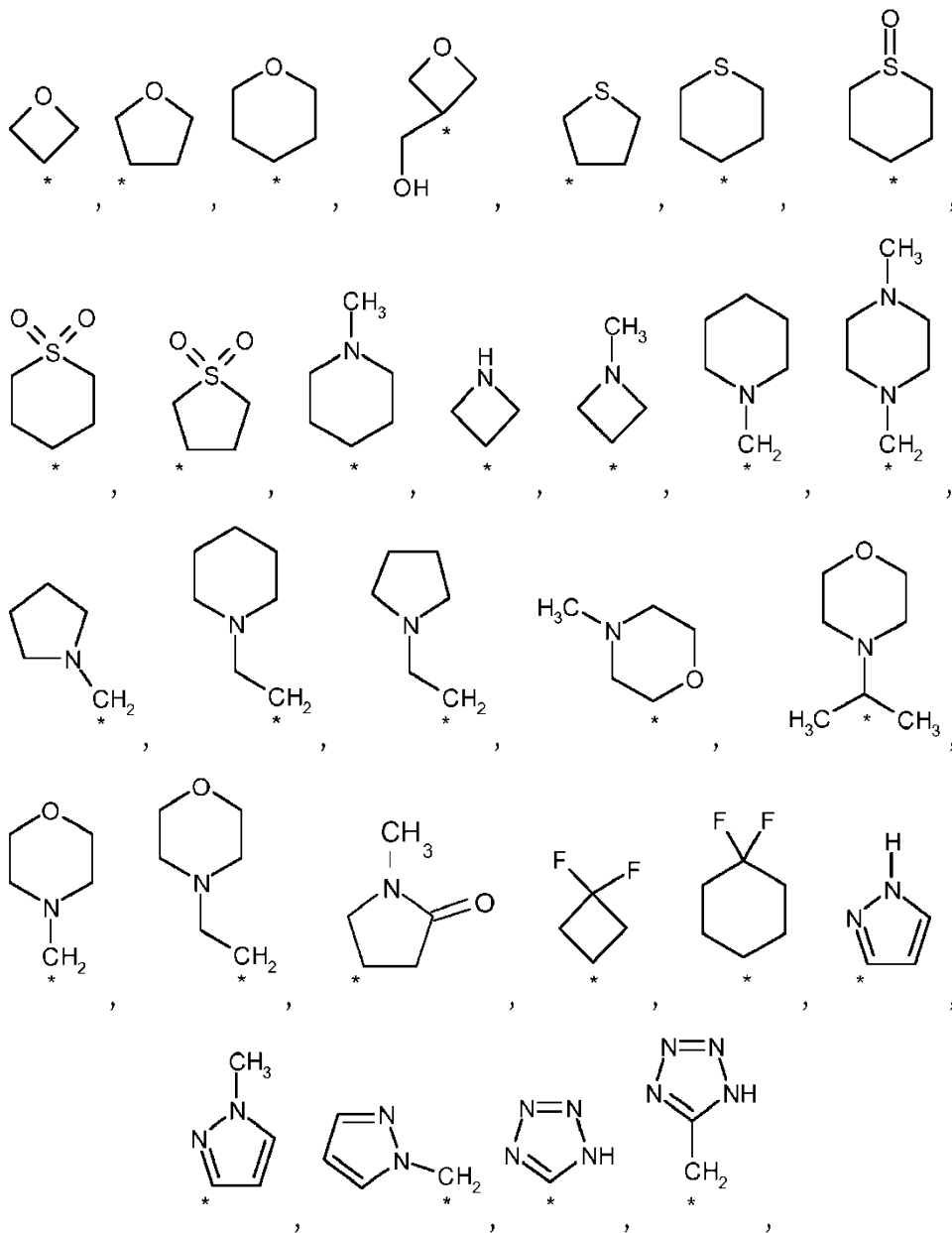
R⁵ representa un grupo alquil C₁-C₆-, -(CH₂)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) o halo-alquil C₁-C₆-. Preferentemente, el grupo heterocicloalquil de 3 a 7 miembros- es un grupo tetrahidropiranyl-. Preferentemente, m es cualquiera de 0 o 1.

- 50

En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula I, mencionada anteriormente,

R⁵ se selecciona entre:

5 H, (CH₃)₂CH-, CHF₂-, CF₃-, CF₃-CH₂-, CF₃-CH₂-CH₂-, CF₃-CH(OH)-, HO-CH₂-, HO-C(CH₃)₂-, HO-C(CH₃)₂-CH₂-HO-CH₂-CH(OH)-, H₃C-O-CH₂-, H₂N-CH₂-CH₂-, H₂N-C(CH₃)₂-, (CH₃)₂N-CH₂-, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-, (CH₃)₂N-CH₂-CH₂-CH₂-, (CH₃)₂N-C(CH₃)₂-, H₃C-S(=O)₂-CH₂-, H₃C-S(=O)₂-CH₂-CH₂-, HO-S(=O)₂-CH₂-, HO-S(=O)₂-CH₂-CH₂-, NC-CH₂-, H₃C-C(=O)-N(H)-CH₂-, H₃C-C(=O)-N(H)-CH₂-CH₂-, H₂N-C(=O)-CH₂-, (CH₃)₂N-C(=O)-CH₂-, H₃C-N(H)-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-CH₂-,

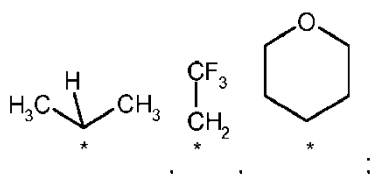


10

en los que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula.

En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente,

R⁵ representa un grupo seleccionado entre:



15

en los que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula .

En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, R^6 , R^{6a} , R^{6b} , y R^{6c} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 - o aril-alquil C_1-C_6 -.

5 En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, R^6 , R^{6a} , R^{6b} , y R^{6c} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquil C_1-C_6 -.

10 R^7 representa un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo HO-, -CN, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, alquil C_1-C_6 -, halo-alquil C_1-C_6 -, $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil C_1-C_6 -, HO-alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, alqueniil C_2-C_6 -, alquiniil C_2-C_6 -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-, heteroaril-, -C(=O) R^6 -, -C(=O)N(H) R^{6a} -, -C(=O)N(R^{6a}) R^{6b} -, -C(=O)O- R^6 -, -N(R^{6a}) R^{6b} -, -NO₂-, -N(H)C(=O) R^6 -, -N(R^{6c})C(=O) R^6 -, -N(H)C(=O)N(R^{6a}) R^{6b} -, -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a}) R^{6b} -, -N(H)C(=O)OR⁶-, -N(R^{6c})C(=O)OR⁶-, -N(H)S(=O) R^6 -, -N(R^{6c})S(=O) R^6 -, -N(H)S(=O)₂ R^6 -, -N(R^{6c})S(=O)₂ R^6 -, -N=S(=O)(R^{6a}) R^{6b} -, -OR⁶-, -O(C=O) R^6 -, -O(C=O)N(R^{6a}) R^{6b} -, -O(C=O)OR⁶-, -SR⁶-, -SF₅-, -S(=O) R^6 -, -S(=O)N(H) R^6 -, -S(=O)N(R^{6a}) R^{6b} -, -S(=O)₂ R^6 -, -S(=O)₂N(H) R^6 -, -S(=O)₂N(R^{6a}) R^{6b} o -S(=O)(=NR^{6c}) R^6 ;

15 en el que dicho grupo aril- o heteroaril- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos alquil C_1-C_6 -; o cuando 2 grupos R^7 están presentes en posición orto entre sí en un anillo de arilo, dichos 2 grupos R^7 en conjunto forman un puente:
O(CH₂)₂O, *O(CH₂)O*, *NH(C(=O))NH*, en los que * representa el punto de unión a dicho anillo de arilo.

20 En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, R^7 representa un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo HO-, -CN, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, alquil C_1-C_6 -, halo-alquil C_1-C_6 -, HO-alquil C_1-C_6 -, H₂N-alquil C_1-C_6 -, alqueniil C_2-C_6 -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, heteroaril-, -C(=O)N(H) R^{6a} -, -N(R^{6a}) R^{6b} -, -N(H)C(=O) R^6 -, -OR⁶-, -SR⁶-, -SF₅ o -S(=O)₂ R^6 .

25 En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, R^7 representa un átomo de halógeno, o un grupo HO-, -CN, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, alquil C_1-C_6 -, HO-alquil C_1-C_6 -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, heteroaril-, -C(=O)N(H) R^{6a} -, -OR⁶-, -SR⁶-, -SF₅ o -S(=O)₂ R^6 .

En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente,

R^8 representa un átomo de halógeno o un grupo -CN, -OH, alcoxi C_1-C_6 -, alquil C_1-C_6 -, HO-alquilo C_1-C_6 -, -C(=O)N(R^{6a}) R^{6b} -, -N(R^{6a}) R^{6b} -, -N(H)C(=O) R^6 -, -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a}) R^{6b} -, -S(=O)₂ R^6 o -S(=O)₂OH.

30 En una realización preferente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, en la que X es S.

En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, X es S(=O).

En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, X es S(=O)₂.

En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, X es O.

35 En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, X es NR⁶. Preferentemente, X es NH o N(CH₃). Lo más preferentemente, X es NH.

En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, X es CR^{6a}R^{6b}. Preferentemente, X es CH₂ o C(H)(CH₃).

En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, X es C(=CR^{6a}R^{6b}). Preferentemente, X es C(=CH₂).

40 En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, X es C(=O).

En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, X es C(OH)(R^{6a}). Preferentemente, X es C(OH)(H) o C(OH)(CH₃).

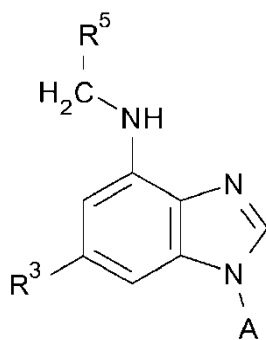
En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, Z representa un grupo -C(=O)N(H)R¹.

45 En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, n es 1.

En otra realización preferente, con respecto a compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, m es 0 o 1.

Se entiende que la presente invención también se refiere a cualquier combinación de las realizaciones preferentes descritas anteriormente. En lo sucesivo en el presente documento se proporcionan algunos ejemplos de combinaciones. Sin embargo, la invención no se limita a estas combinaciones.

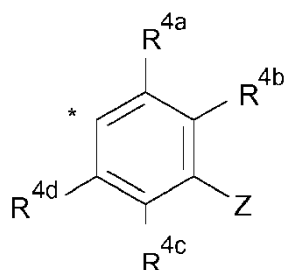
50 En una realización preferente la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) :



(I)

en la que:

A representa



;

5 en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

Z representa un grupo $-C(=O)N(H)R^1$;

R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_6 - o cicloalquil C_3-C_6 -; en el que dicho grupo alquil C_1-C_6 - o cicloalquil C_3-C_6 - está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados entre: halógeno, $-OH$, $-CN$, alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -;

10 R^3 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo $-CN$, alquil C_1-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -alquenilo C_2-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -cicloalquenilo C_4-C_8 -, $-(CH_2)_m$ -alquinilo C_2-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo C_3-C_6 -, $-(CH_2)_m$ - (heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $-(CH_2)_m$ - (heterocicloalquenilo de 4 a 8 miembros), aril-alquil C_1-C_6 -, heteroaril-alquil C_1-C_6 -, halo-alquil C_1-C_6 -, $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, alquenil C_2-C_6 -, cicloalquenil C_4-C_8 -, alquinil C_2-C_6 -, aril-, -alquil C_1-C_6 -arilo, -alquil C_1-C_6 -heteroarilo, heteroaril-, alquil C_1-C_6 -X-, -X- $(CH_2)_m$ -alquenilo C_2-C_6 -, -X- $(CH_2)_m$ -cicloalquenilo C_4-C_8 -, -X- $(CH_2)_m$ -alquinilo C_2-C_6 -, -X- $(CH_2)_m$ -cicloalquilo C_3-C_6 -, -X- $(CH_2)_m$ - (heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), -X- $(CH_2)_m$ - (heterocicloalquenilo de 4 a 8 miembros), aril-X-, heteroaril-X-, $-C(=O)R^6$ -, $-C(=O)N(H)R^{6a}$ -, $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-C(=O)O-R^6$ -, $-N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-NO_2$ -, $-N(H)C(=O)R^6$ -, $-OR^6$ -, $-SR^6$ -, $-S(=O)R^6$ -, $-S(=O)_2R^6$ -, $-S(=O)(=NR^{6a})R^{6b}$ -, $-S(=O)_2N(R^{6b})R^{6c}$ -, $-S-(CH_2)_n-N(R^{6a})R^{6b}$ o $-S-(CH_2)_n$ - (heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); estando dicho grupo alquil C_1-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -alquenilo C_2-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -alquinilo C_2-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo C_3-C_6 -, aril-alquil C_1-C_6 -, heteroaril-alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, alquenil C_2-C_6 -, cicloalquenil C_4-C_8 -, -alquinilo C_2-C_6 -, aril-, alquil C_1-C_6 -X-, -X- $(CH_2)_m$ -alquenilo C_2-C_6 -, -X- $(CH_2)_m$ -cicloalquenilo C_4-C_8 -, -X- $(CH_2)_m$ -alquinilo C_2-C_6 -, -X- $(CH_2)_m$ -cicloalquilo C_3-C_6 -, -X- $(CH_2)_m$ - (heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), -X- $(CH_2)_m$ - (heterocicloalquenilo de 4 a 8 miembros), aril-X-, heteroaril-X-, -alquil C_1-C_6 -arilo, -alquil C_1-C_6 -heteroarilo o heteroaril- opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^7 ;

R^{4a} y R^{4d} representan un átomo de hidrógeno;

uno de los grupos R^{4b} y R^{4c} representa un átomo de hidrógeno mientras que el otro representa un grupo seleccionado entre: halo-, CN -, $-HO$ -, alquil C_1-C_6 -, HO -alquil C_1-C_6 -, y alcoxi C_1-C_6 -;

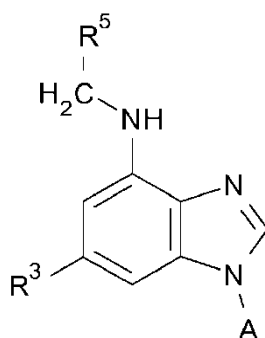
30 R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_6 -, $-(CH_2)_n$ -alquenilo C_2-C_6 -, $-(CH_2)_n$ -alquinilo C_2-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo C_3-C_6 -, $-(CH_2)_m$ - (heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), aril-alquil C_1-C_6 -, heteroaril-alquil C_1-C_6 -, halo-alquil C_1-C_6 -, $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil C_1-C_6 -, HO -alquil C_1-C_6 -, alquil C_1-C_6 -CN, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, cicloalquenil C_4-C_8 -, aril- o heteroaril-; estando dicho grupo alquil C_1-C_6 -, $-(CH_2)_n$ -alquenilo C_2-C_6 -, $-(CH_2)_n$ -alquinilo C_2-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -

35

- 5 cicloalquilo C₃-C₆, -(CH₂)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), aril-alquil C₁-C₆-, heteroaril-alquil C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, R^{6a}(R^{6b})N-alquil C₁-C₆-, HO-alquil C₁-C₆-, -alquil C₁-C₆-CN, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, cicloalquenil C₄-C₈-, aril- o heteroaril- opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸;
- 10 R⁶, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquil C₁-C₆-, HO-alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, alquenil C₂-C₆-, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-, heteroaril-, aril-alquil C₁-C₆- o heteroaril-alquil C₁-C₆-;
- 15 R⁷ representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo HO-, -CN, alcoxi C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, alquil C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, R^{6a}(R^{6b})N-alquil C₁-C₆-, HO-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-, heteroaril-, -C(=O)R⁶, -C(=O)N(H)R^{6a}, -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -C(=O)O-R⁶, -N(R^{6a})R^{6b}, -NO₂, -N(H)C(=O)R⁶, -N(R^{6c})C(=O)R⁶, -N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -N(H)C(=O)OR⁶, -N(R^{6c})C(=O)OR⁶, -N(H)S(=O)R⁶, -N(R^{6c})S(=O)R⁶, -N(H)S(=O)₂R⁶, -N(R^{6c})S(=O)₂R⁶, -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}, -OR⁶, -O(C=O)R⁶, -O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}, -O(C=O)OR⁶, -SR⁶, -SF₅, -S(=O)R⁶, -S(=O)N(H)R⁶, -S(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂N(H)R⁶, -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}, -S(=O)(=NR^{6c})R⁶; en el que dicho grupo aril- o heteroaril- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos alquil C₁-C₆-;
- 20 R⁸ representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo -CN, alcoxi C₁-C₆-, alquil C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, R^{6a}(R^{6b})N-alquil C₁-C₆-, HO-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquinil C₂-C₆-, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-, heteroaril-, -C(=O)R⁶, -C(=O)N(H)R^{6a}, -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -C(=O)O-R⁶, -N(R^{6a})R^{6b}, -NO₂, -N(H)C(=O)R⁶, -N(R^{6c})C(=O)R⁶, -N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -N(H)C(=O)OR⁶, -N(R^{6c})C(=O)OR⁶, -N(H)S(=O)R⁶, -N(R^{6c})S(=O)R⁶, -N(H)S(=O)₂R⁶, -N(R^{6c})S(=O)₂R⁶, -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}, -OR⁶, -O(C=O)R⁶, -O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}, -O(C=O)OR⁶, -SR⁶, -S(=O)R⁶, -S(=O)N(H)R⁶, -S(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂N(H)R⁶, -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}, -S(=O)(=NR^{6c})R⁶ o -S(=O)₂-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros);
- 25 en el que dicho grupo heterocicloalquil de 3 a 7 miembros- o heteroaril- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos alquil C₁-C₆-;
- 30 m es 0 o 1;
- n es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y
- X es S, S(=O), S(=O)₂, O, NR⁶, CR^{6a}R^{6b}, C(=CR^{6a}R^{6b}), C(=O) o C(OH)(R^{6a});

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

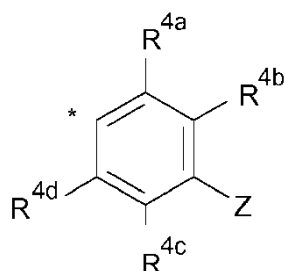
35 En otra realización preferente la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) :



(I)

en la que:

A representa



;

en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

Z representa un grupo $-C(=O)N(H)R^1$;

5 R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_6 - o cicloalquil C_3-C_6 -; en el que dicho grupo alquil C_1-C_6 - o cicloalquil C_3-C_6 - está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados entre: halógeno, $-OH$, $-CN$, alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -;

10 R^3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo aril-, -alquil C_1-C_6 -arilo, -alquil C_1-C_6 -heteroarilo, heteroaril-, aril-X- o heteroaril-X-; estando dicho grupo aril-, -alquil C_1-C_6 -arilo, -alquil C_1-C_6 -heteroarilo, heteroaril-, aril-X- o heteroaril-X- opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^7 ;

R^{4a} y R^{4d} representan un átomo de hidrógeno;

uno de los grupos R^{4b} y R^{4c} representa un átomo de hidrógeno mientras que el otro representa un grupo seleccionado entre: halo-, CN , $-OH$, alquil C_1-C_6 -, HO -alquil C_1-C_6 -, y alcoxi C_1-C_6 -;

15 R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_6 -, $-(CH_2)_n$ -alquenoilo C_2-C_6 -, $-(CH_2)_n$ -alquinoilo C_2-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo C_3-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), aril-alquil C_1-C_6 -, heteroaril-alquil C_1-C_6 -, halo-alquil C_1-C_6 -, $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil C_1-C_6 -, HO -alquil C_1-C_6 -, -alquil C_1-C_6 - CN , alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, cicloalquenoil C_4-C_8 -, aril- o heteroaril-; estando dicho grupo alquil C_1-C_6 -, $-(CH_2)_n$ -alquenoilo C_2-C_6 -, $-(CH_2)_n$ -alquinoilo C_2-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo C_3-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), aril-alquil C_1-C_6 -, heteroaril-alquil C_1-C_6 -, halo-alquil C_1-C_6 -, $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil C_1-C_6 -, HO -alquil C_1-C_6 -, -alquil C_1-C_6 - CN , alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, cicloalquenoil C_4-C_8 -, aril- o heteroaril- opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^8 ;

25 R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquil C_1-C_6 -, HO -alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, alquenoil C_2-C_6 -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-, heteroaril-, aril-alquil C_1-C_6 - o heteroaril-alquil C_1-C_6 -;

30 R^7 representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo HO -, $-CN$, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, alquil C_1-C_6 -, halo-alquil C_1-C_6 -, $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil C_1-C_6 -, HO -alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, alquenoil C_2-C_6 -, alquinoil C_2-C_6 -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-, heteroaril-, $-C(=O)R^6$, $-C(=O)N(H)R^{6a}$, $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$, $-C(=O)O-R^6$, $-N(R^{6a})R^{6b}$, $-NO_2$, $-N(H)C(=O)R^6$, $-N(R^{6c})C(=O)R^6$, $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$, $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$, $-N(H)C(=O)OR^6$, $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$, $-N(H)S(=O)R^6$, $-N(R^{6c})S(=O)R^6$, $-N(H)S(=O)_2R^6$, $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$, $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$, $-OR^6$, $-O(C=O)R^6$, $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$, $-O(C=O)OR^6$, $-SR^6$, $-SF_5$, $-S(=O)R^6$, $-S(=O)N(H)R^6$, $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$, $-S(=O)_2R^6$, $-S(=O)_2N(H)R^6$, $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ o $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$; en el que dicho grupo aril- o heteroaril- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos alquil C_1-C_6 -;

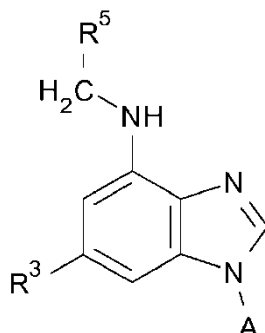
40 R^8 representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo $-CN$, alcoxi C_1-C_6 -, alquil C_1-C_6 -, halo-alquil C_1-C_6 -, $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil C_1-C_6 -, HO -alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, alquenoil C_2-C_6 -, alquinoil C_2-C_6 -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-, heteroaril-, $-C(=O)R^6$, $-C(=O)N(H)R^{6a}$, $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$, $-C(=O)O-R^6$, $-N(R^{6a})R^{6b}$, $-NO_2$, $-N(H)C(=O)R^6$, $-N(R^{6c})C(=O)R^6$, $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$, $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$, $-N(H)C(=O)OR^6$, $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$, $-N(H)S(=O)R^6$, $-N(R^{6c})S(=O)R^6$, $-N(H)S(=O)_2R^6$, $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$, $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$, $-OR^6$, $-O(C=O)R^6$, $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$, $-O(C=O)OR^6$, $-SR^6$, $-S(=O)R^6$, $-S(=O)N(H)R^6$, $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$, $-S(=O)_2R^6$, $-S(=O)_2N(H)R^6$, $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$, $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ o $-S(=O)_2$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); en el que dicho grupo heterocicloalquil de 3 a 7 miembros- o heteroaril- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos alquil C_1-C_6 -;

m es 0 o 1;

n es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y
 X es S, S(=O), S(=O)₂, O, NR⁶, CR^{6a}R^{6b}, C(=CR^{6a}R^{6b}), C(=O) o C(OH)(R^{6a});

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

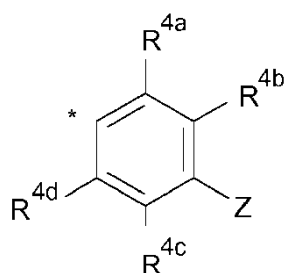
5 En otra realización preferente la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) :



(I)

en la que:

A representa



;

10 en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

Z representa un grupo -C(=O)N(H)R¹;

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados entre: halógeno, -OH, -CN, alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-;

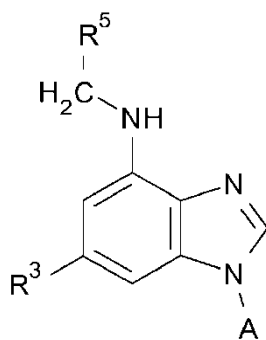
15 R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, -(CH₂)_m-alquenilo C₂-C₆-, -(CH₂)_m-cicloalquenilo C₄-C₈-, -(CH₂)_m-alquinilo C₂-C₆-, -(CH₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆-, -(CH₂)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), -(CH₂)_m-(heterocicloalquenilo de 4 a 8 miembros), aril-alquil C₁-C₆-, heteroaril-alquil C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, R^{6a}(R^{6b})N-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, alquenil C₂-C₆-, cicloalquenil C₄-C₈-, alquinil C₂-C₆-, aril-, -alquil C₁-C₆-arilo, -alquil C₁-C₆-heteroarilo, heteroaril-, alquil C₁-C₆-X-, -X-(CH₂)_m-alquenilo C₂-C₆-, -X-(CH₂)_m-cicloalquenilo C₄-C₈-, -X-(CH₂)_m-alquinilo C₂-C₆-, -X-(CH₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆-, -X-(CH₂)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), -X-(CH₂)_m-(heterocicloalquenilo de 4 a 8 miembros), aril-X-, heteroaril-X-, -C(=O)R⁶, -C(=O)N(H)R^{6a}, -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -C(=O)O-R⁶, -N(R^{6a})R^{6b}, -NO₂, -N(H)C(=O)R⁶, -OR⁶, -SR⁶, -S(=O)R⁶, -S(=O)₂R⁶, -S(=O)(=NR^{6a})R^{6b}, -S(=O)₂N(R^{6b})R^{6c}, -S-(CH₂)_n-N(R^{6a})R^{6b} o -S-(CH₂)_n-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); estando dicho grupo alquil C₁-C₆-, -(CH₂)_m-alquenilo C₂-C₆-, -(CH₂)_m-alquinilo C₂-C₆-, -(CH₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆-, aril-alquil C₁-C₆-, heteroaril-alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, alquenil C₂-C₆-, cicloalquenil C₄-C₈-, alquinilo C₂-C₆-, aril-, alquil C₁-C₆-X-, -X-(CH₂)_m-alquenilo C₂-C₆-, -X-(CH₂)_m-cicloalquenilo C₄-C₈-, -X-(CH₂)_m-alquinilo C₂-C₆-, -X-(CH₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆-, -X-(CH₂)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), -X-(CH₂)_m-(heterocicloalquenilo de 4 a 8 miembros), aril-X-, heteroaril-X-, -alquil C₁-C₆-arilo, -alquil C₁-C₆-heteroarilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁷;

30

- $R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}$ se seleccionan, independientemente entre sí, entre hidrógeno, halógeno, -CN, alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alquil C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -;
- R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_6 -, $-(CH_2)_n$ -alquenilo C_2-C_6 -, $-(CH_2)_n$ -alquinilo C_2-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo C_3-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), aril-alquil C_1-C_6 -, heteroaril-alquil C_1-C_6 -, halo-alquil C_1-C_6 -, $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil C_1-C_6 -, HO-alquil C_1-C_6 -, -alquil C_1-C_6 -CN, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, cicloalquenil C_4-C_8 -, aril- o heteroaril-; en el que dicho grupo alquil C_1-C_6 -, $-(CH_2)_n$ -alquenilo C_2-C_6 -, $-(CH_2)_n$ -alquinilo C_2-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo C_3-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), aril-alquil C_1-C_6 -, heteroaril-alquil C_1-C_6 -, halo-alquil C_1-C_6 -, $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil C_1-C_6 -, HO-alquil C_1-C_6 -, -alquil C_1-C_6 -CN, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, cicloalquenil C_4-C_8 -, aril- o heteroaril- opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^8 ;
- $R^6, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}$ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquil C_1-C_6 -, HO-alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, alquenil C_2-C_6 -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-, heteroaril-, aril-alquil C_1-C_6 - o heteroaril-alquil C_1-C_6 -;
- R^7 representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo HO-, -CN, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, alquil C_1-C_6 -, halo-alquil C_1-C_6 -, $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil C_1-C_6 -, HO-alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, alquenil C_2-C_6 -, alquinil C_2-C_6 -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-, heteroaril-, $-C(=O)R^6$ -, $-C(=O)N(H)R^{6a}$ -, $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-C(=O)O-R^6$ -, $-N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-NO_2$ -, $-N(H)C(=O)R^6$ -, $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ -, $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-N(H)C(=O)OR^6$ -, $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ -, $-N(H)S(=O)R^6$ -, $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ -, $-N(H)S(=O)_2R^6$ -, $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ -, $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ -, $-OR^6$ -, $-O(C=O)R^6$ -, $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-O(C=O)OR^6$ -, $-SR^6$ -, $-SF_5$ -, $-S(=O)R^6$ -, $-S(=O)N(H)R^6$ -, $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-S(=O)_2R^6$ -, $-S(=O)_2N(H)R^6$ -, $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ o $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$;
- en el que dicho grupo aril- o heteroaril- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos alquil C_1-C_6 -;
- R^8 representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo -CN, alcoxi C_1-C_6 -, alquil C_1-C_6 -, halo-alquil C_1-C_6 -, $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil C_1-C_6 -, HO-alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, alquenil C_2-C_6 -, alquinil C_2-C_6 -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-, heteroaril-, $-C(=O)R^6$ -, $-C(=O)N(H)R^{6a}$ -, $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-C(=O)O-R^6$ -, $-N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-NO_2$ -, $-N(H)C(=O)R^6$ -, $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ -, $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-N(H)C(=O)OR^6$ -, $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ -, $-N(H)S(=O)R^6$ -, $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ -, $-N(H)S(=O)_2R^6$ -, $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ -, $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ -, $-OR^6$ -, $-O(C=O)R^6$ -, $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-O(C=O)OR^6$ -, $-SR^6$ -, $-S(=O)R^6$ -, $-S(=O)N(H)R^6$ -, $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-S(=O)_2R^6$ -, $-S(=O)_2N(H)R^6$ -, $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ o $-S(=O)_2$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros);
- en el que dicho grupo heterocicloalquil de 3 a 7 miembros- o heteroaril- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos alquil C_1-C_6 -;
- m es 0 o 1;
- n es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y
- X es S, S(=O), S(=O)₂, O, NR⁶, CR^{6a}R^{6b}, C(=CR^{6a}R^{6b}), C(=O) o C(OH)(R^{6a});

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

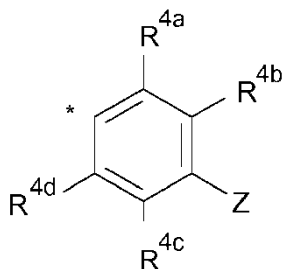
En otra realización preferente la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) :



(I)

en la que:

A representa

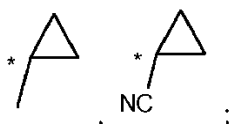


;

5 en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

Z representa un grupo -C(=O)N(H)R¹ o -C(=S)N(H)R¹;

R¹ se selecciona entre metilo, etilo, ciclopropilo,



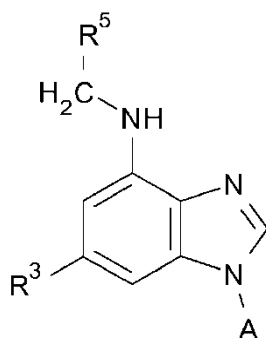
en los que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

10 R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo -CN, alquil C₁-C₆-, -(CH₂)_m-alquenoilo C₂-C₆-, -(CH₂)_mcicloalquenoilo C₄-C₈-, -(CH₂)_m-alquinilo C₂-C₆-, -(CH₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆-, -(CH₂)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), -(CH₂)_m-(heterocicloalquenoilo de 4 a 8 miembros), aril-alquil C₁-C₆-, heteroaril-alquil C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, R^{6a}(R^{6b})N-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, alquenoil C₂-C₆-, cicloalquenoil C₄-C₈-, alquinil C₂-C₆-, aril-, -alquil C₁-C₆-arilo, -alquil C₁-C₆-heteroarilo, heteroaril-, alquil C₁-C₆-X-, -X-(CH₂)_m-alquenoilo C₂-C₆-, -X-(CH₂)_mcicloalquenoilo C₄-C₈-, -X-(CH₂)_m-alquinilo C₂-C₆-, -X-(CH₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆-, -X-(CH₂)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), -X-(CH₂)_m-(heterocicloalquenoilo de 4 a 8 miembros), aril-X-, heteroaril-X-, -C(=O)R⁶, -C(=O)N(H)R^{6a}, -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -C(=O)O-R⁶, -N(R^{6a})R^{6b}, -NO₂, -N(H)C(=O)R⁶, -OR⁶, -SR⁶, -S(=O)R⁶, -S(=O)₂R⁶, -S(=O)(=NR^{6a})R^{6b}, -S(=O)₂N(R^{6b})R^{6c}, -S-(CH₂)_n-N(R^{6a})R^{6b} o -S-(CH₂)_n-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); estando dicho grupo alquil C₁-C₆-, -(CH₂)_m-alquenoilo C₂-C₆-, -(CH₂)_m-alquinilo C₂-C₆-, -(CH₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆-, aril-alquil C₁-C₆-, heteroaril-alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, alquenoil C₂-C₆-, cicloalquenoil C₄-C₈-, -alquinilo C₂-C₆-, aril-, alquil C₁-C₆-X-, -X-(CH₂)_m-alquenoilo C₂-C₆-, -X-(CH₂)_mcicloalquenoilo C₄-C₈-, -X-(CH₂)_m-alquinilo C₂-C₆-, -X-(CH₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆-, -X-(CH₂)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), -X-(CH₂)_m-(heterocicloalquenoilo de 4 a 8 miembros), aril-X-, heteroaril-X-, -alquil C₁-C₆-arilo, -alquil C₁-C₆-heteroarilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁷;

30 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d} se seleccionan, independientemente entre sí, entre hidrógeno, halógeno, -CN, alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-;

- R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_6 -, $-(CH_2)_n$ -alquenilo C_2-C_6 -, $-(CH_2)_n$ -alquinilo C_2-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo C_3-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), aril-alquil C_1-C_6 -, heteroaril-alquil C_1-C_6 -, halo-alquil C_1-C_6 -, $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil C_1-C_6 -, HO-alquil C_1-C_6 -, -alquil C_1-C_6 -CN, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, cicloalquenil C_4-C_8 -, aril- o heteroaril-; en el que dicho grupo alquil C_1-C_6 -, $-(CH_2)_n$ -alquenilo C_2-C_6 -, $-(CH_2)_n$ -alquinilo C_2-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo C_3-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), aril-alquil C_1-C_6 -, heteroaril-alquil C_1-C_6 -, halo-alquil C_1-C_6 -, $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil C_1-C_6 -, HO-alquil C_1-C_6 -, -alquil C_1-C_6 -CN, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, cicloalquenil C_4-C_8 -, aril- o heteroaril- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^5 ;
- $R^6, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}$ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquil C_1-C_6 -, HO-alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, alquenil C_2-C_6 -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-, heteroaril-, aril-alquil C_1-C_6 - o heteroaril-alquil C_1-C_6 -;
- R^7 representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo HO-, -CN, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, alquil C_1-C_6 -, halo-alquil C_1-C_6 -, $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil C_1-C_6 -, HO-alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, alquenil C_2-C_6 -, alquinil C_2-C_6 -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-, heteroaril-, $-C(=O)R^6$ -, $-C(=O)N(H)R^{6a}$ -, $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-C(=O)O-R^6$ -, $-N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-NO_2$ -, $-N(H)C(=O)R^6$ -, $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ -, $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-N(H)C(=O)OR^6$ -, $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ -, $-N(H)S(=O)R^6$ -, $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ -, $-N(H)S(=O)_2R^6$ -, $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ -, $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ -, $-OR^6$ -, $-O(C=O)R^6$ -, $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-O(C=O)OR^6$ -, $-SR^6$ -, $-SF_5$ -, $-S(=O)R^6$ -, $-S(=O)N(H)R^6$ -, $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-S(=O)_2R^6$ -, $-S(=O)_2N(H)R^6$ -, $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ o $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$;
- en el que dicho grupo aril- o heteroaril- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos alquil C_1-C_6 ;
- R^8 representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo -CN, alcoxi C_1-C_6 -, alquil C_1-C_6 -, halo-alquil C_1-C_6 -, $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil C_1-C_6 -, HO-alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, alquenil C_2-C_6 -, alquinil C_2-C_6 -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-, heteroaril-, $-C(=O)R^6$ -, $-C(=O)N(H)R^{6a}$ -, $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-C(=O)O-R^6$ -, $-N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-NO_2$ -, $-N(H)C(=O)R^6$ -, $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ -, $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-N(H)C(=O)OR^6$ -, $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ -, $-N(H)S(=O)R^6$ -, $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ -, $-N(H)S(=O)_2R^6$ -, $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ -, $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ -, $-OR^6$ -, $-O(C=O)R^6$ -, $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-O(C=O)OR^6$ -, $-SR^6$ -, $-S(=O)R^6$ -, $-S(=O)N(H)R^6$ -, $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-S(=O)_2R^6$ -, $-S(=O)_2N(H)R^6$ -, $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ o $-S(=O)_2$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); en el que dicho grupo heterocicloalquil de 3 a 7 miembros- o heteroaril- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos alquil C_1-C_6 ;
- m es 0 o 1;
- n es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y
- X es S, S(=O), S(=O)₂, O, NR⁶, CR^{6a}R^{6b}, C(=CR^{6a}R^{6b}), C(=O) o C(OH)(R^{6a});
- o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

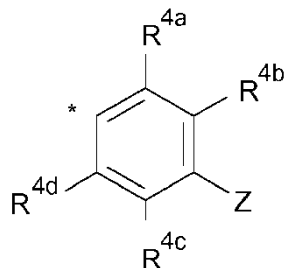
En otra realización preferente la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) :



(I)

en la que:

A representa un grupo



;

en el que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

Z se selecciona entre $-C(=O)N(H)R^1$ o $-C(=S)N(H)R^1$;

5 R^1 representa un grupo cicloalquilo C_3-C_6 ;
en el que dicho grupo cicloalquilo C_3-C_6 está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos seleccionados entre: halógeno, OH, -CN, alquil C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 ;

10 R^3 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo -CN, alquil C_1-C_6 , -
(CH_2)_m-alquenilo C_2-C_6 , -(CH_2)_mcicloalquenilo C_4-C_8 , -(CH_2)_m-alquinilo C_2-C_6 , -(CH_2)_m-
cicloalquilo C_3-C_6 , -(CH_2)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), -(CH_2)_m-(heterocicloalquenilo
de 4 a 8 miembros), aril-alquil C_1-C_6 , heteroaril-alquil C_1-C_6 , halo-alquil C_1-C_6 , $R^{6a}(R^{6b})N$ -
alquil C_1-C_6 , halo-alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_6 , heterocicloalquil de 3 a 7
15 miembros-, alquenil C_2-C_6 , cicloalquenil C_4-C_8 , alquinil C_2-C_6 , aril-, alquil C_1-C_6 -arilo, -alquil
 C_1-C_6 -heteroarilo, heteroaril-, alquil C_1-C_6 -X-, -X-(CH_2)_m-alquenilo C_2-C_6 , -X-
(CH_2)_mcicloalquenilo C_4-C_8 , -X-(CH_2)_m-alquinilo C_2-C_6 , -X-(CH_2)_m-cicloalquilo C_3-C_6 , -X-(CH_2)_m-
(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), -X-(CH_2)_m-(heterocicloalquenilo de 4 a 8 miembros), aril-
X-, heteroaril-X-, $-C(=O)R^6$, $-C(=O)N(H)R^{6a}$, $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$, $-C(=O)O-R^6$, $-N(R^{6a})R^{6b}$, $-NO_2$, $-$
20 $N(H)C(=O)R^6$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-S(=O)R^6$, $-S(=O)_2R^6$, $-S(=O)(=NR^{6a})R^{6b}$, $-S(=O)_2N(R^{6b})R^{6c}$, $-S-$
(CH_2)_n- $N(R^{6a})R^{6b}$ o $-S-(CH_2)_n$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); estando dicho grupo alquil
 C_1-C_6 , -(CH_2)_m-alquenilo C_2-C_6 , -(CH_2)_m-alquinilo C_2-C_6 , -(CH_2)_m-cicloalquilo C_3-C_6 , aril-alquil
 C_1-C_6 , heteroaril-alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_6 , heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, alquenil
 C_2-C_6 , cicloalquenil C_4-C_8 , -alquinilo C_2-C_6 , aril-, alquil C_1-C_6 -X-, -X-(CH_2)_m-alquenilo C_2-C_6 , -
25 X-(CH_2)_mcicloalquenilo C_4-C_8 , -X-(CH_2)_m-alquinilo C_2-C_6 , -X-(CH_2)_m-cicloalquilo C_3-C_6 , -X-
(CH_2)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), -X-(CH_2)_m-(heterocicloalquenilo de 4 a 8
miembros), aril-X-, heteroaril-X-, -alquil C_1-C_6 -arilo, -alquil C_1-C_6 -heteroarilo, heteroarilo
opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^7 ;

R^{4a} y R^{4d} representan un átomo de hidrógeno;

30 R^{4b} y R^{4c} se seleccionan, independientemente entre sí, entre hidrógeno, halógeno, -CN, alquil C_1-C_6 ,
alcoxi C_1-C_6 , halo-alquil C_1-C_6 , halo-alcoxi C_1-C_6 ;

35 R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_6 , -(CH_2)_n-alquenilo C_2-C_6 , -(CH_2)_n-
alquinilo C_2-C_6 , -(CH_2)_m-cicloalquilo C_3-C_6 , -(CH_2)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), aril-
alquil C_1-C_6 , heteroaril-alquil C_1-C_6 , halo-alquil C_1-C_6 , $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil C_1-C_6 , HO-alquil C_1-C_6 ,
-alquil C_1-C_6 -CN, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 , halo-alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_6 ,
heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, cicloalquenil C_4-C_8 , aril- o heteroaril-;
en el que dicho grupo alquil C_1-C_6 , -(CH_2)_n-alquenilo C_2-C_6 , -(CH_2)_n-alquinilo C_2-C_6 , -(CH_2)_m-
cicloalquilo C_3-C_6 , -(CH_2)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), aril-alquil C_1-C_6 , heteroaril-
alquil C_1-C_6 , halo-alquil C_1-C_6 , $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil C_1-C_6 , HO-alquil C_1-C_6 , -alquil C_1-C_6 -CN,
40 alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 , halo-alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_6 , heterocicloalquil de
3 a 7 miembros-, cicloalquenil C_4-C_8 , aril- o heteroaril- está opcionalmente sustituido, de forma
idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^8 ;

R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquil C_1-C_6 , HO-
alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_6 , alquenil C_2-C_6 , heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-,
heteroaril-, aril-alquil C_1-C_6 o heteroaril-alquil C_1-C_6 ;

45 R^7 representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo HO-, -CN, alcoxi C_1-C_6 , halo-alcoxi
 C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 , halo-alquil C_1-C_6 , $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil C_1-C_6 , HO-alquil C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -
alquil C_1-C_6 , halo-alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 , alquenil C_2-C_6 , alquinil C_2-C_6 , heterocicloalquil de
3 a 7 miembros-, aril-, heteroaril-, $-C(=O)R^6$, $-C(=O)N(H)R^{6a}$, $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$, $-C(=O)O-R^6$, -

5 $N(R^{6a})R^{6b}$, $-NO_2$, $-N(H)C(=O)R^6$, $-N(R^{6c})C(=O)R^6$, $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$, $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$, $-N(H)C(=O)OR^6$, $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$, $-N(H)S(=O)R^6$, $-N(R^{6c})S(=O)R^6$, $-N(H)S(=O)_2R^6$, $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$, $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$, $-OR^6$, $-O(C=O)R^6$, $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$, $-O(C=O)OR^6$, $-SR^6$, $-SF_5$, $-S(=O)R^6$, $-S(=O)N(H)R^6$, $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$, $-S(=O)_2R^6$, $-S(=O)_2N(H)R^6$, $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ o $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$;

en el que dicho grupo aril- o heteroaril- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos alquil C₁-C₆-;

10 R^8 representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo -CN, alcoxi C₁-C₆-, alquil C₁-C₆-, haloalquil C₁-C₆-, $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil C₁-C₆-, HO-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, alquencil C₂-C₆-, alquencil C₂-C₆-, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-, heteroaril-, $-C(=O)R^6$, $-C(=O)N(H)R^{6a}$, $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$, $-C(=O)O-R^6$, $-N(R^{6a})R^{6b}$, $-NO_2$, $-N(H)C(=O)R^6$, $-N(R^{6c})C(=O)R^6$, $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$, $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$, $-N(H)C(=O)OR^6$, $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$, $-N(H)S(=O)R^6$, $-N(R^{6c})S(=O)R^6$, $-N(H)S(=O)_2R^6$, $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$, $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$, $-OR^6$, $-O(C=O)R^6$, $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$, $-O(C=O)OR^6$, $-SR^6$, $-S(=O)R^6$, $-S(=O)N(H)R^6$, $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$, $-S(=O)_2R^6$, $-S(=O)_2N(H)R^6$, $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$, $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ o $-S(=O)_2$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros);

en el que dicho grupo heterocicloalquil de 3 a 7 miembros- o heteroaril- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos alquil C₁-C₆-;

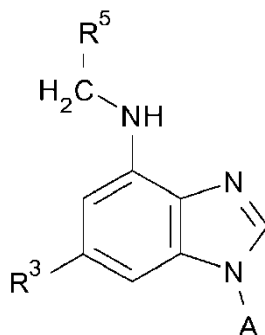
m es 0 o 1;

20 n es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

X es S, S(=O), S(=O)₂, O, NR⁶, CR^{6a}R^{6b}, C(=CR^{6a}R^{6b}), C(=O) o C(OH)(R^{6a});

