

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 446**

51 Int. Cl.:

C07D 235/14	(2006.01)	A61P 25/04	(2006.01)
A61K 31/4184	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01)	C07D 401/04	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)	C07D 403/06	(2006.01)
A61K 31/454	(2006.01)	C07D 403/12	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01)	C07D 405/04	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)	C07D 405/06	(2006.01)
A61P 13/00	(2006.01)	C07D 405/14	(2006.01)
A61P 19/02	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
A61P 25/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.12.2009 PCT/JP2009/071529**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.07.2010 WO2010074193**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.12.2009 E 09834989 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.01.2017 EP 2380881**

54 Título: **Nuevo compuesto heterocíclico bicíclico**

30 Prioridad:

26.12.2008 JP 2008332796

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

28.06.2017

73 Titular/es:

**SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.
(100.0%)
6-8, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-8524, JP**

72 Inventor/es:

**TSUBOI, KATSUNORI;
YAMAI, YUSUKE;
WATANABE, HITOSHI y
KINOSHITA, HIRONORI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 620 446 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

Nuevo compuesto heterocíclico bicíclico

Sector de la técnica

5 La presente invención se refiere a un fármaco para tratamiento o profilaxis de patologías en general en las que están involucrados los SNS (canales de sodio específicos de las neuronas sensoriales), que comprende un nuevo compuesto que tiene una estructura de bencimidazol o imidazopiridina como heterociclo bicíclico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo. Específicamente, la presente invención se refiere a un fármaco para tratamiento o profilaxis de enfermedades tales como dolor neuropático, dolor nociceptivo, disuria, esclerosis múltiple y similares.

10 Estado de la técnica

En 1952, Hodgkin y Huxley demostraron que el cuerpo principal de la actividad neuronal es un canal de Na, después de lo cual han sido desarrollados los bloqueadores de los canales de Na como antiarrítmicos o anestésicos tópicos. En 1961, se encontró que la lidocaína, que es uno de los bloqueadores de los canales de Na, proporcionaba efecto analgésico, y empezó a aplicarse clínicamente como analgésico. No obstante, como los canales de Na también están presente en tejidos no neurales tales como músculo, corazón y similares, los efectos secundarios por administración sistémica seguían siendo un problema.

Con el avance de la biología molecular, se han ido dilucidando subtipos de canales de Na uno tras otro, y se sabe que la subunidad α de los canales de Na que forman poros incluye actualmente 10 clases. Un canal de sodio específico de neuronas sensoriales (canal de Na específico de nervios sensoriales), es decir, un SNS, es una de dichas subunidades α de los canales de Na, es un canal de Na resistente a tetrodotoxina (TTX) localizado en las células de pequeño diámetro (fibras C) de los ganglios de la raíz dorsal involucrados en la percepción nerviosa, y también es denominado SCN10A, PN3 o NaV1.8 (documentos distintos de patentes 1, 2). Se ha dado a conocer que un ratón SNS-deficiente es insensible a estimulaciones mecánicas, y la administración de un anti sentido para SNS a modelos de dolor neuropático o dolor inflamatorio atenúa la hipersensibilidad y la percepción anormal.

25 Por lo tanto, se considera que un inhibidor de SNS proporciona un fármaco terapéutico o profiláctico que presenta efecto analgésico para enfermedades tales como dolor neuropático, dolor nociceptivo y similares que se acompañan de dolor, entumecimiento, sensación de quemadura, dolor sordo y similares, cada uno involucrando a las fibras C. Más aún, ya que el SNS no se expresa en tejidos no neuronales ni en el sistema nervioso central, un medicamento que inhibe selectivamente SNS es considerado como un medicamento libre de efectos secundarios derivados de tejidos no neuronales o del sistema nervioso central.

Además, en la disuria, se ha aclarado que su síntoma principal que es orinar con frecuencia, es causado por la hiperactividad de las fibras C; en otras palabras, la disfunción de la ruta nerviosa sensorial aferente del tracto urinario inferior está involucrada en una vejiga hiperactiva y cistalgia, y la supresión del nervio sensorial de las fibras C de la vejiga es eficaz sobre ella (documento distinto de patente 3). Por lo tanto, se espera que un medicamento que inhibe SNS que principalmente provoca la actividad neuronal de las fibras C sea un fármaco terapéutico o profiláctico para la disuria, lo que tiene un punto novedoso de acción.