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

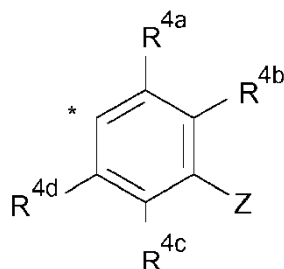
En otra realización preferente la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) :



(I)

25 en la que :

A representa



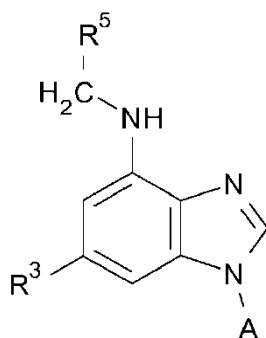
en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula ;

30 Z representa un grupo $-C(=O)N(H)R^1$ o $-C(=S)N(H)R^1$;

R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₆- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o

	diferente, con 1, 2, 3, o 4 grupos seleccionados entre: halógeno, -OH, -CN, alquil C ₁ -C ₆ -, alcoxi C ₁ -C ₆ -;
5	R ² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C ₁ -C ₆ - o cicloalquil C ₃ -C ₆ -; en el que dicho grupo alquil C ₁ -C ₆ - o cicloalquil C ₃ -C ₆ - está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados entre: halógeno, -OH, -CN, alquil C ₁ -C ₆ -, alcoxi C ₁ -C ₆ -;
	R ³ representa un grupo aril-X- o heteroaril-X-; en el que dicho grupo aril-X- o heteroaril-X- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R ⁷ ;
10	R ^{4a} , R ^{4b} , R ^{4c} , R ^{4d} se seleccionan, independientemente entre sí, entre hidrógeno, halógeno, -CN, alquil C ₁ -C ₆ -, alcoxi C ₁ -C ₆ -, halo-alquil C ₁ -C ₆ -, halo-alcoxi C ₁ -C ₆ -;
15	R ⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C ₁ -C ₆ -, -(CH ₂) _n -alquenoil C ₂ -C ₆ -, -(CH ₂) _n -alquinilo C ₂ -C ₆ -, -(CH ₂) _m -cicloalquilo C ₃ -C ₆ -, -(CH ₂) _m -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), aril-alquil C ₁ -C ₆ -, heteroaril-alquil C ₁ -C ₆ -, halo-alquil C ₁ -C ₆ -, R ^{6a} (R ^{6b})N-alquil C ₁ -C ₆ -, HO-alquil C ₁ -C ₆ -, -alquil C ₁ -C ₆ -CN, alcoxi C ₁ -C ₆ -alquil C ₁ -C ₆ -, halo-alcoxi C ₁ -C ₆ -alquil C ₁ -C ₆ -, cicloalquil C ₃ -C ₆ -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, cicloalquenoil C ₄ -C ₈ -, aril- o heteroaril-; en el que dicho grupo alquil C ₁ -C ₆ -, -(CH ₂) _n -alquenoil C ₂ -C ₆ -, -(CH ₂) _n -alquinilo C ₂ -C ₆ -, -(CH ₂) _m -cicloalquilo C ₃ -C ₆ -, -(CH ₂) _m -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), aril-alquil C ₁ -C ₆ -, heteroaril-alquil C ₁ -C ₆ -, halo-alquil C ₁ -C ₆ -, R ^{6a} (R ^{6b})N-alquil C ₁ -C ₆ -, HO-alquil C ₁ -C ₆ -, -alquil C ₁ -C ₆ -CN, alcoxi C ₁ -C ₆ -alquil C ₁ -C ₆ -, halo-alcoxi C ₁ -C ₆ -alquil C ₁ -C ₆ -, cicloalquil C ₃ -C ₆ -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, cicloalquenoil C ₄ -C ₈ -, aril- o heteroaril- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R ⁸ ;
	R ⁶ , R ^{6a} , R ^{6b} , R ^{6c} representan, independientemente de si, un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C ₁ -C ₆ -, HO-alquil C ₁ -C ₆ -, cicloalquil C ₃ -C ₆ -, alquenoil C ₂ -C ₆ -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-, heteroaril-, aril-alquil C ₁ -C ₆ - o heteroaril-alquil C ₁ -C ₆ -;
25	R ⁷ representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo HO-, -CN, alcoxi C ₁ -C ₆ -, halo-alcoxi C ₁ -C ₆ -, alquil C ₁ -C ₆ -, halo-alquil C ₁ -C ₆ -, R ^{6a} (R ^{6b})N-alquil C ₁ -C ₆ -, HO-alquil C ₁ -C ₆ -, alcoxi C ₁ -C ₆ -alquil C ₁ -C ₆ -, halo-alcoxi C ₁ -C ₆ -alquil C ₁ -C ₆ -, alquenoil C ₂ -C ₆ -, alquinil C ₂ -C ₆ -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-, heteroaril-, -C(=O)R ⁶ , -C(=O)N(H)R ^{6a} , -C(=O)N(R ^{6a})R ^{6b} , -C(=O)O-R ⁶ , -N(R ^{6a})R ^{6b} , -NO ₂ , -N(H)C(=O)R ⁶ , -N(R ^{6c})C(=O)R ⁶ , -N(H)C(=O)N(R ^{6a})R ^{6b} , -N(R ^{6c})C(=O)N(R ^{6a})R ^{6b} , -N(H)C(=O)OR ⁶ , -N(R ^{6c})C(=O)OR ⁶ , -N(H)S(=O)R ⁶ , -N(R ^{6c})S(=O)R ⁶ , -N(H)S(=O) ₂ R ⁶ , -N(R ^{6c})S(=O) ₂ R ⁶ , -N(S(=O)(R ^{6a})R ^{6b}), -OR ⁶ , -O(C=O)R ⁶ , -O(C=O)N(R ^{6a})R ^{6b} , -O(C=O)OR ⁶ , -SR ⁶ , -SF ₅ , -S(=O)R ⁶ , -S(=O)N(H)R ⁶ , -S(=O)N(R ^{6a})R ^{6b} , -S(=O) ₂ R ⁶ , -S(=O) ₂ N(H)R ⁶ , -S(=O) ₂ N(R ^{6a})R ^{6b} o -S(=O)(=NR ^{6c})R ⁶ ;
30	en el que dicho grupo aril- o heteroaril- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos alquil C ₁ -C ₆ -;
35	R ⁸ representa un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo -CN, alcoxi C ₁ -C ₆ -, alquil C ₁ -C ₆ -, halo-alquil C ₁ -C ₆ -, R ^{6a} (R ^{6b})N-alquil C ₁ -C ₆ -, HO-alquil C ₁ -C ₆ -, alcoxi C ₁ -C ₆ -alquil C ₁ -C ₆ -, halo-alcoxi C ₁ -C ₆ -alquil C ₁ -C ₆ -, alquenoil C ₂ -C ₆ -, alquinil C ₂ -C ₆ -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-, heteroaril-, -C(=O)R ⁶ , -C(=O)N(H)R ^{6a} , -C(=O)N(R ^{6a})R ^{6b} , -C(=O)O-R ⁶ , -N(R ^{6a})R ^{6b} , -NO ₂ , -N(H)C(=O)R ⁶ , -N(R ^{6c})C(=O)R ⁶ , -N(H)C(=O)N(R ^{6a})R ^{6b} , -N(R ^{6c})C(=O)N(R ^{6a})R ^{6b} , -N(H)C(=O)OR ⁶ , -N(R ^{6c})C(=O)OR ⁶ , -N(H)S(=O)R ⁶ , -N(R ^{6c})S(=O)R ⁶ , -N(H)S(=O) ₂ R ⁶ , -N(R ^{6c})S(=O) ₂ R ⁶ , -N(S(=O)(R ^{6a})R ^{6b}), -OR ⁶ , -O(C=O)R ⁶ , -O(C=O)N(R ^{6a})R ^{6b} , -O(C=O)OR ⁶ , -SR ⁶ , -S(=O)R ⁶ , -S(=O)N(H)R ⁶ , -S(=O)N(R ^{6a})R ^{6b} , -S(=O) ₂ R ⁶ , -S(=O) ₂ N(H)R ⁶ , -S(=O) ₂ N(R ^{6a})R ^{6b} , -S(=O)(=NR ^{6c})R ⁶ o -S(=O) ₂ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros);
40	en el que dicho grupo heterocicloalquil de 3 a 7 miembros- o heteroaril- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos alquil C ₁ -C ₆ -;
45	m es 0 o 1;
	n es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y
	X es S, S(=O), S(=O) ₂ , O, NR ⁶ , CR ^{6a} R ^{6b} , C(=CR ^{6a} R ^{6b}), C(=O) o C(OH)(R ^{6a});
50	o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

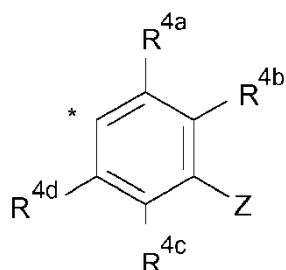
En otra realización preferente la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) :



(I)

en la que:

A representa



;

5 en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula ;

Z representa un grupo $-C(=O)N(H)R^1$;

R^1 representa un grupo alquil C_1-C_3 - o cicloalquil C_3-C_6 -;

en el que dicho grupo alquil C_1-C_3 - está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2 o tres grupos seleccionados entre: halógeno, OH, -CN, alcoxi C_1-C_3 -;

10 en el que dicho grupo cicloalquil C_3-C_6 - está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2 o tres grupos seleccionados entre: halógeno, OH, -CN, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -;

R^3 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, o un grupo aril-, heteroaril-, aril-X- o heteroaril-X-;

15 estando dicho grupo aril-, heteroaril-, aril-X- o heteroaril-X- opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R^7 ;

R^{4a} y R^{4d} representan un átomo de hidrógeno ;

uno de los grupos R^{4b} y R^{4c} representa un átomo de hidrógeno mientras que el otro representa un grupo seleccionado entre: halo-, -CN, -OH, alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alquil C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil C_1-C_6 -, HO-alquil C_1-C_6 -, NC-alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, y halo-alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -;

20 R^5 representa un grupo alquil C_1-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) o halo-alquil C_1-C_6 -;

dicho grupo alquil C_1-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) o halo-alquil C_1-C_6 - está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^8 ;

25 R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} representan, independientemente de si, un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_6 -, cicloalquilo C_3-C_6 - o aril-alquil C_1-C_6 -;

R^7 representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo HO-, -CN, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -,alquil C_1-C_6 -, HO-alquil C_1-C_6 -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-, heteroaril-, - $C(=O)N(H)R^{6a}$ -, -OR⁶-, -SR⁶-, -SF₅ o -S(=O)₂R⁶;

30 en el que dicho grupo aril- o heteroaril- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, o 3 grupos alquil C_1-C_6 -;

R^8 representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo -CN, alcoxi C_1-C_6 -, alquil C_1-C_6 -, halo-alquil C_1-C_6 -, $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil C_1-C_6 -, HO-alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, halo-

5 alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, alquenil C₂-C₆-, alquilil C₂-C₆-, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-, heteroaril-, -C(=O)R⁶, -C(=O)N(H)R^{6a}, -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -C(=O)O-R⁶, -N(R^{6a})R^{6b}, -NO₂, -N(H)C(=O)R⁶, -N(R^{6c})C(=O)R⁶, -N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -N(H)C(=O)OR⁶, -N(R^{6c})C(=O)OR⁶, -N(H)S(=O)R⁶, -N(R^{6c})S(=O)R⁶, -N(H)S(=O)₂R⁶, -N(R^{6c})S(=O)₂R⁶, -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}, -OR⁶, -O(C=O)R⁶, -O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}, -O(C=O)OR⁶, -SR⁶, -S(=O)R⁶, -S(=O)N(H)R⁶, -S(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂N(H)R⁶, -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}, -S(=O)(=NR^{6c})R⁶ o -S(=O)₂-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); en el que dicho grupo heterocicloalquil de 3 a 7 miembros- o heteroaril-, está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos alquil C₁-C₆-;

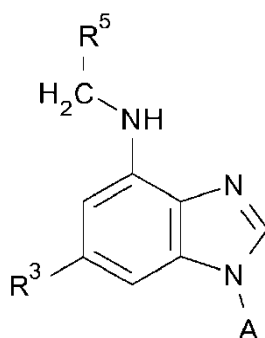
10 m es un número entero de 0 o 1;

n es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

X es O, NR⁶, CR^{6a}R^{6b}, C(=CR^{6a}R^{6b}), C(=O) o C(OH)(R^{6a});

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

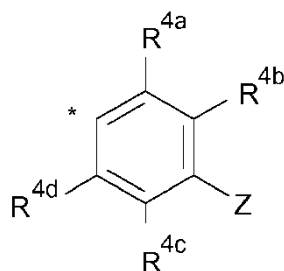
15 En otra realización preferente la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) :



(I)

en la que:

A representa



;

20 en la que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

Z representa un grupo -C(=O)N(H)R¹;

R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₂- o cicloalquilo C₃-C₆-; en el que dicho grupo alquil C₁-C₃- está opcionalmente sustituido con un grupo -CN; en el que dicho grupo cicloalquil C₃-C₆- está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre: -CN, -CH₃ ;

25 R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo aril-, heteroaril-, aril-X- o heteroaril-X-; estando dicho grupo aril-, heteroaril-, aril-X- o heteroaril-X- opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1 o 2 grupos R⁷ ;

30 R^{4a} y R^{4d} representan un átomo de hidrógeno ; uno de los grupos R^{4b} y R^{4c} representa un átomo de hidrógeno mientras que el otro representa un grupo metilo;

- R⁵ representa un grupo alquil C₁-C₆-, -(CH₂)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) o halo-alquil C₁-C₆-;
- R⁶, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₆- o aril-alquil C₁-C₃-;
- 5 R⁷ representa un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo HO-, -CN, -CH₃, alcoxi C₁-C₃-, halo-alcoxi C₁-C₃-, HO-alquil C₁-C₃-, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-, heteroaril-, -C(=O)N(H)R^{6a}, -OR⁶, -SR⁶, -SF₅ o -S(=O)₂R⁶;
- m es un número entero de 0 o 1 ;
- X es O, NR⁶, CR^{6a}R^{6b}, C(=CR^{6a}R^{6b}), C(=O) o C(OH)(R^{6a}) ;

10 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

Se entiende que la presente invención se refiere a cualquier subcombinación dentro de cualquier realización de la presente invención de compuestos de fórmula general (I), mencionada anteriormente.

15 En una realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, en forma de un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

Aún de forma más particular, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (I) que se desvelan en la Sección Experimental de este texto, a continuación.

20 Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos, dependiendo de la localización y naturaleza de los diversos sustituyentes deseados. Los átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en la configuración (R) o (S), dando como resultado mezclas racémicas en el caso de un solo centro asimétrico, y mezclas diastereoméricas en el caso de múltiples centros asimétricos. En ciertos casos, la asimetría también puede estar presente debido a la rotación limitada alrededor de un enlace dado, por ejemplo, el enlace central que une dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados.

25 Algunos sustituyentes en un anillo también pueden estar presentes en cualquiera de la forma cis o trans. Se pretende que todas estas configuraciones (incluyendo enantiómeros y diastereómeros), se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

30 Algunos compuestos preferentes son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. Dentro del alcance de la presente invención también se incluyen estereoisómeros separados, puros o parcialmente purificados o de las racémicas o diastereoméricas de los compuestos de la presente invención. La purificación y la separación de tales materiales se puede conseguir con técnicas convencionales conocidas en la técnica.

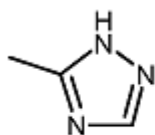
35 Los isómeros ópticos se pueden obtener por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o base ópticamente activos o formación de diastereómeros covalentes. Algunos ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluil tartárico y canforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros se pueden separar en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físicas y/o químicas mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada. A continuación, las bases o ácidos ópticamente activos se liberan de las sales diastereoméricas separadas. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC quiral), con o sin derivatización convencional, elegido de forma óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Algunas columnas de HPLC quiral adecuadas se fabrican en Diacel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ entre muchas otras, todas las cuales se pueden seleccionar de forma rutinaria. También son útiles las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Los compuestos ópticamente activos de la presente invención se pueden obtener del mismo modo mediante síntesis quirales que usan materiales de partida ópticamente activos.

45 Para limitar los diferentes tipos de isómeros entre sí, se hace referencia a la Sección E de las Reglas de la IUPAC (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

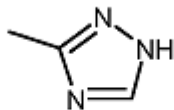
50 La presente invención incluye todos los estereoisómeros posibles de los compuestos de la presente invención en forma de estereoisómeros individuales, o en forma de cualquier mezcla de dichos estereoisómeros, en cualquier proporción. El aislamiento de un estereoisómero individual, por ejemplo un enantiómero individual o un diastereómero individual, de un compuesto de la presente invención se puede conseguir mediante cualquier procedimiento adecuado del estado de la técnica, tal como cromatografía, especialmente cromatografía quiral, por ejemplo.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contenga un resto de pirazol como un grupo heteroarilo, por ejemplo, puede

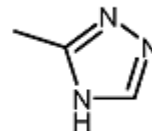
existir como un tautómero 1H, o un tautómero 2H, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de los dos tautómeros, o un resto de triazol por ejemplo puede existir como un tautómero 1H, un tautómero 2H, o un tautómero 4H, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de dichos tautómeros 1H, 2H y 4H, es decir :



1H-tautómero



2H-tautómero



4H-tautómero.

- 5 La presente invención incluye todos los tautómeros posibles de los compuestos de la presente invención como tautómeros individuales, o como cualquier mezcla de dichos tautómeros, en cualquier proporción.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como N-óxidos, que se definen por que al menos un nitrógeno de los compuestos de la presente invención se oxida. La presente invención incluye todos esos N-óxidos posibles.

- 10 Además, la presente invención incluye todas las formas cristalinas, o polimorfos, posibles, de los compuestos de la presente invención, ya sea como polimorfos individuales, o como una mezcla de más de un polimorfo, en cualquier proporción.

- 15 Los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, o como un solvato, en los que los compuestos de la presente invención contienen disolventes polares, en particular agua, metanol o etanol por ejemplo como elemento estructural de la red cristalina de los compuestos. La cantidad de disolventes polares, en particular agua, puede existir en una proporción estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de solvatos estequiométricos, por ejemplo un hidrato, hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta- *etc.* solvatos o hidratos, respectivamente, son posibles. La presente invención incluye todos los hidratos o solvatos de este tipo.

- 20 En una realización de los aspectos mencionados anteriormente, la invención, se refiere a compuestos de fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, en la forma de un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

- 25 De forma sorprendente se ha encontrado que los compuestos de la presente invención inhiben la Mps-1 quinasa de forma eficaz y por lo tanto se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas o enfermedades que van acompañadas con crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, en particular en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediadas por la Mps-1 quinasa, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax que incluyen tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos que incluye tumores renales, de vejiga y próstata, tumores de piel, y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

- 35 Por lo tanto, se espera que los compuestos de fórmula (I), mencionada anteriormente, sean valiosos como agentes terapéuticos.

- 40 Por consiguiente, en otra realización, la presente invención se dirige a un compuesto de fórmula general (I), mencionada anteriormente, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de trastornos asociados con el aumento de procesos celulares proliferativos incontrolados en un paciente con necesidad de tal tratamiento, que comprende la administración al paciente de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

- 45 Se entiende que la expresión "que trata" o "tratamiento" como se indica en cualquier parte en el presente documento se usa de forma convencional, por ejemplo, la gestión o cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, calmar, mejorar la condición de una enfermedad o trastorno, tan común carcinoma.

Se entiende que la expresión "sujeto" o "paciente" incluye organismos que son capaces de padecer un trastorno proliferativo celular o que de otro modo se podrían beneficiar de la administración de un compuesto de la invención, tal como seres humanos y animales no humanos. Algunos seres humanos precedentes incluyen pacientes humanos

que padecen o que son propensos a padecer un trastorno proliferativo celular o estado asociado, como se describe en el presente documento. La expresión "animales no humanos" incluye vertebrados, por ejemplo, mamíferos, tales como primates no humanos, ovejas, vacas, perros, gatos y roedores, por ejemplo, ratones, y no mamíferos, tales como pollos, anfibios, reptiles, etc.

- 5 Las expresiones "trastorno proliferativo celular" o "trastorno asociado con el aumento de procesos celulares proliferativos incontrolados" incluyen trastornos que implican la proliferación indeseada o incontrolada de una célula. Los compuestos de la presente invención se pueden usar para prevenir, inhibir, bloquear, reducir, disminuir, controlar, etc., la proliferación celular y/o división celular, y/o producir apoptosis. Este procedimiento comprende la administración a un sujeto con necesidad del mismo, incluyendo un mamífero, que incluye un ser humano, una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo que es eficaz para tratar o prevenir el trastorno.

En otra realización, la presente invención se dice a un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, en la que dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolados, una respuesta inmune celular inapropiada, o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, en particular en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolados, respuesta inmune celular inapropiada, o respuesta inflamatoria celular inapropiada está mediada por la ruta de la proteína quinasa activada por mitógeno (MEK-ERK), de forma más particular en la que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolados, respuesta inmune celular inapropiada, o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax que incluyen tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos que incluye tumores renales, de vejiga y próstata, tumores de piel, y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

La presente invención también se refiere a formas útiles de los compuestos como se desvela en el presente documento, tales como hidratos, solvatos, sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables.

Se entiende que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición de ácido inorgánico u orgánico, relativamente no tóxica de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, y col. "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Una sal farmacéuticamente adecuada de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la presente invención que porta un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que es suficientemente básica, tal como una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico, o nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, laúrico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, canfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietanosulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfónico, etansulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalinodisulfónico, canforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico, o tiociánico, por ejemplo.

Además, otra sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la presente invención que es lo suficientemente ácida, es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio, grasa de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, dicitclohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropandiol, base de Sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol. Además, algunos grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros e yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfato de dimetilo, dietilo, y dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros e yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

Los expertos en la materia también reconocerán que algunas sales de adición de ácido de los compuestos reivindicados se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado a través de cualquier número de procedimientos conocidos. Como alternativa, a algunas sales de metal alcalino y metal alcalinotérreo de compuestos ácidos de la invención se preparan haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base apropiada a través de una diversidad de procedimientos conocidos.

La presente invención incluye todas las posibles sales de los compuestos de la presente invención en forma de sales individuales, o en forma de cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier proporción.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales en los que la combinación no provocar efectos adversos inaceptables. Esta terapia de combinación incluye la administración de una formulación de una sola dosificación farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de fórmula (I) y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico se pueden administrar al paciente en conjunto en una composición de dosificación oral individual tal como un comprimido o cápsula, o cada agente se puede administrar en formulaciones de dosificación separada.

Cuando se usan formulaciones de dosificación separada, el compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar básicamente al mismo tiempo (por ejemplo, de forma simultánea) o en tiempos escalonados por separado (por ejemplo, de forma secuencial).

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Preferentemente, la composición farmacéutica comprende:

- uno o más compuestos de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos; y
- uno o más agentes seleccionados entre: un taxano, tal como Docetaxel, Paclitaxel, o Taxol; una epotilona, tal como Ixabepilona, Patupilona, o Sagopilona; Mitoxantrona; Prednisolona; Dexametasona; Estramustina; Vinblastina; Vincristina; Doxorrubicina; Adriamicina; Idarrubicina; Daunorrubicina; Bleomicina; Etopósido; Ciclofosfamida; Ifosfamida; Procarbazina; Melfalán; 5-Fluorouracilo; Capecitabina; Fludarabina; Citarabina; Ara-C; 2-Cloro-2'-desoxiadenosina; Tioguanina; un antiandrógeno, tal como Flutamida, acetato de Ciproterona, o Bicalutamida; Bortezomib; un derivado de platino, tal como Cisplatino, o Carboplatino; Clorambucilo; Metotrexato; y Rituximab.

Además en otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica. El procedimiento incluye la etapa de combinar al menos un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y poner la combinación resultante en una forma de administración adecuada.

Además en otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un trastorno proliferativo celular. En determinadas realizaciones, el trastorno proliferativo celular es cáncer.

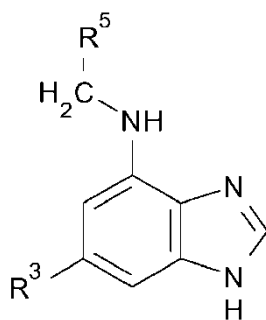
El componente activo de fórmula (I) puede actuar de forma sistémica y/o de forma local. Para este fin, se puede aplicar de una manera adecuada, por ejemplo por vía oral, por vía parenteral, por vía pulmonar, por vía nasal, por vía sublingual, por vía lingual, por vía bucal, por vía rectal, por vía transdérmica, por vía conjuntival, por vía ótica, o como un implante o endoprótesis vascular.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran como agentes farmacéuticos, a seres humanos y animales, se pueden administrar *per se* o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, de un 0,1 % a un 99,5 % (más preferentemente, de un 0,5 % a un 90 %) de principio activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la invención, que se pueden usar en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables con procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

Los niveles de dosificación reales y el intervalo de tiempo de administración de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden variar con el fin de obtener una cantidad del principio activo que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente en particular, composición, ni modo de administración, sin que sea tóxico para el paciente.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I), mencionada anteriormente, procedimiento que comprende la etapa de permitir un compuesto intermedio de fórmula general (IV) :

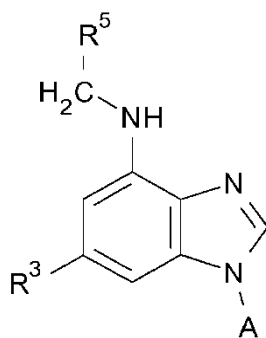


(IV)

en la que R^3 y R^5 son como se han definido para la fórmula general (I) mencionada anteriormente reaccione con un compuesto de fórmula general (IVa) :

A-Y (IVa)

- 5 en la que A es como se ha definido para la fórmula general I mencionada anteriormente, e Y es un sustituyente que se desplaza en una reacción de acoplamiento, tal como para un grupo de ácido borónico, o un grupo de éster borónico, por ejemplo, proporcionando de este modo, después de desprotección opcional, un compuesto de fórmula general (I):

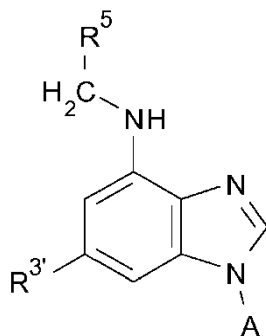


(I)

- 10 en la que R^3 , R^5 y A son como se han definido para la fórmula general (I), mencionada anteriormente.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención se refiere a compuestos intermedios que son útiles en la preparación de compuestos de la presente invención de fórmula general (I), en particular en los procedimientos que se describen en el presente documento.

La presente invención incluye compuestos de fórmula general (II) :



(II)

- 15 en la que R^5 y A son como se han definido para la fórmula general (I), mencionada anteriormente, y $R^{3'}$ es un átomo de yodo o bromo.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Como se ha mencionado anteriormente, otro aspecto de la presente invención es un procedimiento que se puede usar para la preparación de los compuestos de acuerdo con la presente invención.

- 5 La siguiente Tabla enumera las abreviaturas usadas en este párrafo, y en la sección de Ejemplos. Las formas de pico de RMN se expresan ya que aparecen en los espectros, no se han considerado posibles efectos de orden superior.

Los nombres de los compuestos se generaron usando el complemento Autonom 2000 de ISIS/Draw [MDL Information Systems Inc. (Elsevier MDL)] o la herramienta 12.01 de nomenclatura de ICS de ACD labs. En algunos casos, se usaron nombres de reactivos disponibles en el mercado aceptados generalmente.

Abreviatura	Significado
Ac	Acetilo
a	Ancho
C-	ciclo-
d	Duplete
dd	duplete de dupletes
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
dppf	1,1'-bis(di-fenilfosfino)ferroceno
EDC	N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida
eq	Equivalente
ESI	ionización con electronebulización
EtOAc	acetato de etilo
m	multiplete
EM	espectrometría de masas
MW	peso molecular
NMP	N-metilpirrolidinona
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear : los desplazamientos químicos (δ) se proporcionan en ppm.
HATU	Hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio Metanamino
HCl	ácido clorhídrico

(continuación)

Abreviatura	Significado
MPLC	cromatografía líquida de rendimiento medio
EM	espectrometría de masas
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear : los desplazamientos químicos (δ) se proporcionan en ppm. Los desplazamientos químicos se corrigieron con el uso del ajuste de la señal de DMSO a 2,50 ppm a menos que se indique de otro modo.
Pd(dppf)Cl ₂	1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio(II)
P(oTol) ₃	tri-o-tolilfosfina
c	cuadruplete
ta	temperatura ambiente
TR	tiempo de retención en minutos
S	singlete
sept	septete
t	triplete
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
UPLC	cromatografía líquida de ultra rendimiento

Otras abreviaturas tienen sus significados habituales *per se* para la persona experta. Los diversos aspectos de la invención descritos en la presente solicitud se ilustran con los siguientes ejemplos que no pretenden limitar la invención en modo alguno.

5

El Esquema y Procedimientos que se describen a continuación ilustran rutas de síntesis general para los compuestos de fórmula general (I) de la invención y no pretenden ser limitantes. Para la persona experta en la materia es evidente que el orden de las transformaciones usado a modo de ejemplo en el Esquema se puede modificar de diversas maneras. Por lo tanto, el orden de las transformaciones usado a modo de ejemplo en el Esquema no pretende ser limitante. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R³, R^{3'}, R⁵, A o A' se puede conseguir antes y/o después de las transformaciones usadas a modo de ejemplo. Algunos ejemplos para tales interconversiones pueden ser la transformación de R^{3'} en R³ o de A' en A. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos de protección, escisión de grupos de protección, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por la persona experta en la materia. Estas transformaciones incluyen las que introducen un grupo funcional que permite la interconversión adicional de los sustituyentes. La persona experta en la materia conoce bien algunos grupos de protección apropiados y su introducción y escisión (véase por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). Algunos ejemplos específicos se describen en los párrafos que siguen a continuación. Además, es posible la realización de dos o más etapas sucesivas sin la realización de tratamiento entre dichas etapas, por ejemplo una reacción de "una etapa", como conoce bien la persona experta en la materia.

10

15

20

Síntesis de compuestos de fórmula general (I) de la presente invención

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden sintetizar como se representa en el Esquema, con R³, R⁵, y A teniendo el significado que se ha proporcionado para la fórmula general (I), mencionada anteriormente, y R^{3'} representando un grupo R³ o un grupo saliente.

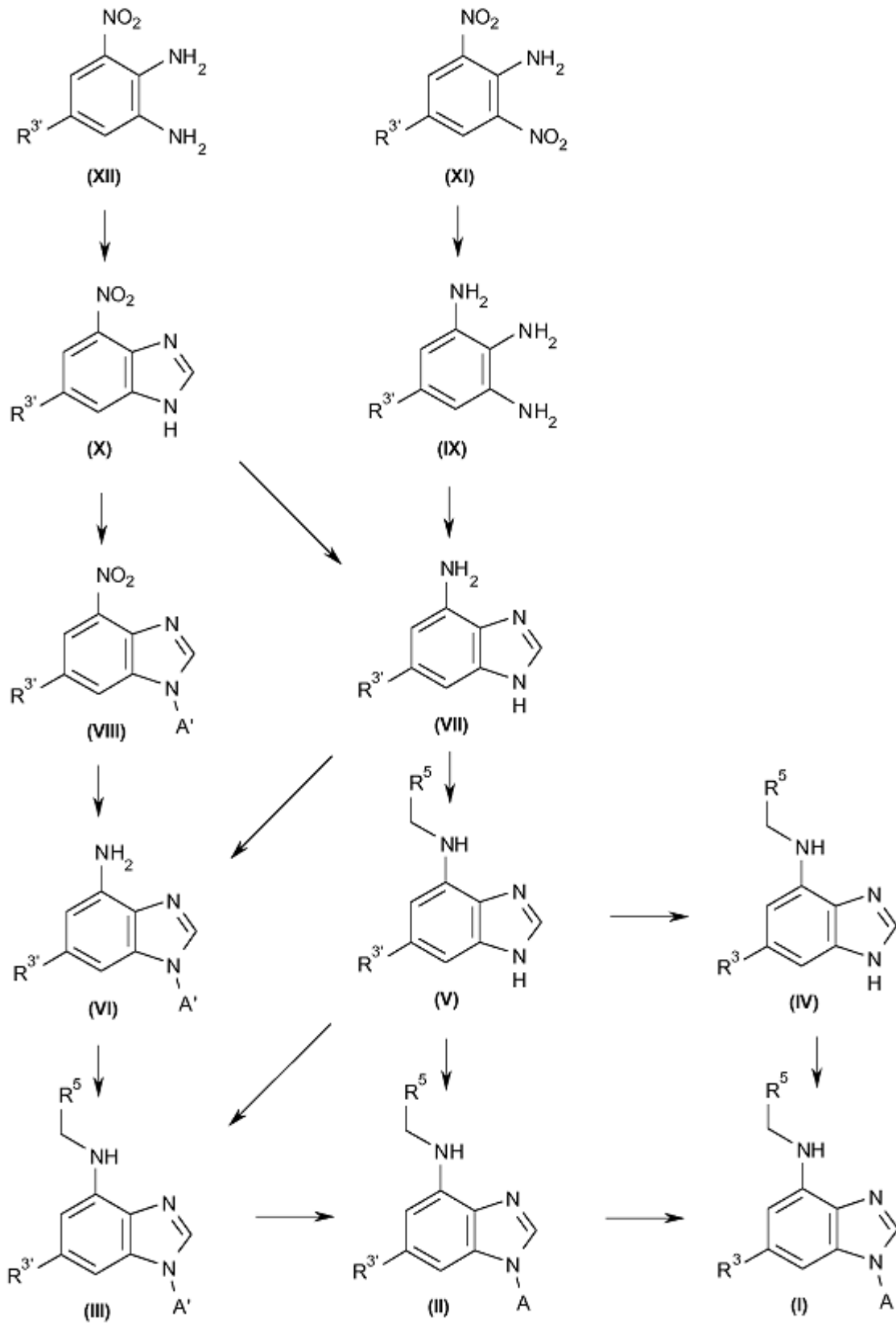
El Esquema representa a modo de ejemplo rutas que permiten variaciones para R³, R^{3'}, R⁵, A y A' durante la síntesis. El grupo A se puede introducir directamente, o mediante un grupo A' que contiene restos funcionales que se

25

pueden convertir para generar el grupo A.

Sin embargo, para la síntesis de los compuestos diana también se usaron otras rutas. Los compuestos de fórmula (XI) y (XII) pueden estar disponibles en el mercado o se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos conocidos por las personas expertas en la materia.

Esquema



Una reacción habitual para introducir el grupo CH_2R^5 a compuestos de fórmula (VI) o (VII) es una reacción de aminación reductora usando un aldehído de fórmula $\text{O}=\text{CHR}^5$, un agente reductor, por ejemplo tris(acetato-kappaO)(hidruro)borato sódico o cianoborohidruro sódico, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo ácido acético, a temperaturas de reacción que varían de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

5 Los compuestos de fórmula general (I), (II) o (VIII) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula general (IV), (V) o (X) a través de una reacción de acoplamiento entre un reactivo de fórmula Y-A o Y-A', en las que A y A' se han definido anteriormente e Y representa un grupo funcional adecuado mediante el que los grupos A o A' se pueden transferir al átomo de nitrógeno del bencimidazol de los compuestos de fórmula (IV), (V) o (X). Dichas reacciones de acoplamiento se realizan en presencia de catalizadores adecuados, tales como, por ejemplo, catalizadores de base de cobre tales como diacetato de cobre(II). Algunos ejemplos de grupos funcionales adecuados para Y incluyen ácidos borónicos, A-B(OH)₂, A'-B(OH)₂, o ésteres borónicos, A-B(Oalquil C₁-C₆)₂, o A'-B(Oalquil C₁-C₆)₂.

15 En el caso en el que R³ represente un grupo saliente tal como por ejemplo un átomo de cloro, bromo o yodo o un grupo triflato o nonaflato, este grupo se puede sustituir con nucleófilos tales, aminas primarias o secundarias, alcóxidos, tiolatos o grupos portadores de anión carbono para añadir aminas secundarias o terciarias, éteres, tioéteres o grupos unidos a carbono. Las reacciones se realizan en disolventes inertes tales como por ejemplo tetrahidrofurano o dimetilsulfóxido para dar los compuestos de fórmula general (I) o (IV). Las reacciones de sustitución también se pueden realizar en presencia de un catalizador, por ejemplo, catalizadores basados en cobre tales como cloruro de cobre(I). Opcionalmente, se pueden añadir algunos ligados adecuados tales como N,N-dimetilglicina o hidrogenopirrolidin-2-ilfosfonato de fenilo. Tales reacciones de sustitución también se pueden realizar en otros compuestos intermedios tales como compuestos de fórmula (II), (III), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI) o (XII).

25 En el caso en el que R³ represente un grupo saliente tal como por ejemplo un átomo de cloro, bromo o yodo o un grupo triflato o nonaflato, estos grupos se pueden convertir en de acciones de acoplamiento usando compuestos de fórmula general R³-Y en la que Y representa un grupo funcional adecuado tal como por ejemplo ácidos borónicos, R³-B(OH)₂, o ésteres borónicos, R³-B(Oalquil C₁-C₆)₂ en presencia de catalizadores adecuados, tales como, por ejemplo, catalizadores basados en paladio es como, por ejemplo, acetato de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o (1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio (II) y opcionalmente aditivos adecuados tales como, por ejemplo, fosfinas tales como, por ejemplo, P(oTol)₃ o trifenilfosfina y opcionalmente con una base adecuada, tal como, por ejemplo, carbonato potásico, 2-metilpropan-2-olato sódico, fluoruro de tetrabutilamonio o fosfato potásico tribásico en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

30 Algunos ejemplos de tales reacciones de acoplamiento se pueden encontrar en el libro de texto titulado "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", Armin de Meijere (Editor), Francois Diederich (Editor) septiembre de 2004, Wiley Interscience ISBN: 978-3-527-30518-6.

Algunos restos en compuestos de fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) o (IX) se pueden modificar opcionalmente. Por ejemplo, algunos tioéteres se pueden oxidar usando reactivos de oxidación tales como ácido 3-clorobencenocarboperoico, Oxone o dimetildioxirano en disolventes inertes tales como por ejemplo diclorometano o acetona, respectivamente. Dependiendo de la proporción estequiométrica de reactivo de oxidación con respecto a los compuestos mencionados anteriormente se obtendrán sulfóxidos o sulfonas o mezclas de los mismos.

40 En general, todos los compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) y (X) pueden comprender mezclas con sus correspondientes formas tautoméricas en el anillo que contiene nitrógeno de cinco miembros. Las formas tautoméricas se pueden usar como una mezcla o se pueden separar con procedimientos conocidos por la persona experta en la materia.

45 Algunos restos en compuestos de fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI) o (XII) se pueden modificar opcionalmente. Por ejemplo, algunos tioéteres se pueden oxidar usando reactivos de oxidación tales como por ejemplo ácido 3-clorobencenocarboperoico, Oxone o dimetildioxirano en disolventes inertes tales como por ejemplo diclorometano o acetona, respectivamente. Dependiendo de la proporción estequiométrica de reactivo de oxidación con respecto a los compuestos mencionados anteriormente se obtendrán sulfóxidos o sulfonas o mezclas de los mismos.

Además, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se pueden convertir en cualquier sal como se describe en el presente documento, con cualquier procedimiento que la persona experta en la materia conoce. Del mismo modo, cualquier compuesto de fórmula (I) de la presente invención se puede convertir en el compuesto libre, con cualquier procedimiento que la persona que experto en la materia conoce.

55 Los compuestos y compuestos intermedios producidos de acuerdo con los procedimientos de la invención pueden necesitar purificación. La purificación de compuestos orgánicos es bien conocida para la persona experta en la materia y puede haber varias formas para purificar el mismo compuesto. En algunos casos, puede no ser necesaria la purificación. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar mediante cristalización. En algunos casos, las

impurezas se pueden retirar mediante agitación usando un disolvente adecuado. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar mediante cromatografía, en particular cromatografía ultrarrápida, usando por ejemplo cartuchos de gel de sílice empaquetados previamente, por ejemplo de Separtis tales como gel de sílice Isolute® Flash o gel de sílice Isolute® Flash NH2 en combinación con un sistema de cromatografía adecuado tal como un sistema Flashmaster II (Separtis) o un sistema Isolera (Biotage) y eluyentes tales como, por ejemplo, gradientes de hexano/EtOAc o DCM/metanol. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar mediante HPLC preparativa usando, por ejemplo, un autopurificador de Waters equipado con un detector de matriz de diodo y/o espectrómetro de masas con ionización por electronebulización en línea en combinación con una columna de fase inversa empaquetada previamente y eluyentes adecuados tales como, por ejemplo, Gradientes de agua y acetonitrilo que pueden contener aditivos tales como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoníaco acuoso.

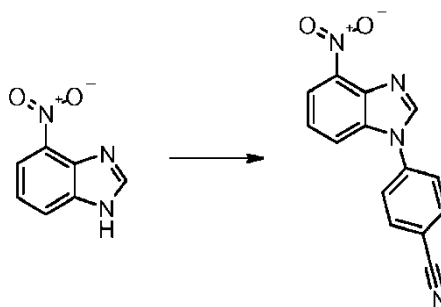
Ejemplos

La UPLC-EM analítica se realizó como sigue a continuación:

Procedimiento A: Sistema: UPLC Acquity (Waters) con Detector de PDA y espectrómetro de masas Waters ZQ; Columna: Acquity BEH C18 1,7 μ m 2,1 x 50 mm; Temperatura: 60 °C; Disolvente A: Agua + ácido fórmico al 0,1 %; Disolvente B: acetonitrilo; Gradiente: A al 99 % \rightarrow A al 1 % (1,6 min) \rightarrow A al 1 % (0,4 min); Flujo: 0,8 ml/min; Volumen de Inyección: 1,0 μ l (0,1 mg-1 mg/ml de concentración de la muestra); Detección: intervalo de barrido de PDA a 210-400 nm - Fijo y ESI (+), intervalo de barrido a 170-800 m/z.

Ejemplo Intermedio 1-1

Preparación de of 4-(4-nitro-benzoimidazol-1-il)-benzonitrilo

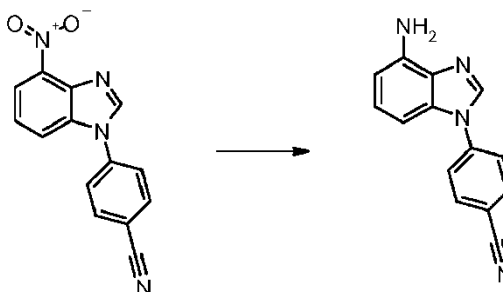


A una suspensión agitada de hidruro sódico (665 mg, 16,64 mmol) en DMF (90 ml) a ta se añadió 4-nitro-1H-bencimidazol (2714 mg, 16,64 mmol) en varias porciones. Después de agitar durante 1 h, se añadió 4-fluorobenzonitrilo (1350 mg, 11,146 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 h a 130 °C. Después de enfriar, se añadió agua, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar 4-(4-nitro-benzoimidazol-1-il)-benzonitrilo (2,47 g, 47,76 %).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 8,92 (1H), 8,16 - 8,11 (3H), 8,08 (1H), 7,97 (1H), 7,95 (1H), 7,53(1H)ppm.

Ejemplo Intermedio 2-1

Preparación de 4-(4-amino-1H-bencimidazol-1-il)benzonitrilo

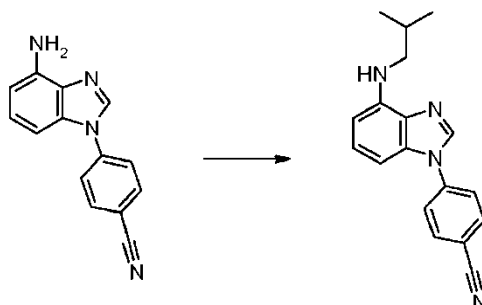


A una solución agitada de 4-(4-nitro-1H-bencimidazol-1-il)benzonitrilo (1,2 g, 4,54 mmol) en etanol (100 ml) a ta se añadió Pd/C al 10 % (96 mg) en una porción y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a presión normal durante 26 h. La suspensión se filtró, y la solución se evaporó. La purificación del residuo con cromatografía ultrarrápida proporcionó 4-(4-amino-1H-bencimidazol-1-il)benzonitrilo (0,45 g, 42,3 %).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 8,43 (1 H), 8,05 (2H), 7,87 (2H), 7,01 (1H), 6,82 (1H), 6,46 (1H), 5,45 (2H) ppm.

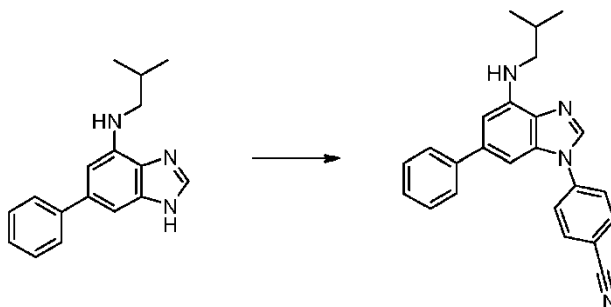
UPLC-EM: TR = 0,86 min; m/z 235,3 [MH^+]; MW requerido = 234,3.