Por otro lado, un informe reciente ha documentado que el SNS encontrado solo en fibras C se expresa ectópicamente en las células de Purkinje del cerebelo en pacientes con esclerosis múltiple, y está involucrado en la aparición de un patrón de inflamación anormal en el cerebelo (documento distinto de patente 4). Como tal, se espera que un inhibidor de SNS sea un primer fármaco terapéutico o profiláctico hacia la inducción de síntomas causados por inflamación anormal asociada con la expresión de SNS en las neuronas del cerebelo, tales como ataxia y similares en la esclerosis múltiple.

Lo siguiente muestra el estado de tratamientos actuales de las enfermedades antes mencionadas en la práctica clínica.

45 (1) Dolor neuropático

El dolor neuropático se refiere a un dolor que incluye dolor espontáneo y dolor crónico desarrollado por daño en los nervios o estimulación de los nervios aún cuando está ausente un traumatismo y está ausente la inflamación del tejido después de la recuperación completa. Ejemplos del mismo incluyen neuralgia después de operación lumbar, neuropatía diabética, neuralgia después de herpes zoster, distrofia simpática refleja, dolor de la extremidad fantasma, daño en la médula espinal, dolor carcinomatoso de última fase, y dolor post-operatorio prolongado. Los AINES (fármacos antiinflamatorios no esteroideos) tales como aspirina y similares son completamente inefectivos contra el dolor neuropático, y los opioides tales como morfina y similares son problemáticos por la resistencia al fármaco y la inducción de síntomas psicológicos.

55 Actualmente, el único medicamento en el mercado, que es supuestamente eficaz contra el dolor neuropático, es la mexiletina aplicable a la neuropatía diabética. Como la mexiletina no tiene selectividad para el canal de Na, aunque

proporciona un efecto analgésico, se temen efectos secundarios y se ha informado que la administración a dosis altas no está disponible. Algunos otros medicamentos se aplican clínicamente como auxiliares. Ejemplos de los mismos incluyen antidepressivos (sulpirida, trazodona, fluvoxatina, milnacipran), agonistas de adrenalina (clonidina, dexmedetomidina), antagonistas del receptor de NMDA (hidrocloruro de quetamina, dextrometorfano), fármacos anti-ansiedad (diazepam, lorazepam, etizolam, hidrocloruro de hidroxizina), anticonvulsivos (carbamazepina, fenitoina, valproato de sodio, zonisamida), antagonistas de calcio (nifedipina, hidrocloruro de verapamil, hidrocloruro de lomerizina) y similares, todos los cuales se usan como auxiliares. A partir de lo anterior, se desea un fármaco terapéutico libre de efectos secundarios derivados del tejido no neural o del sistema nervioso central y específicamente eficaz contra el dolor.

10 (2) Dolor nociceptivo

El dolor nociceptivo se refiere a un dolor causado por la activación de nociceptores (A δ , fibras C) por estimulación nociva mecánica, hipertérmica o química debido al daño de tejidos y similares. Los nociceptores son sensibilizados por estimulación química endógena (sustancia algésica) tal como serotonina, sustancia P, bradiquinina, prostaglandina e histamina. Ejemplos del dolor nociceptivo incluyen lumbago, dolor abdominal, y dolor debido a la artritis reumatoide u osteoartritis. En la práctica clínica, se usan los AINES (ácido acetilsalicílico, acetaminofeno, diclofenaco sódico, indometacina, mofezolaco, flurbiprofeno, loxoprofeno sódico, ampiroxicam), fármacos esteroideos (prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona), PGE₁ (prostaglandina E1) (alprostadil, lipo alprostadil, limaprost alprostadil) y PGI₂ (beraprost sódico).

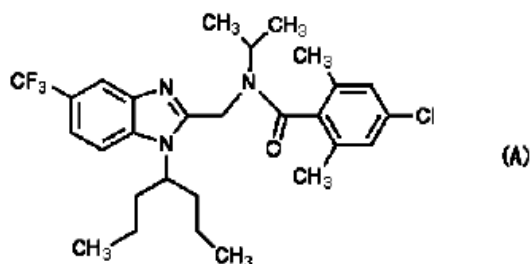
(3) Disuria (alteración urinaria)

20 La disuria es una enfermedad que principalmente muestra frecuencia miccional, urorrea, sensación de orina residual y urodinia como síntomas principales. Actualmente, el tratamiento farmacológico principal de la vejiga hiperreactiva usa un inhibidor de receptores muscarínicos que suprime la trayectoria de los nervios parasimpáticos de la vejiga. No obstante también se ha clarificado su limitación. Se ha dado a conocer que la capsaicina y la toxina resinífera, que son estimulantes de receptores vainilloides, actúan específicamente sobre las fibras C para suprimir su función. 25 No obstante, no ha sido encontrado un medicamento que actúa sobre SNS localizado en las fibras C.

(4) Esclerosis múltiple

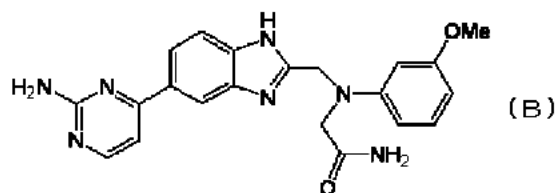
La esclerosis múltiple es un tipo de enfermedad desmielinante, que presenta focos dispersos de desmielinación en la materia blanca del sistema nervioso central, con varias lesiones viejas y nuevas. Las lesiones aparecen más comúnmente en la materia blanca de la periferia del ventrículo cerebral lateral, nervio óptico, tallo cerebral, médula 30 espinal y similares. Histológicamente, se destruye la vaina de mielina y no se dañan los axones ni las células nerviosas. Como síntomas clínicos, aparecen síntomas tales como neuritis óptica, visión doble, deterioro del movimiento del globo ocular, tales como nistagmo, parálisis convulsiva, ataque convulsivo tónico doloroso, síndrome de Lhermitte, ataxia, logopatía, trastornos rectales y vesicales y similares, en diversas combinaciones. La etiología de la misma es desconocida, aunque se han propuesto las teorías de que se origina como una enfermedad 35 autoinmune, por una infección y similares. Actualmente, es altamente deseado un fármaco profiláctico o terapéutico eficaz contra la esclerosis múltiple.

El documento de patente 1 que será mencionado más adelante se refiere a un modulador selectivo del receptor CRF1 y específicamente describe un compuesto representado por la siguiente fórmula (A) (Ejemplo 5, k). Los 40 compuestos comprendidos en el documento de patente característicamente tienen un enlace amida en el metileno del anillo de imidazol, y son diferentes del compuesto de la presente invención que tienen un grupo amino en el metileno del anillo de imidazol. Además, el documento de patente 1 no contiene en absoluto una descripción que sugiera la presente invención.



(A)

45 El documento de Patente 2 que será mencionado más adelante se refiere a un inhibidor de Rho quinasa, y específicamente describe un compuesto representado por la siguiente fórmula (B) (Ejemplo 321). Los compuestos abarcados en el documento de patente no tienen un sustituyente en el átomo de nitrógeno del anillo imidazol, y son diferentes del compuesto esencial de la presente invención que tiene el sustituyente. Además el documento de patente 2 no contiene en absoluto una descripción que sugiera la presente invención.



- 5 En el documento de patente 3 se proporcionan derivados de benzimidazol carboxamida. Tales compuestos se pueden usar para modular la actividad de los receptores de bradiquinina in vivo o in vitro y son particularmente útiles en el tratamiento de afecciones que responden a la modulación de B1 en seres humanos, animales domésticos de compañía y animales de granja, entre las que se incluyen inflamación y dolor. Se proporcionan composiciones farmacéuticas y métodos para uso en el tratamiento de tales trastornos, así como métodos para usar tales ligandos en estudios de localización de receptores y diversos ensayos in vitro.

Lista de documentos

- 10 Documentos de patentes:

Documento de patente 1: WO 02/28839

Documento de patente 2: WO 2009/79011

Documento de patente 3: WO 2008/033739

Documentos distintos de patentes:

- 15 Documento distinto de patente 1: Nature 379: 257, 1996
- Documento distinto de patente 2: Dolor 78: 107, 1998
- Documento distinto de patente 3: Urology 57: 116, 2001
- Documento distinto de patente 4: Brain Research 959: 235, 2003

Objeto de la invención

- 20 Problema técnico planteado

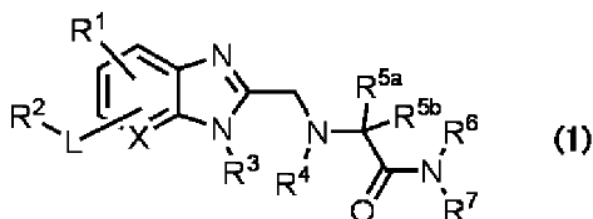
El problema de la presente invención es proporcionar un fármaco para la profilaxis o el tratamiento de patologías en general en las que están involucrados los SNS, específicamente, enfermedades tales como dolor neuropático, dolor nociceptivo, disuria, esclerosis múltiple y similares.