Ejemplo Intermedio 3-1

Preparación de 4-{4-[(2-metilpropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}benzonitrilo

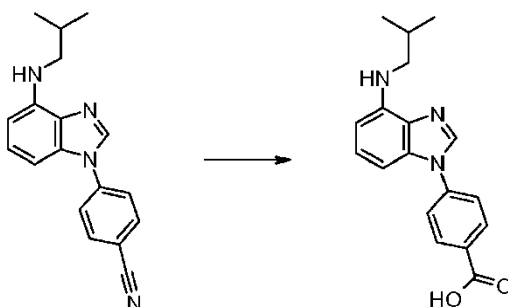
A una solución agitada de 4-(4-amino-1H-benzimidazol-1-il)benzonitrilo (246 mg, 1,05 mmol) en diclorometano (10 ml) a ta se añadió triacetoxi borohidruro sódico (311 mg, 1,47 mmol, 1,4 equiv.), isobutiraldehído (91 mg, 1,26 mmol, 1,2 equiv.) y ácido acético (63 mg, 1,05 mmol, 1 equiv.) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM. Después de la evaporación de la fase orgánica, la purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida proporcionó 190 mg de 4-{4-[(2-metilpropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}benzonitrilo (62,3 %).

¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 8,43 (1H), 8,05 (2H), 7,87 (2H), 7,07 (1H), 6,82 (1H), 6,36 (1H), 5,73 (1H), 3,06 (2H), 1,93 (1H), 0,90 (6H) ppm. UPLC-EM: TR = 1,34 min; m/z (ES+) 291,4 [MH⁺]; MW requerido = 290,4

Ejemplo Intermedio 3-2**Preparación de 4-[4-(isobutilamino)-6-fenil-1H-bencimidazol-1-il]benzonitrilo**

A una suspensión de 15,1 mg de hidruro sódico (60 %) en N,N-dimetilformamida se añadieron 100 mg (377 μmol) de N-isobutil-6-fenil-1H-benzimidazol-4-amina en porciones durante 1 hora a 23 °C seguido de 38,8 mg de 4-fluorobenzonitrilo. La mezcla se calentó a 130 °C durante 16 horas. Se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de filtración y retirada del disolvente el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar 68,0 mg (47 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 0,98 (6H), 2,03 (1H), 3,19 (2H), 5,84 (1H), 6,63 (1H), 7,03 (1H), 7,33 (1H), 7,43 (2H), 7,65 (2H), 7,98 (2H), 8,09 (2H), 8,48 (1H) ppm.

Ejemplo Intermedio 4-1**Preparación de ácido 4-{4-[(2-metilpropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}benzoico**

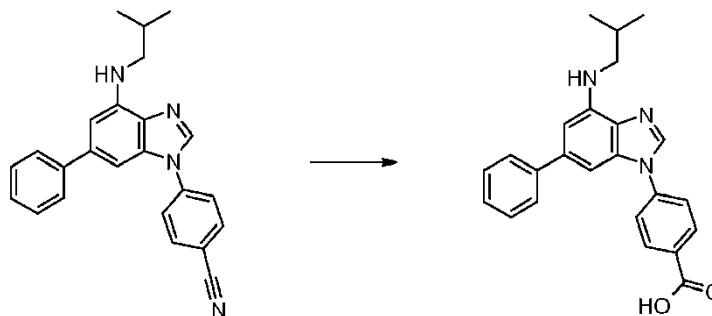
A una solución agitada de 4-{4-[(2-metilpropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}benzonitrilo (220 mg, 0,758 mmol) en etanol (14 ml) a ta se añadió hidróxido sódico (solución acuosa 7 N, 14 ml) en una porción. Después de agitación a 90 °C durante 24 h, la mezcla se enfría a ta y se acidifica con ácido cítrico (solución acuosa al 10 %). El precipitado se filtró, y el sólido restante se lavó y se secó para proporcionar ácido 4-{4-[(2-metilpropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}benzoico en forma de un

sólido de color blanco (215 mg, 91,7 %).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 8,40 (1H), 8,11 (2H), 7,76 (2H), 7,06 (1H), 6,82 (1H), 6,35 (1H), 5,71 (1H), 3,06 (2H), 1,93 (1H), 0,91 (6H) ppm. UPLC-EM: TR = 1,27 min; m/z 310,4 [MH^+]; MW requerido = 309,4.

Ejemplo Intermedio 4-2

5 Preparación de ácido 4-[4-(isobutilamino)-6-fenil-1H-benzimidazol-1-il]benzoico



30,0 mg (103 μmol)

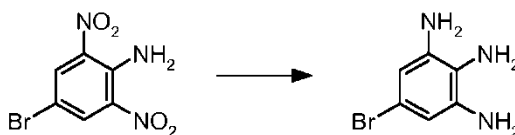
4-[4-(isobutilamino)-6-fenil-1H-benzimidazol-1-il]benzonitrilo que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 3-2 se transformaron por analogía con el ejemplo intermedio 4-1 para dar después de tratamiento y purificación

10 28,0 mg (88%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ = 0,91 (6H), 1,93 (1H), 3,05 (2H), 5,71 (1H), 6,35 (1H), 6,82 (1H), 7,06 (1H), 7,76 (2H), 8,11 (2H), 8,40 (1H), 13,12 (1H) ppm.

Ejemplo Intermedio 5-1

Preparación de 5-bromobenceno-1,2,3-triamina



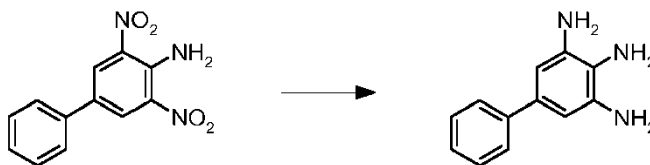
15 A una suspensión agitada de 4-bromo-2,6-dinitroanilina (110 g, 420 mmol) en HCl conc (2200 ml) a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (568 g, 2519 mmol, 6 equiv.) en una porción con enfriamiento. Después de agitación durante una noche a ta, se añadió agua (1000 ml) a la suspensión, y el pH se ajustó a 10 usando hidróxido sódico (solución acuosa al 50 %). Después de extracción con acetato de etilo (3 x 2000 ml), la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para proporcionar 81,5 g

20 de 5-bromobenceno-1,2,3-triamina (96,1 %).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 6,05 (2H), 4,49 (4H), 3,76 (2H) ppm.

Ejemplo Intermedio 5-2

Preparación de bifenil-3,4,5-triamina

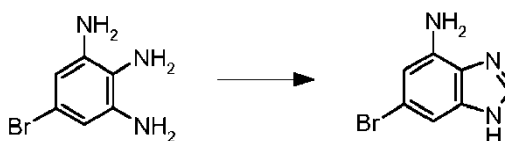


25 A una solución de 80 mg (309 μmol) de 3,5-dinitrofenil-4-amina en una mezcla de 34 ml etanol y 10 ml de THF se añadieron 6,6 mg de paladio sobre carbón vegetal (10 %) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 26 horas a $23\text{ }^\circ\text{C}$. Después de filtración y retirada del disolvente el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar 50 mg (81 %) del compuesto del título.

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ = 3,89 (2H), 4,37 (4H), 6,26 (2H), 7,14 (1H), 7,29 (2H), 7,38 (2H) ppm.

Ejemplo Intermedio 6-1

Preparación de 6-bromo-1H-benzimidazol-4-amina

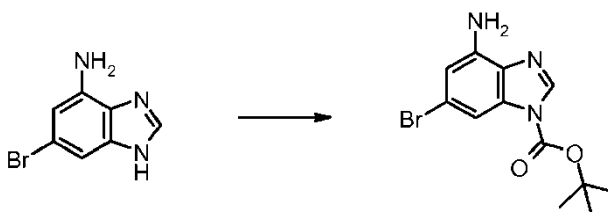


5 A una suspensión agitada de 5-bromobenceno-1,2,3-triamina (81,5 g, 403 mmol) en HCl conc (2400 ml) a ta se añadió ácido fórmico (46 ml, 1210 mmol, 3 equiv.). Después de agitar a reflujo durante 90 min, agua (500 ml) se añadió a la suspensión, y el pH se ajustó a 8 usando amoniaco (solución acuosa al 33 %). Después de extracción con acetato de etilo (3 x 1000 ml), la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. El producto en bruto se trituró con dietil éter (200 ml), se filtró y se secó para proporcionar 82,3 g de 6-bromo-1H-benzimidazol-4-amina (96,3 %).

¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 12,15 (1H), 7,97 (1H), 6,46 (1H), 5,49 (2H) ppm.

Ejemplo Intermedio 7-1

10 Preparación de 4-amino-6-bromo-1H-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo

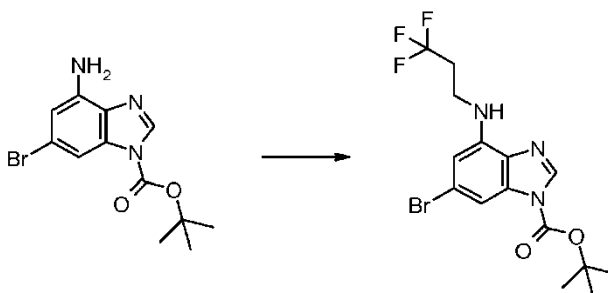


15 A una suspensión agitada de 6-bromo-1H-benzimidazol-4-amina (10,27 g, 48,43 mmol) en DCM a 0 °C se añadió TEA (13,5 ml, 96,86 mmol), DMAP (592 mg, 4,84 mmol) y gota a gota una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (11,63 g, 53,27 mmol, 1,1 equiv.) en DCM. Después de agitar durante 1 h a 0 °C, la solución transparente se agitó durante 72 h a ta. Después de la población, el producto se trituró con etanol y hexano para proporcionar 14,89 g de 4-amino-6-bromo-1H-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (95,84 %).

¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 8,37 (1H), 7,16 (1H), 6,64 (1H), 5,84 (2H), 1,59 (6H) ppm. UPLC-EM: TR = 1,28 min; m/z 313,2 [MH⁺]; MW requerido = 312,2.

Ejemplo Intermedio 8-1

20 Preparación de 6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo

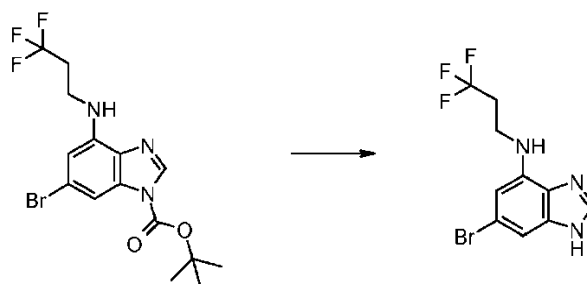


25 A una solución agitada de de 4-amino-6-bromo-1H-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (5,85 g, 18,74 mmol) en DCE (1000 ml) a ta se añadió 3,3,3-trifluoropropanal (6,30 g, 56,22 mmol, 3 equiv.), triacetoxi borohidruro sódico (19,86 g, 93,70 mmol, 5 equiv.) y ácido acético (21,5 ml, 374,79 mmol, 20 equiv.) y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió agua y DCM, y la fase orgánica se separó y se lavó con agua. Después de la adición de DCM (100 ml), la fase orgánica se lavó con agua y se evaporó para proporcionar 7,63 g de 6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (81,79 %).

¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 8,43 (1H), 7,25 (1H), 6,59 (1H), 6,37 (1H), 3,48 (2H), 2,58 (2H), 1,59 (6H) ppm.

30 Ejemplo Intermedio 9-1

Preparación de 6-bromo-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzimidazol-4-amina



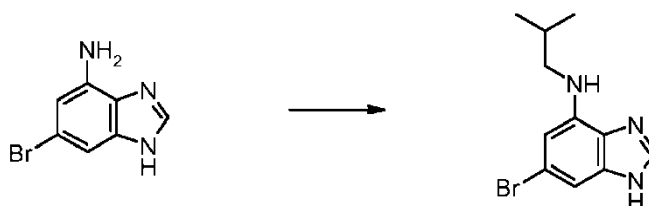
Procedimiento A

A una solución agitada del compuesto intermedio de 6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-carboxilato de terc-butilo (7,63 g, 18,69 mmol) en DCM (200 ml) a ta se añadió agua (20 ml) y TFA (200 ml). Después de agitación durante 2 h, la solución se concentró, se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con solución de carbonato sódico y agua. La evaporación proporcionó 5,17 g de 6-bromo-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzimidazol-4-amina (89,8 %).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 12,39 (1H), 7,99 (1H), 6,90 (1H), 6,34 (1H), 6,03 (1H), 3,47 (2H), 2,58 (2H) ppm. UPLC-EM: TR = 0,96 min; m/z 309,1 [MH^+]; MW requerido = 308,1.

10 Ejemplo Intermedio 9-2

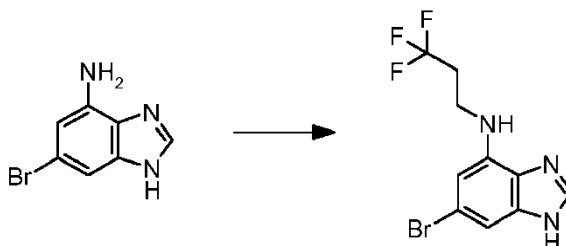
Preparación de 6-bromo-N-isobutil-1H-benzimidazol-4-amina



500 mg (1,60 mmol) de 6-bromo-1H-benzimidazol-4-amina que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 6-1 se transformaron por analogía con el ejemplo intermedio 8-1 usando 2-metilpropanal para dar, después de tratamiento y purificación, 242,6 mg (51 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,90 (6H), 1,89 (1H), 2,98 (2H), 5,78 (1H), 6,27 (1H), 6,82 (1H), 7,97 (1H), 12,24 (1H) ppm.

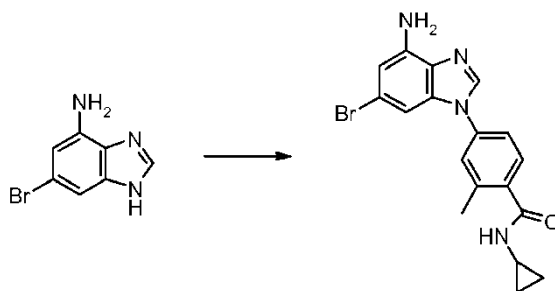
Procedimiento B



Una mezcla que comprende 3,00 g (14,1 mmol) de 6-bromo-1H-benzimidazol-4-amina que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 2-2, 1,59 g de 3,3,3-trifluoropropanal, 2,5 ml de ácido acético y 9,00 g de tris(acetato-kappaO)(hidruro)borato sódico se agitó a 23 °C durante 2,5 horas. Después de almacenamiento a 5 °C durante una noche, se añadieron 476 mg de 3,3,3-trifluoropropanal y la agitación continuó a 23 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 3 °C, se vertió en una solución acuosa de amoníaco 2 M y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de filtración y retirada del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar 2,91 g (67 %) del compuesto del título.

Ejemplo Intermedio 10-1

Preparación de 4-(4-amino-6-bromo-1H-benzimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida



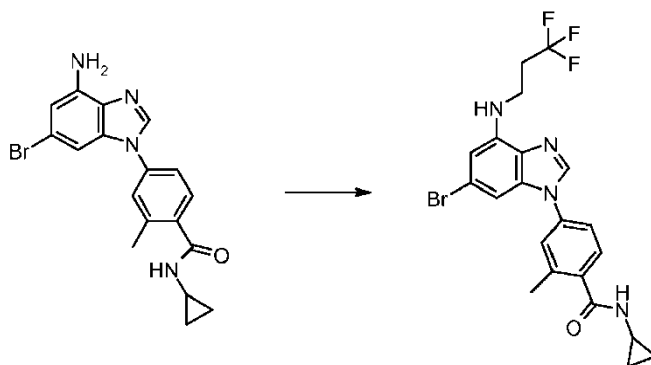
A una solución agitada de ácido [4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]borónico (13,95 g, 63,68 mmol) en DCM (160 ml) a ta se añadió 6-bromo-1H-benzimidazol-4-amina (6,75 g, 31,84 mmol) en una atmósfera de nitrógeno, acetato de cobre(II) (11,57 g, 63,68 mmol), N-óxido de piridina (3,33 g, 35,02 mmol) y piridina (7,55 g, 95,53 mmol).
 5 Después de agitar durante una noche a ta, la mezcla se agitó a 40 °C durante 3 días. La filtración a través de ALLOX, extracción con agua y evaporación de la fase orgánica proporcionó el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar 6 g de 4-(4-amino-6-bromo-1H-benzimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida (50 %).

¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO, isómero mayoritario): δ = 8,39 (1H), 8,33 (1H), 7,52 - 7,46 (3H), 6,83 (1H), 6,61 (1H),
 10 5,79 (2H), 2,86 (1H), 2,42 (3H), 0,70 (2H), 0,55 (2H) ppm. UPLC-EM: TR = 0,96 min; m/z 386,3 [MH⁺]; MW requerido = 385,3.

Ejemplo Intermedio 11-1

Preparación de 4-{6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

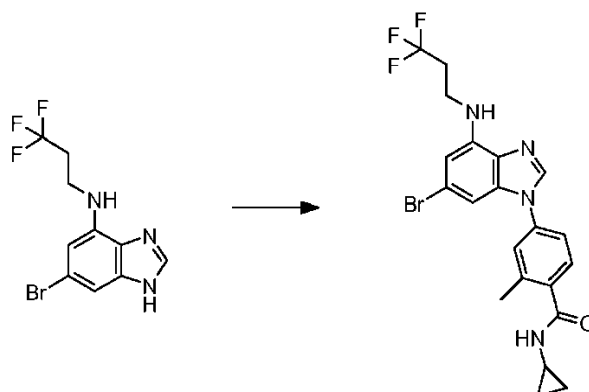
15 Procedimiento A



A una solución agitada de 4-(4-amino-6-bromo-1H-benzimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida (5,00 g, 12,98 mmol) en DCE a ta se añadió 3,3,3-trifluoropropanal (4,36 g, 38,93 mmol, 3 equiv.), triacetoxi borohidruro sódico (13,75 g, 64,89 mmol, 5 equiv.) y ácido acético (14,9 ml, 259,56 mmol, 20 equiv.) y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió agua y DCM, y la fase orgánica se separó y se lavó con agua. Después de la adición de DCM, la fase orgánica se lavó con agua y se evaporó para proporcionar 4-{6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropilo)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida (50 %).

¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 8,39 (1H), 8,37 (1H), 7,52 (1H), 7,49 (2H), 6,91 (1H), 6,53 (1H), 6,32 (1H), 3,57 (2H), 2,85 (1H), 2,64 (2H), 2,42 (3H), 0,71 (2H), 055 (2H)ppm.

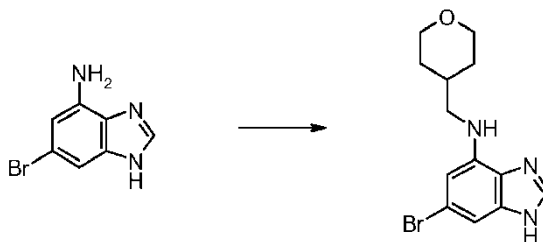
25 Procedimiento B



- 5 A una solución de 751 mg de ácido [4-(ciclopropilcarbamoyl)-3-metilfenil]borónico en 68,6 ml diclorometano se añadieron 528 mg (1,71 mmol) de 6-bromo-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzimidazol-4-amina que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 1b, 623 mg de diacetato de cobre(II), 179 mg de 1-óxido de piridina y 416 μ l de piridina. La mezcla se agitó a 23 °C durante dos días. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano y metanol. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico. Después de filtración y retirada del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar 188 mg (22 %) del compuesto del título.

Ejemplo Intermedio 12-1

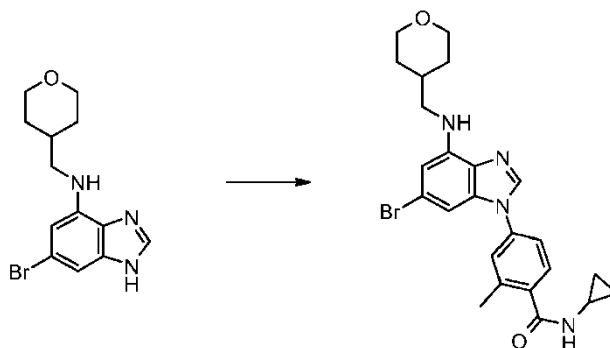
Preparación de 6-bromo-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-4-amina



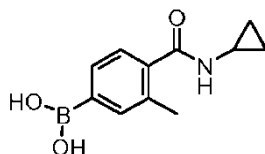
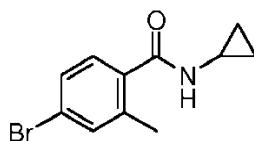
- 10 3,00 g mg (14,1 mmol) de 6-bromo-1H-benzimidazol-4-amina que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 6-1 se transformaron por analogía con el ejemplo intermedio 11-1, procedimiento A usando tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído para proporcionar después de tratamiento y purificación 2,65 g (60 %) del compuesto del título.
- 15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 1,09-1,31 (2H), 1,61 (2H), 1,84 (1H), 3,09 (2H), 3,23 (2H), 3,81 (2H), 5,67+5,86 (1H), 6,30+6,34 (1H), 6,80+6,99 (1H), 7,95+8,06 (1H), 12,12+12,24 (1H) ppm.

Ejemplo Intermedio 13-1

Preparación de 4-{6-bromo-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

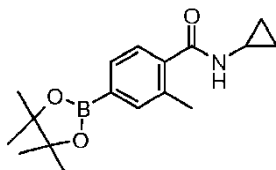


- 20 1,00 g (3,22 mmol) de 6-bromo-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-benzimidazol-4-amina que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 12-1 se transformaron por analogía con el ejemplo intermedio 11-1, Procedimiento B para proporcionar después de tratamiento y purificación 824 mg (53 %) del compuesto del título.
- 25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,51 (2H), 0,67 (2H), 1,20 (2H), 1,62 (2H), 1,87 (1H), 2,38 (3H), 2,82 (1H), 3,15 (2H), 3,23 (2H), 3,82 (2H), 6,17 (1H), 6,46 (1H), 6,80 (1H), 7,43-7,50 (3H), 8,31 (1H), 8,36 (1H) ppm.

Ejemplo Intermedio 14-1**Preparación de ácido [4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]borónico****Etapa A:****5 Preparación de 4-bromo-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

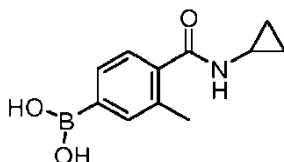
A una solución agitada de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (300 g, 1,4 mol) en DCM (8,4 l) a ta se añadió ciclopropanamina (79,64 g, 1,4 mol) y EDC (320,9 g, 1,67 mol) en una porción. Después de agitación durante una noche, la solución se lavó con agua y la fase acuosa se volvió a extraer con DCM. Las bases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El sólido restante se tituló con diisopropil éter, se filtró, se lavó y se secó al vacío para proporcionar 260 g (73,4 %) de 4-bromo-N-ciclopropil-2-metilbenzamida.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,34 (s, 1H), 7,27 (d, 1 H), 7,14 (d, 1H), 5,96 (s a, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 0,85 (m, 2H), 0,59 (m, 2H) ppm.

Etapa B:**15 Preparación de N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida**

A una solución de 4-bromo-N-ciclopropil-2-metilbenzamida (260 g, 1,02 mol) en dioxano (2 l) a ta se añadió bis-(pinacolato)-diboro (390 g, 1,53 mol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropilbifenilo (19,5 g, 40,9 mmol), acetato potásico (150,6 g, 1,53 mol) y tris-(dibencilidienacetona)-dipaladio(0) (9,37 g, 10,2 mmol) y la mezcla se calentó al reflujo durante 6 h. Después de enfriar a ta, se añadió agua (3 l) y acetato de etilo (5 l) y la mezcla se agitó durante 15 min. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexano) proporcionó 308 g (56,3 %) de N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida.

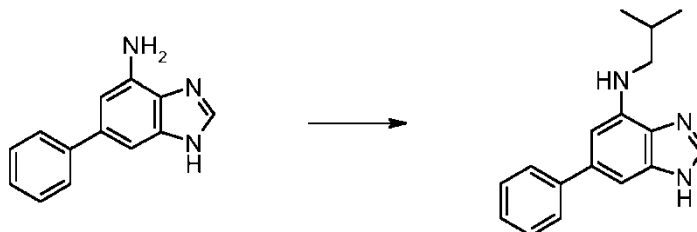
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,63 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 5,94 (s a, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,33 (s, 6H), 0,85 (m, 2H), 0,59 (m, 2H) ppm.

Etapa C:**Preparación de ácido [4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]borónico**

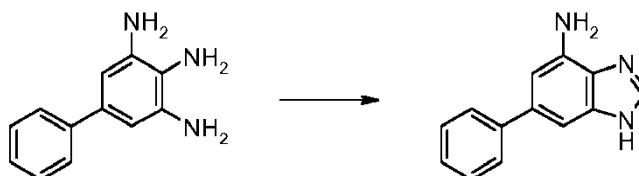
A una solución de N-ciclopropil-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (20,2 g, 67,13 mol) en acetona (300 ml) a ta se añadió peryodato sódico (43,1 g, 201,40 mol) y acetato de amonio (134,26 mol, 134 ml, solución acuosa 1 M) y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadió más agua (120 ml), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h más. Después de la adición de HCl 4 N (32 ml), la fase orgánica se retiró al vacío y el resto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se filtró a través de un filtro Whatman y se evaporó. El residuo se volvió a disolver en tolueno y se evaporó (dos veces) para proporcionar 14,59 g (94,3 %) de ácido [4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]borónico.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 8,21 (1H), 8,04 (2H), 7,56 (2H), 7,17 (1H), 2,77 (1H), 2,25 (3H), 0,62 (2H), 0,47

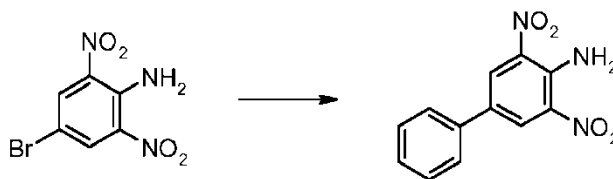
(2H) ppm.

Ejemplo Intermedio 15-1**Preparación de N-isobutil-6-fenil-1H-benzimidazol-4-amina**

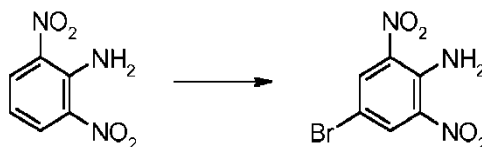
- 5 458 mg (2,19 mmol) de 6-fenil-1H-benzimidazol-4-amina que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 16-1 se transformaron por analogía con el ejemplo intermedio 8-1 usando 2-metilpropanal para proporcionar después de tratamiento y purificación 397 mg (91 %) del compuesto del título.
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 0,94 (6H), 1,95 (1H), 3,09 (2H), 5,49 (1H), 6,45 (1H), 6,92 (1H), 7,26 (1H), 7,39 (2H), 7,59 (2H), 8,00 (1H), 12,20 (1H) ppm.

10 Ejemplo Intermedio 16-1**Preparación de 6-fenil-1H-benzimidazol-4-amina**

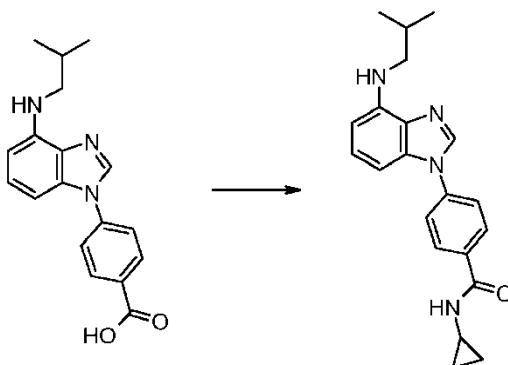
- 15 800 mg (4,02 mmol) de bifenil-3,4,5-triamina que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 5-2 se transformaron por analogía con el ejemplo intermedio 6-1 para proporcionar después de tratamiento y purificación 517 mg (60 %) del compuesto del título.
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 5,33 (2H), 6,62 (1H), 6,92 (1H), 7,25 (1H), 7,38 (2H), 7,54 (2H), 8,00 (1H), 12,15 (1H) ppm.

Ejemplo Intermedio 17-1**Preparación de 3,5-dinitrobifenil-4-amina**

- 20 Una mezcla que comprende 1,0 g (3,82 mmol) de 4-bromo-2,6-dinitroanilina, 20 ml de THF, 931 mg de ácido fenilborónico, 935 mg de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaldio (II) y una solución de 633 mg de carbonato potásico en 4,6 ml agua se calentó a reflujo durante 6 horas. El disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar 962 mg (97 %) del compuesto del título.
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 7,37 (1H), 7,46 (2H), 7,71 (2H), 8,35 (2H), 8,67 (2H) ppm.

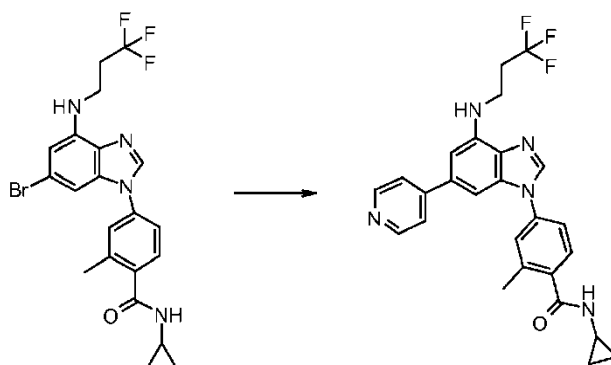
25 Ejemplo Intermedio 18-1**Preparación de 4-bromo-2,6-dinitroanilina**

- 30 Una mezcla que comprende 247,5 g (1,35 mol) de 2,6-dinitroanilina, 2,5 l de ácido acético y 250 ml de bromo se calentó a la 100 °C durante unos pocos minutos. Después de enfriar, los cristales formados se filtraron y se lavaron con n-hexano para proporcionar 304 g (86 %) del compuesto del título.
¹H-RMN (DMSO-d₆): δ= 8,32 (2H), 8,53 (2H) ppm.

Ejemplo 1**Preparación de N-ciclopropil-4-{4-[(2-metilpropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}benzamida**

5 A una solución agitada de ácido 4-{4-[(2-metilpropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}benzoico (63 mg, 0,2 mmol) que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 4-1 en THF (5 ml), a ta se añadió HATU (85 mg, 0,22 mmol), DIPEA (29 mg, 0,22 mmol) y ciclopropilamina (12,8 mg, 0,22 mg) en una porción. Después de agitar durante 4 h, la solución se evaporó y el sólido restante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar N-ciclopropil-4-{4-[(2-metilpropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}benzamida en forma de un sólido de color blanquecino (24 mg, 33,8 %).

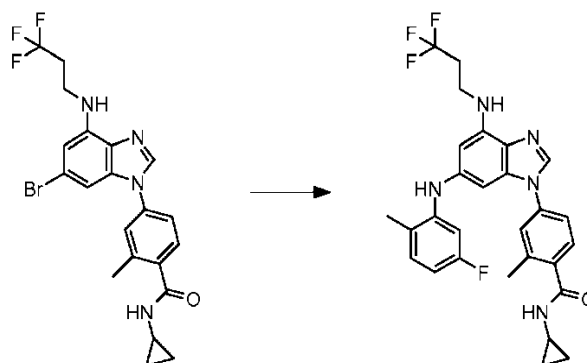
10 ¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ =8,54 (1H), 8,37 (1H), 8,00 (2H), 7,71 (2H), 7,06 (1H), 6,78 (1H), 6,34 (1H), 5,70 (1H), 3,06 (2H), 2,85 (1H), 1,94 (1H), 0,91 (6H), 0,68 (2H), 0,57 (2H) ppm. UPLC-EM: TR = 1,29 min; m/z 349,5 [MH⁺]; MW requerido = 348,5.

Ejemplo 2**Preparación de N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(piridin-4-il)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}benzamida**

15 A una solución agitada de 4-{6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida (30,8 mg, 0,05 mmol) en NMP (2 ml) se añadieron posteriormente 24,58 mg de ácido piridin-4-ilborónico (0,2 mmol, 4 equiv.), 12,3 mg de Pd(dppf)Cl₂ (0,015 mmol, 0,3 equiv.) y solución acuosa de carbonato potásico (1 M, 150 μl) en una porción a ta. Después de calentar durante 40 min a 140 °C en un horno a microondas, la mezcla se filtró y se sometió a HPLC preparativa para proporcionar 6,77 mg (27,95 %) de N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(piridin-4-il)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}benzamida.

20 ¹H-RMN (300 MHz, d₆-DMSO): δ =8,56 (2H), 8,41 (2H), 7,67 (2H), 7,56 (2H), 7,48 (1H), 7,09 (1H), 6,73 (1H), 6,14 (1H), 3,63 (2H), 2,82 (1H), 2,67 (2H), 2,40 (3H), 0,66 (2H), 0,51 (2H) ppm. UPLC-EM: RT = 0,90 min; m/z 480,5 [MH⁺]; MW requerido = 479,5.

Ejemplo 3**Preparación de N-Ciclopropil-4-{6-[(5-fluoro-2-metilfenil)amino]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida**

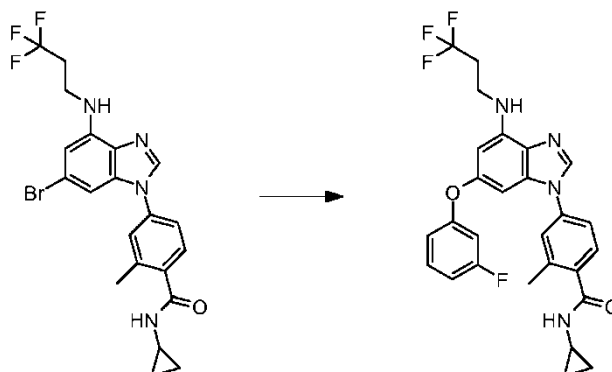


Una mezcla que comprende 89,5 mg (186 μ mol) de 4-(6-bromo-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)-1H-benzimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1, 0,3 ml de dimetilsulfóxido, 1,2 ml de tolueno, 69,5 mg de 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenilfosfina), 34,1 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), 5-fluoro-2-metilnilina y 62,5 mg de 2-metilpropan-2-olato sódico se calentó a 100 °C con radiación de microondas durante 5 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. Después de filtración y retirada del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar 51,7 mg (50 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,64 (2H), 0,91 (2H), 2,23 (3H), 2,46-2,60 (2H), 2,52 (3H), 2,93 (1H), 3,61 (2H), 5,07 (1H), 5,46 (1H), 5,92 (1H), 6,19 (1H), 6,51 (1H), 6,58 (1H), 6,89 (1H), 7,08 (1H), 7,30 (1H), 7,33 (1H), 7,48 (1H), 7,85 (1H) ppm.

Ejemplo 4

Preparación de N-ciclopropil-4-(6-(3-fluorofenoxi)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)-1H-benzimidazol-1-il)-2-metilbenzamida

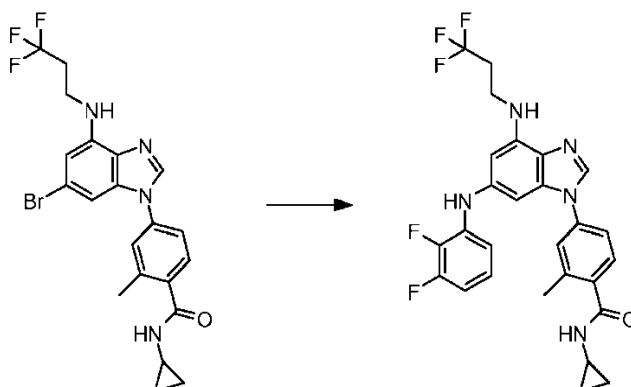


Una mezcla que comprende 63 mg (131 μ mol) de 4-(6-bromo-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)-1H-benzimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1, 14,7 mg de 3-fluorofenol, 85,3 mg de carbonato de cesio, 2,7 mg de N,N-dimetilglicina, 5,2 mg de cloruro de cobre(I) y 0,5 ml de 1,4-dioxano se calentó a 110 °C usando radiación de microondas durante 2,5 hora. Se añadieron 0,5 ml de 1,4-dioxano y 2,7 mg de N,N-dimetilglicina y la mezcla se calentó a 110 °C usando radiación de microondas durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de filtración y retirada del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar 2,9 mg (4 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ = 0,49 (2H), 0,653 (2H), 2,35 (3H), 2,49-2,66 (2H), 2,80 (1H), 3,50 (2H), 6,15 (1H), 6,22 (1H), 6,42 (1H), 6,75-6,89 (3H), 7,31 (1H), 7,39-7,43 (2H), 7,46 (1H), 8,29-8,34 (2H) ppm.

Ejemplo 5

Preparación de N-ciclopropil-4-(6-((2,3-difluorofenil)amino)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)-1H-benzimidazol-1-il)-2-metilbenzamida

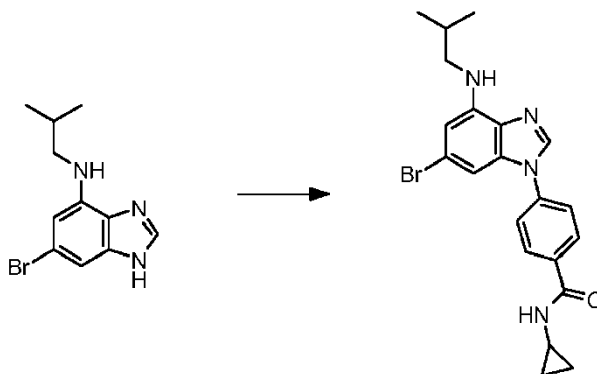


5 89,5 mg (186 μmol) de 4-(6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 3 usando 2,3-difluoroanilina para proporcionar después de tratamiento y purificación 12 mg (12 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,64 (2H), 0,91 (2H), 2,44-2,63 (2H), 2,52 (3H), 2,93 (1H), 3,61 (2H), 5,13 (1H), 5,91 (2H), 6,25 (1H), 6,57-6,69 (2H), 6,88 (1H), 6,97 (1H), 7,29 (1H), 7,32 (1H), 7,48 (1H), 7,86 (1H) ppm.

Ejemplo 6

Preparación de 4-(6-bromo-4-[(2-metilpropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-N-ciclopropilbenzamida

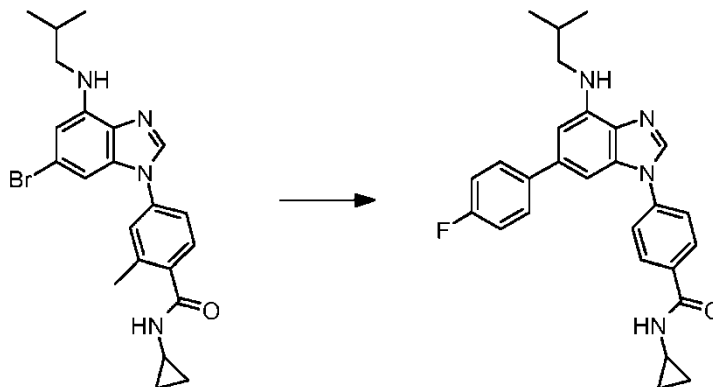


10 254 mg (947 μmol) de 6-bromo-N-isobutil-1H-benzimidazol-4-amina que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 9-2 se transformaron por analogía con el ejemplo intermedio 10-1 usando ácido [4-(ciclopropilcarbamoilo)fenil]borónico para proporcionar después de tratamiento y purificación 64,2 mg (15 %) del compuesto del título.

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ = 0,56 (2H), 0,69 (2H), 0,90 (6H), 1,92 (1H), 2,84 (1H), 3,05 (2H), 6,13 (1H), 6,44 (1H), 6,86 (1H), 7,69 (2H), 7,99 (2H), 8,38 (1H), 8,56 (1H) ppm.

Ejemplo 7

Preparación de N-ciclopropil-4-(6-(4-fluorofenil)-4-[(2-metilpropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)benzamida

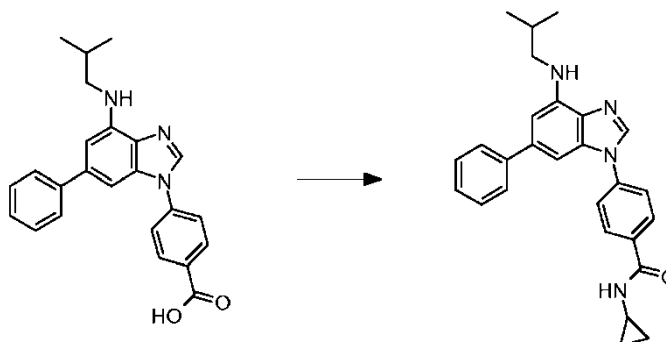


20 43 mg (101 μmol) de 4-(6-bromo-4-[(2-metilpropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-N-ciclopropilbenzamida que se

preparó de acuerdo con el ejemplo 6 se transformaron por analogía con el ejemplo 2 usando ácido (4-fluorofenil)borónico para proporcionar después de tratamiento y purificación 24,4 mg (51 %) del compuesto del título.
¹H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,56 (2H), 0,69 (2H), 0,94 (6H), 1,99 (1H), 2,85 (1H), 3,15 (2H), 5,83 (1H), 6,55 (1H), 6,93 (1H), 7,21 (2H), 7,65 (2H), 7,78 (2H), 8,01 (2H), 8,40 (1H), 8,55 (1H) ppm.

5 Ejemplo 8

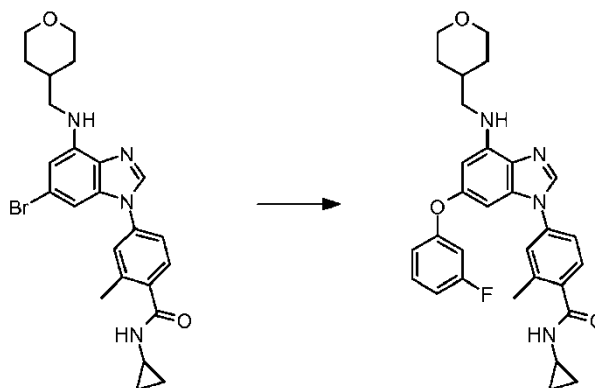
Preparación de N-ciclopropil-4-{4-[(2-metilpropil)amino]-6-fenil-1H-bencimidazol-1-il}benzamida



A una solución de 44 mg (114 μmol) de ácido 4-[4-(isobutilamino)-6-fenil-1H-bencimidazol-1-il]benzoico que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 4-2 en 2,8 ml de THF se añadieron 47,7 mg de HATU, 22 μl de N,N-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó a 23 °C durante 20 horas. El disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar 41,0 mg (85 %) del compuesto del título.
¹H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,56 (2H), 0,69 (2H), 0,94 (6H), 1,99 (1H), 2,85 (1H), 3,15 (2H), 5,82 (1H), 6,58 (1H), 6,95 (1H), 7,29 (1H), 7,39 (2H), 7,61 (2H), 7,78 (2H), 8,01 (2H), 8,40 (1H), 8,55 (1H) ppm.

Ejemplo 9

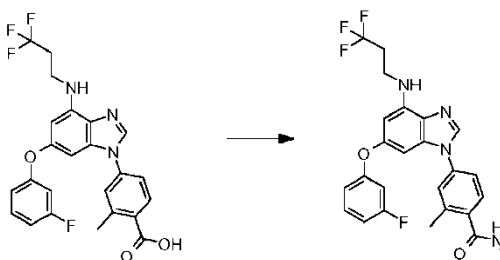
15 **Preparación de N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida**



Una mezcla que comprende 100 mg (207 μmol) de 4-{6-bromo-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 13-1, 116 mg de 3-fluorofenol 337 mg de carbonato de cesio, 9,4 mg de hidrogenopirrolidín-2-ilfosfonato de (RS)-fenilo, 8,2 mg de cloruro de cobre(I) y 1,6 ml de 1,4-dioxano se calentó a 110 °C usando radiación de microondas durante 1 hora y a 140 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y metanol. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de filtración y retirada del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar 50,1 mg (47 %) del compuesto del título.
¹H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,48 (2H), 0,65 (2H), 1,17 (2H), 1,58 (2H), 1,85 (1H), 2,34 (3H), 2,79 (1H), 3,11 (2H), 3,21 (2H), 3,80 (2H), 6,08-6,15 (2H), 6,35 (1H), 6,77 (2H), 6,84 (1H), 7,31 (1H), 7,41 (2H), 7,45 (1H), 8,30 (1H), 8,32 (1H) ppm.

Ejemplo 10

4-{6-(3-Fluorofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida

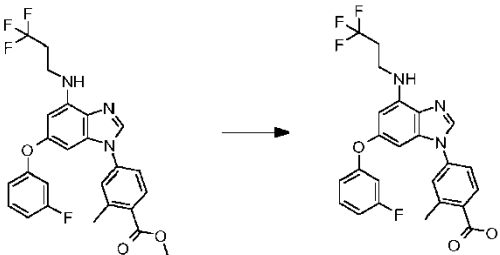


Una mezcla que comprende 20 mg (42 μ mol) de ácido 4-(6-(3-fluorofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-2-metilbenzoico que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 10a, 31,7 μ l de solución de metanamina en tetrahidrofurano (2 M), 24,1 mg de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1.2.3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metilen]-N-metilmetanamino, 7,7 mg de N,N-dimetilpiridin-4-amina y 0,5 ml de N,N-dimetilformamida se agitó a 23 °C durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar 12,8 mg (59 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 2,42-2,62 (2H), 2,52 (3H), 3,02 (3H), 3,59 (2H), 5,16 (1H), 5,82 (1H), 6,20 (1H), 6,52 (1H), 6,64-6,81 (3H), 7,19-7,37 (3H), 7,50 (1H), 7,91 (1H) ppm.