Solución propuesta

- 25 Los autores de la presente invención han realizado estudios intensivos para intentar resolver el problema antes mencionado y encontraron que un compuesto bicíclico que tiene un anillo de imidazol o una sal farmacéuticamente viable del mismo inhibe canales de Na resistentes a TTX en células que expresan el gen SNS humano, a saber, tiene actividad inhibitoria de SNS, y es útil como fármaco terapéutico o profiláctico para enfermedades tales como un dolor neuropático, un dolor nociceptivo, disuria, esclerosis múltiple y similares, que culminaron en la presente invención.
- 30 En consecuencia, la presente invención proporciona lo siguiente.

[1] Un compuesto representado por la siguiente fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (aquí en lo sucesivo denominado en ocasiones "el compuesto de la presente invención"):

un compuesto representado por



en donde

5 R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo haloalquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un grupo haloalcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono (R^1 puede ocupar cualquier posición sustituible del anillo de benceno o del anillo de piridina),

L es un enlace simple, -O- o -CH₂O- (L puede ocupar cualquier posición sustituible del anillo de benceno o del anillo de piridina),

10 R^2 es un grupo arilo de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido,

X es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno,

15 R^3 es un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un grupo alquenilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un grupo alquinilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquenilo monocíclico o bicíclico de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido,

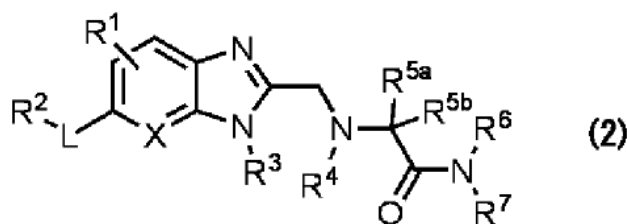
20 R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, o un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido,

R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, o R^4 y R^{5a} están opcionalmente unidos para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que R^4 está unido, un heterociclo alifático que contiene nitrógeno saturado de 4 a 8 miembros (en este caso, R^{5b} es un átomo de hidrógeno),

25 R^6 y R^7 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un grupo haloalquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un grupo alquinilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquenilo monocíclico o bicíclico de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, un grupo arilo de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, o R^6 y R^7 están opcionalmente unidos para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo alifático que contiene nitrógeno saturado de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, o un heterociclo alifático que contiene nitrógeno insaturado de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido (el heterociclo alifático que contiene nitrógeno saturado o insaturado contiene 0 a 2 átomos de oxígeno, 0 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno)

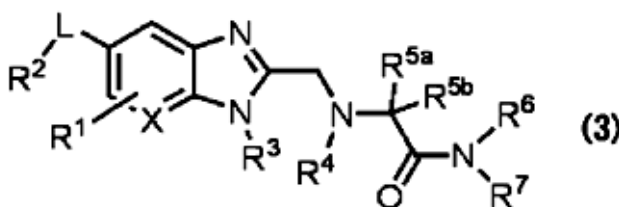
(aquí en lo sucesivo denominado en ocasiones "compuesto (1)") o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[2] el compuesto de [1], que está representado por la siguiente fórmula (2):



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^7 , L y X son como se han definido en [1] (aquí en lo sucesivo denominado en ocasiones "compuesto (2)") o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 [3] el compuesto de [1], que está representado por la siguiente fórmula (3):



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^7 , L y X son como se han definido en [1] (aquí en lo sucesivo denominado en ocasiones "compuesto (3)") o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

10 [4] el compuesto de uno cualquiera de [1] a [3], en donde R^2 es un grupo fenilo sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[5] el compuesto de uno cualquiera de [1] a [4], en donde R^3 es un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

15 [6] el compuesto de uno cualquiera de [1] a [5], en donde R^6 y R^7 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un grupo haloalquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, o R^6 y R^7 están opcionalmente unidos para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo alifático que contiene nitrógeno saturado de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, o un heterociclo alifático que contiene nitrógeno insaturado de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido (el heterociclo alifático saturado o insaturado que contiene nitrógeno contiene 0 a 2 átomos de oxígeno, 0 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

25 [7] el compuesto de uno cualquiera de [1] a [6], en donde R^4 es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[8] el compuesto de uno cualquiera de [1] a [7], en donde R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

30 [9] el compuesto de uno cualquiera de [1] a [8], en donde X es un átomo de carbono, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[10] el compuesto de cualquiera de [1] a [9], en donde R^1 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

35 [11] el compuesto de uno cualquiera de [1] a [10], en donde L es un enlace simple, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[12] el compuesto de uno cualquiera de [1] a [10], en donde L es -O-, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[13] el compuesto de [1], que es N^2 -{[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metil}glicinamida,

N^2 -{[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-2-metilalaninamida,

5 N^2 -{[1-ciclopropil-6-(4-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N^2 -{[1-ciclobutil-6-(4-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N^2 -{[6-(4-clorofenoxi)-1-(2-etoxietil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N^2 -{[6-(4-fluorofenoxi)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N^2 -{[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

10 N^2 -{[6-(4-fluorofenoxi)-1-(3-metoxipropil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N^2 -{[6-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-1-(2-etoxietil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N^2 -{[1-etil-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N^2 -{[6-(2,4-difluorofenoxi)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N^2 -{[1-(2-etoxietil)-5-fluoro-6-(4-fluorofenil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

15 N^2 -{[1-etil-5-fluoro-6-(4-fluorofenil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N^2 -{[1-(3-metoxipropil)-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N^2 -{[6-(4-metilfenoxi)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N^2 -{[5-cloro-1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida, o

N^2 -{[5-cloro-6-(3,4-difluorofenil)-1-(2-etoxietil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[14] El compuesto de [1], que es N^2 -{[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-2-metilalaninamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

[15] El compuesto de [1], que es N^2 -{[6-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-1-(2-etoxietil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

25 [16] El compuesto de [1], que es N^2 -{[1-etil-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

[17] El compuesto de [1], que es N^2 -{[1-(3-metoxipropil)-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

30 [18] El compuesto de [1], que es N^2 -{[6-(4-metilfenoxi)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

[19] Uso del compuesto de uno cualquiera de [1] a [18] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para uso en tratamiento o profilaxis de dolor neuropático, dolor nociceptivo, disuria o esclerosis múltiple;

35 [20] Un inhibidor de SNS que comprende el compuesto de uno cualquiera de [1] a [18] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como ingrediente activo;

[21] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de uno cualquiera de [1] a [18] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable;

[22] Un compuesto de uno cualquiera de [1] a [18] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en tratamiento o profilaxis de dolor neuropático, dolor nociceptivo, disuria o esclerosis múltiple.

40 Efecto de la invención

La presente invención proporciona un inhibidor de SNS que comprende un compuesto bicíclico novedoso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El inhibidor de SNS de la presente invención es útil como fármaco para el

tratamiento o profilaxis de patologías en general en las que está involucrado el SNS, y es específicamente aplicable a pacientes con dolor neuropático, dolor nociceptivo, disuria, esclerosis múltiple y similares.

Descripción de realizaciones

5 En la presente memoria, ejemplos del “átomo de halógeno” incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

10 El “grupo alquilo” significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y ejemplos específicos del mismo incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo (grupo 1-propilo), grupo isopropilo (grupo 2-propilo), grupo butilo (grupo 1-butilo), grupo sec-butilo (grupo 2-butilo), grupo isobutilo (grupo 2-metil-1-propilo), grupo terc-butilo (grupo 2-metil-2-propilo), grupo pentilo (grupo 1-pentilo), grupo hexilo (grupo 1-hexilo) y similares. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono.

15 El “grupo haloalquilo” significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 átomos de halógeno, y ejemplos específicos del mismo incluyen grupo trifluorometilo, grupo 2,2-difluoroetilo, grupo 2,2,2-trifluoroetilo, grupo 2-cloroetilo, grupo pentafluoroetilo, grupo 3,3,3-trifluoropropilo y similares. El grupo haloalquilo es preferiblemente a grupo haloalquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono.

20 El “grupo alquenilo” significa un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene 2 a 6 átomos de carbono, y ejemplos específicos del mismo incluyen grupo vinilo, grupo 1-propenilo, grupo 2-propenilo, grupo 1-metilvinilo, grupo 1-butenilo, grupo 1-etilvinilo, grupo 1-metil-2-propenilo, grupo 2-butenilo, grupo 3-butenilo, grupo 2-metil-1-propenilo, grupo 2-metil-2-propenilo, grupo 1-pentenilo, grupo 1-hexenilo y similares. El grupo alquenilo es preferiblemente un grupo alquenilo que tiene 2 a 4 átomos de carbono.

El “grupo alquinilo” significa un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada que tiene 2 a 6 átomos de carbono, y ejemplos específicos del mismo incluyen grupo etinilo, grupo 1-propinilo, grupo 2-propinilo, grupo 1-butinilo, grupo 1-metil-2-propinilo, grupo 3-butinilo, grupo 1-pentinilo, grupo 1-hexinilo y similares. El grupo alquinilo es preferiblemente un grupo alquinilo que tiene 2 a 4 átomos de carbono.