10 Ejemplo 10a

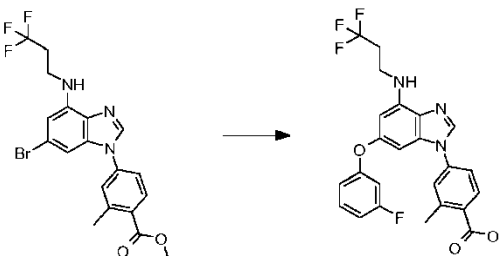
Ácido 4-(6-(3-fluorofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-2-metilbenzoico



A una solución de 275 mg (564 μ mol) de 4-(6-(3-fluorofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-2-metilbenzoato de metilo que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 10b en 12 ml de tetrahidrofurano y 4 ml de metanol se añadieron 2,8 ml de una solución acuosa de hidróxido de litio 1 M y la mezcla se agitó a 23 °C durante una noche. Se añadió agua, la mezcla se acidificó mediante la adición de un ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con diclorometano y metanol. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de filtración y retirada del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar 246 mg (88 %) del compuesto del título.

20 Ejemplo 10b

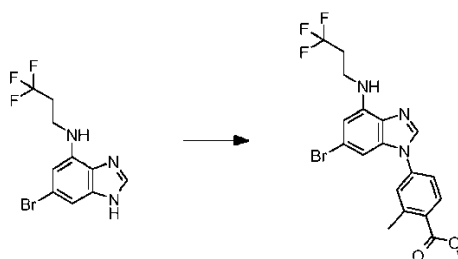
4-(6-(3-Fluorofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-2-metilbenzoato de metilo



550 mg (1,21 mmol) de 4-(6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-2-metilbenzoato de metilo que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 10c se transformaron por analogía con el ejemplo 4 para proporcionar después de tratamiento y purificación 290 mg (49 %) del compuesto del título.

Ejemplo 10c

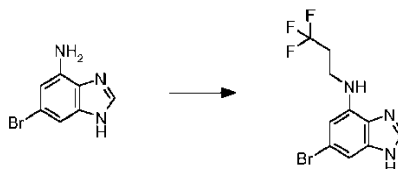
4-(6-Bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-2-metilbenzoato de metilo



2,50 g (8,11 mmol) de 6-bromo-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzimidazol-4-amina que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 10d se transformaron por analogía con el ejemplo intermedio 10-1 usando ácido [4-(metoxicarbonil)-3-metilfenil]borónico para proporcionar después de tratamiento y purificación 1,41 g (36 %) del compuesto del título.

Ejemplo 10d

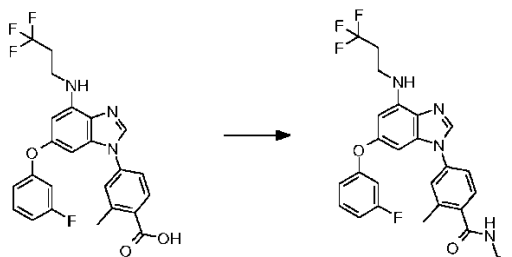
6-Bromo-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzimidazol-4-amina metilo



5,00 g (23,6 mmol) de 6-bromo-1H-benzimidazol-4-amina que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 6-1 se transformaron por analogía con el ejemplo intermedio 3-1 usando 3,3,3-trifluoropropanal para proporcionar después de tratamiento y purificación 5,36 g (74 %) del compuesto del título.

Ejemplo 11

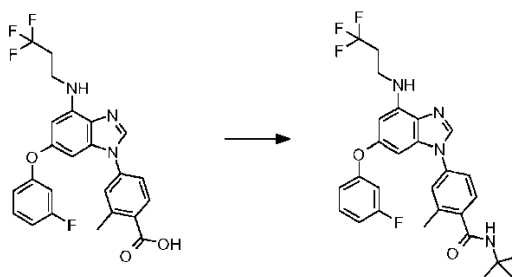
N-etil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzamida



15 20 mg (42 μ mol) de ácido 4-{6-(3-fluorofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzoico que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 10a se transformaron por analogía con el ejemplo 10 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento y purificación 12,9 mg (58 %) del compuesto del título.
 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1,27 (3H), 2,43-2,59 (2H), 2,52 (3H), 3,51 (2H), 3,59 (2H), 5,16 (1H), 5,75 (1H), 6,20 (1H), 6,52 (1H), 6,66-6,80 (3H), 7,20-7,35 (3H), 7,51 (1H), 7,91 (1H) ppm.

20 Ejemplo 12

4-{6-(3-Fluorofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida



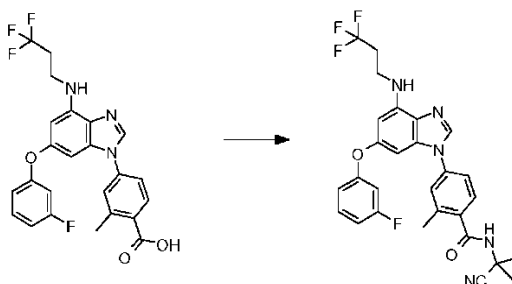
25 20 mg (42 μ mol) de ácido 4-{6-(3-fluorofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzoico que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 10a se transformaron por analogía con el ejemplo 10 usando

cloruro de 1-metilciclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento y purificación 8,8 mg (38 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 0,77$ (2H), 0,87 (2H), 1,52 (3H), 2,43-2,59 (2H), 2,49 (3H), 3,59 (2H), 5,17 (1H), 6,07 (1H), 6,20 (1H), 6,50 (1H), 6,65-6,82 (3H), 7,20-7,33 (3H), 7,45 (1H), 7,90 (1H) ppm.

5 Ejemplo 13

N-(1-cianociclopropil)-4-{6-(3-fluorofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida

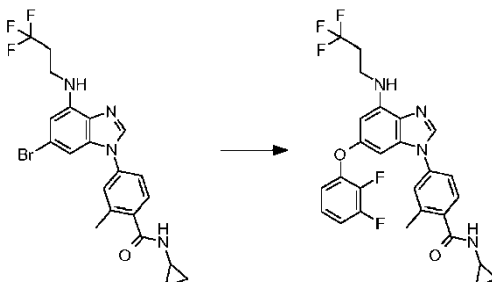


30 mg (63 μmol) de ácido 4-{6-(3-fluorofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzoico que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 10a se transformaron por analogía con el ejemplo 10 usando cloruro de 1-cianociclopropanaminio para proporcionar después de tratamiento y purificación 6,85 mg (19 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 1,39$ (2H), 1,68 (2H), 2,44-2,59 (2H), 2,54 (3H), 3,59 (2H), 5,17 (1H), 6,20 (1H), 6,34 (1H), 6,51 (1H), 6,66-6,80 (3H), 7,20-7,37 (3H), 7,49 (1H), 7,91 (1H) ppm.

15 Ejemplo 14

N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida



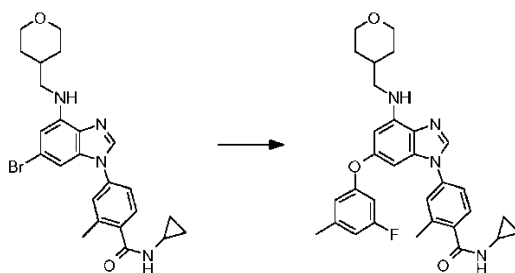
Una mezcla que comprende 50 mg (104 μmol) de 4-{6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1, 67,6 mg 2,3-difluorofenol, 169 mg de carbonato de cesio, 4,72 mg de hidrogenopirrolidin-2-ilfosfonato de (RS) fenilo, 4,11 mg de cloruro de cobre(I) y 0,8 ml de 1,4-dioxano se calentó a 130 °C usando radiación de microondas durante 1 hora. Se añadieron 270 mg de 2,3-difluorofenol, 677 mg de carbonato de cesio, y 0,8 ml de 1,4-dioxano y la reacción continuó a 150 °C y 160 °C durante 1 hora cada una usando radiación de microondas.

La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo y metanol. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de filtración y retirada del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar 4,6 mg (8 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 0,63$ (2H), 0,91 (2H), 2,43-2,59 (2H), 2,50 (3H), 2,92 (1H), 3,59 (2H), 5,17 (1H), 5,91 (1H), 6,21 (1H), 6,44 (1H), 6,75 (1H), 6,85-7,02 (2H), 7,29 (2H), 7,47 (1H), 7,88 (1H) ppm.

Ejemplo 15

30 N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-5-metilfenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida

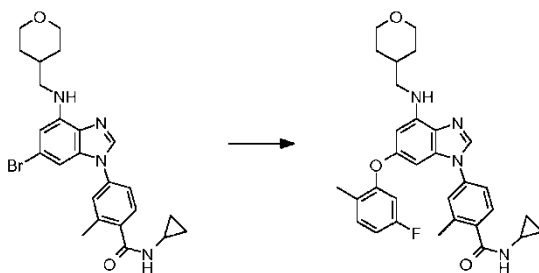


50 mg (103 μmol) de 4-{6-bromo-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 13-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 14 usando 3-fluoro-5-metilfenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 13,9 mg (24 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,49 (2H), 0,65 (2H), 1,18 (2H), 1,58 (2H), 1,85 (1H), 2,21 (3H), 2,35 (3H), 2,80 (1H), 3,11 (2H), 3,21 (2H), 3,80 (2H), 6,08 (1H), 6,10 (1H), 6,35 (1H), 6,56 (1H), 6,60 (1H), 6,68 (1H), 7,42 (2H), 7,46 (1H), 8,29 (1H), 8,31 (1H) ppm.

Ejemplo 16

10 N-ciclopropil-4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida

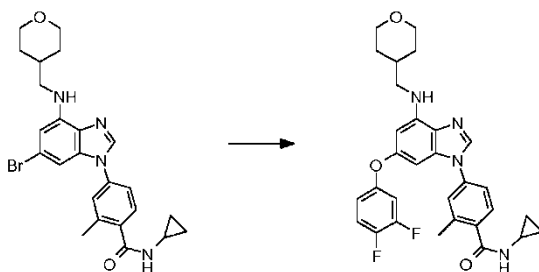


50 mg (103 μmol) de 4-{6-bromo-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 13-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 14 usando 5-fluoro-2-metilfenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 13,8 mg (24 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 0,49 (2H), 0,65 (2H), 1,18 (2H), 1,58 (2H), 1,84 (1H), 2,16 (3H), 2,34 (3H), 2,80 (1H), 3,11 (2H), 3,21 (2H), 3,80 (2H), 6,04-6,10 (2H), 6,23 (1H), 6,58 (1H), 6,81 (1H), 7,25 (1H), 7,37-7,45 (3H), 8,27 (1H), 8,31 (1H) ppm.

20 Ejemplo 17

N-ciclopropil-4-{6-(3,4-difluorofenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida

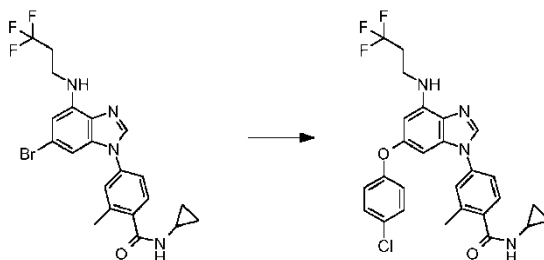


50 mg (103 μmol) de 4-{6-bromo-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 13-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 14 usando 3,4-difluorofenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 13,7 mg (24 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,49 (2H), 0,65 (2H), 1,18 (2H), 1,59 (2H), 1,84 (1H), 2,35 (3H), 2,80 (1H), 3,11 (2H), 3,21 (2H), 3,80 (2H), 6,10 (2H), 6,33 (1H), 6,78 (1H), 7,07 (1H), 7,34 (1H), 7,41 (2H), 7,45 (1H), 8,29 (1H), 8,32 (1H) ppm.

30 Ejemplo 18

4-{6-(4-Clorofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

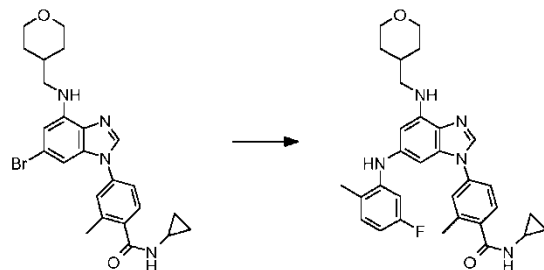


75 mg (156 μmol) de 4-(6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1 se transformaron por analogía con el ejemplo intermedio 14 usando 4-clorofenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 11,3 mg (13 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,67 (2H), 0,95 (2H), 2,49-2,60 (2H), 2,55 (3H), 2,97 (1H), 3,63 (2H), 5,19 (1H), 5,96 (1H), 6,22 (1H), 6,49 (1H), 6,97 (2H), 7,27-7,36 (4H), 7,51 (1H), 7,93 (1H) ppm.

Ejemplo 19

N-ciclopropil-4-{6-[(5-fluoro-2-metilfenil)amino]-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-2-metilbenzamida

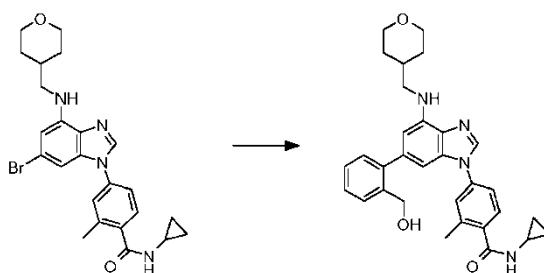


50 mg (103 μmol) de 4-(6-bromo-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 13-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 3 para proporcionar después de tratamiento y purificación 11,4 mg (20 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ = 0,50 (2H), 0,66 (2H), 1,20 (2H), 1,61 (2H), 1,89 (1H), 2,15 (3H), 2,36 (3H), 2,80 (1H), 3,09 (2H), 3,23 (2H), 3,83 (2H), 5,82 (1H), 6,17 (1H), 6,43 (1H), 6,48 (1H), 6,84 (1H), 7,07 (1H), 7,24 (1H), 7,38-7,47 (3H), 8,15 (1H), 8,33 (1H) ppm.

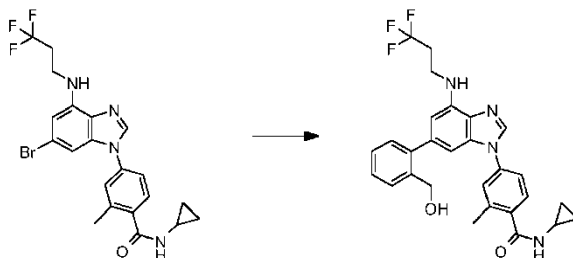
Ejemplo 20

N-ciclopropil-4-{6-[2-(hidroximetil)fenil]-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-2-metilbenzamida

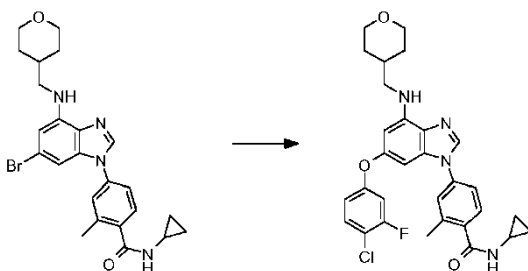


Una mezcla que comprende 50 mg (103 μmol) de 4-(6-bromo-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 13-1, 31,4 mg de ácido [2-(hidroximetil)fenil]borónico, 1,25 ml de n-propanol, 155 μl de una solución acuosa de carbonato potásico 2 M, 0,1 ml de 1-metil-2-pirrolidona, 5,4 mg de trifetilfosfina, y 14,6 mg de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) se agitó a 120 $^\circ\text{C}$ durante 2 horas con radiación de microondas. La solución se enfrió, se añadió agua, se extrajo con acetato de etilo y metanol. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de filtración y retirada del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar 22 mg (37 %) del compuesto del título.

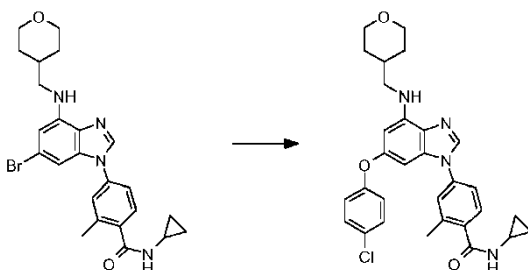
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ = 0,49 (2H), 0,65 (2H), 1,21 (2H), 1,63 (2H), 1,90 (1H), 2,37 (3H), 2,80 (1H), 3,13 (2H), 3,17 (2H), 3,22 (2H), 3,81 (2H), 5,04 (1H), 5,85 (1H), 6,35 (1H), 6,71 (1H), 7,21-7,28 (2H), 7,31 (1H), 7,43 (1H), 7,47-7,53 (3H), 8,32 (1H), 8,34 (1H) ppm.

Ejemplo 21**N-ciclopropil-4-{6-[2-(hidroximetil)fenil]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il]-2-metilbenzamida**

- 5 50 mg (104 μmol) de 4-{6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 20 para proporcionar después de tratamiento y purificación 20,4 mg (37 %) del compuesto del título.
 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,63 (2H), 0,90 (2H), 1,78 (1H), 2,47-2,60 (2H), 2,51 (3H), 2,92 (1H), 3,65 (2H), 4,65 (2H), 5,12 (1H), 5,93 (1H), 6,47 (1H), 6,88 (1H), 7,32-7,42 (5H), 7,47 (1H), 7,54 (1H), 7,94 (1H) ppm.

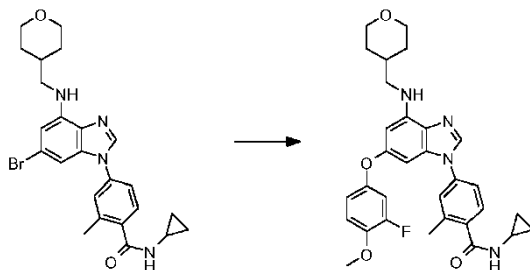
10 Ejemplo 22**4-{6-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

- 15 50 mg (103 μmol) de 4-{6-bromo-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 13-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 14 usando 4-cloro-3-fluorofenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 13,8 mg (23 %) del compuesto del título.
 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ = 0,49 (2H), 0,65 (2H), 1,18 (2H), 1,59 (2H), 1,85 (1H), 2,35 (3H), 2,80 (1H), 3,12 (2H), 3,21 (2H), 3,80 (2H), 6,09-6,15 (2H), 6,39 (1H), 6,79 (1H), 7,02 (1H), 7,41-7,49 (4H), 8,29-8,33 (2H) ppm.

20 Ejemplo 23**4-{6-(4-Clorofenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

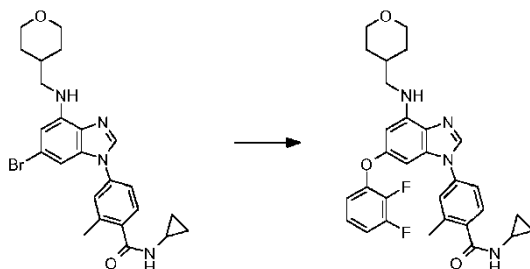
- 25 50 mg (103 μmol) de 4-{6-bromo-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 13-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 14 usando 4-clorofenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 13,1 mg (23 %) del compuesto del título.
 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ = 0,49 (2H), 0,65 (2H), 1,18 (2H), 1,59 (2H), 1,84 (1H), 2,35 (3H), 2,80 (1H), 3,11 (2H), 3,21 (2H), 3,80 (2H), 6,06-6,11 (2H), 6,31 (1H), 6,96 (2H), 7,33 (2H), 7,40 (2H), 7,44 (1H), 8,28 (1H), 8,31 (1H) ppm.

30

Ejemplo 24**N-ciclopropil-4-{6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida**

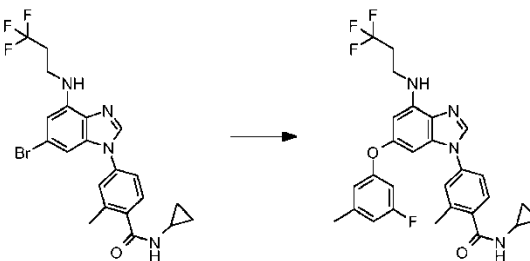
5 50 mg (103 μ mol) de 4-{6-bromo-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 13-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 14 usando 2-fluoro-4-metoxifenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 14,1 mg (24 %) del compuesto del título.

10 1 H-RMN (DMSO-d₆): δ = 0,49 (2H), 0,65 (2H), 1,18 (2H), 1,58 (2H), 1,84 (1H), 2,33 (3H), 2,80 (1H), 3,10 (2H), 3,22 (2H), 3,72 (3H), 3,81 (2H), 6,05 (2H), 6,10 (1H), 6,72 (1H), 6,96 (1H), 7,09 (1H), 7,34 (1H), 7,37-7,43 (2H), 8,21 (1H), 8,33 (1H) ppm.

Ejemplo 25**N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida**

15 50 mg (103 μ mol) de 4-{6-bromo-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 13-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 14 para proporcionar después de tratamiento y purificación 6,9 mg (11 %) del compuesto del título.

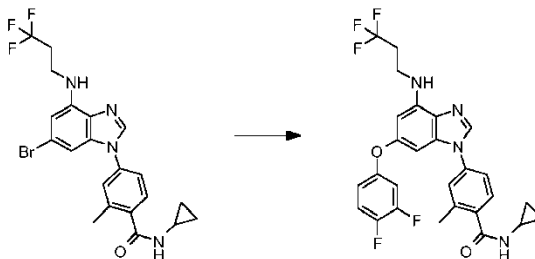
20 1 H-RMN (DMSO-d₆): δ = 0,49 (2H), 0,65 (2H), 1,18 (2H), 1,58 (2H), 1,84 (1H), 2,34 (3H), 2,80 (1H), 3,12 (2H), 3,21 (2H), 3,80 (2H), 6,10-6,16 (2H), 6,35 (1H), 6,83 (1H), 7,06-7,16 (2H), 7,41 (2H), 7,44 (1H), 8,29 (1H), 8,32 (1H) ppm.

Ejemplo 26**N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-5-metilfenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida**

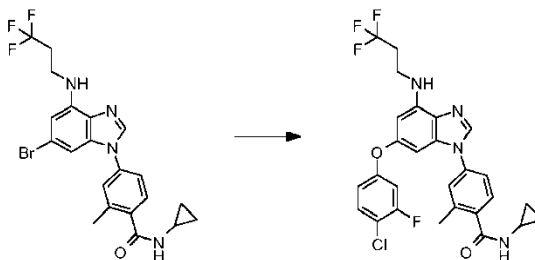
25 50 mg (104 μ mol) de 4-{6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 14 usando 3-fluoro-5-metilfenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 6,0 mg (10 %) del compuesto del título.

30 1 H-RMN (CDCl₃): δ = 0,63 (2H), 0,91 (2H), 2,29 (3H), 2,42-2,59 (2H), 2,51 (3H), 2,92 (1H), 3,59 (2H), 5,14 (1H), 5,89 (1H), 6,19 (1H), 6,46-6,63 (4H), 7,25-7,35 (2H), 7,47 (1H), 7,89 (1H) ppm.

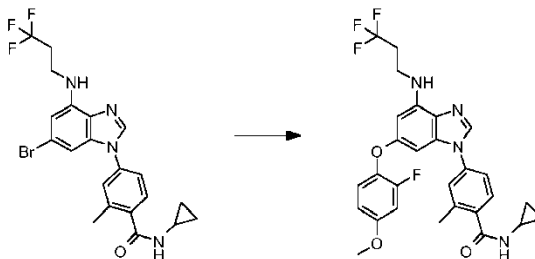
Ejemplo 27

N-ciclopropil-4-{6-(3,4-difluorofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida

5 50 mg (104 μmol) de 4-{6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 14 usando 3,4-difluorofenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 11 mg (19 %) del compuesto del título.
 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,63 (2H), 0,91 (2H), 2,43-2,58 (2H), 2,51 (3H), 2,92 (1H), 3,59 (2H), 5,16 (1H), 5,90 (1H), 6,16 (1H), 6,44 (1H), 6,71 (1H), 6,81 (1H), 7,08 (1H), 7,24-7,36 (2H), 7,47 (1H), 7,89 (1H) ppm.

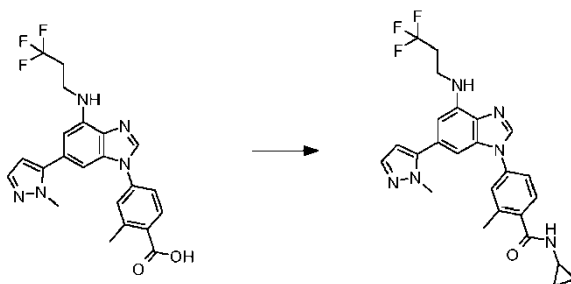
Ejemplo 28**4-{6-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida**

10 50 mg (104 μmol) de 4-{6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 14 usando 4-cloro-3-fluorofenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 8,4 mg (14 %) del compuesto del título.
 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,63 (2H), 0,91 (2H), 2,41-2,59 (2H), 2,52 (3H), 2,92 (1H), 3,59 (2H), 5,17 (1H), 5,90 (1H), 6,17 (1H), 6,48 (1H), 6,71-6,81 (2H), 7,24-7,35 (3H), 7,48 (1H), 7,90 (1H) ppm.

Ejemplo 29**N-ciclopropil-4-{6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzamida**

20 50 mg (104 μmol) de 4-{6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 14 usando 2-fluoro-4-metoxifenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 10,5 mg (18 %) del compuesto del título.
 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,64 (2H), 0,91 (2H), 2,42-2,58 (2H), 2,49 (3H), 2,92 (1H), 3,59 (2H), 3,80 (3H), 5,10 (1H), 5,92 (1H), 6,19 (1H), 6,29 (1H), 6,63 (1H), 6,74 (1H), 7,02 (1H), 7,21-7,30 (2H), 7,45 (1H), 7,83 (1H) ppm.

Ejemplo 30**N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}benzamida**

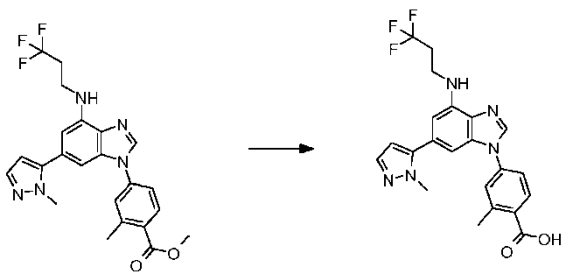


20 mg (45 μ mol) de ácido 2-metil-4-{6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}benzoico que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 30a se transformaron por analogía con el ejemplo 10 usando ciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento y purificación 20,0 mg (87 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,51 (2H), 0,66 (2H), 2,38 (3H), 2,63 (2H), 2,82 (1H), 3,59 (2H), 3,81 (3H), 6,14 (1H), 6,33 (1H), 6,46 (1H), 6,85 (1H), 7,40 (1H), 7,45 (1H), 7,48-7,56 (2H), 8,36 (1H), 8,41 (1H) ppm.

Ejemplo 30a

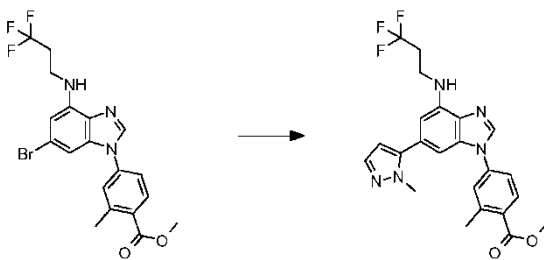
Ácido 2-metil-4-{6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}benzoico



200,5 mg (máx. 438 μ mol) de 2-metil-4-{6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}benzoato de metilo que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 30b se transformaron por analogía con el ejemplo intermedio 11 a para proporcionar después de tratamiento y purificación 65,4 mg (34 %) del compuesto del título.

Ejemplo 30b

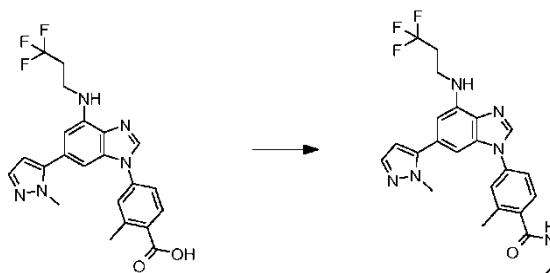
2-Metil-4-{6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}benzoato de metilo



200 mg (438 μ mol) de 4-{6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 10c se transformaron por analogía con el ejemplo 20 usando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para proporcionar después del tratamiento compuesto del título en forma de un producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 31

N-etil-2-metil-4-{6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}benzamida

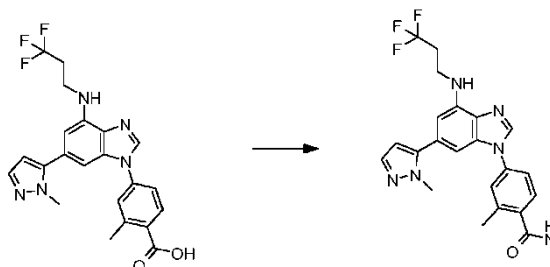


20 mg (45 μ mol) de ácido 2-metil-4-{6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}benzoico que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 30a se transformaron por analogía con el ejemplo 10 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento y purificación 18,3 mg (82 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 1,10 (3H), 2,40 (3H), 2,63 (2H), 3,24 (2H), 3,60 (2H), 3,82 (3H), 6,14 (1H), 6,33 (1H), 6,4 (1H), 6,86 (1H), 7,40 (1H), 7,47 (1H), 7,50-7,56 (2H), 8,31 (1H), 8,42 (1H) ppm.

Ejemplo 32

N,2-dimetil-4-{6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}benzamida

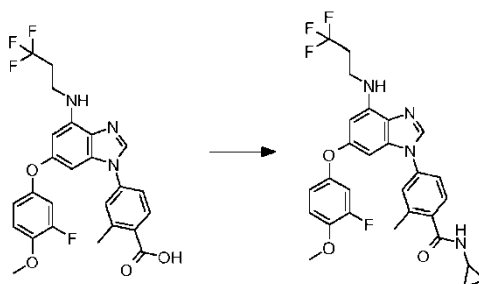


20 mg (45 μ mol) de ácido 2-metil-4-{6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}benzoico que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 30a se transformaron por analogía con el ejemplo 10 para proporcionar después de tratamiento y purificación 12,1 mg (56%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 2,40 (3H), 2,63 (2H), 2,75 (3H), 3,59 (2H), 3,81 (3H), 6,15 (1H), 6,34 (1H), 6,47 (1H), 6,86 (1H), 7,40 (1H), 7,48-7,56 (3H), 8,25 (1H), 8,42 (1H) ppm.

Ejemplo 33

N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzamida

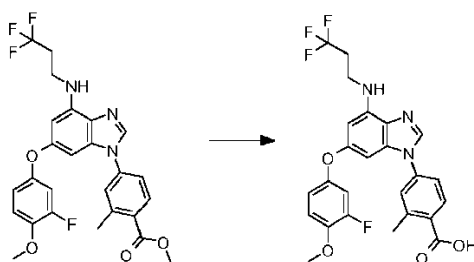


20 mg (40 μ mol) de ácido 4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzoico que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 33a se transformaron por analogía con el ejemplo 10 usando ciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento y purificación 13,6 mg (60 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,63 (2H), 0,90 (2H), 2,43-2,58 (2H), 2,50 (3H), 2,92 (1H), 3,59 (2H), 3,87 (3H), 5,14 (1H), 5,93 (1H), 6,17 (1H), 6,39 (1H), 6,74 (1H), 6,80 (1H), 6,90 (1H), 7,23-7,33 (2H), 7,46 (1H), 7,86 (1H) ppm.

Ejemplo 33a

Ácido 4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzoico

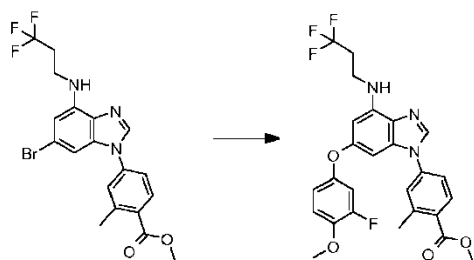


226,8 mg (máx. 438 μmol) de 4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 33b se transformaron por analogía con el ejemplo intermedio 11 a para proporcionar después de tratamiento y purificación 117,2 mg (53 %) del compuesto del título.

5

Ejemplo 33b

4-{6-(3-Fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzoato de metilo

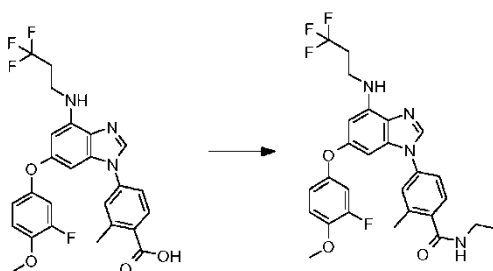


200 mg (438 μmol) de 4-{6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 10c se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 3-fluoro-4-metoxifenol para dar el compuesto del título en forma de producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

10

Ejemplo 34

N-etil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzamida



15

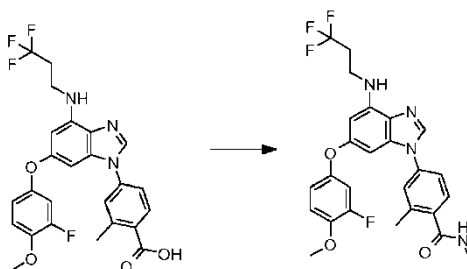
20 mg (40 μmol) de ácido 4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzoico que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 33a se transformaron por analogía con el ejemplo 10 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento y purificación 14,5 mg (65 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1,27 (3H), 2,43-2,58 (2H), 2,51 (3H), 3,51 (2H), 3,59 (2H), 3,87 (3H), 5,14 (1H), 5,78 (1H), 6,17 (1H), 6,41 (1H), 6,74 (1H), 6,80 (1H), 6,90 (1H), 7,27 (1H), 7,29 (1H), 7,49 (1H), 7,87 (1H) ppm.

20

Ejemplo 35

4-{6-(3-Fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida

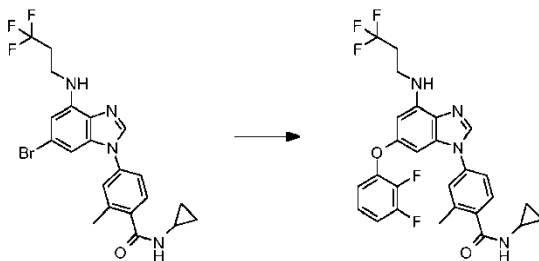


20 mg (40 μmol) de ácido 4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzoico que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 33a se transformaron por analogía con el ejemplo 10 para proporcionar después de tratamiento y purificación 10,4 mg (51 %) del compuesto del título.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 2,45-2,59 (2H), 2,51 (3H), 3,03 (3H), 3,57 (2H), 3,87 (3H), 5,49 (1H), 5,86 (1H), 6,19 (1H), 6,37 (1H), 6,74 (1H), 6,80 (1H), 6,90 (1H), 7,24-7,32 (2H), 7,51 (1H), 8,05 (1H) ppm.

Ejemplo 36

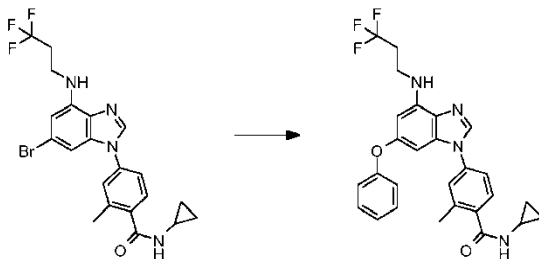
N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}benzamida



- 10 50 mg (107 μmol) de 4-{6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 14 usando 2,3-difluorofenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 4,8 mg (8 %) del compuesto del título.
 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,65 (2H), 0,91 (2H), 2,43-2,59 (2H), 2,93 (1H), 3,59 (2H), 5,20 (1H), 6,22 (1H), 6,27 (1H), 6,48 (1H), 6,75 (1H), 6,86-7,01 (2H), 7,51 (2H), 7,90 (2H), 7,94 (1H) ppm.

15 Ejemplo 37

N-ciclopropil-4-{6-fenoxi-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}benzamida

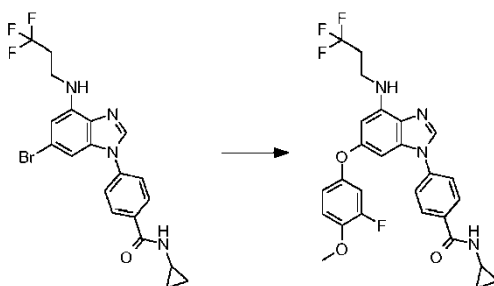


- 20 50 mg (107 μmol) de 4-(6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 14 usando fenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 2,1 mg (4 %) del compuesto del título.
 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,65 (2H), 0,91 (2H), 2,50 (2H), 2,93 (1H), 3,59 (2H), 5,15 (1H), 6,22 (2H), 6,51 (1H), 7,00 (2H), 7,06 (1H), 7,31 (2H), 7,51 (2H), 7,87 (1H), 7,91 (2H) ppm.

Ejemplo 38

N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}benzamida

25

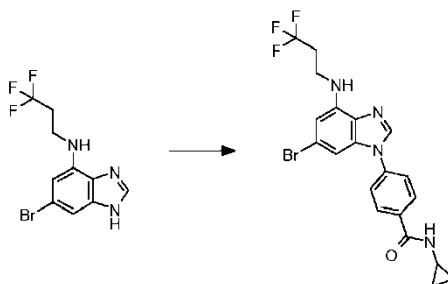


50 mg (107 μmol) de 4-{6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N-ciclopropilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 38a se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 3-fluoro-4-metoxifenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 17,2 mg (29 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,65 (2H), 0,91 (2H), 2,43-2,59 (2H), 2,93 (1H), 3,59 (2H), 3,87 (3H), 5,16 (1H), 6,18 (1H), 6,29 (1H), 6,42 (1H), 6,74 (1H), 6,80 (1H), 6,90 (1H), 7,50 (2H), 7,90 (2H), 7,93 (1H) ppm.

Ejemplo 38a

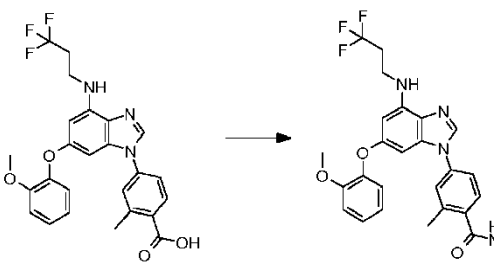
4-{6-Bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N-ciclopropilbenzamida



10 700 mg (2,27 mmol) de 6-bromo-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzimidazol-4-amina que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 10d se transformaron por analogía con el ejemplo intermedio 11-1 usando ácido [4-(ciclopropilcarbamoil)fenil]borónico para proporcionar después de tratamiento y purificación 377 mg (30 %) del compuesto del título.

Ejemplo 39

4-{6-(2-Metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida

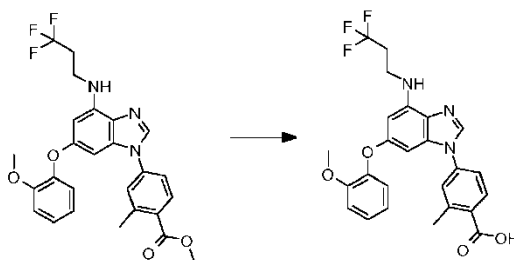


40 mg (82 μmol) de ácido 4-{6-(2-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzoico que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 39a se transformaron por analogía con el ejemplo 10 para proporcionar después de tratamiento y purificación 40 mg (93 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ = 2,34 (3H), 2,51-2,63 (2H), 2,72 (3H), 3,48 (2H), 3,72 (3H), 6,05 (1H), 6,11 (1H), 6,15 (1H), 6,87 (1H), 6,95 (1H), 7,09 (2H), 7,35 (1H), 7,39 (1H), 7,43 (1H), 8,22 (1H), 8,24 (1H) ppm.

Ejemplo 39a

Ácido 4-{6-(2-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzoico

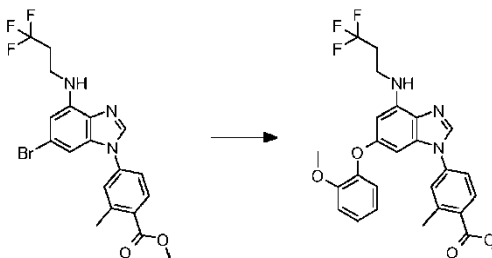


361 mg (máx. 723 μmol) de 4-{6-(2-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 39b se transformaron por analogía con el ejemplo intermedio 10a para proporcionar después de tratamiento y purificación 222 mg (63 %) del compuesto del título.

5

Ejemplo 39b

4-{6-(2-Metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzoato de metilo

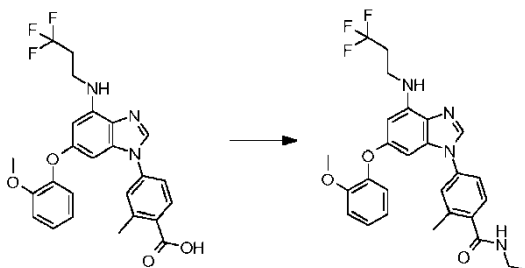


330 mg (723 μmol) de 4-{6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 10c se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 2-metoxifenol para proporcionar después de tratamiento el compuesto del título en forma de un producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

10

Ejemplo 40

N-etil-4-{6-(2-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H- μ benzimidazol-1-il}-2-metilbenzamida



15

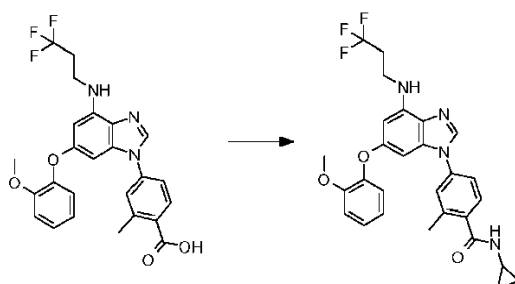
40 mg (82 μmol) de ácido 4-{6-(2-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzoico que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 39a se transformaron por analogía con el ejemplo 10 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento y purificación 37 mg (83 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 1,08 (3H), 2,34 (3H), 2,51-2,64 (2H), 3,22 (2H), 3,48 (2H), 3,72 (3H), 6,06 (1H), 6,11 (1H), 6,15 (1H), 6,88 (1H), 6,95 (1H), 7,06-7,11 (2H), 7,33-7,44 (3H), 8,23 (1H), 8,28 (1H) ppm.

20

Ejemplo 41

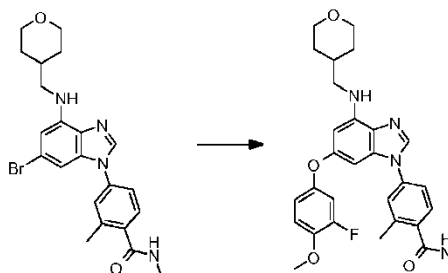
N-ciclopropil-4-{6-(2-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzamida



- 40 mg (82 μmol) de ácido 4-{6-(2-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzoico que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 39a se transformaron por analogía con el ejemplo 10 usando ciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento y purificación 31,6 mg (69 %) del compuesto del título.
- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,49 (2H), 0,65 (2H), 2,32 (3H), 2,51-2,63 (2H), 2,80 (1H), 3,48 (2H), 3,72 (3H), 6,06 (1H), 6,11 (1H), 6,13 (1H), 6,87 (1H), 6,95 (1H), 7,06-7,11 (2H), 7,33 (1H), 7,38 (1H), 7,39 (1H), 8,23 (1H), 8,32 (1H) ppm.

Ejemplo 42

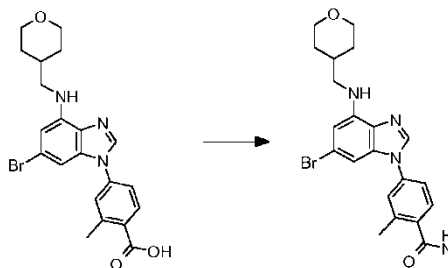
4-{6-(3-Fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida



- 10 55 mg (120 μmol) de 4-{6-bromo-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 42a se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 3-fluoro-4-metoxifenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 42,4 mg (65 %) del compuesto del título.
- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ = 1,36 (2H), 1,74 (2H), 1,93 (1H), 2,44 (3H), 2,89 (3H), 3,12 (2H), 3,40 (2H), 3,81 (3H), 3,94 (2H), 6,14 (1H), 6,29 (1H), 6,73 (1H), 6,77 (1H), 7,01 (1H), 7,37 (1H), 7,41 (1H), 7,50 (1H), 8,16 (1H) ppm.

Ejemplo 42a

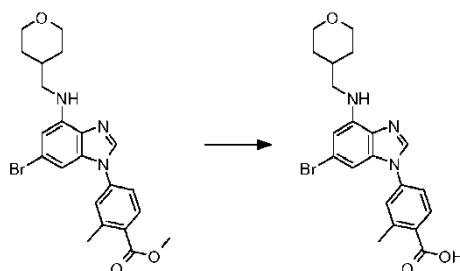
4-{6-Bromo-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida



- 20 416,5 mg (937 μmol) de ácido 4-{6-bromo-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzoico que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 42b se transformaron por analogía con el ejemplo intermedio 10 para proporcionar después de tratamiento y purificación 327 mg (69 %) del compuesto del título.