25 El “grupo alcoxi” significa un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y ejemplos específicos del mismo incluyen grupo metoxi, grupo etoxi, grupo propoxi, grupo 1-metiletoxi, grupo butoxi, grupo 1-metilpropoxi, grupo 2-metilpropoxi, grupo 1,1-dimetiletoxi, grupo pentiloxi, grupo hexiloxi y similares. El grupo alcoxi es preferiblemente un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono.

30 El “grupo haloalcoxi” significa un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 átomos de halógeno, y ejemplos específicos del mismo incluyen grupo trifluorometoxi, grupo 2,2-difluoroetoxi, grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, grupo 2-cloroetoxi, grupo pentafluoroetoxi, grupo 3,3,3-trifluoropropoxi y similares. El grupo haloalcoxi es preferiblemente un grupo haloalcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono.

35 El “grupo cicloalquilo” significa un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 8 miembros, y ejemplos específicos del mismo incluyen grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo, grupo ciclooctilo y similares. El grupo cicloalquilo es preferiblemente un grupo cicloalquilo de 4- a 6-miembros.

40 El “grupo cicloalquenilo” significa un grupo cicloalquenilo monocíclico o bicíclico de 4 a 8 miembros, y ejemplos específicos del mismo incluyen grupo ciclobutenilo, grupo ciclopentenilo, grupo ciclohexenilo, grupo cicloheptenilo y grupo ciclooctenilo. La posición del enlace doble en el anillo no está particularmente limitada. El grupo cicloalquenilo es preferiblemente un grupo cicloalquenilo de 5 o 6 miembros.

45 El “grupo heterocíclico alifático saturado” significa un grupo heterocíclico alifático saturado monocíclico o bicíclico de 4 a 8 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre (condición de que el número de átomos de oxígeno y átomos de azufre contenidos en el heterociclo alifático saturado son en cada caso 2 como máximo). La posición del heteroátomo no está particularmente limitada con tal que el grupo heterocíclico alifático saturado sea químicamente estable. Ejemplos específicos del mismo incluyen grupo azetidínico, grupo pirrolidínico, grupo piperídico, grupo piperidino, grupo piperazinilo, grupo azepanilo, grupo azocanilo, grupo tetrahydrofurilo, grupo tetrahydrotienilo, grupo tetrahydropiranilo, grupo morfolínico, grupo morfolino, grupo tiomorfolínico, grupo 1,4-dioxanilo, grupo 1,2,5-tiadiazinilo, grupo 1,4-oxazepanilo, grupo 1,4-diazepanilo y similares.

55 El “grupo heterocíclico alifático insaturado” significa un grupo heterocíclico alifático insaturado monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 3 enlaces dobles y 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre (con la condición de que el número de átomos de oxígeno y átomos de azufre contenidos en el heterociclo alifático insaturado son en cada caso 2 como máximo). Las posiciones del heteroátomo y del enlace doble no están particularmente limitadas con tal que el grupo heterocíclico alifático insaturado sea químicamente estable. Ejemplos específicos de los mismos incluyen grupo pirrolinilo, grupo

imidazolinilo, grupo tetrahydroisoquinolilo y similares, y se prefiere el grupo 2-pirrolinilo y el grupo 2-imidazolinilo.

El "heterociclo alifático que contiene nitrógeno saturado" significa un heterociclo alifático saturado monocíclico o bicíclico de 4 a 8 miembros que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente que contiene además 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre (con la condición de que el número de átomos de oxígeno y átomos de azufre contenidos en el heterociclo alifático saturado son en cada caso 2 como máximo). La posición del heteroátomo no está particularmente limitada con tal que el heterociclo alifático que contiene nitrógeno saturado sea químicamente estable. Ejemplos específicos del mismo incluyen anillo de azetidina, anillo de pirrolidina, anillo de imidazolidina, anillo de pirazolidina, anillo de piperidina, anillo de piperazina, anillo de azepan, anillo de azocan, anillo de morfolina, anillo de tiomorfolina, anillo de oxazolidina, anillo de tiazolidina y similares.

El "heterociclo alifático que contiene nitrógeno insaturado" significa un heterociclo alifático insaturado monocíclico o bicíclico de 4 a 8 miembros que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente que contiene además 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre (con la condición de que el número de átomos de oxígeno y átomos de azufre contenidos en el heterociclo alifático insaturado son en cada caso 2 como máximo). La posición del heteroátomo no está particularmente limitada con tal que el heterociclo alifático insaturado que contiene nitrógeno sea químicamente estable. Ejemplos específicos de los mismos incluyen anillo de pirrolina, anillo de piperidina, anillo de imidazolina, anillo de pirazolina, anillo de oxazolina, anillo de tiazolina, anillo de tetrahydroquinolina, anillo de tetrahydroisoquinolina y similares.