Ejemplo 42b

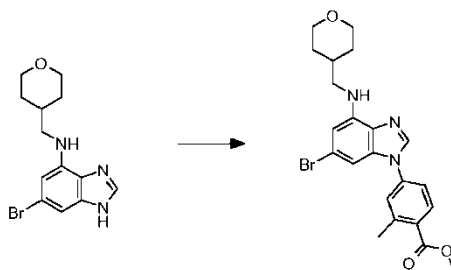
- 25 **Ácido 4-{6-bromo-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzoico**



1,5 g (3,27 mmol) de 4-{6-bromo-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 42c se transformaron por analogía con el ejemplo 10a para proporcionar después de tratamiento y purificación 1,25 g (82 %) del compuesto del título.

5 Ejemplo 42c

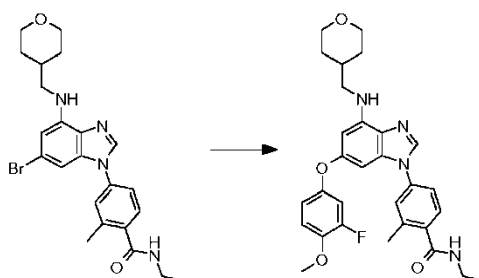
4-{6-Bromo-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzoato de metilo



3,0 g (9,67 mmol) de 6-bromo-N-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1H-bencimidazol-4-amina que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 12-1 se transformaron por analogía con el ejemplo intermedio 11-1 usando ácido [4-(metoxicarbonil)-3-metilfenil]borónico para proporcionar después de tratamiento y purificación 1,50 g (30 %) del compuesto del título.

Ejemplo 43

N-etil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida

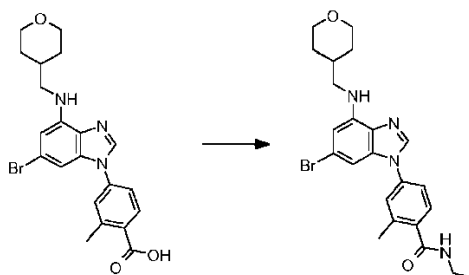


100 mg (212 μ mol) de 4-{6-bromo-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N-etil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 43a se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 3-fluoro-4-metoxifenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 33,4 mg (28 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1,27 (3H), 1,40 (2H), 1,78 (2H), 1,97 (1H), 2,51 (3H), 3,16 (2H), 3,40 (2H), 3,51 (2H), 3,87 (3H), 4,00 (2H), 5,40 (1H), 5,78 (1H), 6,17 (1H), 6,32 (1H), 6,75 (1H), 6,81 (1H), 6,90 (1H), 7,30 (2H), 7,50 (1H), 7,96 (1H) ppm.

Ejemplo 43a

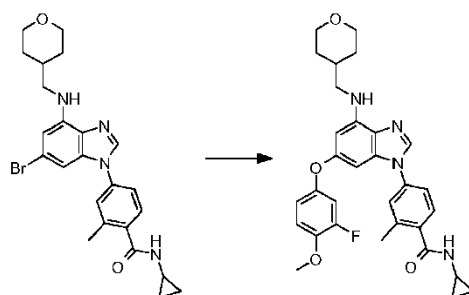
4-{6-bromo-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N-etil-2-metilbenzamida



5 416,5 mg (937 μ mol) de ácido 4-{6-bromo-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzoico que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 42b se transformaron por analogía con el ejemplo intermedio 10 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento y purificación 393 mg (80 %) del compuesto del título.

Ejemplo 44

N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida

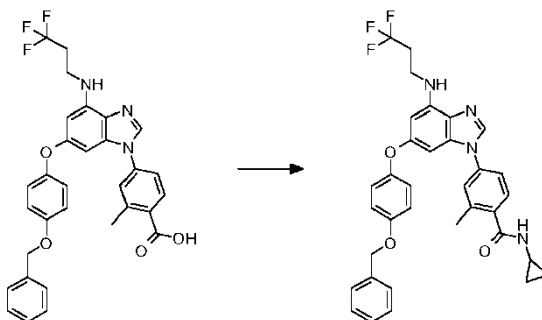


10 100 mg (207 μ mol) de 4-{6-bromo-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 13-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 14 usando 3-fluoro-4-metoxifenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 29,0 mg (24 %) del compuesto del título.

15 1 H-RMN (CDCl_3): δ = 0,62 (2H), 0,91 (2H), 1,40 (2H), 1,77 (2H), 1,95 (1H), 2,50 (3H), 2,91 (1H), 3,15 (2H), 3,39 (2H), 3,86 (3H), 3,99 (2H), 5,29 (1H), 5,94 (1H), 6,16 (1H), 6,31 (1H), 6,68-6,97 (3H), 7,26 (2H), 7,46 (1H), 7,92 (1H) ppm.

Ejemplo 45

4-{6-[4-(Benciloxi)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

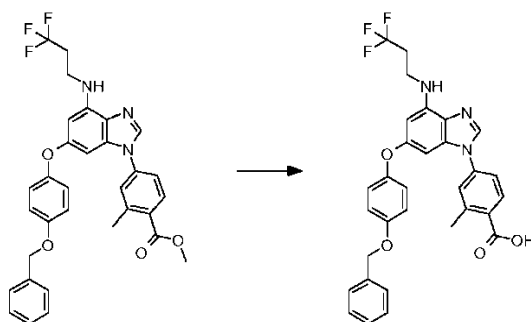


20 31 mg (55 μ mol) de ácido 4-{6-[4-(benciloxi)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzoico que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 45a se transformaron por analogía con el ejemplo 10 usando ciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento y purificación 26,3 mg (75 %) del compuesto del título.

25 1 H-RMN (CDCl_3): δ = 0,63 (2H), 0,91 (2H), 2,42-2,57 (2H), 2,49 (3H), 2,92 (1H), 3,58 (2H), 5,04 (2H), 5,09 (1H), 5,92 (1H), 6,18 (1H), 6,38 (1H), 6,90-7,01 (4H), 7,23-7,47 (8H), 7,85 (1H) ppm.

Ejemplo 45a

Ácido 4-{6-[4-(benciloxi)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzoico

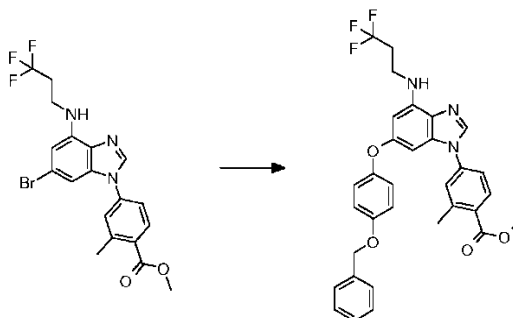


252 mg (máx. 438 μ mol) de 4-[6-{4-(benziloxy)fenoxi}-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il]-2-metilbenzoato de metilo que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 45b se transformaron por analogía con el ejemplo intermedio 10a para proporcionar después de tratamiento y purificación 99 mg (40 %) del compuesto del título.

5

Ejemplo 45b

4-{6-[4-(Benziloxi)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzoato de metilo

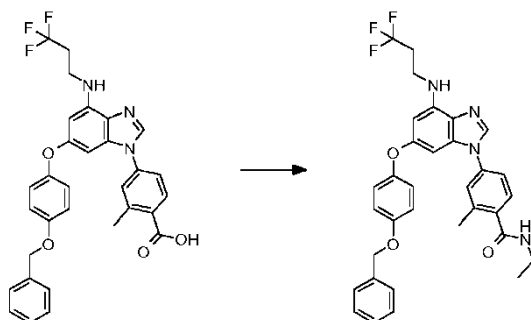


200 mg (438 μ mol) de 4-{6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 10c se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 4-(benziloxi)fenol para proporcionar después de tratamiento el compuesto del título en forma de un producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

10

Ejemplo 46

4-{6-[4-(Benziloxi)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N-etil-2-metilbenzamida



15

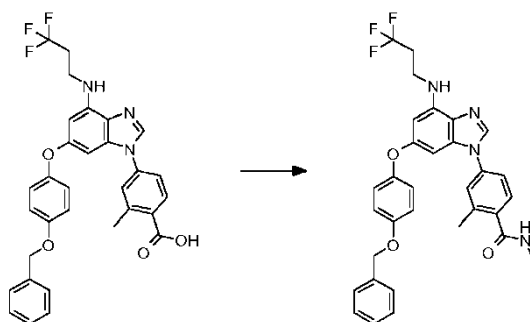
31 mg (55 μ mol) de ácido 4-[6-[4-(benziloxi)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il]-2-metilbenzoico que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 45a se transformaron por analogía con el ejemplo 10 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento y purificación 24,8 mg (73 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1,27 (3H), 2,42-2,58 (2H), 2,50 (3H), 3,51 (2H), 3,58 (2H), 5,04 (2H), 5,10 (1H), 5,78 (1H), 6,18 (1H), 6,39 (1H), 6,90-7,00 (4H), 7,24-7,46 (7H), 7,48 (1H), 7,86 (1H) ppm.

20

Ejemplo 47

4-{6-[4-(Benziloxi)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida

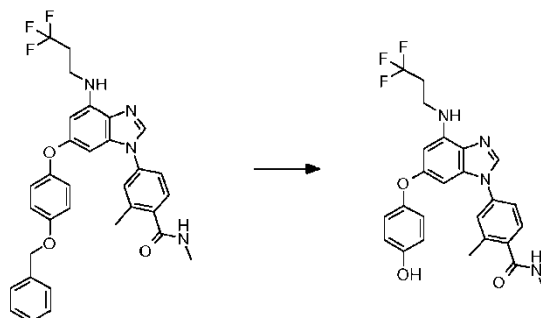


31 mg (55 μmol) de ácido 4-{6-[4-(benziloxy)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzoico que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 45a se transformaron por analogía con el ejemplo 10 para proporcionar después de tratamiento y purificación 22,3 mg (70 %) del compuesto del título.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 2,42-2,58 (2H), 2,50 (3H), 3,03 (3H), 3,58 (2H), 5,04 (2H), 5,10 (1H), 5,79 (1H), 6,18 (1H), 6,39 (1H), 6,90-7,00 (4H), 7,25-7,46 (7H), 7,49 (1H), 7,86 (1H) ppm.

Ejemplo 48

4-{6-[4-(4-Hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il]-N,2-dimetilbenzamida

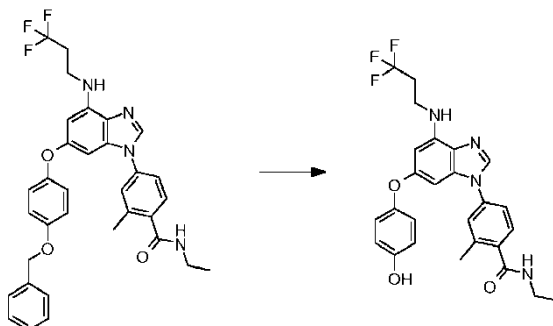


- 10 A una solución de 17,2 mg (30 μmol) de 4-{6-[4-(Benziloxy)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 47 en 0,7 ml de etanol se añadieron 3,19 mg de paladio sobre carbón vegetal (10 %) y la mezcla se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas a 23 °C. Después de filtración y retirada del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar 8,2 mg (54 %) del compuesto del título.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ = 2,35 (3H), 2,52-2,64 (2H), 2,73 (3H), 3,49 (2H), 6,07 (1H), 6,11 (1H), 6,19 (1H), 6,70 (2H), 6,84 (2H), 7,36 (1H), 7,41 (1H), 7,44 (1H), 8,22 (1H), 8,24 (1H), 9,20 (1H) ppm.

Ejemplo 49

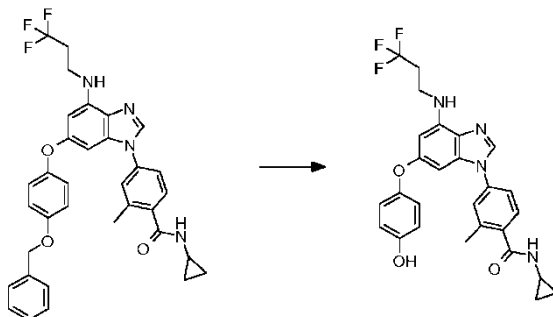
N-etil-4-{6-[4-(4-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il]-2-metilbenzamida



- 20 19,5 mg (33 μmol) de 4-{6-[4-(Benziloxy)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 46 se transformaron por analogía con el ejemplo 48 para proporcionar después de tratamiento y purificación 8,3 mg (60 %) del compuesto del título.

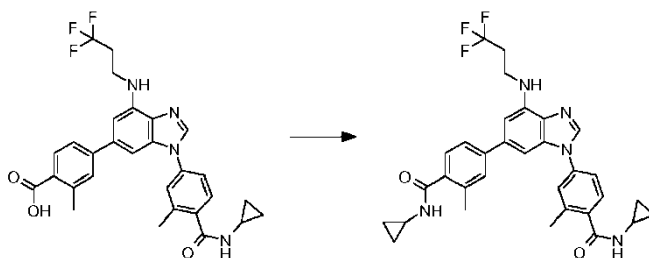
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ = 1,08 (3H), 2,35 (3H), 2,52-2,64 (2H), 3,22 (2H), 3,49 (2H), 6,07 (1H), 6,11 (1H), 6,19 (1H), 6,70 (2H), 6,84 (2H), 7,36 (1H), 7,41 (1H), 7,42 (1H), 8,23 (1H), 8,29 (1H), 9,20 (1H) ppm.

- 25 **Ejemplo 50**

N-ciclopropil-4-{6-(4-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida

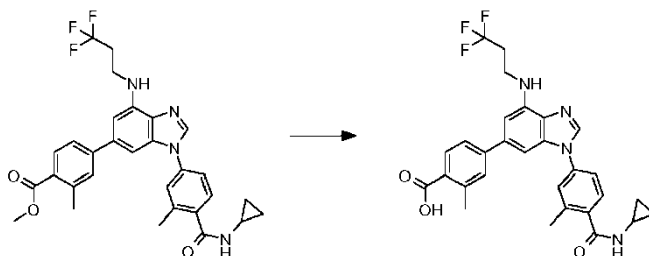
20,4 mg (34 μ mol) de 4-{6-(4-(Benciloxi)fenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 45 se transformaron por analogía con el ejemplo 48 para proporcionar después de tratamiento y purificación 11,2 mg (61 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,49 (2H), 0,65 (2H), 2,33 (3H), 2,52-2,64 (2H), 2,80 (1H), 3,49 (2H), 6,07 (1H), 6,11 (1H), 6,17 (1H), 6,69 (2H), 6,84 (2H), 7,33-7,43 (3H), 8,22 (1H), 8,33 (1H), 9,20 (1H) ppm.

Ejemplo 51**4,4'-[4-[(3,3,3-Trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1,6-diil]bis(N-ciclopropil-2-metilbenzamida)**

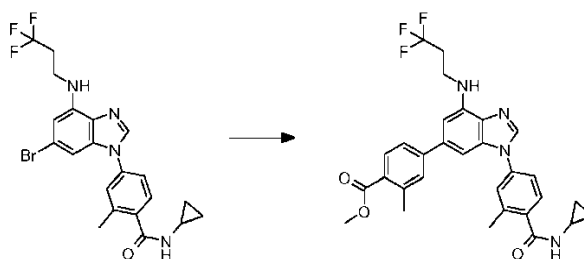
20 mg (37 μ mol) de ácido 4-{1-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-6-il}-2-metilbenzoico que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 51 a se transformaron por analogía con el ejemplo 10 usando ciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento y purificación 10,9 mg (48 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,50 (4H), 0,66 (4H), 2,35 (3H), 2,39 (3H), 2,59-2,71 (2H), 2,81 (2H), 3,61 (2H), 6,05 (1H), 6,60 (1H), 6,96 (1H), 7,30 (1H), 7,43-7,56 (5H), 8,21 (1H), 8,36 (1H), 8,37 (1H) ppm.

Ejemplo 51 a**Ácido 4-{1-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-6-il}-2-metilbenzoico**

187 mg (340 μ mol) de 4-{1-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-6-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 51 b se transformaron por analogía con el ejemplo intermedio 11 a para proporcionar después de tratamiento y purificación 95 mg (49 %) del compuesto del título.

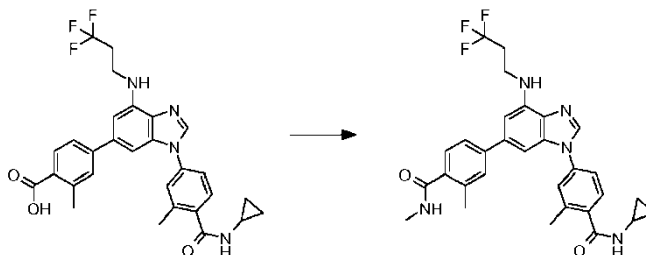
Ejemplo 51 b**4-{1-[4-(Ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-6-il}-2-metilbenzoato de metilo**



- 5 200 mg (416 μmol) de 4-(6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 20 usando ácido [4-(metoxicarbonil)-3-metilfenil]borónico para proporcionar después de tratamiento y purificación 192 mg (84 %) del compuesto del título.

Ejemplo 52

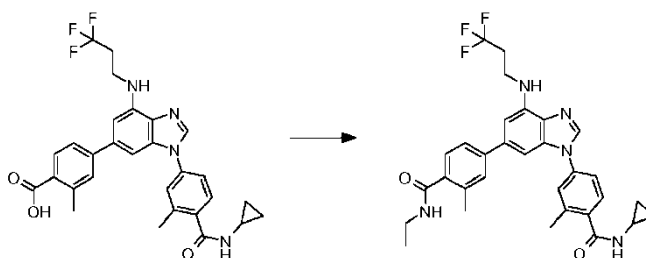
4-{1-[4-(Ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-6-il)-N,2-dimetilbenzamida



- 10 20 mg (37 μmol) de ácido 4-(1-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-6-il)-2-metilbenzoico que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 51 a se transformaron por analogía con el ejemplo 10 para proporcionar después de tratamiento y purificación 16,2 mg (75 %) del compuesto del título.
 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,52 (2H), 0,67 (2H), 2,36 (3H), 2,40 (3H), 2,60-2,70 (2H), 2,73 (3H), 2,83 (1H), 3,63 (2H), 6,04 (1H), 6,62 (1H), 6,97 (1H), 7,34 (1H), 7,44-7,56 (5H), 8,09 (1H), 8,36 (1H), 8,37 (1H) ppm.

15 Ejemplo 53

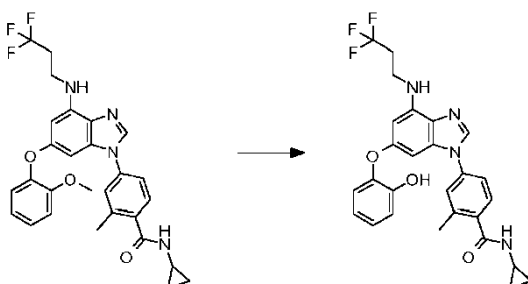
4-{1-[4-(Ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-6-il)-N-etil-2-metilbenzamida



- 20 20 mg (37 μmol) de ácido 4-(1-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-6-il)-2-metilbenzoico que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 51 a se transformaron por analogía con el ejemplo 10 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento y purificación 11,5 mg (52 %) del compuesto del título.
 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,52 (2H), 0,67 (2H), 1,09 (3H), 2,36 (3H), 2,40 (3H), 2,60-2,72 (2H), 2,83 (1H), 3,22 (2H), 3,63 (2H), 6,05 (1H), 6,62 (1H), 6,97 (1H), 7,32 (1H), 7,44-7,56 (5H), 8,16 (1H), 8,36 (1H), 8,37 (1H) ppm.

25 Ejemplo 54

N-ciclopropil-4-{6-(2-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-2-metilbenzamida

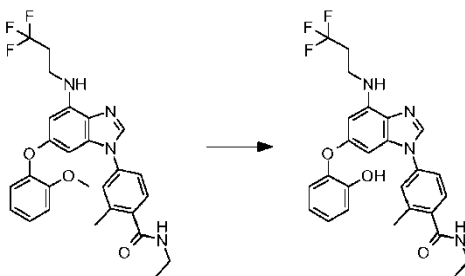


A una solución de 26 mg (50 μmol) de N-ciclopropil-4-{6-(2-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 41 en 3,9 ml diclorometano se añadieron 297 μl de una solución de tribromuro de boro 2 M en diclorometano y la mezcla se agitó a 23 $^{\circ}\text{C}$ durante una noche. Se añadió metanol y los disolventes se retiraron. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar 12,1 mg (45 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,48 (2H), 0,65 (2H), 2,32 (3H), 2,49-2,66 (2H), 2,79 (1H), 3,49 (2H), 6,06-6,17 (3H), 6,72 (1H), 6,83-6,98 (3H), 7,30-7,43 (3H), 8,22 (1H), 8,34 (1H), 9,35 (1H) ppm.

Ejemplo 55

10 N-etil-4-{6-(2-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzamida

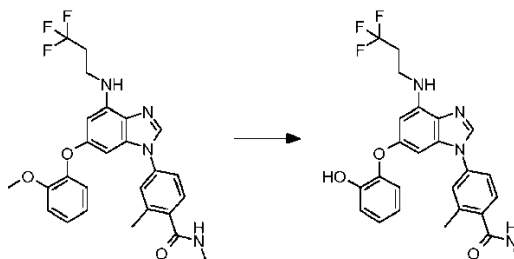


31 mg (60 μmol) de N-etil-4-{6-(2-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 40 se transformaron por analogía con el ejemplo 54 para proporcionar después de tratamiento y purificación 19,2 mg (60 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 1,08 (3H), 2,33 (3H), 2,49-2,66 (2H), 3,22 (2H), 3,49 (2H), 6,03-6,30 (3H), 6,72 (1H), 6,84-7,01 (3H), 7,33-7,45 (3H), 8,28-8,38 (2H), 9,37 (1H) ppm.

Ejemplo 56

4-{6-(2-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida

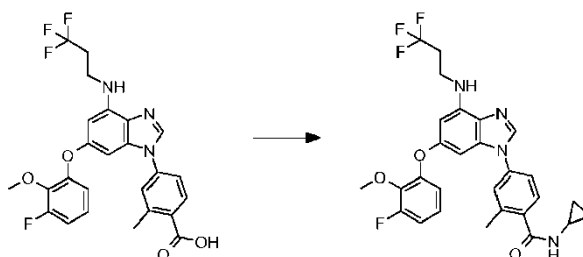


32 mg (64 μmol) de 4-{6-(2-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 39 se transformaron por analogía con el ejemplo 54 para proporcionar después de tratamiento y purificación 56,9 mg (70 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 2,34 (3H), 2,52-2,64 (2H), 2,72 (3H), 3,49 (2H), 6,08 (1H), 6,10 (1H), 6,17 (1H), 6,72 (1H), 6,87-6,96 (3H), 7,34 (1H), 7,39 (1H), 7,43 (1H), 8,19-8,25 (2H), 9,36 (1H) ppm.

25 Ejemplo 57

N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzamida

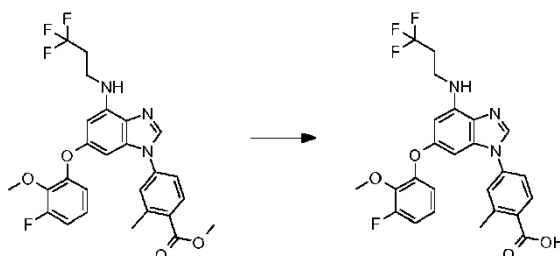


5 57 mg (máx. 54 μ mol) de ácido 4-(6-(3-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-2-metilbenzoico que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 57a se transformaron por analogía con el ejemplo 10 usando ciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento y purificación 16,1 mg (50 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,63 (2H), 0,91 (2H), 2,41-2,62 (2H), 2,50 (3H), 2,92 (1H), 3,59 (1H), 3,95 (3H), 5,23 (1H), 5,90 (1H), 6,21 (1H), 6,39 (1H), 6,71 (1H), 6,79-7,00 (2H), 7,21-7,36 (3H), 7,46 (1H), 7,89 (1H) ppm.

Ejemplo 57a

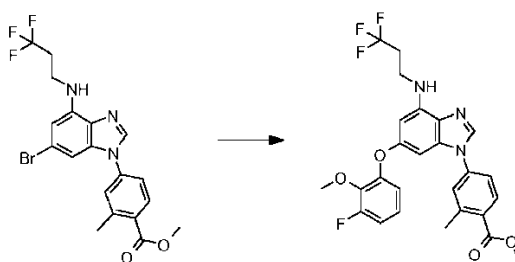
Ácido 4-(6-(3-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-2-metilbenzoico



10 56 mg (máx. 54 μ mol) de 4-(6-(3-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-2-metilbenzoato de metilo que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 57b se transformaron por analogía con el ejemplo intermedio 10a para proporcionar después de tratamiento el compuesto del título en forma de un producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

15 Ejemplo 57b

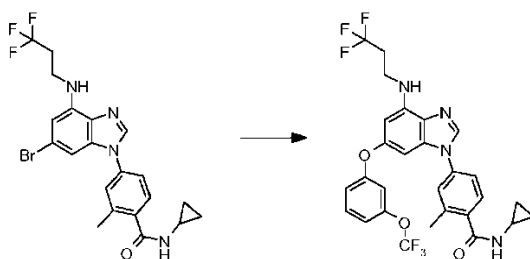
4-(6-(3-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropilo)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-2-metilbenzoato de metilo



20 50 mg (110 μ mol) de 4-(6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-2-metilbenzoato de metilo que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 10c se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 3-fluoro-2-metoxifenol para proporcionar después de tratamiento el compuesto del título en forma de un producto en bruto que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 59

25 N-ciclopropil-2-metil-4-(6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)benzamida

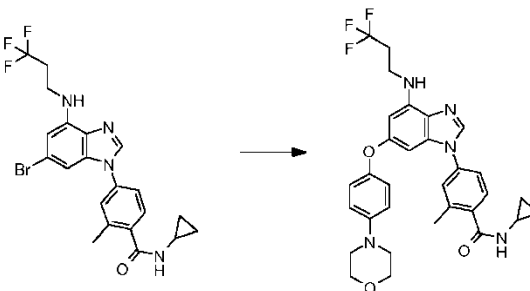


40 mg (83 μ mol) de 4-(6-bromo-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)-1H-benzimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 3-(trifluorometoxi)fenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 16,8 mg (33 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,49 (2H), 0,65 (2H), 2,34 (3H), 2,49-2,68 (2H), 2,79 (1H), 3,49 (2H), 6,15 (1H), 6,28 (1H), 6,45 (1H), 6,90-7,04 (3H), 7,37-7,49 (4H), 8,31-8,36 (2H) ppm.

Ejemplo 60

N-ciclopropil-2-metil-4-{6-[4-(morfolin-4-il)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}benzamida

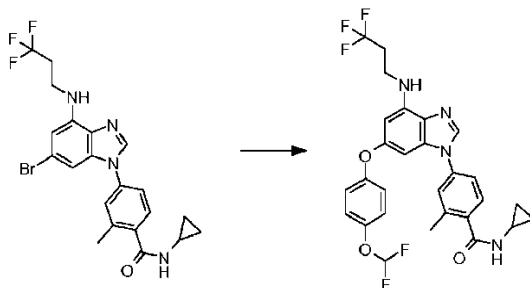


40 mg (83 μ mol) de 4-(6-bromo-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)-1H-benzimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 4-(morfolin-4-il)fenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 5,5 mg (11 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,49 (2H), 0,65 (2H), 2,33 (3H), 2,49-2,6 (2H), 2,79 (1H), 2,99 (4H), 3,48 (2H), 3,68 (4H), 6,08 (1H), 6,14 (1H), 6,21 (1H), 6,89 (4H), 7,33-7,44 (3H), 8,24 (1H), 8,34 (1H) ppm.

Ejemplo 61

N-ciclopropil-4-{6-[4-(difluorometoxi)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il]-2-metilbenzamida

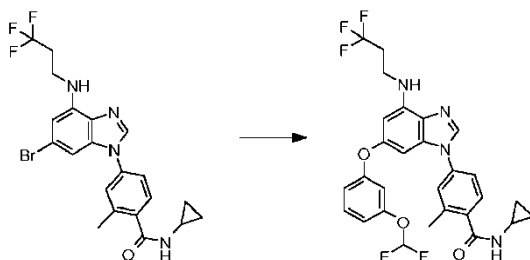


40 mg (83 μ mol) de 4-(6-bromo-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)-1H-benzimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 4-(difluorometoxi)fenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 13,6 mg (28 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,49 (2H), 0,65 (2H), 2,34 (3H), 2,51-2,65 (2H), 2,80 (1H), 3,50 (2H), 6,13 (1H), 6,20 (1H), 6,35 (1H), 7,00 (2H), 7,09 (1H), 7,11 (2H), 7,41 (2H), 7,44 (1H), 8,30 (1H), 8,32 (1H) ppm.

Ejemplo 62

N-ciclopropil-4-{6-[3-(difluorometoxi)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il]-2-metilbenzamida

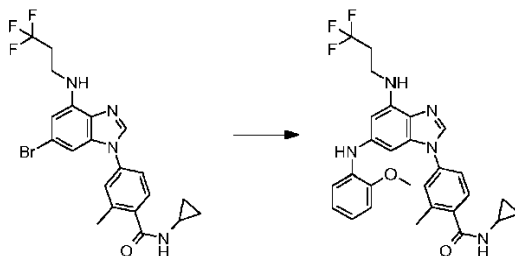


40 mg (83 μ mol) de 4-(6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 3-(difluorometoxi)fenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 12,6 mg (26 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,49 (2H), 0,65 (2H), 2,35 (3H), 2,49-2,646 (2H), 2,80 (1H), 3,50 (2H), 6,15 (1H), 6,23 (1H), 6,41 (1H), 6,75-6,85 (3H), 7,19 (1H), 7,32 (1H), 7,41 (2H), 7,45 (1H), 8,29-8,35 (2H) ppm.

Ejemplo 63

N-ciclopropil-4-{6-[(2-metoxifenil)amino]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzamida

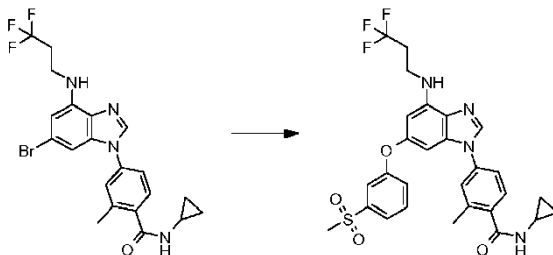


100 mg (208 μ mol) de 4-(6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 3 usando 2-metoxianilina para proporcionar después de tratamiento y purificación 59 mg (54 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,50 (2H), 0,65 (2H), 2,36 (3H), 2,53-2,69 (2H), 2,81 (1H), 3,47 (2H), 3,78 (3H), 5,86 (1H), 6,25 (1H), 6,54 (1H), 6,72-6,80 (2H), 6,93 (1H), 7,12 (1H), 7,21 (1H), 7,41 (2H), 7,45 (1H), 8,13 (1H), 8,34 (1H) ppm.

Ejemplo 64

N-ciclopropil-2-metil-4-{6-[3-(metilsulfonil)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}benzamida

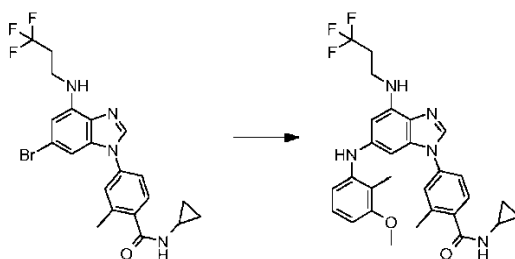


40 mg (83 μ mol) de 4-(6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 3-(metilsulfonil)fenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 3,4 mg (7 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,48 (2H), 0,65 (2H), 2,35 (3H), 2,52-2,65 (2H), 2,80 (1H), 3,16 (3H), 3,51 (2H), 6,19 (1H), 6,28 (1H), 6,47 (1H), 7,30 (1H), 7,39-7,45 (3H), 7,47 (1H), 7,55-7,59 (2H), 8,31 (1H), 8,35 (1H) ppm.

Ejemplo 65

N-ciclopropil-4-{6-[(3-metoxi-2-metilfenil)amino]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzamida

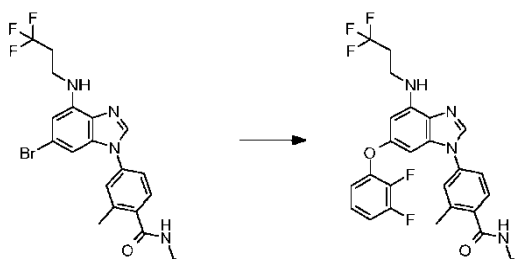


100 mg (208 μmol) de 4-(6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 3 usando 3-metoxi-2-metilnilina para proporcionar después de tratamiento y purificación 28,6 mg (24 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,49 (2H), 0,65 (2H), 2,00 (3H), 2,34 (3H), 2,51-2,69 (2H), 2,80 (1H), 3,45 (2H), 3,72 (3H), 5,85 (1H), 6,08 (1H), 6,27 (1H), 6,53 (1H), 6,79 (1H), 6,97 (1H), 7,23 (1H), 7,32-7,45 (3H), 8,09 (1H), 8,34 (1H) ppm.

Ejemplo 66

4-(6-(2,3-difluorofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-N-etil-2-metilbenzamida

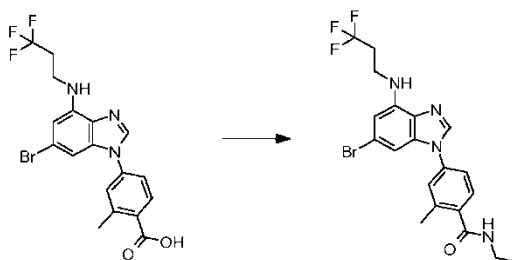


50 mg (107 μmol) de 4-(6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-N-etil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 66a se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 2,3-difluorofenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 18,5 mg (32 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 1,08 (3H), 2,36 (3H), 2,58 (2H), 3,22 (2H), 3,50 (2H), 6,18 (1H), 6,28 (1H), 6,43 (1H), 6,84 (1H), 7,04-7,18 (2H), 7,41-7,48 (3H), 8,30 (1H), 8,34 (1H) ppm.

Ejemplo 66a

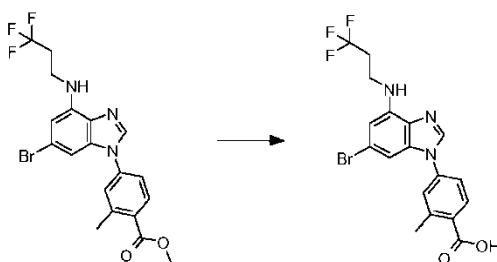
4-(6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-N-etil-2-metilbenzamida



610 mg (1,38 mmol) de ácido 4-(6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-2-metilbenzoico que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 66b se transformaron por analogía con el ejemplo 10 usando etanamina para proporcionar después de tratamiento y purificación 623 mg (96 %) del compuesto del título.

Ejemplo 66b

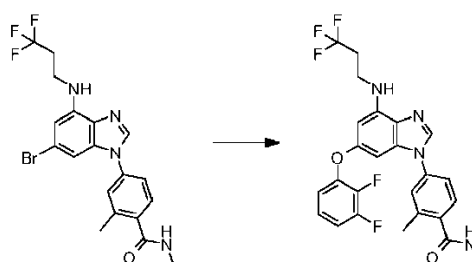
ácido 4-(6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-2-metilbenzoico



1,24 mg (2,72 mmol) de 4-{6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 10c se transformaron por analogía con el ejemplo intermedio 10a para proporcionar después del tratamiento 1,17 g (97 %) del compuesto del título.

5 Ejemplo 67

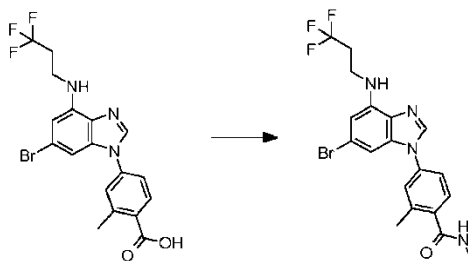
4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida



50 mg (110 μ mol) de 4-{6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 67a se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 2,3-difluorofenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 13,1 mg (22 %) del compuesto del título.
 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 2,36 (3H), 2,58 (2H), 2,73 (3H), 3,50 (2H), 6,18 (1H), 6,28 (1H), 6,44 (1H), 6,83 (1H), 7,04-7,17 (2H), 7,39-7,50 (3H), 8,23 (1H), 8,34 (1H) ppm.

Ejemplo 67a

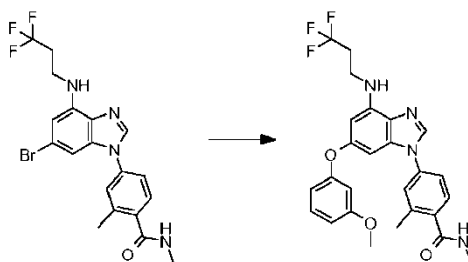
4-{6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida



15 550 mg (1,24 mmol) de ácido 4-{6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzoico que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 66b se transformaron por analogía con el ejemplo 10 para proporcionar después de tratamiento y purificación 566 mg (99 %) del compuesto del título.

Ejemplo 68

20 4-{6-(3-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida



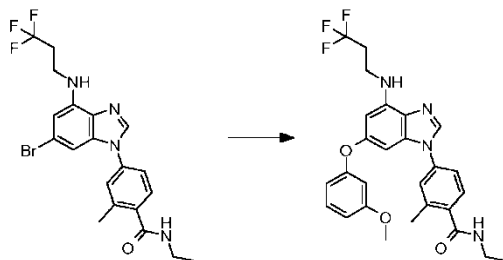
75 mg (165 μ mol) de 4-{6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida que se

preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 67a se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 3-metoxifenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 27,1 mg (31 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d6): δ = 2,36 (3H), 2,58 (2H), 2,73 (3H), 3,50 (2H), 3,67 (3H), 6,13 (1H), 6,18 (1H), 6,38 (1H), 6,49-6,55 (2H), 6,61 (1H), 7,18 (1H), 7,40 (1H), 7,43-7,47 (2H), 8,21 (1H), 8,31 (1H) ppm.

5 Ejemplo 69

N-etil-4-{6-(3-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida

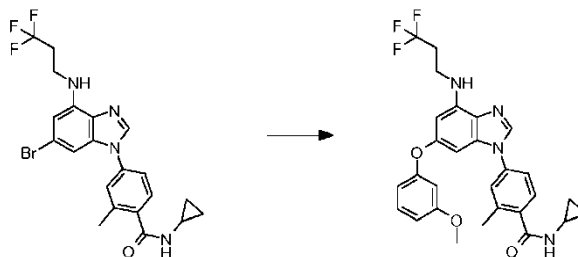


70 mg (149 μmol) de 4-(6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-N-etil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 66a se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 3-metoxifenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 40,4 mg (50 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d6): δ = 1,08 (3H), 2,36 (3H), 2,58 (2H), 3,22 (2H), 3,50 (2H), 3,67 (3H), 6,13 (1H), 6,18 (1H), 6,37 (1H), 6,49-6,54 (2H), 6,61 (1H), 7,18 (1H), 7,38-7,46 (3H), 8,27 (1H), 8,30 (1H) ppm.

Ejemplo 70

N-ciclopropil-4-{6-(3-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida

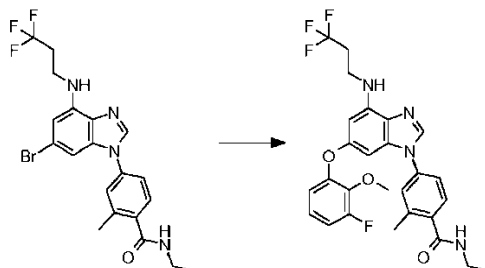


75 mg (156 μmol) de 4-(6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 3-metoxifenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 54,5 mg (67 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d6): δ = 0,49 (2H), 0,65 (2H), 2,34 (3H), 2,58 (2H), 2,80 (1H), 3,50 (2H), 3,67 (3H), 6,13 (1H), 6,18 (1H), 6,35 (1H), 6,48-6,54 (2H), 6,61 (1H), 7,18 (1H), 7,41 (2H), 7,44 (1H), 8,29 (1H), 8,31 (1H) ppm.

Ejemplo 71

N-etil-4-{6-(3-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida

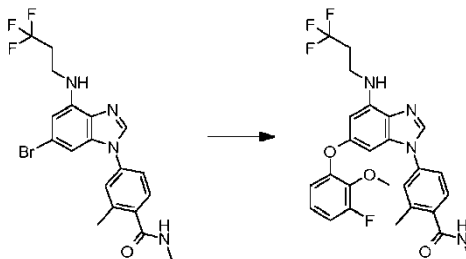


70 mg (149 μmol) de 4-(6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-N-etil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 66a se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 3-fluoro-2-metoxifenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 34,2 mg (41 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d6): δ = 1,08 (3H), 2,35 (3H), 2,58 (2H), 3,22 (2H), 3,50 (2H), 3,80 (3H), 6,12 (1H), 6,20 (1H), 6,31 (1H), 6,76 (1H), 6,96-7,03 (2H), 7,39 (1H), 7,41-7,46 (2H), 8,28 (1H), 8,29 (1H) ppm.

Ejemplo 72

4-{6-(3-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida

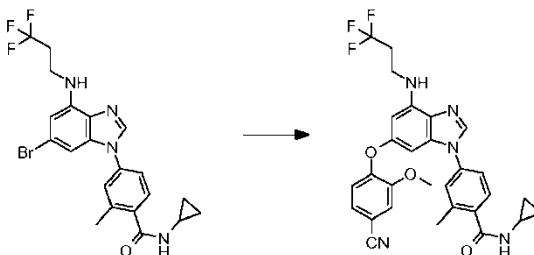


75 mg (165 μ mol) de 4-(6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-N,2-dimetilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 67a se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 3-fluoro-2-metoxifenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 27,3 mg (30 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 2,35 (3H), 2,58 (2H), 2,73 (3H), 3,50 (2H), 3,80 (3H), 6,12 (1H), 6,20 (1H), 6,32 (1H), 6,76 (1H), 6,98 (1H), 7,00 (1H), 7,39 (1H), 7,43-7,48 (2H), 8,21 (1H), 8,29 (1H) ppm.

Ejemplo 73

4-{6-(4-ciano-2-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

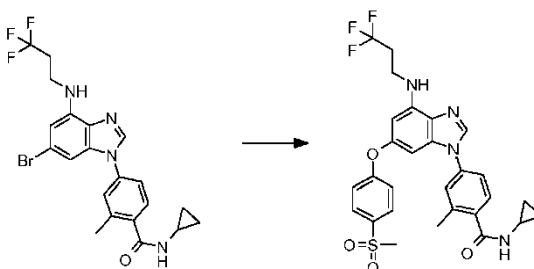


40 mg (83 μ mol) de 4-(6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 4-hidroxi-3-metoxibenzonitrilo para proporcionar después de tratamiento y purificación 2,8 mg (6 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,63 (2H), 0,91 (2H), 2,45-2,58 (2H), 2,51 (3H), 2,93 (1H), 3,58 (2H), 3,94 (3H), 5,48 (1H), 5,88 (1H), 6,20 (1H), 6,49 (1H), 6,84 (1H), 7,17 (1H), 7,20 (1H), 7,30 (2H), 7,48 (1H), 7,99 (1H) ppm.

Ejemplo 74

N-ciclopropil-2-metil-4-{6-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}benzamida

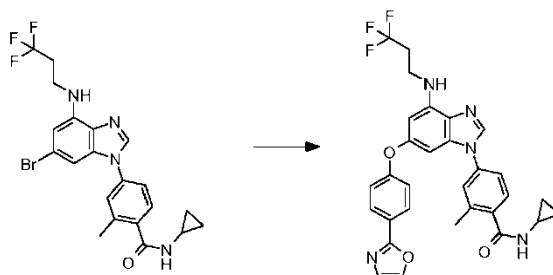


40 mg (83 μ mol) de 4-(6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 4-(metilsulfonyl)fenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 4,3 mg (8 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,63 (2H), 0,90 (2H), 2,45-2,60 (2H), 2,52 (3H), 2,92 (1H), 3,04 (3H), 3,59 (2H), 5,39 (1H), 5,91 (1H), 6,20 (1H), 6,52 (1H), 7,08 (2H), 7,25-7,34 (2H), 7,49 (1H), 7,86 (2H), 7,98 (1H) ppm.

Ejemplo 75

N-ciclopropil-2-metil-4-{6-[4-(1,3-oxazol-2-il)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}benzamida

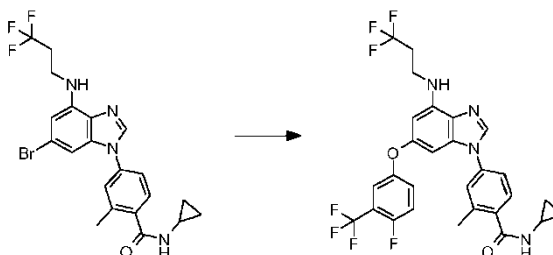


40 mg (83 μ mol) de 4-(6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 4-(1,3-oxazol-2-il)fenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 18,6 mg (38 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,62 (2H), 0,89 (2H), 2,43-2,62 (2H), 2,50 (3H), 2,91 (1H), 3,59 (2H), 5,33 (1H), 5,92 (1H), 6,23 (1H), 6,50 (1H), 7,02-7,36 (5H), 7,46 (1H), 7,68 (1H), 7,94 (1H), 7,98 (2H) ppm.