El "grupo arilo" significa un grupo arilo monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros, y ejemplos específicos del mismo incluyen grupo fenilo, grupo 1-naftilo, grupo 2-naftilo y similares.

El "grupo heterocíclico aromático" significa un grupo heterocíclico aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre (con la condición de que el número de átomos de oxígeno y átomos de azufre contenidos en el grupo heterocíclico aromático son en cada caso 2 como máximo). La posición del heteroátomo no está particularmente limitada con tal que el grupo heterocíclico aromático sea químicamente estable. Ejemplos específicos de los mismos incluyen grupo furilo, grupo tienilo, grupo pirrolilo, grupo oxazolilo, grupo isoxazolilo, grupo tiazolilo, grupo isotiazolilo, grupo imidazolilo, grupo pirazolilo, grupo furazanilo, grupo oxadiazolilo, grupo triazolilo, grupo piridilo, grupo pirimidinilo, grupo pirazinilo, grupo indolilo, grupo quinolilo, grupo isoquinolilo, grupo quinazolinilo, grupo imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo y similares.

El "grupo alquiltio" significa un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y ejemplos específicos del mismo incluyen grupo metiltio, grupo etiltio, grupo propiltio, grupo 1-metiletiltio, grupo butiltio, grupo 1-metilpropiltio, grupo 2-metilpropiltio, grupo 1,1-dimetiletiltio, grupo pentiltio, grupo hexiltio y similares. El grupo alquiltio es preferiblemente un grupo alquiltio que tiene 1 a 4 átomos de carbono.

Ejemplos del alquilo del "grupo alquilcarbonilo" incluyen los que son similares al grupo alquilo antes mencionado. Ejemplos preferidos del grupo alquilcarbonilo incluyen grupo acetilo, grupo propionilo, grupo butirilo y similares.

El "grupo alquilcarboniloxi" significa un grupo en donde el átomo de oxígeno está unido al carbono del carbonilo del "grupo alquilcarbonilo" antes mencionado.

Ejemplos del alquilo del "grupo alquilsulfonilo" incluyen los que son similares al "grupo alquilo" antes mencionado. Ejemplos preferidos del grupo alquilsulfonilo incluyen grupo metilsulfonilo, grupo etilsulfonilo, grupo propilsulfonilo y similares.

Ejemplos del alcoxi del "grupo alcoxycarbonilo" incluyen los que son similares al "grupo alcoxi" antes mencionado. Ejemplos preferidos del grupo alcoxycarbonilo incluyen grupo metoxycarbonilo, grupo etoxycarbonilo, grupo propoxycarbonilo, grupo butoxycarbonilo, grupo terc-butoxycarbonilo y similares.

Ejemplos del grupo alquilo del "grupo amino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o dos grupo alquilo iguales o diferentes", "grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o dos grupo alquilo iguales o diferentes" y "grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o dos grupo alquilo iguales o diferentes" incluyen los que son similares al "grupo alquilo" antes mencionado.

Ejemplos preferidos del "grupo amino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o dos grupos alquilo iguales o diferentes" incluyen grupo metilamino, grupo etilamino, grupo propilamino, grupo dimetilamino, grupo dietilamino, grupo metiletilamino y similares.

Ejemplos preferidos del "grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o dos grupos alquilo iguales o diferentes" incluyen grupo metilcarbamoilo, grupo etilcarbamoilo, grupo propilcarbamoilo, grupo isopropilcarbamoilo, grupo dimetilcarbamoilo, grupo dietilcarbamoilo, grupo metiletilcarbamoilo y similares.

Ejemplos preferidos del "grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o dos grupos alquilo iguales o diferentes" incluyen grupo metilsulfamoilo, grupo etilsulfamoilo, grupo propilsulfamoilo, grupo dimetilsulfamoilo,

grupo dietilsulfamoilo, grupo metiletilsulfamoilo y similares.

5 Ejemplos del “grupo alcoxicarbonilo” del “grupo amidino opcionalmente sustituido con un grupo alcoxicarbonilo o dos grupos alcoxicarbonilo iguales o diferentes” incluyen los que son similares al “grupo alcoxicarbonilo” antes mencionado. Ejemplos preferidos del “grupo amidino opcionalmente sustituido con un grupo alcoxicarbonilo o dos grupos alcoxicarbonilo iguales o diferentes” incluyen grupo metoxicarbonilamidino, grupo etoxicarbonilamidino, grupo propoxicarbonilamidino y similares.

El grupo arilo de “grupo ariloxi”, “grupo arilcarbonilo” y “grupo arilsulfonilo” es como se definió para el “grupo arilo” antes mencionado.