Ejemplo 76

N-ciclopropil-4-{6-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il]-2-metilbenzamida

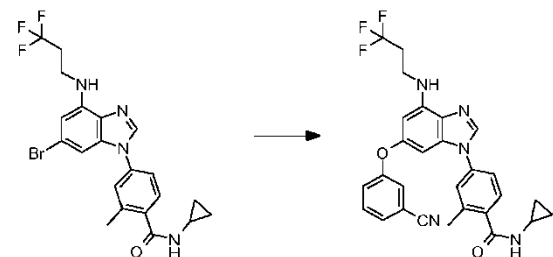


40 mg (83 μ mol) de 4-(6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 9,5 mg (19 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,63 (2H), 0,91 (2H), 2,46-2,58 (2H), 2,51 (3H), 2,93 (1H), 3,59 (2H), 5,36 (1H), 5,90 (1H), 6,17 (1H), 6,42 (1H), 7,10-7,32 (5H), 7,48 (1H), 7,95 (1H) ppm.

Ejemplo 77

4-{6-(3-cianofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida

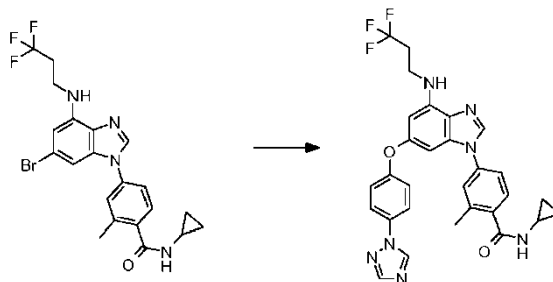


150 mg (312 μ mol) de 4-(6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 3-hidroxibenzonitrilo para proporcionar después de tratamiento y purificación 123 mg (76 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ = 0,49 (2H), 0,66 (2H), 2,35 (3H), 2,58 (2H), 2,80 (1H), 3,50 (2H), 6,16 (1H), 6,26 (1H), 6,45 (1H), 7,28 (1H), 7,39 (1H), 7,41-7,50 (5H), 8,31 (1H), 8,34 (1H) ppm.

Ejemplo 78

N-ciclopropil-2-metil-4-{6-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)benzamida

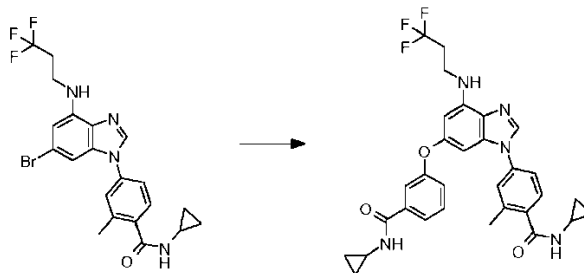


40 mg (83 μ mol) de 4-(6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 11,0 mg (22 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,62 (2H), 0,90 (2H), 2,46-2,59 (2H), 2,51 (3H), 2,91 (1H), 3,60 (2H), 5,30 (1H), 5,92 (1H), 6,22 (1H), 6,48 (1H), 7,11 (2H), 7,28-7,34 (2H), 7,47 (1H), 7,58 (2H), 7,93 (1H), 8,08 (1H), 8,47 (1H) ppm.

Ejemplo 79

N-ciclopropil-4-{6-[3-(ciclopropilcarbamoil)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzamida

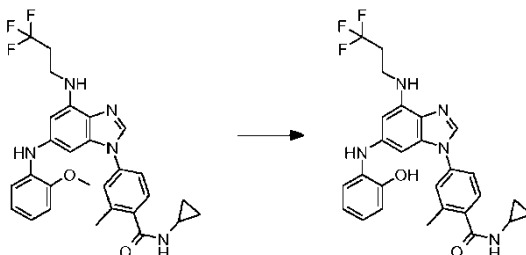


40 mg (83 μ mol) de 4-(6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando N-ciclopropil-3-hidroxibenzamida para proporcionar después de tratamiento y purificación 4,9 mg (10 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,53-0,67 (4H), 0,79-0,94 (4H), 2,43-2,58 (2H), 2,49 (3H), 2,80-2,96 (2H), 3,57 (2H), 5,27 (1H), 6,01 (1H), 6,19 (2H), 6,41 (1H), 7,11 (1H), 7,23-7,38 (5H), 7,45 (1H), 7,91 (1H) ppm.

Ejemplo 82

N-ciclopropil-4-{6-[(2-hidroxifenil)amino]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzamida

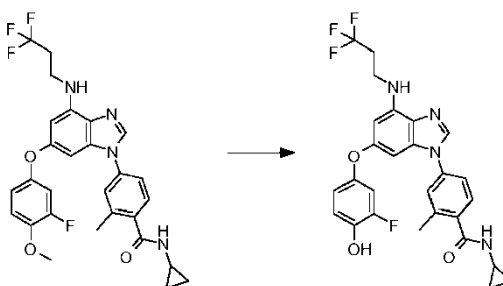


46 mg (88 μ mol) de N-ciclopropil-4-{6-[(2-metoxifenil)amino]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 63 se transformaron por analogía con el ejemplo 54 para proporcionar después de tratamiento y purificación 7,9 mg (17 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ = 0,50 (2H), 0,66 (2H), 2,36 (3H), 2,53-2,71 (2H), 2,81 (1H), 3,47 (2H), 5,84 (1H), 6,22 (1H), 6,51 (1H), 6,60-6,71 (2H), 6,78 (1H), 6,98 (1H), 7,17 (1H), 7,40 (2H), 7,45 (1H), 8,11 (1H), 8,34 (1H), 9,36 (1H) ppm.

Ejemplo 83

N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-4-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzamida

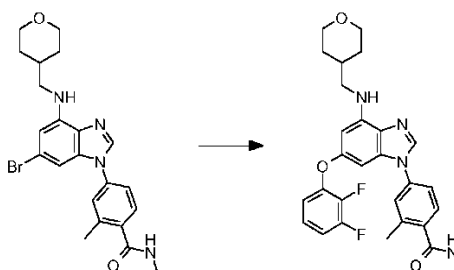


28 mg (52 μmol) de N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 33 se transformaron por analogía con el ejemplo 54 para proporcionar después de tratamiento y purificación 4,4 mg (15 %) del compuesto del título.

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,49 (2H), 0,565 (2H), 2,34 (3H), 2,49-2,65 (2H), 2,80 (1H), 3,49 (2H), 6,08 (1H), 6,15 (1H), 6,26 (1H), 6,65 (1H), 6,82-6,89 (2H), 7,35-7,45 (3H), 8,26 (1H), 8,32 (1H), 9,58 (1H) ppm.

Ejemplo 84

4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida

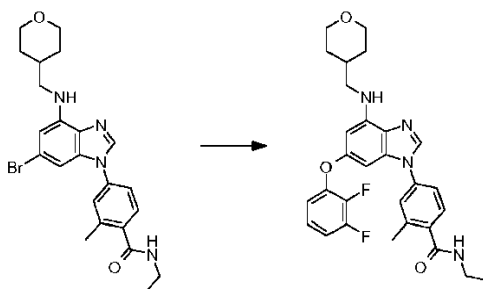


10 100 mg (219 μmol) de 4-{6-bromo-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 42a se transformaron por analogía con el ejemplo 14 usando 2,3-difluorofenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 20,5 mg (18 %) del compuesto del título.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1,40 (2H), 1,77 (2H), 1,96 (1H), 2,51 (3H), 3,03 (3H), 3,17 (2H), 3,40 (2H), 4,00 (2H), 5,30 (1H), 5,81 (1H), 6,21 (1H), 6,39 (1H), 6,76 (1H), 6,85-7,01 (2H), 7,27-7,38 (2H), 7,50 (1H), 7,93 (1H) ppm.

Ejemplo 85

4-{6-(2,3-Difluorofenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N-etil-2-metilbenzamida

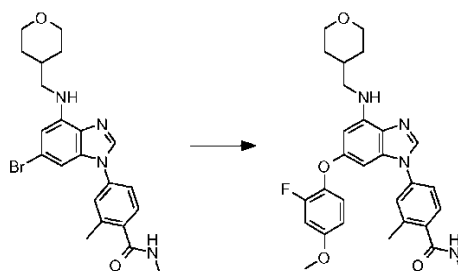


20 100 mg (212 μmol) de 4-{6-bromo-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N-etil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 43a se transformaron por analogía con el ejemplo 14 usando 2,3-difluorofenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 21,9 mg (19 %) del compuesto del título.

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1,27 (3H), 1,40 (2H), 1,77 (2H), 1,95 (1H), 2,51 (3H), 3,17 (2H), 3,40 (2H), 3,51 (2H), 4,00 (2H), 5,30 (1H), 5,77 (1H), 6,21 (1H), 6,39 (1H), 6,76 (1H), 6,86-7,01 (2H), 7,27-7,36 (2H), 7,50 (1H), 7,92 (1H) ppm.

Ejemplo 86

4-{6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida

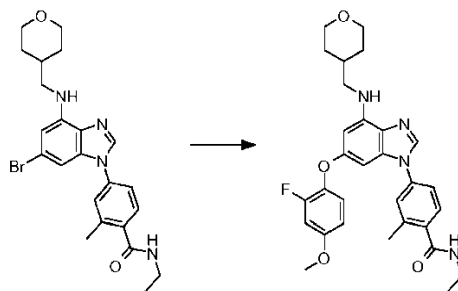


100 mg (219 μmol) de 4-(6-bromo-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ylmetil)amino)-1H-benzimidazol-1-il)-N,2-dimetilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 42a se transformaron por analogía con el ejemplo 14 usando 2-fluoro-4-metoxifenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 33,6 mg (28 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1,40 (2H), 1,77 (2H), 1,96 (1H), 2,50 (3H), 3,03 (3H), 3,17 (2H), 3,40 (2H), 3,79 (3H), 4,00 (2H), 5,30 (1H), 5,83 (1H), 6,19 (1H), 6,23 (1H), 6,63 (1H), 6,74 (1H), 7,02 (1H), 7,23-7,31 (2H), 7,48 (1H), 7,88 (1H) ppm.

Ejemplo 87

N-etil-4-(6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ylmetil)amino)-1H-benzimidazol-1-il)-2-metilbenzamida

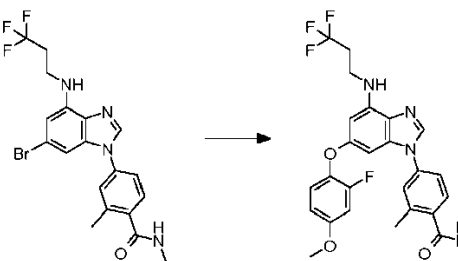


100 mg (212 μmol) de 4-(6-bromo-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ylmetil)amino)-1H-benzimidazol-1-il)-N-etil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 43a se transformaron por analogía con el ejemplo 14 usando 2-fluoro-4-metoxifenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 44,1 mg (37 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1,27 (3H), 1,40 (2H), 1,77 (2H), 1,96 (1H), 2,50 (3H), 3,16 (2H), 3,40 (2H), 3,51 (2H), 3,80 (3H), 4,00 (2H), 5,30 (1H), 5,78 (1H), 6,21 (2H), 6,63 (1H), 6,74 (1H), 7,02 (1H), 7,24-7,30 (2H), 7,48 (1H), 7,89 (1H) ppm.

Ejemplo 88

4-(6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)-1H-benzimidazol-1-il)-N,2-dimetilbenzamida

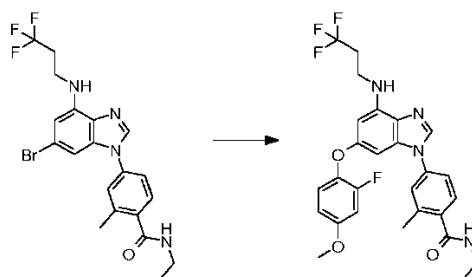


100 mg (220 μmol) de 4-(6-bromo-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)-1H-benzimidazol-1-il)-N,2-dimetilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 67a se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 2-fluoro-4-metoxifenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 68 mg (57 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ = 2,35 (3H), 2,51-2,66 (2H), 2,73 (3H), 3,50 (2H), 3,72 (3H), 6,08 (1H), 6,13-6,22 (2H), 6,72 (1H), 6,96 (1H), 7,11 (1H), 7,33-7,47 (3H), 8,22 (1H), 8,25 (1H) ppm.

Ejemplo 89

N-etil-4-(6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)-1H-benzimidazol-1-il)-2-metilbenzamida

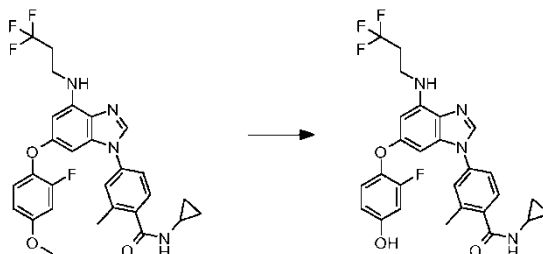


100 mg (213 μmol) de 4-(6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il)-N-etil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 66a se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 2-fluoro-4-metoxifenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 65 mg (55 %) del compuesto del título.

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ =1,08 (3H), 2,35 (3H), 2,51-2,64 (2H), 3,22 (2H), 3,50 (2H), 3,72 (3H), 6,09 (1H), 6,17 (1H), 6,19 (1H), 6,72 (1H), 6,96 (1H), 7,11 (1H), 7,36 (1H), 7,40 (1H), 7,43 (1H), 8,25 (1H), 8,29 (1H) ppm.

Ejemplo 90

N-ciclopropil-4-{6-(2-fluoro-4-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzamida

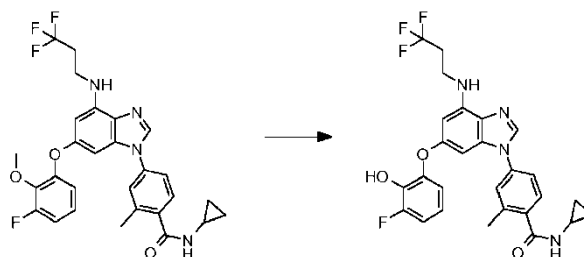


10 30 mg (55 μmol) de N-ciclopropil-4-{6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 29 se transformaron por analogía con el ejemplo 54 para proporcionar después de tratamiento y purificación 8,7 mg (28 %) del compuesto del título.

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,50 (2H), 0,65 (2H), 2,33 (3H), 2,57 (2H), 2,80 (1H), 3,49 (2H), 6,06 (1H), 6,11-6,17 (2H), 6,54 (2H), 6,66 (1H), 7,00 (1H), 7,31-7,43 (3H), 8,22 (1H), 8,34 (1H) ppm.

Ejemplo 91

N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-2-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzamida

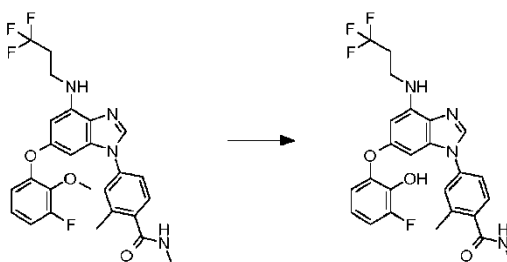


20 30 mg (55 μmol) de N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 57 se transformaron por analogía con el ejemplo 54 para proporcionar después de tratamiento y purificación 21,0 mg (68 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,49 (2H), 0,65 (2H), 2,33 (3H), 2,49-2,66 (2H), 2,80 (1H), 3,50 (2H), 6,10 (1H), 6,15 (1H), 6,24 (1H), 6,65-6,74 (2H), 6,91 (1H), 7,33-7,44 (3H), 8,26 (1H), 8,32 (1H), 9,58 (1H) ppm.

25 Ejemplo 92

4-{6-(3-fluoro-2-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida

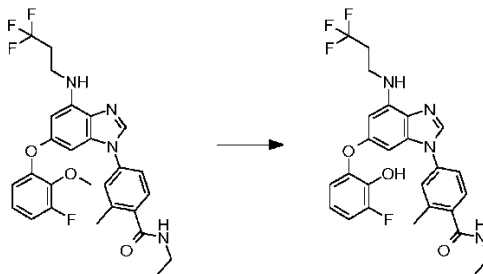


22 mg (43 μmol) de 4-{6-(3-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 72 se transformaron por analogía con el ejemplo 54 para proporcionar después de tratamiento y purificación 8,6 mg (38 %) del compuesto del título.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 2,35 (3H), 2,51-2,66 (2H), 2,73 (3H), 3,50 (2H), 6,11 (1H), 6,15 (1H), 6,26 (1H), 6,70 (2H), 6,91 (1H), 7,34-7,47 (3H), 8,22 (1H), 8,27 (1H), 9,61 (1H) ppm.

Ejemplo 93

N-etil-4-{6-(3-fluoro-2-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida

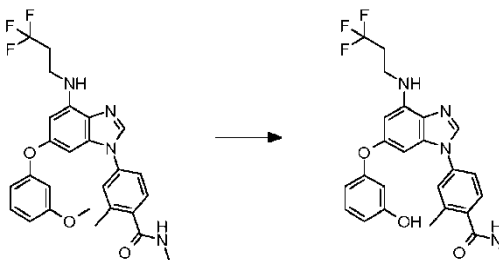


- 10 29 mg (55 μmol) de N-etil-4-{6-(3-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 71 se transformaron por analogía con el ejemplo 54 para proporcionar después de tratamiento y purificación 11,5 mg (39 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 1,08 (3H), 2,35 (3H), 2,49-2,66 (2H), 3,22 (2H), 3,50 (2H), 6,11 (1H), 6,16 (1H), 6,25 (1H), 6,66-6,75 (2H), 6,91 (1H), 7,34-7,45 (3H), 8,26 (1H), 8,28 (1H), 9,60 (1H) ppm.

15 Ejemplo 94

4-{6-(3-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida

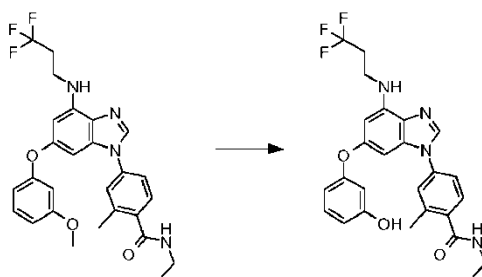


- 20 21,4 mg (43 μmol) de 4-{6-(3-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 68 se transformaron por analogía con el ejemplo 54 para proporcionar después de tratamiento y purificación 13,1 mg (60 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 2,36 (3H), 2,49-2,67 (2H), 2,72 (3H), 3,50 (2H), 6,13 (1H), 6,16 (1H), 6,32 (1H), 6,34-6,44 (3H), 7,06 (1H), 7,35-7,48 (3H), 8,21 (1H), 8,30 (1H), 9,41 (1H) ppm.

Ejemplo 95

N-etil-4-{6-(3-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida

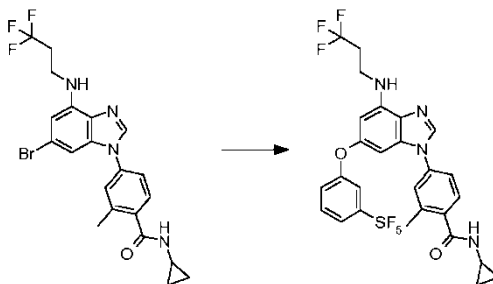


36 mg (70 μ mol) de N-etil-4-{6-(3-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 69 se transformaron por analogía con el ejemplo 54 para proporcionar después de tratamiento y purificación 20,0 mg (54 %) del compuesto del título.

5 1 H-RMN (DMSO-d₆): δ = 1,08 (3H), 2,36 (3H), 2,49-2,67 (2H), 3,22 (2H), 3,50 (2H), 6,13 (1H), 6,17 (1H), 6,31-6,44 (4H), 7,06 (1H), 7,35-7,47 (3H), 8,27 (1H), 8,30 (1H), 9,42 (1H) ppm.

Ejemplo 96

N-ciclopropil-2-metil-4-{6-[3-(pentafluoro-lambda⁶-sulfanil)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}benzamida

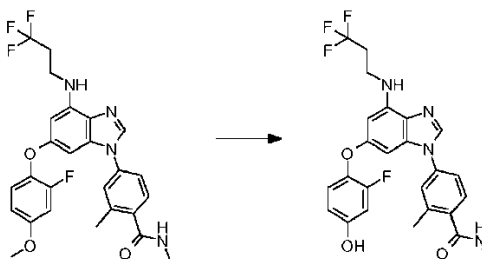


10 40 mg (83 μ mol) de 4-{6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 3-(pentafluoro-lambda⁶-sulfanil)fenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 4,1 mg (8 %) del compuesto del título.

15 1 H-RMN (DMSO-d₆): δ = 0,48 (2H), 0,65 (2H), 2,34 (3H), 2,49-2,64 (2H), 2,80 (1H), 3,49 (2H), 6,17 (1H), 6,31 (1H), 6,49 (1H), 7,24 (1H), 7,39-7,48 (4H), 7,50-7,57 (2H), 8,33 (1H), 8,35 (1H) ppm.

Ejemplo 97

4-{6-(2-fluoro-4-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida

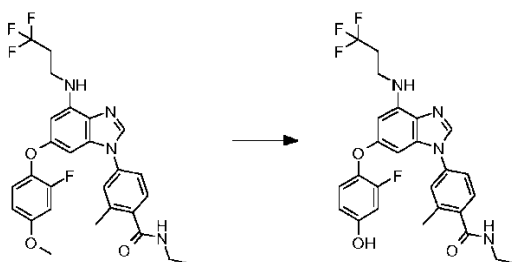


20 30 mg (58 μ mol) de 4-{6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 88 se transformaron por analogía con el ejemplo 54 para proporcionar después de tratamiento y purificación 21,5 mg (70 %) del compuesto del título.

1 H-RMN (DMSO-d₆): δ = 2,35 (3H), 2,58 (2H), 2,73 (3H), 3,49 (2H), 6,07 (1H), 6,15 (2H), 6,55 (1H), 6,67 (1H), 7,00 (1H), 7,35 (1H), 7,40 (1H), 7,44 (1H), 8,24 (2H), 9,73 (1H) ppm.

25 Ejemplo 98

N-etil-4-{6-(2-fluoro-4-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida

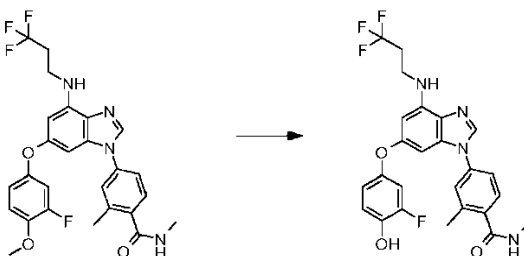


30 mg (58 μ mol) de N-etil-4-((3-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)-1H-bencimidazol-1-il)-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 89 se transformaron por analogía con el ejemplo 54 para proporcionar después de tratamiento y purificación 20,3 mg (66 %) del compuesto del título.

- 5 1 H-RMN (DMSO-d₆): δ = 1,08 (3H), 2,34 (3H), 2,51-2,62 (2H), 3,22 (2H), 3,49 (2H), 6,07 (1H), 6,12-6,17 (2H), 6,54 (1H), 6,66 (1H), 7,00 (1H), 7,34 (1H), 7,39 (1H), 7,42 (1H), 8,23 (1H), 8,30 (1H), 9,77 (1H) ppm.

Ejemplo 99

4-((3-fluoro-4-hidroxifenoxi)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)-1H-bencimidazol-1-il)-N,2-dimetilbenzamida

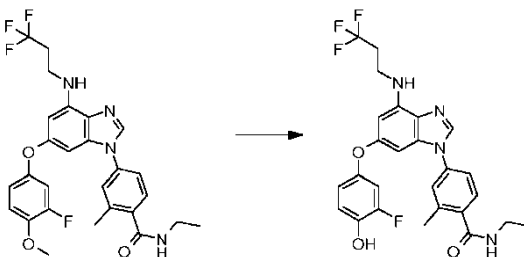


- 10 30 mg (58 μ mol) de 4-((3-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)-1H-bencimidazol-1-il)-N,2-dimetilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 35 se transformaron por analogía con el ejemplo 54 para proporcionar después de tratamiento y purificación 15,7 mg (51 %) del compuesto del título.

1 H-RMN (DMSO-d₆): δ = 2,36 (3H), 2,49-2,66 (2H), 2,73 (3H), 3,49 (2H), 6,08 (1H), 6,15 (1H), 6,28 (1H), 6,66 (1H), 6,81-6,91 (2H), 7,36-7,47 (3H), 8,22 (1H), 8,27 (1H), 9,57 (1H) ppm.

15 Ejemplo 100

N-etil-4-((3-fluoro-4-hidroxifenoxi)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)-1H-bencimidazol-1-il)-2-metilbenzamida

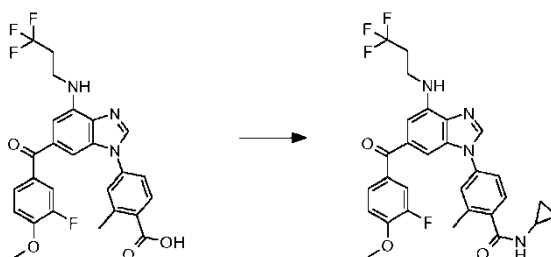


- 20 30 mg (58 μ mol) de N-etil-4-((3-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)-1H-bencimidazol-1-il)-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 34 se transformaron por analogía con el ejemplo 54 para proporcionar después de tratamiento y purificación 18,0 mg (59 %) del compuesto del título.

1 H-RMN (DMSO-d₆): δ = 1,08 (3H), 2,36 (3H), 2,52-2,64 (2H), 3,22 (2H), 3,50 (2H), 6,09 (1H), 6,16 (1H), 6,27 (1H), 6,66 (1H), 6,83-6,90 (2H), 7,39 (1H), 7,42-7,45 (2H), 8,26-8,32 (2H), 9,56 (1H) ppm.

Ejemplo 101

25 N-ciclopropil-4-((3-fluoro-4-metoxibenzoil)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)-1H-bencimidazol-1-il)-2-metilbenzamida

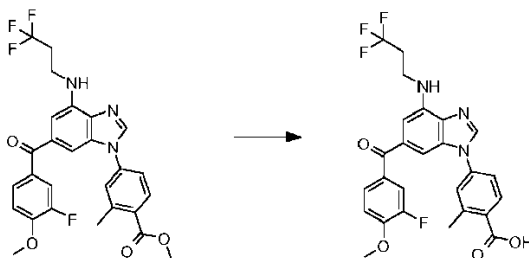


Una mezcla que comprende 626 mg (1,21 mmol) de ácido 4-{6-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzoico que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 101 a, 252 μ l de ciclopropanamina, 554 mg de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1.2.3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metilén]-N-metilmetanaminio, 178 mg de N,N-dimetilpiridin-4-amina y 15 ml de N,N-dimetilformamida se agitó a 23 °C durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar 453 mg (67 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,50 (2H), 0,66 (2H), 2,37 (3H), 2,55-2,71 (2H), 2,81 (1H), 3,58 (2H), 3,90 (3H), 6,29 (1H), 6,74 (1H), 7,08 (1H), 7,25 (1H), 7,43-7,64 (5H), 8,35 (1H), 8,54 (1H) ppm.

10 Ejemplo 101 a

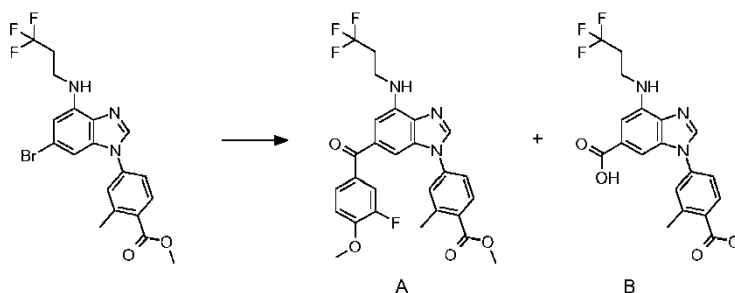
ácido 4-{6-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzoico



A una solución de 660 mg (1,25 mmol) de 4-{6-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 101 b en 25 ml de tetrahidrofurano y 8 ml de metanol se añadieron 6,2 ml de una solución acuosa de hidróxido de litio 1 M y la mezcla se agitó a 23 °C durante una noche. Se añadió agua, la mezcla se acidificó mediante la adición de un ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con diclorometano y metanol. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de filtración y retirada del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar 632 mg (98 %) del compuesto del título.

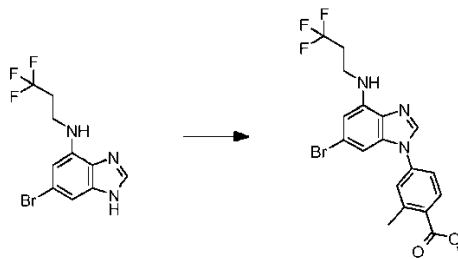
20 Ejemplo 101b

4-{6-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzoato de metilo (A) y ácido 1-[4-(metoxicarbonil)-3-metilfenil]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-6-carboxílico (B)

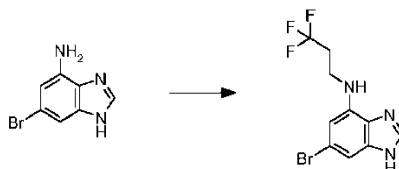


Una mezcla que comprende 2,50 g (5,48 mmol) de 4-{6-bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 101c, 2,79 g de ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico, 6,15 mg de diacetato de paladio(II), 31,0 mg de butildi-1-adamantilfosfina, 643 mg de tetrametiletilendiamina y 100 ml de tolueno se hizo reaccionar a 100 °C a presión de monóxido de carbono hasta 1 MPa. Después de filtración, el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar 550 mg (19 %) del compuesto del título A y 956 mg (41 %) del compuesto del título B.

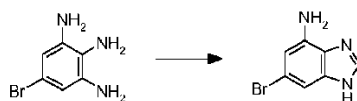
Ejemplo 101c

4-{6-Bromo-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzoato de metilo

Una mezcla que comprende 9,80 g (31,8 mmol) de 6-bromo-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzimidazol-4-amina que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 101d, 18,5 g de ácido [4-(metoxicarbonil)-3-metilfenil]borónico, 390 ml de diclorometano, 9,08 g de N-óxido de piridina, 11,55 g de acetato de cobre(II) y 10,3 ml de piridina se agitó durante 1,5 días a 23 °C. Se añadieron 9,08 g de N-óxido de piridina, 8,6 g de ácido [4-(metoxicarbonil)-3-metilfenil]borónico y 10,3 ml de piridina y la agitación continuó durante otro día. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano y metanol. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de filtración y retirada del disolvente, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía para proporcionar 4,97 g (34 %) del compuesto del título.

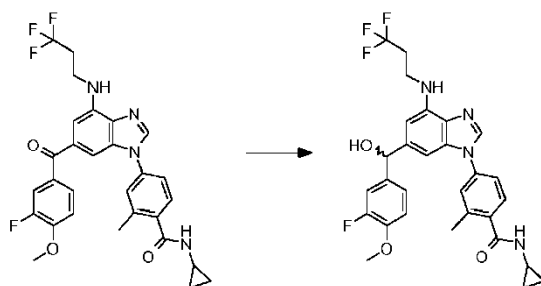
Ejemplo 101d**6-Bromo-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-benzimidazol-4-amina metilo**

A una solución de 15,0 g (70,74 mmol) de 6-bromo-1H-benzimidazol-4-amina que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 101 e en 900 ml de diclorometano se añadieron 11,89 g de 3,3,3-trifluoropropanal y 12,55 ml de ácido acético a 23 °C. Se añadió un total de 44,98 g de triacetoxi borohidruro sódico en tres porciones y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió al 3 °C, se añadió amoniaco acuoso 2 M y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. Después de filtración y retirada del disolvente, el producto bruto se purifica mediante cromatografía para proporcionar 14,2 g (65 %) del compuesto del título.

Ejemplo 101e**Preparación de 6-bromo-1H-benzimidazol-4-amina**

A una suspensión agitada de 5-bromobenceno-1,2,3-triamina (81,5 g, 403 mmol) en HCl conc (2400 ml) a ta se añadió ácido fórmico (46 ml, 1210 mmol, 3 equiv.). Después de agitar a reflujo durante 90 min, se añadió agua (500 ml) a la suspensión, y el pH se ajustó a 8 usando amoniaco (solución acuosa al 33 %). Después de extracción con acetato de etilo (3 X 1000 ml), la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. El producto en bruto se trituró con dietil éter (200 ml), se filtró y se secó para proporcionar 82,3 g (96,3 %) del compuesto del título.

Ejemplo 102**N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluoro-4-metoxifenil)(hidroxi)metil]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzamida**

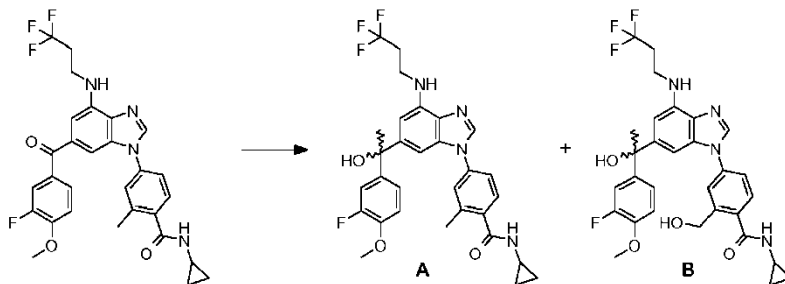


A una solución de 50 mg (90 μ mol) de N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il]-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 101 en 1 ml de tetrahidrofurano y 0,1 ml de metanol se añadieron 6,82 mg de borohidruro sódico. La mezcla se agitó a 23 °C durante 1 hora, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de amonio y se secó sobre sulfato sódico. Después de filtración y retirada del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar 27,1 mg (51 %) del compuesto del título.

1 H-RMN (DMSO-d₆): δ = 0,51 (2H), 0,67 (2H), 2,38 (3H), 2,48-2,62 (2H), 2,83 (1H), 3,49 (2H), 3,73 (3H), 5,63 (1H), 5,76 (1H), 5,87 (1H), 6,35 (1H), 6,85 (1H), 7,01 (1H), 7,07 (1H), 7,11 (1H), 7,41-7,49 (3H), 8,27 (1H), 8,36 (1H) ppm.

10 Ejemplo 103

N-ciclopropil-4-{6-[(1RS)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-hidroxietyl]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il]-2-metilbenzamida (A) y N-ciclopropil-4-{6-[(1RS)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-hidroxietyl]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il]-2-(hidroximetil)benzamida (B)



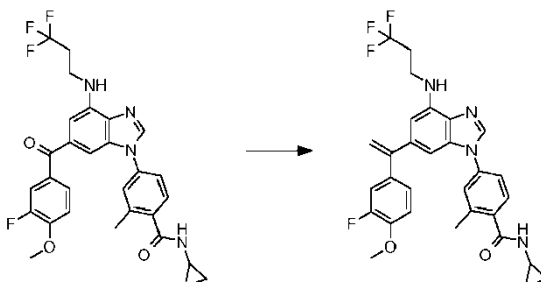
A una solución de 20 mg (36 μ mol) de N-ciclopropil-4-{6-[(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il]-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 101 en 1,0 ml de tetrahidrofurano se añadieron a 3 °C 90 μ l de una solución 1,6 M de metilitio en dietil éter. La mezcla se agitó a 3 °C durante 1 hora, se añadió agua y la extracción se realizó usando acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de amonio y se secó sobre sulfato sódico. Después de filtración y retirada del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar 4,5 mg (21 %) del compuesto del título A y 3,5 mg (16 %) del compuesto del título B.

1 H-RMN (DMSO-d₆) de A: δ = 0,51 (2H), 0,67 (2H), 1,77 (3H), 2,38 (3H), 2,48-2,57 (2H), 2,82 (1H), 3,48 (2H), 3,74 (3H), 5,60 (1H), 5,82 (1H), 6,32 (1H), 6,91 (1H), 6,99 (1H), 7,07-7,18 (2H), 7,41-7,50 (3H), 8,27 (1H), 8,37 (1H) ppm.

1 H-RMN (DMSO-d₆) de B: δ = 0,53 (2H), 0,68 (2H), 1,78 (3H), 2,48-2,57 (2H), 2,82 (1H), 3,48 (2H), 3,74 (3H), 4,66 (2H), 5,36 (1H), 5,60 (1H), 5,83 (1H), 6,33 (1H), 6,95-7,02 (2H), 7,11 (1H), 7,15 (1H), 7,51 (1H), 7,57 (1H), 7,72 (1H), 8,28 (1H), 8,47 (1H) ppm.

Ejemplo 104

N-ciclopropil-4-{6-[1-(3-fluoro-4-metoxifenil)vinil]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il]-2-metilbenzamida



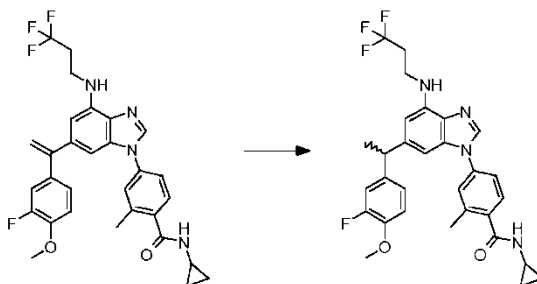
Una solución de 128,8 mg de bromuro de metiltrifenilfosfonio en 2 ml de tetrahidrofurano se enfrió a -30 °C, se

añadieron 140,6 µl de n-butilo litio (2,5 M en n-hexano) y la mezcla se agitó durante 0,5 horas a 23 °C. Se añadió una solución de 50 mg (90 µmol) de N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 101 en 1 ml de tetrahidrofurano y la agitación continuó durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de amonio y se secó sobre sulfato sódico. Después de filtración y retirada del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar 20,1 mg (38 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,49 (2H), 0,65 (2H), 2,35 (3H), 2,49-2,65 (2H), 2,80 (1H), 3,51 (2H), 3,80 (3H), 5,37 (1H), 5,41 (1H), 6,01 (1H), 6,28 (1H), 6,64 (1H), 7,03-7,18 (3H), 7,40-7,48 (3H), 8,32 (1H), 8,34 (1H) ppm.

Ejemplo 105

10 N-ciclopropil-4-{6-[(1RS)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida

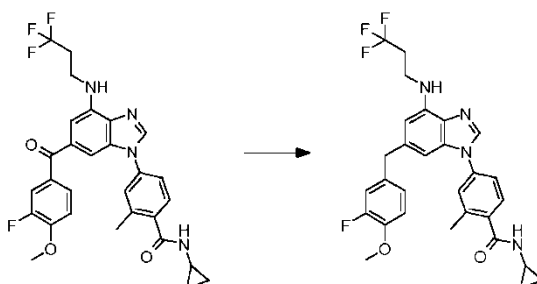


A una solución de 14,5 mg (26 µmol) de N-ciclopropil-4-{6-[1-(3-fluoro-4-metoxifenil)vinil]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 104 en 0,7 ml etanol se añadieron 1,12 mg de paladio sobre carbón vegetal (10 %) y la mezcla se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno durante 2 días a 23 °C. Después de filtración y retirada del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar 7,1 mg (46 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,51 (2H), 0,67 (2H), 1,52 (3H), 2,38 (3H), 2,50-2,61 (2H), 2,82 (1H), 3,50 (2H), 3,73 (3H), 4,10 (1H), 5,85 (1H), 6,25 (1H), 6,67 (1H), 6,97-7,02 (2H), 7,06 (1H), 7,42-7,47 (3H), 8,25 (1H), 8,36 (1H) ppm.

20 Ejemplo 106

N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida

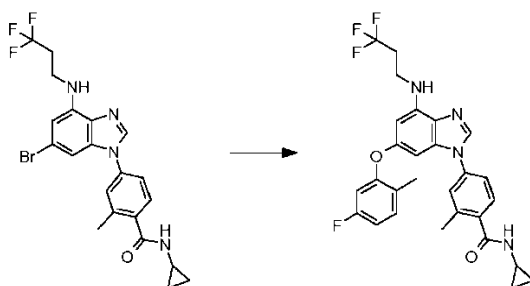


A una solución de 50 mg (90 µmol) de N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 101 en 0,25 ml de diclorometano y 0,5 ml de ácido trifluoroacético se añadieron 40,9 mg de borohidruro sódico y la mezcla se agitó a 3 °C durante dos horas. Se añadió solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de filtración y retirada del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar 19,4 mg (38 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,51 (2H), 0,67 (2H), 2,37 (3H), 2,49-2,65 (2H), 2,82 (1H), 3,50 (2H), 3,73 (3H), 3,85 (2H), 5,87 (1H), 6,26 (1H), 6,65 (1H), 6,93-7,06 (3H), 7,40-7,49 (3H), 8,25 (1H), 8,35 (1H) ppm.

Ejemplo 107

N-ciclopropil-4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida

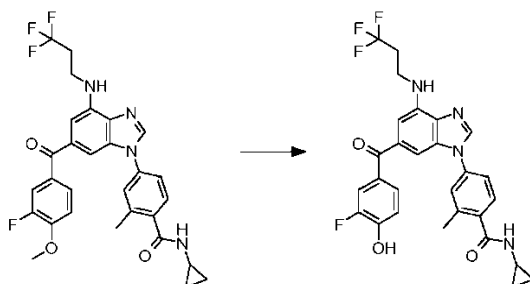


50 mg (104 μmol) de 4-(6-bromo-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)-1H-benzimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 5-fluoro-2-metilfenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 32,2 mg (56 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,49 (2H), 0,65 (2H), 2,16 (3H), 2,34 (3H), 2,49-2,66 (2H), 2,79 (1H), 3,49 (2H), 6,10 (1H), 6,22 (1H), 6,29 (1H), 6,60 (1H), 6,81 (1H), 7,25 (1H), 7,36-7,47 (3H), 8,30 (1H), 8,33 (1H) ppm.

Ejemplo 108

N-ciclopropil-4-(6-(3-fluoro-4-hidroxibenzoil)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)-1H-benzimidazol-1-il)-2-metilbenzamida

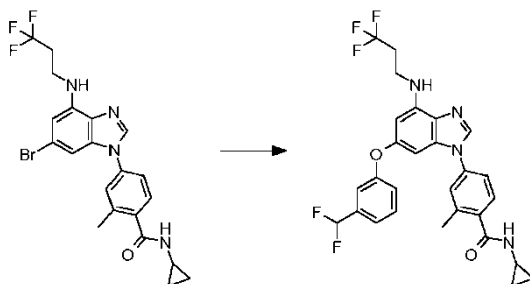


25 mg (45 μmol) de N-ciclopropil-4-(6-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)-1H-benzimidazol-1-il)-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 101 se transformaron por analogía con el ejemplo 54 para proporcionar después de tratamiento y purificación 2,7 mg (11 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,50 (2H), 0,65 (2H), 2,37 (3H), 2,56-2,70 (2H), 2,81 (1H), 3,58 (2H), 6,24 (1H), 6,70 (1H), 6,92 (1H), 7,04 (1H), 7,42-7,55 (5H), 8,35 (1H), 8,52 (1H) ppm.

Ejemplo 109

N-ciclopropil-4-(6-(3-(difluorometil)fenoxi)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)-1H-benzimidazol-1-il)-2-metilbenzamida

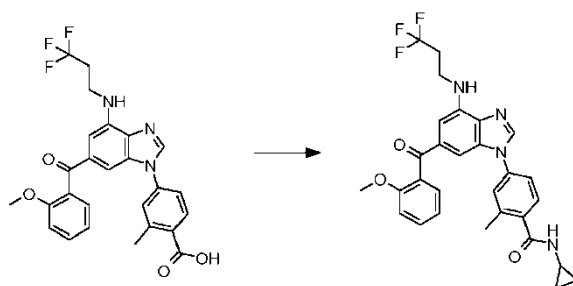


50 mg (104 μmol) de 4-(6-bromo-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)-1H-benzimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 11-1 se transformaron por analogía con el ejemplo 4 usando 3-(difluorometil)fenol para proporcionar después de tratamiento y purificación 34,7 mg (58 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,48 (2H), 0,65 (2H), 2,34 (3H), 2,51-2,64 (2H), 2,79 (1H), 3,49 (2H), 6,16 (1H), 6,26 (1H), 6,42 (1H), 6,95 (1H), 7,10-7,24 (3H), 7,39-7,47 (4H), 8,31-8,35 (2H) ppm.

Ejemplo 110

N-ciclopropil-4-(6-(2-metoxibenzoil)-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino)-1H-benzimidazol-1-il)-2-metilbenzamida

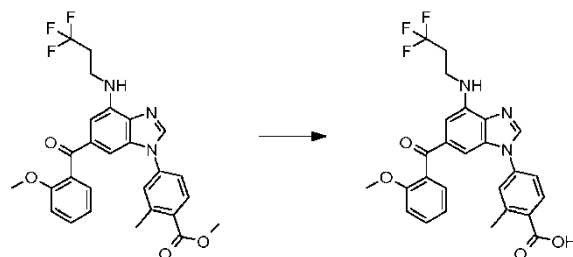


5 13 mg (26 μmol) de ácido 4-{6-(2-metoxibenzoil)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzoico que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 110a se transformaron por analogía con el ejemplo 10 usando ciclopropanamina para proporcionar después de tratamiento y purificación 10,5 mg (71 %) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 0,50 (2H), 0,66 (2H), 2,34 (3H), 2,53-2,65 (2H), 2,81 (1H), 3,53 (2H), 3,66 (3H), 6,25 (1H), 6,78 (1H), 7,01 (1H), 7,08 (1H), 7,13 (1H), 7,25 (1H), 7,39-7,49 (4H), 8,38 (1H), 8,53 (1H) ppm.

Ejemplo 110a

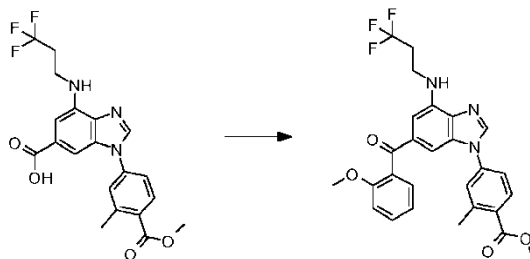
ácido 4-{6-(2-metoxibenzoil)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzoico



10 17 mg (33 μmol) de 4-{6-(2-metoxibenzoil)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzoato de metilo que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 110b se transformaron por analogía con el ejemplo intermedio 10a para proporcionar después de tratamiento y purificación 13,5 mg (82 %) del compuesto del título.

Ejemplo 110b

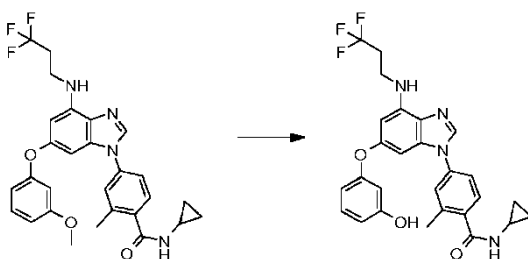
15 4-{6-(2-metoxibenzoil)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzoato de metilo



20 Una mezcla que comprende 100 mg (237 μmol) de ácido 1-[4-(metoxicarbonil)-3-metilfenil]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-6-carboxílico que se preparó de acuerdo con el ejemplo intermedio 101b, compuesto B, 1,2 ml de tetrahidrofurano, 10,7 μl de agua, 96,3 μl de anhídrido 2,2-dimetilpropanoico, 7,5 mg de trifetilfosfina, y 3,2 mg de diacetato de paladio(II) se calentó a 130 $^{\circ}\text{C}$ con radiación de microondas durante 2 horas. El disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía para proporcionar 17,4 mg (14 %) del compuesto del título.

Ejemplo 111

N-ciclopropil-4-{6-(3-hidroxi-fenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-benzimidazol-1-il}-2-metilbenzamida

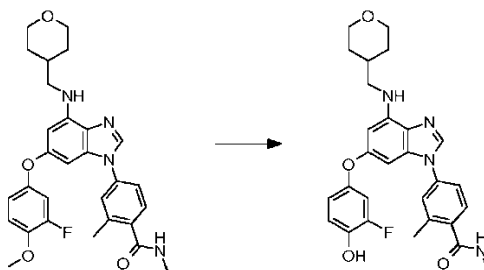


27 mg (51 μmol) de N-ciclopropil-4-[6-(3-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il]-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 70 se transformaron por analogía con el ejemplo 54 para proporcionar después de tratamiento y purificación 4,3 mg (16 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 0,51 (2H), 0,67 (2H), 2,37 (3H), 2,55-2,67 (2H), 2,82 (1H), 3,53 (2H), 6,15 (1H), 6,19 (1H), 6,33-6,45 (4H), 7,08 (1H), 7,40-7,48 (3H), 8,32 (1H), 8,34 (1H), 9,45 (1H) ppm.

Ejemplo 112

4-{6-(3-fluoro-4-hidroxifenoxi)-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida

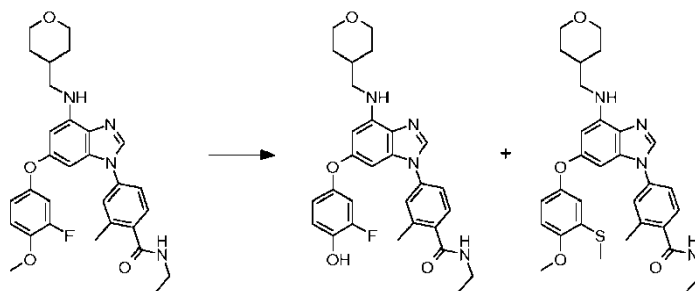


33,3 mg (64 μmol) de 4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 42 se transformaron por analogía con el ejemplo 58 para proporcionar después de tratamiento y purificación 10,3 mg (30 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CD₃OD): δ = 1,37 (2H), 1,75 (2H), 1,94 (1H), 2,45 (3H), 2,90 (3H), 3,13 (2H), 3,41 (2H), 3,95 (2H), 6,13 (1H), 6,27 (1H), 6,66 (1H), 6,74 (1H), 6,86 (1H), 7,07-7,22 (2H), 7,38 (1H), 7,41 (1H), 7,51 (1H), 8,15 (1H) ppm.

Ejemplo 113

N-etil-4-{6-(3-fluoro-4-hidroxifenoxi)-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida A y N-etil-4-{6-[4-metoxi-3-(metilsulfanil)fenoxi]-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida B



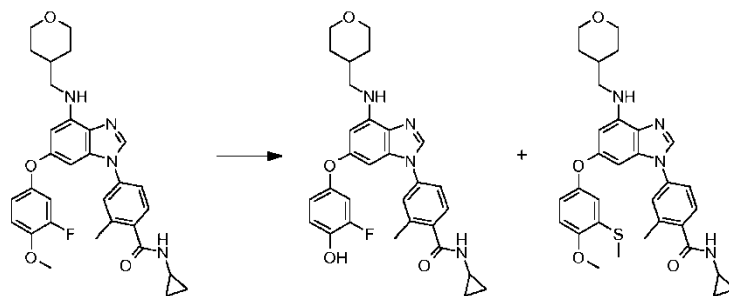
21,5 mg (40 μmol) de N-etil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 43 se transformaron por analogía con el ejemplo 58 para proporcionar después de tratamiento y purificación 5,9 mg (27 %) del compuesto del título A y 2,0 mg (8 %) del compuesto del título B.

¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ = 1,27 (3H), 1,39 (2H), 1,81 (2H), 1,99 (1H), 2,50 (3H), 3,12 (2H), 3,40 (2H), 3,50 (2H), 3,97 (2H), 5,98 (1H), 6,07-6,41 (3H), 6,71 (1H), 6,78 (1H), 6,96 (1H), 7,23-7,35 (3H), 7,51 (1H), 8,38 (1H) ppm.

¹H-RMN (CDCl₃) de B: δ = 1,28 (3H), 1,41 (2H), 1,81 (2H), 2,00 (1H), 2,37 (3H), 2,51 (3H), 3,15 (2H), 3,42 (2H), 3,52 (2H), 3,88 (3H), 4,00 (2H), 5,79 (1H), 6,22 (2H), 6,77 (2H), 6,87 (1H), 7,25-7,34 (3H), 7,51 (1H), 8,09 (1H) ppm.

Ejemplo 114

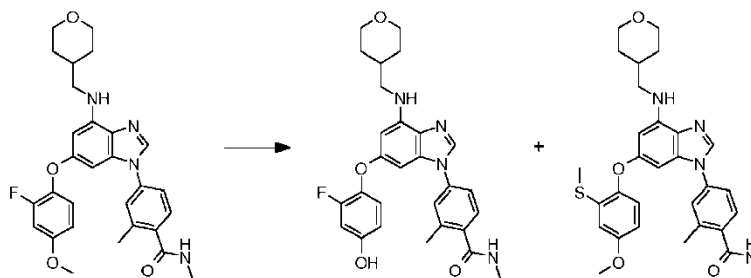
N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-4-hidroxifenoxi)-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida A y N-ciclopropil-4-{6-[4-metoxi-3-(metilsulfanil)fenoxi]-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-

ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il]-2-metilbenzamida B

42,3 mg (μmol) de N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il]-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 44 se transformaron por analogía con el ejemplo 58 para proporcionar después de tratamiento y purificación 3,0 mg (21 %) del compuesto del título A y 3,0 mg (23 %) del compuesto del título B.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) de A: $\delta = 0,63$ (2H), 0,91 (2H), 1,40 (2H), 1,80 (2H), 1,98 (1H), 2,50 (3H), 2,93 (1H), 3,14 (2H), 3,40 (2H), 3,98 (2H), 5,87 (1H), 6,01 (1H), 6,19 (1H), 6,26 (1H), 6,72 (1H), 6,79 (1H), 6,95 (1H), 7,25-7,34 (3H), 7,48 (1H), 8,13 (1H) ppm.

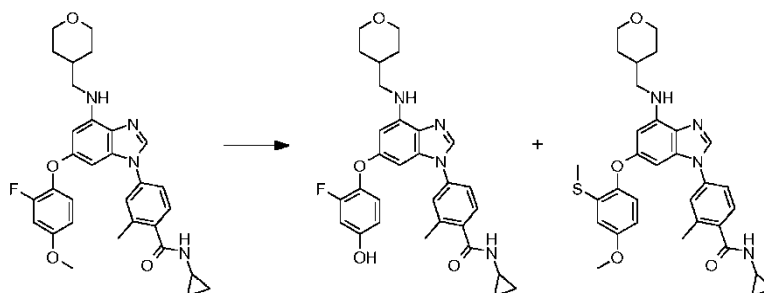
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) de B: $\delta = 0,64$ (2H), 0,91 (2H), 1,40 (2H), 1,81 (2H), 2,00 (1H), 2,37 (3H), 2,51 (3H), 2,94 (1H), 3,15 (2H), 3,41 (2H), 3,88 (3H), 4,00 (2H), 5,94 (1H), 6,21 (2H), 6,77 (2H), 6,87 (1H), 7,25-7,32 (3H), 7,48 (1H), 8,12 (1H) ppm.

Ejemplo 115**4-{6-(2-fluoro-4-hidroxifenoxi)-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il]-N,2-dimetilbenzamida A y 4-{6-[4-metoxi-2-(metilsulfanil)fenoxi]-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il]-N,2-dimetilbenzamida B**

25,6 mg (49 μmol) de 4-{6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il]-N,2-dimetilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 86 se transformaron por analogía con el ejemplo 58 para proporcionar después de tratamiento y purificación 3,0 mg (10 %) del compuesto del título A y 3,7 mg (12 %) del compuesto del título B.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) de A: $\delta = 1,18$ (2H), 1,60 (2H), 1,83 (1H), 2,34 (3H), 2,72 (3H), 3,09 (2H), 3,22 (2H), 3,82 (2H), 6,07 (2H), 6,55 (1H), 6,67 (1H), 7,00 (1H), 7,36 (1H), 7,41 (1H), 7,45 (1H), 8,27 (1H), 8,49 (1H), 9,78 (1H) ppm.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) de B: $\delta = 1,39$ (2H), 1,77 (2H), 1,96 (1H), 2,43 (3H), 2,49 (3H), 3,02 (3H), 3,15 (2H), 3,40 (2H), 3,81 (3H), 3,99 (2H), 5,86 (1H), 6,19 (1H), 6,22 (1H), 6,62 (1H), 6,79 (1H), 6,88 (1H), 7,23-7,31 (3H), 7,48 (1H), 7,94 (1H) ppm.

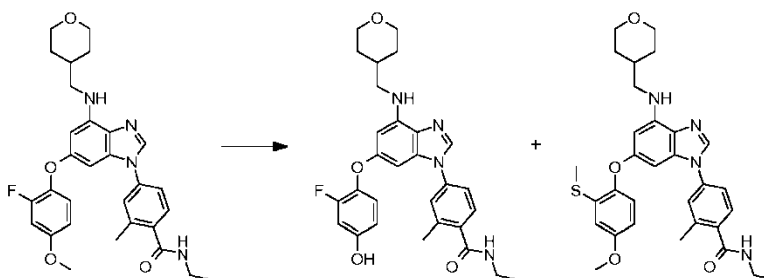
Ejemplo 116**N-ciclopropil-4-{6-(2-fluoro-4-hidroxifenoxi)-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il]-2-metilbenzamida A y N-ciclopropil-4-{6-[4-metoxi-2-(metilsulfanil)fenoxi]-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il]-2-metilbenzamida B**

42,3 mg (78 μ mol) de N-ciclopropil-4-{6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 24 se transformaron por analogía con el ejemplo 58 para proporcionar después de tratamiento y purificación 3,2 mg (7 %) del compuesto del título A y 7,0 mg (16 %) del compuesto del título B.

- 5 1 H-RMN (DMSO-d₆) de A: δ = 0,49 (2H), 0,65 (2H), 1,18 (2H), 1,59 (2H), 1,83 (1H), 2,32 (3H), 2,80 (2H), 3,09 (2H), 3,22 (2H), 3,81 (2H), 6,06 (2H), 6,55 (1H), 6,67 (1H), 7,00 (1H), 7,32-7,46 (3H), 8,37 (1H), 8,40 (1H), 9,77 (1H) ppm.
 1 H-RMN (CDCl₃) de B: δ = 0,63 (2H), 0,90 (2H), 1,39 (2H), 1,76 (2H), 1,95 (1H), 2,43 (3H), 2,48 (3H), 2,92 (1H), 3,15 (2H), 3,39 (2H), 3,81 (3H), 3,99 (2H), 5,97 (1H), 6,18 (1H), 6,23 (1H), 6,62 (1H), 6,79 (1H), 6,87 (1H), 7,22-7,34 (3H), 7,44 (1H), 7,87 (1H) ppm.

10 Ejemplo 117

N-etil-4-{6-(2-fluoro-4-hidroxifenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida A y N-etil-4-{6-[4-metoxi-2-(metilsulfanil)fenoxi]-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida B



- 15 36 mg (68 μ mol) de N-etil-4-{6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida que se preparó de acuerdo con el ejemplo 87 se transformaron por analogía con el ejemplo 58 para proporcionar después de tratamiento y purificación 4,9 mg (13 %) del compuesto del título A y 6,6 mg (17 %) del compuesto del título B.
- 20 1 H-RMN (CDCl₃) de A: δ = 1,26 (3H), 1,36 (2H), 1,74 (2H), 1,93 (1H), 2,47 (3H), 3,12 (2H), 3,36 (2H), 3,50 (2H), 3,95 (2H), 5,41 (1H), 6,09 (1H), 6,19 (2H), 6,59 (1H), 6,70 (1H), 6,93 (1H), 7,19-7,34 (3H), 7,46 (1H), 7,97 (1H) ppm.
 1 H-RMN (CDCl₃) de B: δ = 1,27 (3H), 1,39 (2H), 1,77 (2H), 1,96 (1H), 2,43 (3H), 2,49 (3H), 3,15 (2H), 3,39 (2H), 3,51 (2H), 3,81 (3H), 3,99 (2H), 5,80 (1H), 6,21 (2H), 6,62 (1H), 6,79 (1H), 6,88 (1H), 7,23-7,34 (3H), 7,48 (1H), 7,92 (1H) ppm.

Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

- 25 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la presente invención. Estas composiciones se pueden usar para conseguir el efecto farmacológico deseado mediante administración a un paciente con necesidad de las mismas. Un paciente, para el fin de la presente invención, es un mamífero, que incluye un ser humano, con necesidad de tratamiento para la afección o enfermedad en particular.
- 30 Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, o sal del mismo, de la presente invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferentemente un vehículo que es relativamente no tóxico e inocuo para un paciente a concentraciones coherentes con una actividad eficaz del principio activo De modo que cualquier efecto secundario atribuible al vehículo no inutilizados efectos beneficiosos del principio activo.
- 35 Una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto es preferentemente esa cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia en la afección en particular que se está tratando. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar con vehículos farmacéuticamente aceptables desconocidos en la técnica usando cualquier forma de unidad de dosificación convencional y eficaz, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y programada, por vía oral, por vía parenteral, por vía tópica, por vía nasal, por vía oftálmica, por vía óptica, por vía sublingual, por vía rectal, por vía vaginal, y similares.
- 40 Para administración oral, los compuestos se pueden formular en preparaciones líquidas o sólidas tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, sustancias fundidas, polvos, soluciones, suspensiones, o emulsiones, y se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación unitaria sólidas pueden ser una cápsula que puede ser del tipo habitual que contiene gelatina de cubierta dura o blanda, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato cálcico, y almidón de maíz.
- 45

- En otra realización, se pueden formar comprimidos con los compuestos de la presente invención con bases convencionales para comprimidos tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz en combinación con aglutinantes tales como goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes destinados a ayudar a la descomposición y disolución del comprimido después de su administración tales como almidón de patata, ácido algínico, almidón de maíz, goma de guar, goma de tragacanto, goma arábiga, lubricantes destinados a mejorar el
- 50

flujo de granulación del comprimido y para evitar la adhesión de material del comprimido a las superficies de los troqueles y perforaciones del comprimido, por ejemplo talco, ácido esteárico, o estearato de magnesio, calcio o cinc, tintes, agentes colorantes, agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria, o aroma de cereza, destinados a potenciar las cualidades estéticas de los comprimidos y hacerlos más aceptables para el paciente.

5 Algunos excipientes adecuados para uso en formas de dosificación líquidas orales incluyen fosfato dicálcico y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico, alcoholes de polietileno, ya sea con o sin la adición de un agente tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptables. Varios otros materiales pueden estar presentes como revestimientos o para modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo los comprimidos, píldoras o cápsulas se pueden revestir con goma laca, azúcar o ambos.

10 Los polvos dispersables y gránulos son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el principio activo en mezcla con un agente de dispersión o agente humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Algunos agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican con los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes algunos excipientes adicionales, por ejemplo los edulcorantes, agentes aromatizantes y colorantes descritos anteriormente.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Algunos agentes emulsionantes adecuados pueden ser (1) gomas de origen natural tales como goma arábiga y goma de tragacanto, (2) fosfátidos de origen natural tales como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, (4) productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietileno y sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

20 Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante tal como, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura, o alcohol cetílico. Las suspensiones también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes aromatizantes; y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

25 Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, y conservante, tal como metil y propil parabenos y agentes aromatizantes y colorantes.

30 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinoval, intramuscular, o intraperitoneal, en forma de dosificaciones inyectables del compuesto preferentemente en un diluyente fisiológicamente aceptable con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido o mezcla de líquidos estéril tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, un alcohol tal como etanol, isopropanol, o alcohol hexadecílico, glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolano-4-metanol, éteres tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o, un glicérido de ácido graso, o un glicérido de ácido graso acetilado, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o carboximetilcelulosa, o agente emulgente y otros adyuvantes farmacéuticos.

35 Algunos ejemplos ilustrativos de aceites que se pueden usar en las formulaciones parenterales de la presente invención son los de origen en petróleo, animal, vegetal, o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, vaselina y aceite mineral. Algunos ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Algunos ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen sales de metal alcalino de ácido graso, amonio, y trietanolamina y algunos detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio, y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo, y olefina, sulfatos y sulfosuccinatos de alquilo, olefina, éter, monoglicérido; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácido graso, y poli(oxietileno-oxipropileno)s o copolímeros de óxido de etileno u óxido de propileno; detergentes anfóteros y, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario y 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

45 Algunos ejemplos ilustrativos de aceites que se pueden usar en las formulaciones parenterales de la presente invención son los de origen en petróleo, animal, vegetal, o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, vaselina y aceite mineral. Algunos ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Algunos ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen sales de metal alcalino de ácido graso, amonio, y trietanolamina y algunos detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio, y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo, y olefina, sulfatos y sulfosuccinatos de alquilo, olefina, éter, monoglicérido; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácido graso, y poli(oxietileno-oxipropileno)s o copolímeros de óxido de etileno u óxido de propileno; detergentes anfóteros y, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario y 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

50 Las composiciones parenterales de la presente invención por lo general contendrán de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 25 % en peso del principio activo en solución. De forma ventajosa también se pueden usar algunos conservantes y tampones. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el lugar de la inyección, tales composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tenga un equilibrio de hidrófilo-lipófilo (HLB) preferentemente de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en tal formulación varía preferentemente de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 15 % en peso. El tensioactivo puede ser un solo componente que tenga el HLB anterior o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tengan el

60 un solo componente que tenga el HLB anterior o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tengan el

HLB deseado.

Algunos ejemplos ilustrativos de tensioactivos usados en formulaciones parenterales son la clase de ésteres de ácidos grasos de sorbitán y polietileno, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

- 5 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas inyectables estériles. Tales suspensiones se pueden formular de acuerdo con procedimientos conocidos usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes de dispersión o humectantes que pueden ser un fosfátido de origen natural tal como lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno y sorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietileno y sorbitán.
- 10
- 15 La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico. Algunos diluyentes y disolventes que se pueden usar son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro sódico y soluciones isotónicas de glucosa. Además, como disolventes o medios de suspensión se usan convencionalmente aceites no volátiles estériles. Para este fin, cualquier, se puede usar cualquier aceite no volátil, insípido incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos.
- 20 Además, algunos ácidos grasos tales como ácido oleico se pueden usar en la preparación de agentes inyectables.

Una composición de la invención también se puede administrar en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente adecuado no irritante que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son, por ejemplo, la manteca de cacao y polietilenglicol.

- 25 Otra formulación usada en los procedimientos de la presente invención usa dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos se conoce bien en la técnica (véase, por ejemplo, el documento de patente de Estados Unidos n.º 5.023.252, presentado el 11 de junio de 1991). Dichos parches se pueden construir para administración continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.
- 30

Algunas formulaciones de liberación controlada para administración parenteral incluyen formulaciones de gel liposomales, de microesferas poliméricas y poliméricas que se conocen en la técnica.

- 35 Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el paciente a través de un dispositivo de administración mecánica. La construcción y uso de dispositivos de administración mecánica para la administración de agentes farmacéuticos se conocerían en la técnica. Algunas técnicas directas para, por ejemplo, administrar un fármaco directamente en el cerebro normalmente implican la colocación de un catéter de administración del fármaco en el sistema ventricular del paciente para hacer una derivación en la barrera hematoencefálica. Un sistema de administración implantable de este tipo, usado para transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en el documento de patente de Estados Unidos n.º 5.011.472, presentado el 30 de abril de 1991.
- 40

- Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes de formación de compuestos farmacéuticamente aceptables convencionales, denominados por lo general vehículos o diluyentes, si fuera necesario o deseable. Se pueden usar algunos procedimientos convencionales para la preparación de tales composiciones en formas de dosificación apropiada. Tales ingredientes y procedimientos incluyen los que se describen en las siguientes referencias: Powell, M.F. y col., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52 (5), 238-311; Strickley, R.G. "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53 (6), 324-349 ; y Nema, S. y col., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51 (4), 166-171.
- 45

- 50 Algunos ingredientes farmacéuticos usados normalmente que se pueden usar como apropiados para formular la composición para su vía de administración pretendida incluyen:

agentes acidificantes (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico) ;

- 55 **agentes alcalinizantes** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a solución de amoníaco, carbonato amónico, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido potásico, borato sódico, carbonato sódico, hidróxido sódico, trietanolamina, trolamina) ;

- adsorbentes** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a celulosa en polvo y carbón vegetal activado);
- propulsores de aerosol** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a dióxido de carbono, CCl₂F₂, F₂CIC-CCIF₂ y CCIF₃);
- agentes de desplazamiento de aire** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a nitrógeno y argón);
- 5 **conservantes antifúngicos** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato sódico);
- conservantes antimicrobianos** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, feniletilo alcohol, nitrato fenilmercúrico y timerosal);
- 10 **antioxidantes** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato sódico, bisulfito sódico, formaldehído sulfoxilato sódico, metabisulfito sódico);
- materiales aglutinantes** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a polímeros de bloque, caucho natural y sintético, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);
- 15 **agentes de tamponamiento** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a metafosfato potásico, fosfato dipotásico, acetato sódico, citrato sódico anhidro y dihidrato de citrato sódico);
- agentes vehículo** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a sirope de acacia, sirope aromático, elixir aromático, sirope de cereza, sirope de cacao, sirope de naranja, sirope, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, inyección de cloruro sódico bacteriostático y agua bacteriostática a la inyección);
- 20 **agentes quelantes** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a edetato disódico y ácido edético);
- colorantes** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a FD&C Rojo n.º 3, FD&C Rojo n.º 20, FD&C Amarillo n.º 6, FD&C Azul n.º 2, D&C Verde n.º 5, D&C Naranja n.º 5, D&C Rojo n.º 8, caramelo y rojo de óxido férrico);
- agentes decolorantes** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a bentonita);
- 25 **agentes emulgentes** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a goma arábiga, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitán, monoestearato de polioxietileno 50);
- agentes de encapsulación** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a gelatina y acetato ftalato de celulosa);
- aromatizantes** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta y vainillina);
- 30 **humectantes** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a glicerol, propilenglicol y sorbitol);
- agentes de levigación** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a aceite mineral y glicerina);
- aceites** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a aceite de maní, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);
- 35 **bases de pomada** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a lanolina, pomada hidrófila, pomada de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrófila, vaselina blanca, pomada amarilla, y pomada de agua de rosas);
- potenciadores de la penetración (administración transdérmica)** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a monohidroxi o polihidroxi alcoholes, alcoholes mono o polivalentes, alcoholes grasos saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas);
- 40 **agentes plastificantes** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a ftalato de dietilo y glicerol);
- disolventes** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua purificada, agua a la inyección, agua estéril para inyección y a por estéril para irrigación);
- 45 **agentes de endurecimiento** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a alcohol cetílico, cera de ésteres de cetilo, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);
- bases de supositorio** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));

- tensioactivos** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, lauril sulfato sódico y mono-palmitato de sorbitán) ;
- 5 **agentes de suspensión** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y veegum) ;
- agentes edulcorantes** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa) ;
- antiadherentes de comprimido** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a estearato de magnesio y talco);
- 10 **aglutinantes de comprimido** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a goma arábiga, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinil pirrolidona no reticulada, y almidón pregelatinizado) ;
- 15 **diluyentes de comprimido y cápsula** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a fosfato cálcico dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato cálcico precipitado, carbonato sódico, fosfato sódico, sorbitol y almidón) ;
- agentes de revestimiento de comprimido** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a glucosa líquida, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato ftalato de celulosa y goma laca);
- 20 **excipientes de compresión directa de comprimidos** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a fosfato cálcico dibásico) ;
- agentes disgregantes de comprimido** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, polacrilina potásica, polivinilpirrolidona reticulada, alginato sódico, glicolato de almidón sódico y almidón) ;
- 25 **sustancias de deslizamiento de comprimido** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a sílice coloidal, almidón de maíz y talco);
- lubricantes de comprimidos** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a estearato cálcico, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de cinc) ;
- sustancia de opacidad de comprimidos/cápsula** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a dióxido de titanio) ;
- 30 **agentes de pulido de comprimido** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a cera de carnaúba y cera blanca) ;
- agentes espesantes** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a cera de abejas, alcohol cetílico y parafina) ;
- agentes de tonicidad** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a dextrosa y cloruro sódico) ;
- 35 **agentes de aumento de la viscosidad** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinil pirrolidona, alginato sódico y tragacanto) ; y
- agentes humectantes** (algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a heptadecaetilen oxietanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietileno y sorbitol, y estearato de poioxietileno).
- 40 Algunas composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden ilustrar como sigue a continuación:
- 45 Solución IV Estéril: Una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de la presente invención se puede fabricar usando agua estéril, inyectable, y el pH se ajusta si fuera necesario. La solución se diluye para administración a 1 - 2 mg/ml con dextrosa al 5 % estéril y se administra como una infusión IV durante aproximadamente 60 minutos.
- 50 Polvo liofilizado para administración IV: Una preparación estéril se puede preparar con (i) 100 - 1000 mg del compuesto deseado de la presente invención en forma de un polvo liofilizado, (ii) 32- 327 mg/ml de citrato sódico, y (iii) 300 - 3000 mg de Dextrano 40. La formulación se reconstituye con solución salina estéril, inyectable o dextrosa al 5 % hasta una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluya adicionalmente con solución salina o dextrosa al 5 % a 0,2 - 0,4 mg/ml, y se administra ya sea como bolo IV o como infusión IV durante 15 -

60 minutos.

Suspensión intramuscular: La siguiente solución o suspensión se puede preparar, para inyección intramuscular:

50 mg/ml del compuesto deseado, insoluble en agua de la presente invención

5 mg/ml de carboximetilcelulosa sódica

5 4 mg/ml de TWEEN 80

9 mg/ml de cloruro sódico

9 mg/ml de alcohol bencílico

10 Cápsulas de Cubierta Dura: Se prepara un gran número de cápsulas unitarias rellenando cápsulas de gelatina duras convencionales de dos piezas cada una con 100 mg de principio activo en polvo, 150 mg de la aftosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

15 Cápsulas de Gelatina Blandas: Una mezcla de principio activo en un aceite comestible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva se prepara y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina blandas que contienen 100 mg del principio activo. Las cápsulas se lavan y se secan. El principio activo se puede disolver en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla de medicamento miscible en agua.

20 Comprimidos: Se prepara un gran número de comprimidos mediante procedimientos convencionales de modo que la unidad de dosificación es de 100 mg de principio activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón, y 98,8 mg de lactosa. Para aumentar la palatabilidad, mejorar la elegancia y estabilidad o retrasar la absorción se pueden aplicar revestimientos acuosos y no acuosos adecuados.

25 Comprimidos/Cápsulas de Liberación Inmediata: Se trata de formas de dosificación oral sólidas fabricadas mediante procedimientos convencionales y nuevos. Estas unidades se ingieren por vía oral sin agua a la disolución inmediata y administración de la medicación. El principio activo se mezcla en un líquido que contiene ingredientes tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos sólidos o comprimidos encapsulados mediante técnicas de liofilización y extracción en estado sólido. Los compuestos farmacológicos se pueden comprimir con azúcares viscoelásticos y termoelásticos y polímeros o componentes efervescentes para producir matrices porosas destinadas a liberación inmediata, sin la necesidad de agua.

Terapias de combinación

30 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos distintos en los que la combinación no causa efectos adversos inaceptables. La presente invención también se refiere a tales combinaciones. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con agentes antihiperproliferativos conocidos u otros agentes de indicación, y similares, así como con mezclas y combinaciones de los mismos. Otros agentes de indicación incluyen, pero no se limitan a, agentes antiangiogénicos, inhibidores mitóticos, agentes de alquilación, antimetabolitos, antibióticos de
35 intercalado de ADN, inhibidores de factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores enzimáticos, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, o antihormonas.

40 El agente farmacéutico adicional puede ser 1311-*chTNT*, abarelix, abiraterona, aclarrubicina, aldesleuquina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotecán, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, busrelina, busulfano, cabazitaxel, folinato cálcico, levofolinato cálcico, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleuquina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina alfa,
45 dasatinib, daunorrubicina, decitabina, degarelix, denileuquina diftotox, denosumab, desloreline, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitiostanol, epoetina alfa, epoetina beta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab,
50 glutoxim, goserelina, diclorhidrato de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-125, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetano, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfano, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecán, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinano, letrozol, leuprorelina, levamisol, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mepitiostano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, aminolevulinato de metilo,
55 metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano,

mitoxantrono, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvequina, oxaliplatino, terapia genética de p53, paclitaxel, palifermina, semilla de paladio-103, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanilo, pirarrubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacárido-K, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagólido, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofirano, sobuzoxano, glicididazol sódico, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermina, teceleuquina, tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecán, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptófano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vaporetida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microesferas de yttrio-90 y vidrio, zinostatina, zinostatina estimalámero, ácido zoledrónico, zorubicina.

Algunos agentes farmacéuticos adicionales preferentes son: afinitor, aldesleuquina, ácido alendrónico, alfaferona, alitretinoína, alopurinol, aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmet, aranesp, arglabina, trióxido de arsénico, aromasina, 5-azacitidina, azatioprina, BCG o tice BCG, bestatina, acetato de betametasona, fosfato de betametasona y sodio, bexaroteno, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, busulfán, calcitonina, campath, capecitabina, carboplatino, casodex, cefesona, celmoleuquina, cerubidina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, cladribina, ácido clodrónico, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, DaunoXome, decadrón, fosfato de decadrón, delestrogen, denileuquina diftitox, depo-medrol, deslorelina, dexrazoxano, dietilstilbestrol, diflucán, docetaxel, doxiluridina, doxorubicina, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicina, epoetina alfa, epogen, eptaplatino, ergamisol, estrace, estradiol, fosfato de sodio y estramustina, etinil estradiol, etiol, ácido etidrónico, etopophos, etopósido, fadrozol, farstón, filgrastim, finasterida, fligrastim, floxuridina, fluconazol, fludarabina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, 5-fluorouracilo (5-FU), fluoximesterona, flutamida, formestano, fosteabina, fotelestina, fulvestrant, gammagard, gemcitabina, gemtuzumab, gleevec, gliadel, goserelina, granisetron HCl, histrelina, hicantina, hidrocortona, eritrohidroxinoniladenina, hidroxiiurea, ibritumomab tiuxetán, idarrubicina, ifosfamida, interferón alfa, interferón-alfa 2, interferón alfa-2A, interferón alfa-2B, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta, interferón gamma-1a, interleuquina-2, intrón A, iressa, irinotecán, kytril, sulfato de lentinano, letrozol, leucovorina, leuprolida, acetato de leuprolida, levamisol, sal cálcica del ácido levofolínico, levotroid, levoxilo, lomustina, lonidamina, marinol, mecloretamina, mecobalamin, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, menest, 6-mercaptapurina, Mesna, metotrexato, metvix, miltefosina, minociclina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, Modrenal, Myocet, nedaplatino, neulasta, neumega, neupogen, neupogen, nilutamida, nolvadex, NSC-631570, OCT-43, octreótido, ondansetrón HCl, orapred, oxaliplatino, paclitaxel, pediapred, pegaspargasa, Pegasys, pentostatina, picibanilo, pilocarpina HCl, pirarrubicina, plicamicina, porfímero sódico, prednimustina, prednisolona, prednisona, premarina, procarbazona, procrit, raltitrexed, RDEA 119, rebif, etidronato de renio-186, rituximab, roferón-A, romurtida, salagen, sandostatina, sargramostim, semustina, sizofiran, sobuzoxano, solumedrol, ácido esparfósico, terapia de células madre, estreptozocina, cloruro de estroncio-89, synthroid, tamoxifeno, tamsulosina, tasonermina, tastolactona, taxotere, teceleuquina, temozolomida, tenipósido, propionato de testosterona, trested, tioguanina, tiotepa, tirotropina, ácido tiludrónico, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, treosulfán, tretinoína, trexall, trimetilmelamina, trimetrexato, acetato de triptorelina, pamoato de triptorelina, UFT, uridina, valrubicina, vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, virulizina, zincard, zinostatina estimalámero, zofran, ABI-007, acolbifeno, actimmune, affinitak, aminopterina, arzoxifeno, asoprisnilo, atamestano, atrasentán, sorafenib (BAY 43-9006), avastina, CCI-779, CDC-501, celebrex, cetuximab, crisnatol, acetato de ciproterono, decitabina, DN-101, doxorubicina-MTC, dSLIM, dutasterida, edotecarina, eflornitina, exatecán, fenretinida, diclorhidrato de histamina, implante de hidrogel de histrelina, holmio-166 DOTMP, ácido ibandrónico, interferón gamma, intrón-PEG, ixabepilona, hemocianina de lapa californiana, L-651582, lanreótido, lasofoxifeno, libra, lonafarnib, miproxifeno, minodronato, EM-209, MTP-PE liposomal, MX-6, nafarelina, nemorubicina, neovastat, nolatrexed, oblimersen, onco-TCS, osidem, poliglutamato de paclitaxel, pamidronato disódico, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifeno, ranpirmasa, ácido 13-cis-retinoico, satraplatino, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexina, timosina alfa 1, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, TLK-286, toremifeno, TransMID-107R, valspodar, vaporeótido, vatalanib, verteporfina, vinflunina, Z-100, ácido zoledrónico o combinaciones de los mismos.

Algunos agentes antihiperproliferativos opcionales que se pueden añadir a la composición incluyen, pero no se limitan a compuestos enumerados en los regímenes de fármaco de quimioterapia para cáncer en la 11ª Edición del Índice de Merck, (1996), tales como asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, epotilona, un derivado de epotilona, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiiurea, ifosfamida, irinotecán, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptapurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina, y vindesina.

Otros agentes antihiperproliferativos adecuados para uso con la composición de la invención incluyen, pero no se limitan a los compuestos que se sabe que se usan en el tratamiento de enfermedades neoplásicas en The

Pharmacological Basis of Therapeutics de Goodman y Gilman (Novena Edición), editor Molinoff y col., publ. por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), tales como aminoglucetimidina, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina cladribina, busulfán, dietilstilbestrol, 2',2'-difluorodesoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinilo adenina, etinilo estradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, 5 flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina, y vinorelbina.

Otros agentes antihiperproliferativos adecuados para uso con la composición de la invención incluyen, pero no se limitan a otros agentes anticáncer tales como epotilona y sus derivados, irinotecán, raloxifeno y topotecán.

- 10 Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con agentes terapéuticos proteicos. Tales agentes terapéuticos proteicos adecuados para el tratamiento de cáncer u otros trastornos angiogénicos y para uso con las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, un interferón (por ejemplo, interferón .alfa., .beta., o .gamma.) anticuerpos monoclonales supraagonísticos, Tuebingen, vacuna de proteína TRP-1, Colostrinín, anticuerpo anti-FAP, YH-16, gemtuzumab, infliximab, cetuximab, trastuzumab, denileuquina difitox, 15 rituximab, timosina alfa 1, bevacizumab, mecasermina, rinfabato de mecasermina, oprelvekina, natalizumab, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT-828, inmunotoxina específica de ErbB2, SGN-35, MT-103, rinfabato, AS-1402, B43- genisteína, agentes radioinmunoterapéuticos basados en L-19, AC-9301, vacuna NY-ESO-1, IMC-1C11, CT-322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-009, aviscumina, MDX-1307, vacuna Her-2, APC-8024, NGR-hTNF, rhH1,3, IGN-311, 20 Endostatina, volociximab, PRO-1762, lexatumumab, SGN-40, pertuzumab, EMD-273063, proteína de fusión L19-IL- 2, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, tigapótido, CAT-3888, labetuzumab, llinked lintuzumab unido a radioisótopo que emite partículas alfa, EM-1421, vacuna HyperAcute, tucotuzumab celmoleuquina, galiximab, HPV-16-E7, Javelin - cáncer de próstata, Javelin - melanoma, vacuna NY-ESO-1, vacuna EGF, CYT-004-MelQbG10, péptido WT1, oregovomab, ofatumumab, zalutumumab, cintredekina besudotox, WX-G250, Albuferón, aflibercept, denosumab, 25 vacuna, CTP-37, efungumab, o 131I-chTNT-1/B. Algunos anticuerpos monoclonales útiles como agentes terapéuticos proteicos incluyen, pero no se limitan a, muromonab-CD3, abciximab, edrecolomab, daclizumab, gentuzumab, alemtuzumab, ibritumomab, cetuximab, bevicizumab, efalizumab, adalimumab, omalizumab, muromomab-CD3, rituximab, daclizumab, trastuzumab, palivizumab, basiliximab, e infliximab.

Los compuestos de la invención también se pueden combinar con agentes terapéuticos biológicos, tales como anticuerpos (por ejemplo avastina, rituxan, erbitux, herceptin), o proteínas recombinantes.

- 30 Los compuestos de la invención también pueden estar en combinación con agentes antiangiogénesis, tales como, por ejemplo, con avastina, axitinib, DAST, recentin, sorafenib o sunitinib. También son posibles algunas combinaciones con inhibidores de proteasomas o inhibidores de mTOR, u anti-hormonas o inhibidores enzimáticos metabólicos esteroideos.

- 35 Por lo general, el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos en combinación con un compuesto o composición de la presente invención servirá para:

- (1) proporcionar mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminación del tumor en comparación con la administración de cualquier agente solo,
- (2) proporcionar la administración de cantidades menores de los agentes quimioterapéuticos administrados,
- (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que sea bien tolerado por el paciente con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales de las observadas con quimioterapias con un solo agente y otras 40 ciertas terapias combinadas,
- (4) proporcionar tratamiento de un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente seres humanos,
- (5) proporcionar una tasa de respuesta más elevada entre pacientes tratados,
- (6) proporcionar un tiempo de supervivencia mayor entre pacientes tratados en comparación con tratamientos de 45 quimioterapia convencionales,
- (7) proporcionar un periodo de tiempo mayor para la evolución del tumor, y/o
- (8) proporcionar resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los de los agentes usados solos, en comparación con casos conocidos en los que otras combinaciones de agente para cáncer producen 50 efectos antagonistas.

Procedimientos de Sensibilización de Células a Radiación

En una realización distinta de la presente invención, un compuesto de la presente invención se puede usar para sensibilizar una célula a la radiación. Es decir, el tratamiento de una célula con un compuesto de la presente invención antes del tratamiento de radiación de la célula hacia la célula más susceptible a daño al ADN y muerte

celular pero que la célula sería en ausencia de cualquier tratamiento con un compuesto de la invención. En un aspecto, la célula se trata con al menos un compuesto de la invención.

5 Por lo tanto, la presente invención también proporciona compuestos para uso en un procedimiento para eliminar una célula, en el que ha una célula se le administran uno o más compuestos de la invención en combinación con terapia de radiación convencional.

10 La presente invención también proporcionar compuestos para uso en un procedimiento para hacer que una célula sea más susceptible a la muerte celular, en el que la célula se trata con uno o más compuestos de la invención antes del tratamiento de la célula para causar o inducir la muerte celular. En un aspecto, después de tratar la célula con uno o más compuestos de la invención. La célula se trata con al menos un compuesto, o al menos un procedimiento, o una combinación de los mismos, para causar daño al ADN con el fin de inhibir la función de la célula normal o eliminación de la célula.

15 En una realización, una célula se elimina mediante tratamiento de la célula con al menos un agente que daña el ADN. Es decir, después de tratar una célula con uno o más compuestos de la invención para sensibilizar la célula a muerte celular, la célula se trata con al menos un agente que dañe el ADN para eliminar la célula. Algunos agentes que dañan el ADN útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, cisplatino), radiación de ionización (rayos X, radiación ultravioleta), agentes carcinogénicos, y agentes mutagénicos.

20 En otra realización, una célula se elimina mediante tratamiento de la célula con al menos un procedimiento para causar o inducir daño en el ADN. Tales procedimientos incluyen, pero no se limitan, activación de una ruta de señalización celular que da como resultado daño en el ADN cuando la ruta se activa, inhibición de una ruta de señalización celular que da como resultado daño en el ADN cuando la ruta se inhibe, e inducción de un cambio bioquímico en una célula, en el que el cambio da como resultado daño en el ADN. A modo de un ejemplo no limitante, una ruta de reparación del ADN en una célula se puede inhibir, evitando de ese modo la reparación del daño en el ADN y dando como resultado una acumulación anómala de daño en el ADN en una célula.

25 En un aspecto de la invención, un compuesto de la invención se administra a una célula antes de la radiación u otra inducción de daño en el ADN en la célula. En otro aspecto de la invención, un compuesto de la invención se administra a una célula de forma simultánea con la radiación u otra inducción de daño en el ADN en las células. Además en otro aspecto de la invención, un compuesto de la invención se administra a una célula inmediatamente después de la radiación u antes de que haya comenzado otra inducción de daño en el ADN en la célula.

30 En otro aspecto, la célula está *in vitro*. En otra realización, la célula está *in vivo*.

35 Como se ha mencionado anteriormente, se ha encontrado de forma sorprendente que los compuestos de la presente invención inhiben a Mps-1 de forma eficaz y por lo tanto se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, o enfermedades que van acompañadas con crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, en particular en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediados por Mps-1, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax que incluyen tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos que incluye tumores renales, de vejiga y próstata, tumores de piel, y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

45 De acuerdo con otro aspecto de la misma, la presente invención incluye un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, como se describe y se define en el presente documento, para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, como se ha mencionado anteriormente.

50 Otro aspecto en particular de la presente invención es por lo tanto el uso de un compuesto de fórmula general (I) descrita anteriormente para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

55 Las enfermedades mencionadas en los dos párrafos precedentes son enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, o enfermedades que van acompañadas con crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, en particular en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediadas por Mps-1, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y

metástasis cerebrales, tumores del tórax que incluyen tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos que incluye tumores renales, de vejiga y próstata, tumores de piel, y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

5 Se entiende que el término "inapropiado" dentro del contexto de la presente invención, en particular en el contexto de "respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas", como se usa en el presente documento, se entiende que significa preferentemente una respuesta que es inferior a, o superior a lo normal, y que está asociada con, responsable de, o da como resultado, la patología de dichas enfermedades.

Preferentemente, el uso se produce en el tratamiento o profilaxis de enfermedades, en el que las enfermedades son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.

10 Procedimiento para tratar trastornos hiperproliferativos

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o división celular, y/o producir apoptosis. Este procedimiento comprende la administración a un mamífero con necesidad del mismo, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o solvato del mismo; etc. que es eficaz para tratar el

15 trastorno. Algunos trastornos hiperproliferativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, psoriasis, queloides, y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia de próstata benigna (BPH), tumores sólidos, tales como cánceres de mama, tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, ojo, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes. Estos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas, y leucemias.

20 Algunos ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero no se limitan al carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ*, y carcinoma lobular *in situ*.

Algunos ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, pero no se limitan a carcinoma de pulmón microcítico y no microcítico, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

25 Algunos ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, pero no se limitan a glioma del bulbo raquídeo e hipofálmico, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, endimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

Algunos tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero no se limitan, cáncer de próstata y testicular. Algunos tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero no se limitan a, cáncer de endometrio, cuello uterino, ovario, vaginal, y vulvar, así como sarcoma del útero.

30 Algunos tumores del tracto digestivo incluyen, pero no se limitan a, cánceres anal, colon, colorrectal, esofágico, vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, intestino delgado, y glándulas salivales.

Algunos tumores del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a, vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretra y renal papilar humano.

Algunos cánceres oculares incluyen, pero no se limitan a, melanoma intraocular y retinoblastoma.

35 Algunos ejemplos de cánceres de hígado incluyen, pero no se limitan a, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variantes fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma de conducto biliar intrahepático), y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Algunos cánceres de piel incluyen, pero no se limitan, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel, y cáncer de piel distinto de melanoma.

40 Algunos cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan a, cáncer de laringe, hipofaringe, nasofaringe, orofaringe, cáncer de labio y cavidad bucal y células escamosas. Algunos linfomas incluyen, pero no se limitan a, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin, y linfoma del sistema nervioso central.

45 Algunos sarcomas incluyen, pero no se limitan a, sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma, y rhabdomyosarcoma. Algunas leucemias incluyen, pero no se limitan a, leucemia mieloide aguda, leucemias linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, y leucemia de células pilosas.

Estos trastornos se han caracterizado bien en seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y se pueden tratar mediante la administración de las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

50 Se entiende que el término "tratar" o "tratamiento" como se establece en cualquier parte en el presente documento se usa de forma convencional, por ejemplo, para la gestión o cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, calmar, mejorar la afección de, etc., una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

Procedimientos para tratar trastornos de quinasa

La presente invención también proporciona compuestos para uso de procedimientos para el tratamiento de trastornos asociados con actividad de quinasa extracelular mitogénica anómala, que incluye, pero no se limita a apoplejía, insuficiencia cardiaca, hepatomegalia, cardiomegalia, diabetes, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, síntomas de rechazos a xenoinjerto, choque séptico o asma. Algunas cantidades eficaces de compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar tales trastornos, incluyendo esas enfermedades (por ejemplo, cáncer) mencionadas en la sección de Antecedentes mencionada anteriormente. Sin embargo, tales cánceres y otras enfermedades se pueden tratar con compuestos de la presente invención, independientemente del mecanismo de acción y/o la relación entre la quinasa y el trastorno.

La expresión "actividad de quinasa anómala" o "actividad de tirosina quinasa anómala", incluye cualquier expresión o actividad anómalas del gen que codifica la quinasa o del polipéptido que la codifica. Algunos ejemplos de tal actividad anómala incluyen, pero no se limitan a, sobreexpresión del gen o polipéptido; amplificación genética; mutaciones que producen actividad de quinasa constitutivamente, activa o hiperactiva; mutaciones, supresiones, sustituciones, adiciones genéticas, etc.

La presente invención también proporcionar compuestos para usar procedimientos para inhibir una actividad de quinasa, en especial de quinasa extracelular mitogénica, que comprende la administración de la cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, incluyendo sales, hidratos, y solvato es del mismo. La actividad de quinasa se puede inhibir en las células (por ejemplo, *in vitro*), o en las células de un sujeto mamífero, en especial un paciente humano con necesidad de tratamiento.

Procedimientos para tratar trastornos angiogénicos

La presente invención también proporciona compuestos usan procedimientos para tratar trastornos y enfermedades asociados con angiogénesis excesiva y/o anómala. La expresión inapropiada y ectópica de la angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Un número de afecciones patológicas están asociadas con el crecimiento de vasos sanguíneos externos. Estos incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, oclusión de la vena retiniana isquémica, y retinopatía del prematuro [Aiello y col. *New Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480 ; Peer y col. *Lab. Invest.* 1995, 72, 638], degeneración macular relacionada con la edad [AMD; véase, Lopez y col. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996, 37, 855], glaucoma neovascular, psoriasis, fibroplasias retrolentales, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (RA), reestenosis, reestenosis en endoprótesis vascular, reestenosis por injerto vascular, etc. Además, el aumento de suministro sanguíneo asociado con tejido canceroso y neoplásico, estimula el crecimiento, conduciendo a un crecimiento rápido del tumor y metástasis. Además, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y de linfa en un tumor proporciona una vía de escape para células rebeldes, estimulando la metástasis y en consecuencia la diseminación del cáncer. Por tanto, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar y/o prevenir cualquiera de los trastornos de angiogénesis mencionados anteriormente, por ejemplo, mediante inhibición y/o reducción de formación de vasos sanguíneos; mediante inhibición, bloqueo, reducción, disminución, etc. de la proliferación de células endoteliales u otros tipos implicados en la angiogénesis, así como provocar la muerte celular o apoptosis de tales tipos de células.

Dosis y administración

Basándose en técnicas de laboratorio convencionales conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y trastornos angiogénicos, mediante ensayos de toxicidad convencionales y mediante ensayos farmacológicos convencionales para la determinación del tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos, y por comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se usa para tratar estas afecciones, la dosificación eficaz de los compuestos de la presente invención se puede determinar fácilmente para tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad del principio activo a administrar en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar ampliamente de acuerdo con consideraciones tales como el compuesto en particular y la unidad de dosificación usados, el modo de administración, el periodo de tratamiento, la edad y sexo del paciente tratado, y la naturaleza y el alcance de la afección tratada.

La cantidad total del principio activo a administrar por lo general variará de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal al día, y preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal al día. Algunos programas de dosificación clínicamente útiles variarán de dosificación de una a tres veces al día a dosificación una vez cada cuatro semanas. Además, para el balance general entre efecto farmacológico y tolerabilidad pueden ser beneficiosos "descansos del fármaco" en los que un paciente no se dosifica con un fármaco durante un cierto periodo de tiempo. Una dosificación unitaria puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1500 mg de principio activo, y se puede administrar una o más veces al día o menos una vez al día. El promedio de dosificación diaria para administración mediante inyección, incluyendo inyecciones intravenosa, intramuscular, subcutánea y parenteral, y uso de técnicas de infusión por será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diaria promedio será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diaria promedio será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diaria promedio será

preferentemente de 0,1 a 200 mg administrados entre una a cuatro veces a la semana al día. La concentración transdérmica será preferentemente la que se necesite para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación de inhalación diaria promedio será preferentemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

- 5 Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y de continuación específicos para cada paciente variará de acuerdo con la naturaleza y gravedad de la afección según lo determine el experto en diagnóstico que prescribe, la actividad del compuesto específico usado, la edad y condición general del paciente, tiempo de administración, vía de administración, tasa de excreción del fármaco, combinaciones de fármacos, y similares. El modo de tratamiento deseado y el número de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o éster o composición del mismo lo pueden discernir los expertos en la materia usando ensayos de tratamiento convencionales.

Preferentemente, las enfermedades de dicho procedimiento son tumores hematológicos, tumor sólido y/o metástasis de los mismos.

- 15 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en particular en terapia y prevención, es decir profilaxis, de crecimiento tumoral y metástasis, especialmente en tumores sólidos de todas las indicaciones y estadios con o sin tratamiento previo del crecimiento tumoral.

Las personas expertas en la materia conocen bien algunos procedimientos para someter a ensayo una propiedad farmacológica o farmacéutica en particular.

- 20 Los experimentos de ensayo a modo de ejemplo que se describen en el presente documento sirven para ilustrar la presente invención y la invención no se limita a los ejemplos dados.

Ensayo biológico: Ensayo de Proliferación

- Se sembraron células tumorales cultivadas (MCF7, células de carcinoma de mama humano dependiente de hormonas, ATCC HTB22; NCI-H460, células de carcinoma de pulmón no microcítico humano, ATCC HTB-177; DU 25 145, células de carcinoma de próstata humano independiente de hormonas, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu, células de carcinoma de cuello uterino humano, EPO-GmbH, Berlín; HeLa-MaTu-ADR, células de carcinoma de cuello uterino humano resistentes a múltiples fármacos, EPO-GmbH, Berlín; células HeLa de tumor de cuello uterino humano, ATCC CCL-2; células B16F10 de melanoma de ratón, ATCC CRL-6475) ha una densidad de 5000 células/pocillo (MCF7, DU145, HeLa-MaTu-ADR), 3000 células/pocillo (NCI-H460, HeLa-MaTu, HeLa), o 1000 células/pocillo (B16F10) en una placa de multititulación de 96 pocillos en 200 μ l de su respectivo medio de crecimiento 30 complementado con suero bovino fetal al 10 %. Después de 24 horas, las células de una placa (placa en el punto cero) se tiñeron con violeta de cristal (véase a continuación), mientras que el medio de las otras placas se reemplazo por medio de cultivo recién preparado (200 μ l), al que se añadieron las sustancias de ensayo en diversas concentraciones (0 μ M, así como en el intervalo de 0,01-30 μ M; la concentración final del disolvente dimetilsulfóxido era de un 0,5 %). Las células se incubaron durante 4 días en presencia de sustancias de ensayo. La proliferación 35 celular se determinó mediante tinción de las células con violeta de cristal: las células se fijaron mediante la adición de 20 μ l/punto de medida de una solución de aldehído glutárico al 11 % durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de tres ciclos de lavado de las células fijadas con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. Las células se tiñeron mediante la adición de 100 μ l/punto de medida de una solución de violeta de cristal al 0,1 % (pH 3,0). Después de tres ciclos de lavado de las células teñidas con agua, las placas se secaron a temperatura 40 ambiente. El colorante se disolvió mediante la adición de 100 μ l/punto de medida de una solución de ácido acético al 10 %. La extinción se determinó mediante fotometría a una longitud de onda de 595 nm. El cambio del número celular, en porcentaje, se calculó mediante normalización de los valores medidos con respecto a los valores de extinción de la placa en el punto cero (= 0 %) y la extinción de las células (0 μ m) sin tratar (= 100 %). Los valores de la CI_{50} se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros usando el propio soporte de la compañía.

Ensayo de Mps-1 quinasa

- La quinasa Mps-1 humana fosforila un péptido de sustrato biotinilado. La detección del producto fosforilado se consigue mediante transferencia de energía por resonancia de fluorescencia en tiempo resuelto (TR-FRET) a partir de anticuerpo anti-fosfo-Serina/Treonina etiquetado con Europio como dador con respecto a estreptavidina etiquetada con alofococianina reticulada (SA-XLent) como aceptor. Los compuestos se someten a ensayo para su 50 inhibición de la actividad de quinasa.

Se usó Mps-1 quinasa recombinante de longitud completa humana etiquetada con GST de forma N-terminal (adquirida en Invitrogen, Karlsruhe, Alemania, n.º de cat. PV4071). Como sustrato para la reacción de quinasa, se usó un péptido biotinilado de la secuencia de aminoácidos PWDPDADITEILG (extremo C-terminal en forma de amida, adquirido en Biosynthan GmbH, Berlín).

- 55 Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen de color negro (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 μ l de una solución de Mps-1 en tampón de ensayo [orto-vanadato sódico 0,1 mM, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 2 mM, Hepes 25 mM a pH 7,7, BSA al 0,05 %, Pluronic F-127 al 0,001 %] y la mezcla se incubó

durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo a Mps-1 antes del inicio de la reacción de quinasa. A continuación, la reacción de quinasa comenzó mediante la adición de 3 µl de una solución de 16,7 µM de tri-fosfato de adenosina (ATP, 16,7 µM => conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y sustrato peptídico (1,67 µM => conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1 µM) en tampón de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 60 min a 22 °C. La concentración de Mps-1 en el ensayo se ajustó a la actividad del lote enzimático y se eligió de forma apropiada para que el ensayo estuviera en el intervalo lineal, las concentraciones en climáticas habituales estaban en el intervalo de aproximadamente 1 nM (conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl). La reacción se detuvo mediante la adición de 3 µl de una solución de reactivos de detección de HTRF (Hepes 100 mM a pH 7,4, BSA al 0,1 %, EDTA 40 mM, Estreptavidina-XLent 140 nM [n.º 61GSTXLB, Fa. Cis Biointernational, Marcoule, Francia], anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr)-Europio 1,5 nM [n.º AD0180, Perkin Elmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Alemania].

La mezcla resultante se incubó durante 1 h a 22 °C para permitir la unión del péptido fosforilado al anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr)-Europio. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante la medida de la transferencia de energía de resonancia del anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr) etiquetado con Europio con respecto a Estreptavidina-XLent. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de excitación a 350 nm se midieron en un lector Viewlux TR-FRET (PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Alemania). La "proporción normalizada corregida con respecto a blanco" (una lectura específica de Viewlux, similar a la de la proporción tradicional de las emisiones a 665 nm y a 622 nm, en las que la comunicación cruzada entre blanco y dador de Eu se restan de la señal a 665 nm antes de calcular la proporción) se tomó como la medida para la cantidad del sustrato fosforilado. Los datos normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Los compuestos del ensayo se sometieron a ensayo en la misma placa de microtitulación a 10 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 1 nM (20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM, 0,25 µM, 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM, serie de dilución preparadas antes del ensayo al nivel de soluciones de reserva conc. 100 veces con diluciones a 1:3 en serie) en valores por duplicado para cada concentración y los valores de CI₅₀ se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software de las instalaciones.

De forma sorprendente se encontró que la actividad inhibitoria de los compuestos de fórmula general (I) se puede ver influida de forma positiva cuando R³ es un grupo aril-X- o heteroaril-X-. Por lo tanto, son preferentes los compuestos de fórmula general (I), mencionada anteriormente, en la que R³ representa un grupo aril-X- o heteroaril-X- (siendo X seleccionado entre O, S, S(=O), S(=O)₂, NR, CR'R").

Tabla

Ejemplo	Mps1 CI ₅₀ [nM]
1	24,4
2	0,2
3	1,5
4	0,7
5	2,3
6	16,6
7	1,9
8	5,3
9	0,4
10	4,7
11	6,6
12	15,3
13	48,7
14	0,5

15	0,6
16	0,6
17	1,1
18	2,4
19	1,2
20	1,5
21	1,8
22	2,7
23	2,2
24	0,4
25	0,2
26	1,8
27	1,4
28	3,1
29	0,9
30	4,8

Ejemplo	Mps1 CI ₅₀ [nM]
31	33
32	20,2
33	0,7
34	5,8
35	3,9
36	0,4
37	0,5
38	0,4
39	43,3
40	58,2
41	10,1
42	4,9
43	4
44	0,7

45	6,7
46	100
47	100
48	5,6
49	5,5
50	1,1
51	0,9
52	0,9
53	1,9
54	0,2
55	0,7
56	0,3
57	6,8
59	11,9
60	11,5
61	1,3
62	3,2
63	18,9
Ejemplo	Mps1 Cl ₅₀ [nM]
64	2,6
65	2,8
66	2,1
67	1
68	8,8
69	25,9
70	2
71	28,5

72	33
73	52,2
74	6,4
75	21,9
76	7,2
77	1
78	11
79	3,9
82	3,9
83	0,7
84	3,4
85	3,3
86	7
87	11,4
88	6,7
89	10,8
90	1,1
91	0,4
92	3
93	4,1
94	3,1
95	5,6
96	4,8
Ejemplo	Mps1 Cl ₅₀ [nM]
97	4,6
98	4,6
99	2,4

100	3,4
101	6,4
102	1,8
103A	2,7
103B	24,2
104	2,1
Ejemplo	Mps1 Cl ₅₀ [nM]
105	2,9
106	0,9
107	5,3
108	17
109	2,8
110	12
111	0,6
112	3,6
113A	6,3
Ejemplo	Mps1 Cl ₅₀ [nM]
113B	54
114A	0,7
114B	6,7
115A	7,3
115B	28,9
116A	1
116B	2,9
117A	6,7
117B	25,8

Ensayo de Punto de Control de Ensamblaje del Huso

El punto de control de ensamblaje del huso asegura la segregación apropiada de los cromosomas durante la mitosis. Después de entrar en mitosis, los cromosomas comienzan a condensarse lo que va acompañado por la fosforilación de la histona H3 en la serina 10. La desfosforilación de la histona H3 en la serina 10 comienza en anafase y termina en la telofase temprana. Por consiguiente, la fosforilación de la histona H3 en la serina 10 se puede usar como un marcador de células en mitosis. El nocodazol es una sustancia desestabilizante de microtúbulos. Por lo tanto, el nocodazol interfiere con la dinámica de los microtúbulos y moviliza el punto de control de ensamblaje del huso. Las células se detienen en la mitosis en la transición G2/M y presentan histona H3 fosforilada en la serina 10. Una inhibición del punto de control de ensamblaje del huso con inhibidores de Mps-1 anula el bloqueo mitótico en presencia de nocodazol, y las células completan la mitosis de forma prematura. Esta alteración se detecta mediante la disminución de células con fosforilación de histona H3 en la serina 10. Esta disminución se usa como un marcador para determinar la capacidad de los compuestos de la presente invención para inducir una penetración mitótica.

Se sembraron células cultivadas de la línea HeLa de células de tumor de cuello uterino humano (ATCC CCL-2) a una densidad de 2500 células/pocillo en una placa de microtitulación de 384 pocillos en 20 µl de Medio de Dulbecco (w/o rojo fenol, w/o piruvato sódico, w 1000 mg/ml de glucosa, w piridoxina) complementado con glutamina al 1 % (v/v), penicilina al 1 % (v/v), estreptomycin al 1 % (v/v) y suero bovino fetal al 10 % (v/v). Después de incubación durante una noche a 37 °C, se añadieron 10 µl/pocillo de nocodazol a una concentración final de 0,1 µg/ml a las células. Después de 24 h de incubación, las células se detuvieron en la fase G2/M de la progresión del ciclo celular. Los compuestos de ensayo solubilizados en dimetilsulfóxido (DMSO) se añadieron a diversas concentraciones (0 µM, así como en el intervalo de 0,005 µM - 10 µM; la concentración final del disolvente DMSO era de un 0,5 % (v/v)). Las células se incubaron durante 4 h a 37 °C en presencia de compuestos de ensayo. A partir de ese momento, las células se fijaron en paraformaldehído al 4 % (v/v) en solución salina tamponada con fosfato (PBS) a 4 °C durante una noche y a continuación se permeabilizaron en Triton X™ 100 al 0,1 % (v/v) en PBS a temperatura ambiente durante 20 min y se bloqueó en albúmina de suero bovino al 0,5 % (v/v) (BSA) en PBS a temperatura ambiente durante 15 min. Después de lavar con PBS, se añadieron 20 µl/pocillo de solución de anticuerpo (clon 3H10 de anti-fosfo-histona H3, FITC; Upstate, n.º de Cat 16-222; dilución a 1:200) a las células, que se incubaron durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, las células se lavaron con PBS y se añadieron 20 µl/pocillo de solución de colorante HOECHST 33342 (5 µg/ml) a las células y las células se incubaron 12 min a temperatura ambiente en la oscuridad. Las células se lavaron dos veces con PBS y a continuación se cubrieron con PBS y se almacenaron a 4 °C hasta su análisis. Las imágenes se tomaron con un lector OPERA™ High-Content Analysis de Perkin Elmer. Las imágenes se analizaron con el software MetaXpress™ de análisis de imágenes de Molecular Devices usando el módulo de aplicación de Ciclo Celular. En este ensayo, se midieron ambas etiquetas de HOECHST 33342 e Histona H3 fosforilada en la serina 10. El HOECHST 33342 etiqueta el ADN y se usa para hacer un recuento del número celular. La tinción de la Histona H3 fosforilada en la serina 10 determina el número de células mitóticas. La inhibición de Mps-1 disminuye el número de células mitóticas en presencia de nocodazol lo que indica una progresión mitótica inapropiada. Los datos del ensayo sin procesar se analizaron adicionalmente mediante análisis de regresión logística de cuatro parámetros para determinar el valor de CI_{50} para cada compuesto sometido a ensayo.

Para las personas expertas en la materia será evidente que algunos ensayos para otras Mps quinasas se pueden realizar por analogía usando los reactivos apropiados.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención inhiben de forma eficaz una o más Mps-1 quinasas y por lo tanto son adecuados para el tratamiento o profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, en particular en las que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas están mediados por Mps-1, de forma más particular en las que las enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax que incluyen tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos que incluye tumores renales, de vejiga y próstata, tumores de piel, y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

40 **Investigación de estabilidad metabólica *in vitro* en hepatocitos de rata (incluyendo cálculo de eliminación de sangre *in vivo* hepática (CL))**

Los hepatocitos de ratas Han Wistar se aislaron a través de un procedimiento de perfusión de 2 etapas. Después de la perfusión, el hígado se extrajo con cuidado de la rata: la cápsula hepática se abrió y los hepatocitos se sacudieron suavemente en una placa de Petri con WME enfriado con hielo. La suspensión celular resultante se filtró a través de una gasa estéril en tubos Falcon de 50 ml y se centrifugó a 50 x g durante 3 min a temperatura ambiente. El sedimento celular se volvió a suspender en 30 ml de WME y se centrifugó a través de un gradiente de Percoll® 2 veces a 100 x g. Los hepatocitos se lavaron de nuevo con medio E de Williams (WME) y se volvieron a suspender el medio que contenía FCS al 5 %. La viabilidad celular se determinó mediante exclusión con azul de tripano. Para el ensayo de estabilidad metabólica, las células se distribuyeron en WME que contenía FCS al 5 % a viales de vidrio a una densidad de $1,0 \times 10^6$ células vitales/ml. El compuesto de ensayo se añadió a una concentración final de 1 µM. Durante la incubación, las suspensiones de hepatocitos se agitaron continuamente y se tomaron alícuotas a 2, 8, 16, 30, 45 y 90 min, en las que se añadieron inmediatamente volúmenes iguales de metanol frío. Las muestras se congelaron a -20 °C durante la noche, después de centrifugar posteriormente durante 15 minutos a 3000 rpm y el sobrenadante se analizó con un sistema de HPLC Agilent 1200 con detección de LCMS/EM.

55 La vida media de un compuesto de ensayo se determinó a partir de la representación de concentración-tiempo. A partir de la vida media, se calcularon las eliminaciones intrínsecas. En conjunto con los parámetros adicionales de flujo sanguíneo hepático, cantidad de células hepáticas *in vivo* e *in vitro*. Se calculó la eliminación de sangre (CL) *in vivo* hepática y la biodisponibilidad oral máxima ($F_{máx}$). Se usaron los siguientes valores de parámetros: flujo de sangre hepática - 4,2 l/h/kg de rata; peso específico del hígado - 32 g/kg de peso corporal de rata; células hepáticas *in vivo* - $1,1 \times 10^8$ células/g de hígado, células hepáticas *in vitro* - $0,5 \times 10^6$ /ml.

De forma sorprendente se encontró que la estabilidad metabólica de los compuestos de fórmula general (I) se puede

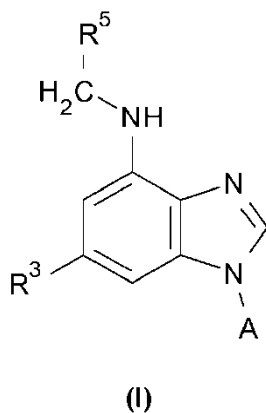
5 ver influida de forma positiva con al menos uno de los grupos R^{4b} y R^{4c} siendo diferentes de un átomo de hidrógeno. Por lo tanto, R^{4b} y/o R^{4c} se seleccionan entre halo-, -CN, -OH, alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-, $R^{6a}(R^{6b})$ N-alquil C₁-C₆-, HO-alquil C₁-C₆-, NC-alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-, halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆-. Preferentemente, R^{4b} y/o R^{4c} se seleccionan entre halo-, -CN, -OH, alquil C₁-C₆-, alcoxi C₁-C₆-; más preferentemente, R^{4b} y/o R^{4c} se seleccionan entre halo-, alquil C₁-C₆-; lo más preferentemente, R^{4b} y/o R^{4c} se seleccionan entre halo-, alquil C₁-C₃-.

De forma sorprendente se encontró que la estabilidad metabólica de los compuestos de fórmula general (I) se puede ver influida de forma positiva con R^5 siendo un grupo 1,1,1-trifluoroetilo. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) con R^5 siendo un grupo 1,1,1-trifluoroetilo son preferentes.

10

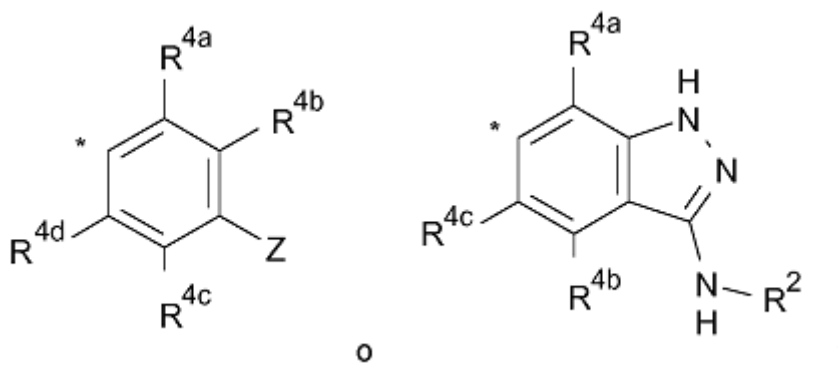
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I) :



en la que:

5 A representa



en las que * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula;

Z representa un grupo $-C(=O)N(H)R^1$ o $-C(=S)N(H)R^1$;

10 R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_6 - o cicloalquil C_3-C_6 -; en el que dicho grupo alquil C_1-C_6 - o cicloalquil C_3-C_6 - está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados entre: halógeno, $-OH$, $-CN$, alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -;

15 R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_6 - o cicloalquil C_3-C_6 -; en el que dicho grupo alquil C_1-C_6 - o cicloalquil C_3-C_6 - está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados entre: halógeno, OH , $-CN$, alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -;

20 R^3 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo $-CN$, alquil C_1-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -alquenoil C_2-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -cicloalquenoil C_4-C_8 -, $-(CH_2)_m$ -alquinilo C_2-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo C_3-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), $-(CH_2)_m$ -(heterocicloalquenoil de 4 a 8 miembros), -aril-alquil C_1-C_6 -, heteroaril-alquil C_1-C_6 -, halo-alquil C_1-C_6 -, $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, alquenoil C_2-C_6 -, cicloalquenoil C_4-C_8 -, alquinil C_2-C_6 -, aril-, alquil C_1-C_6 -arilo, -alquil C_1-C_6 -heteroarilo, heteroaril-, alquil C_1-C_6 -X-, -X-(CH_2) $_m$ -alquenoil C_2-C_6 -, -X-(CH_2) $_m$ -cicloalquenoil C_4-C_8 -, -X-(CH_2) $_m$ -alquinilo C_2-C_6 -, -X-(CH_2) $_m$ -cicloalquilo C_3-C_6 -, -X-(CH_2) $_m$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), -X-(CH_2) $_m$ -(heterocicloalquenoil de 4 a 8 miembros), aril-X-, heteroaril-X-, $-C(=O)R^6$ -, $-C(=O)N(H)R^{6a}$ -, $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-C(=O)O-R^6$ -, $-N(R^{6a})R^{6b}$ -, $-NO_2$ -, $-N(H)C(=O)R^6$ -, $-OR^6$ -, $-SR^6$ -, $-S(=O)R^6$ -, $-S(=O)_2R^6$ -, $-S(=O)(=NR^{6a})R^{6b}$ -, $-S(=O)_2N(R^{6b})R^{6c}$ -, $-S-(CH_2)_n-N(R^{6a})R^{6b}$ -, o $-S-(CH_2)_n$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros); estando dicho alquil C_1-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -alquenoil C_2-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -alquinilo C_2-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo C_3-C_6 -, aril-alquil C_1-C_6 -, heteroaril-alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_6 -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, alquenoil C_2-C_6 -, cicloalquenoil C_4-C_8 -, alquinil C_2-C_6 -, aril-, alquil C_1-C_6 -X-, -X-(CH_2) $_m$ -alquenoil C_2-C_6 -, -X-(CH_2) $_m$ -cicloalquenoil C_4-C_8 -, -X-(CH_2) $_m$ -alquinilo C_2-C_6 -, -X-(CH_2) $_m$ -cicloalquilo C_3-C_6 -, -X-(CH_2) $_m$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), -X-(CH_2) $_m$ -(heterocicloalquenoil de 4 a 8 miembros), aril-X-, heteroaril-X-, -alquil C_1-C_6 -arilo, -alquil C_1-C_6 -heteroarilo o heteroaril- que está

25 opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^7 ;

30 R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o halógeno, o un grupo $-CN$, alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alquil C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, $R^{6a}(R^{6b})N$ -alquil C_1-C_6 -, HO -alquil C_1-C_6 -, NC -alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -alquil C_1-C_6 -;

R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_6 -, $-(CH_2)_n$ -alquenoil C_2-C_6 -, $-(CH_2)_n$ -alquinilo C_2-C_6 -,

(CH₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆, -(CH₂)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), aril-alquil C₁-C₆, heteroaril-alquil C₁-C₆, halo-alquil C₁-C₆, R^{6a}(R^{6b})N-alquil C₁-C₆, HO-alquil C₁-C₆, -alquil C₁-C₆-CN, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₆, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, cicloalquenil C₄-C₈, aril- o heteroaril-;

5 estando dicho grupo alquil C₁-C₆, -(CH₂)_n-alquenilo C₂-C₆, -(CH₂)_n-alquinilo C₂-C₆, -(CH₂)_m-cicloalquilo C₃-C₆, -(CH₂)_m-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), aril-alquil C₁-C₆, heteroaril-alquil C₁-C₆, halo-alquil C₁-C₆, R^{6a}(R^{6b})N-alquil C₁-C₆, HO-alquil C₁-C₆, -alquil C₁-C₆-CN, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₆, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, cicloalquenil C₄-C₈, aril- o heteroaril- opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸;

10 R⁶, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} representan, independientemente de sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆, HO-alquil C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₆, alquenil C₂-C₆, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-, heteroaril-, aril-alquil C₁-C₆ o heteroaril-alquil C₁-C₆;

R⁷ representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo HO-, -CN, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆, halo-alquil C₁-C₆, R^{6a}(R^{6b})N-alquil C₁-C₆, HO-alquil C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆, alquenil C₂-C₆, alquinil C₂-C₆, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-, heteroaril-, -C(=O)R⁶, -C(=O)N(H)R^{6a}, -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -C(=O)O-R⁶, -N(R^{6a})R^{6b}, -NO₂, -N(H)C(=O)R⁶, -N(R^{6c})C(=O)R⁶, -N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -N(H)C(=O)OR⁶, -N(R^{6c})C(=O)OR⁶, -N(H)S(=O)R⁶, -N(R^{6c})S(=O)R⁶, -N(H)S(=O)₂R⁶, -N(R^{6c})S(=O)₂R⁶, -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}, -OR⁶, -O(C=O)R⁶, -O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}, -O(C=O)OR⁶, -SR⁶, -SF₅, -S(=O)R⁶, -S(=O)N(H)R⁶, -S(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂N(H)R⁶, -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b} o -S(=O)(=NR^{6c})R⁶;

20 en el que dicho grupo aril- o heteroaril- está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos alquil C₁-C₆; o

cuando 2 grupos R⁷ están presentes en posición orto entre sí en un anillo de arilo, dichos 2 grupos R⁷ en conjunto forman un puente:

25 *O(CH₂)₂O*, *O(CH₂)O*, *NH(C(=O))NH*, en los que * representa el punto de unión a dicho anillo de arilo;

R⁸ representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo -CN, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆, halo-alquil C₁-C₆, R^{6a}(R^{6b})N-alquil C₁-C₆, HO-alquil C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆-alquil C₁-C₆, alquenil C₂-C₆, alquinil C₂-C₆, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, aril-, heteroaril-, -C(=O)R⁶, -C(=O)N(H)R^{6a}, -C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -C(=O)O-R⁶, -N(R^{6a})R^{6b}, -NO₂, -N(H)C(=O)R⁶, -N(R^{6c})C(=O)R⁶, -N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -N(H)C(=O)OR⁶, -N(R^{6c})C(=O)OR⁶, -N(H)S(=O)R⁶, -N(R^{6c})S(=O)R⁶, -N(H)S(=O)₂R⁶, -N(R^{6c})S(=O)₂R⁶, -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}, -OR⁶, -O(C=O)R⁶, -O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}, -O(C=O)OR⁶, -SR⁶, -S(=O)R⁶, -S(=O)N(H)R⁶, -S(=O)N(R^{6a})R^{6b}, -S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂N(H)R⁶, -S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}, -S(=O)(=NR^{6c})R⁶ o -S(=O)₂-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros);

35 en el que dicho grupo heterocicloalquil de 3 a 7 miembros- o heteroaril-, está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos alquil C₁-C₆;

m es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

n es un número entero de 0, 1, 2, 3, 4, o 5; y

X es S, S(=O), S(=O)₂, O, NR⁶, CR^{6a}R^{6b}, C(=CR^{6a}R^{6b}), C(=O) o C(OH)(R^{6a});

40 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

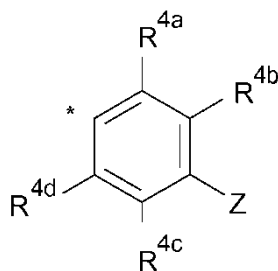
R^{4a} y R^{4d} representan hidrógeno;

R^{4b} y R^{4c} se seleccionan, independientemente entre sí, entre hidrógeno, halógeno, -CN, alquil C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alquil C₁-C₆, o halo-alcoxi C₁-C₆;

45 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que:

A representa



50 en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula ;

Z representa un grupo $-C(=O)N(H)R^1$;

R^1 representa un grupo alquil C_1-C_6 - o cicloalquil C_3-C_6 -;

en el que dicho grupo alquil C_1-C_6 - o cicloalquil C_3-C_6 - está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados entre: halógeno, OH, -CN, alquil C_1-C_6 -, alcoxi C_1-C_6 -;

5 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, en el que:

10 R^3 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo aril-, heteroaril-, aril-X- o heteroaril-X-; estando dicho grupo aril-, heteroaril-, aril-X- o heteroaril-X- opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2 o 3 grupos R^7 ;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, en el que:

15 R^7 representa un átomo de halógeno, o un grupo HO-, -CN, alcoxi C_1-C_6 -, halo-alcoxi C_1-C_6 -, alquil C_1-C_6 -, HO-alquil C_1-C_6 -, heterocicloalquil de 3 a 7 miembros-, heteroaril-, $-C(=O)N(H)R^{6a}$ -, $-OR^6$ -, $-SR^6$ -, $-SF_5$ o $-S(=O)_2R^6$;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5, en el que:

20 R^5 representa un grupo alquil C_1-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) o halo-alquil C_1-C_6 -; dicho grupo alquil C_1-C_6 -, $-(CH_2)_m$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros) o halo-alquil C_1-C_6 - está opcionalmente sustituido, de forma idéntica o diferente, con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^8 ;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que:

25 m es un número entero de 0 o 1 ;
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que:

X es O, NR^6 , $CR^{6a}R^{6b}$, $C(=CR^{6a}R^{6b})$, $C(=O)$ o $C(OH)(R^{6a})$;

30 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

35 N-ciclopropil-4-{4-[(2-metilpropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}benzamida,
N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(piridin-4-il)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}benzamida,
N-ciclopropil-4-{6-[(5-fluoro-2-metilfenil)amino]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{6-[(2,3-difluorofenil)amino]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida,
40 4-{6-bromo-4-[(2-metilpropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N-ciclopropilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{6-(4-fluorofenil)-4-[(2-metilpropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}benzamida,
N-ciclopropil-4-{4-[(2-metilpropil)amino]-6-fenil-1H-bencimidazol-1-il}benzamida,
N-ciclopropil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida,
4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida,
45 N-etil-4-{6-(3-fluorofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida,
4-{6-(3-fluorofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metil-N-(1-metilciclopropil)benzamida,
N-(1-cianociclopropil)-4-{6-(3-fluorofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida,
50 N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-5-metilfenoxi)-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-

- metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{6-(3,4-difluorofenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-
metilbenzamida,
4-{6-(4-clorofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
5 N-ciclopropil-4-{6-[(5-fluoro-2-metilfenil)amino]-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-
metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{6-[2-(hidroximetil)fenil]-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-
metilbenzamida,
10 N-ciclopropil-4-{6-[2-(hidroximetil)fenil]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida,
4-{6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-
metilbenzamida,
4-{6-(4-clorofenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-
metilbenzamida,
15 N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-
metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-5-metilfenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{6-(3,4-difluorofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida,
4-{6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
20 N-ciclopropil-4-{6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-
metilbenzamida,
N-ciclopropil-2-metil-4-{6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}benzamida,
N-etil-2-metil-4-{6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}benzamida,
N,2-dimetil-4-{6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}benzamida,
25 N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-
metilbenzamida,
N-etil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida,
4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{6-(2,3-difluorofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}benzamida,
30 N-ciclopropil-4-{6-fenoxi-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}benzamida,
N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}benzamida,
4-{6-(2-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida,
N-etil-4-{6-(2-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{6-(2-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida,
35 4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N,2-
dimetilbenzamida,
N-etil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-
metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-
metilbenzamida,
40 4-{6-[4-(benciloxi)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
4-{6-[4-(benciloxi)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N-etil-2-metilbenzamida,
4-{6-[4-(benciloxi)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida,
4-{6-(4-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida,
45 N-etil-4-{6-(4-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{6-(4-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida,
4,4'-[4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1,6-diil]bis(N-ciclopropil-2-metilbenzamida),
4-{1-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-6-il}-N,2-
dimetilbenzamida,
50 4-{1-[4-(ciclopropilcarbamoil)-3-metilfenil]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-6-il}-N-etil-2-
metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{6-(2-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida,
N-etil-4-{6-(2-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida,
4-{6-(2-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N,2-dimetilbenzamida,
55 N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-
metilbenzamida,
N-ciclopropil-2-metil-4-{6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-
il}benzamida,
N-ciclopropil-2-metil-4-{6-[4-(morfolin-4-il)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}benzamida,
60 N-ciclopropil-4-{6-[4-(difluorometoxi)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-
metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{6-[3-(difluorometoxi)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-
metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-{6-[(2-metoxifenil)amino]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-metilbenzamida,
65 N-ciclopropil-2-metil-4-{6-[3-(metilsulfonyl)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}benzamida,
N-ciclopropil-4-{6-[(3-metoxi-2-metilfenil)amino]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-

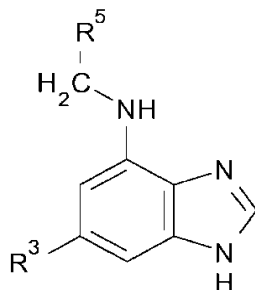
metilbenzamida,
4-(6-(2,3-difluorofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-N-etil-2-metilbenzamida,
4-(6-(2,3-difluorofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-N,2-dimetilbenzamida,
4-(6-(3-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-N,2-dimetilbenzamida,
5 N-etil-4-(6-(3-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-2-metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-(6-(3-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-2-metilbenzamida,
N-etil-4-(6-(3-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-2-metilbenzamida,
4-(6-(3-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-N,2-dimetilbenzamida,
4-(6-(4-ciano-2-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-
10 metilbenzamida,
N-ciclopropil-2-metil-4-(6-[4-(metilsulfonyl)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)benzamida,
N-ciclopropil-2-metil-4-(6-[4-(1,3-oxazol-2-il)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-
il)benzamida,
N-ciclopropil-4-(6-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-2-
15 metilbenzamida,
4-(6-(3-cianofenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-N-ciclopropil-2-metilbenzamida,
N-ciclopropil-2-metil-4-(6-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-
il)benzamida,
N-ciclopropil-4-(6-[3-(ciclopropilcarbamoil)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-2-
20 metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-(6-[(2-hidroxifenil)amino]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-2-metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-(6-(3-fluoro-4-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-2-
metilbenzamida,
4-(6-(2,3-difluorofenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-N,2-dimetilbenzamida,
25 4-(6-(2,3-difluorofenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-N-etil-2-metilbenzamida,
4-(6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-N,2-
dimetilbenzamida,
N-etil-4-(6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-2-
metilbenzamida,
30 4-(6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-N,2-dimetilbenzamida,
N-etil-4-(6-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-2-metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-(6-(2-fluoro-4-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-2-
metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-(6-(3-fluoro-2-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-2-
35 metilbenzamida,
4-(6-(3-fluoro-2-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-N,2-dimetilbenzamida,
N-etil-4-(6-(3-fluoro-2-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-2-metilbenzamida,
4-(6-(3-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-N,2-dimetilbenzamida,
N-etil-4-(6-(3-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-2-metilbenzamida,
40 N-ciclopropil-2-metil-4-(6-[3-(pentafluoro-lambda6-sulfanil)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-
1-il)benzamida,
4-(6-(2-fluoro-4-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-N,2-dimetilbenzamida,
N-etil-4-(6-(2-fluoro-4-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-2-metilbenzamida,
4-(6-(3-fluoro-4-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-N,2-dimetilbenzamida,
45 N-etil-4-(6-(3-fluoro-4-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-2-metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-(6-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-2-
metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-(6-[(3-fluoro-4-metoxifenil)(hidroxi)metil]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-2-
metilbenzamida,
50 N-ciclopropil-4-(6-[(1RS)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-hidroxietil]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-
il)-2-metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-(6-[(1RS)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-hidroxietil]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-
il)-2-(hidroximetil)benzamida,
N-ciclopropil-4-(6-[1-(3-fluoro-4-metoxifenil)vinil]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-2-
55 metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-(6-[(1RS)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-2-
metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-(6-(3-fluoro-4-metoxibenil)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-2-
metilbenzamida,
60 N-ciclopropil-4-(6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-2-metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-(6-(3-fluoro-4-hidroxibenzoil)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-2-
metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-(6-[3-(difluorometil)fenoxi]-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-2-metilbenzamida,
N-ciclopropil-4-(6-(2-metoxibenzoil)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-2-metilbenzamida,
65 N-ciclopropil-4-(6-(3-hidroxifenoxi)-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-2-metilbenzamida,
4-(6-(3-fluoro-4-hidroxifenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il)-N,2-

- 5 dimetilbenzamida,
 N-etil-4-{6-(3-fluoro-4-hidroxifenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-
 metilbenzamida,
 N-etil-4-{6-[4-metoxi-3-(metilsulfanil)fenoxi]-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-
 metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-(3-fluoro-4-hidroxifenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-
 metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-[4-metoxi-3-(metilsulfanil)fenoxi]-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-
 2-metilbenzamida,
 10 4-{6-(2-fluoro-4-hidroxifenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N,2-
 dimetilbenzamida,
 4-{6-[4-metoxi-2-(metilsulfanil)fenoxi]-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-N,2-
 dimetilbenzamida,
 15 N-ciclopropil-4-{6-(2-fluoro-4-hidroxifenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-
 metilbenzamida,
 N-ciclopropil-4-{6-[4-metoxi-2-(metilsulfanil)fenoxi]-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-
 2-metilbenzamida,
 N-etil-4-{6-(2-fluoro-4-hidroxifenoxi)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-
 metilbenzamida,
 20 N-etil-4-{6-[4-metoxi-2-(metilsulfanil)fenoxi]-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1H-bencimidazol-1-il}-2-
 metilbenzamida,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

10. Un procedimiento de preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de:

- hacer que un compuesto intermedio de fórmula general (IV) :



(IV)

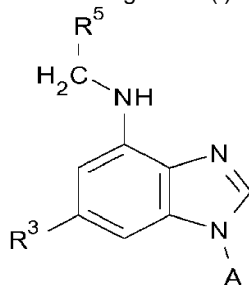
en la que

- 30 R³ y R⁵ son como se han definido para la fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9; reaccione con un compuesto de fórmula general (IVa) :



en la que

- 35 A es como se ha definido para la fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9; Y es un sustituyente que es desplazado en una reacción de acoplamiento; proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula general (I) :



(I)

en la que R^3 , R^5 y A son como se han definido para la fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

5 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

10 12. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en la que dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolados, una respuesta inmune celular inapropiada, o una respuesta inflamatoria celular inapropiada, en el que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular incontrolados, respuesta inmune celular inapropiada, o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico, un tumor sólido y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax que incluyen tumores de pulmón no microcíticos y microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores de mama y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos que incluye tumores renales, de vejiga y próstata, tumores de piel, y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

15 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Una composición farmacéutica que comprende:

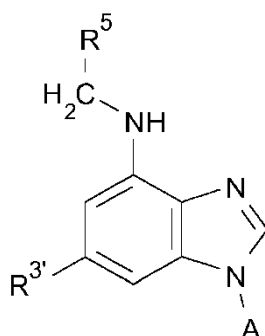
20 - uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos ;

y

25 - uno o más agentes seleccionados entre: un taxano, tal como Docetaxel, Paclitaxel, o Taxol; una epotilona, tal como Ixabepilona, Patupilona, o Sagopilona; Mitoxantrona; Prednisona; Dexametasona; Estramustina; Vinblastina; Vincristina; Doxorubicina; Adriamicina; Idarrubicina; Daunorrubicina; Bleomicina; Etopósido; Ciclofosfamida; Ifosfamida; Procarbazina; Melfalán; 5-Fluorouracilo; Capecitabina; Fludarabina; Citarabina; Ara-C; 2-Cloro-2'-desoxiadenosina; Tioguanina; un antiandrógeno, tal como Flutamida, acetato de Ciproterona, o Bicalutamida; Bortezomib; un derivado de platino, tal como Cisplatino, o Carboplatino; Clorambucilo; Metotrexato; y Rituximab.

15. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, para la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad.

35 16. Un compuesto de fórmula general (II) :



(II)

en la que R^5 y A son como se han definido para la fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y R^3 es un átomo de yodo o bromo.