10 El grupo heterocíclico aromático de “grupo heterociclioxi aromático”, “grupo heterocicliilcarbonilo aromático” y “grupo heterocicliilsulfonilo aromático” es como se definió para el “grupo heterocíclico aromático” antes mencionado.

El sustituyente para “grupo alquilo”, “grupo alquenilo” y “grupo alquinilo” se selecciona del grupo que consiste en los siguientes sustituyentes indicados en (i) a (v), y pueden estar presentes varios sustituyentes iguales o diferentes:

(i) un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo y un grupo ciano;

15 (ii) un grupo amino sustituido o no sustituido, un grupo carbamoilo sustituido o no sustituido, y un grupo sulfamoilo sustituido o no sustituido;

20 (iii) un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alquilcarbonilo, un grupo alquilcarboniloxi, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alquiltio y un grupo alquilsulfonilo [estos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo amino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o con dos grupos alquilo iguales o diferentes, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo arilo opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido. Ejemplos del sustituyente para el grupo arilo y grupo heterocíclico aromático incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo nitro, un grupo ciano y un grupo carbamoilo];

25 (iv) un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquenilo, y un grupo heterocíclico alifático saturado o insaturado [estos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo oxo, un grupo tioxo, un grupo amino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o dos grupos alquilo iguales o diferentes, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o dos grupos alquilo iguales o diferentes, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido. Ejemplos del sustituyente para el grupo alcoxicarbonilo, grupo alquilcarbonilo, grupo alquilsulfonilo y grupo alquilo incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi y un grupo carbamoilo. Ejemplos del sustituyente para el grupo arilo y grupo heterocíclico aromático incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo nitro, un grupo ciano y un grupo carbamoilo];

30 (v) un grupo arilo, un grupo heterocíclico aromático, un grupo ariloxi, un grupo heterociclioxi aromático, un grupo arilcarbonilo, un grupo aromático, un grupo arilsulfonilo y un grupo heterocicliilsulfonilo aromático [estos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo amino sustituido o no sustituido, un grupo carbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo sulfamoilo sustituido o no sustituido, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido. Ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi y un grupo haloalcoxi. Ejemplos del sustituyente para el grupo arilo y grupo heterocíclico aromático incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo nitro, un grupo ciano grupo y un grupo carbamoilo].

35 El sustituyente para el “grupo cicloalquilo”, “grupo cicloalquenilo”, “grupo heterocíclico alifático saturado”, “grupo heterocíclico alifático insaturado”, “heterociclo alifático saturado que contiene nitrógeno” y “heterociclo alifático insaturado que contiene nitrógeno” es un sustituyente o dos o más sustituyentes iguales o diferentes, que son seleccionados del grupo que consiste en los siguientes (vi) a (x):

(vi) un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo tioxo, y un grupo amidino opcionalmente sustituido con un grupo alcoxicarbonilo o dos grupos alcoxicarbonilo iguales o diferentes;

55 (vii) un grupo amino sustituido o no sustituido, un grupo carbamoilo sustituido o no sustituido, y un grupo sulfamoilo sustituido o no sustituido;

(viii) un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alquilcarbonilo, un grupo alquilcarboniloxi, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alquiltio y un grupo alquilsulfonilo [estos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, a grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o dos grupos alquilo iguales o diferentes, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido con grupo alcoxi(s) y/o un grupo(s) carbamoilo, un grupo haloalcoxi, un grupo alquiltio, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo ariloxi opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido y grupo amino opcionalmente sustituido. Ejemplos del sustituyente para el grupo ariloxi, grupo heterocíclico aromático, grupo arilo y grupo heterocíclico aromático incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo nitro, un grupo ciano y un grupo carbamoilo. Ejemplos del sustituyente para el grupo amino incluyen un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, y un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o dos grupos alquilo iguales o diferentes. Ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo del grupo alquilo, grupo alquilcarbonilo, grupo alquilsulfonilo y grupo carbamoilo incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi y un grupo carbamoilo];

(ix) un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalqueno, y un grupo heterocíclico alifático saturado o insaturado [estos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo oxo, un grupo tioxo, un grupo amino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o dos grupos alquilo iguales o diferentes, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido. Ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi y un grupo haloalcoxi. Ejemplos del sustituyente para el grupo arilo y grupo heterocíclico aromático incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo nitro, un grupo ciano y un grupo carbamoilo];

(x) un grupo arilo, un grupo heterocíclico aromático, un grupo ariloxi, un grupo heterocíclico aromático, un grupo arilcarbonilo, un grupo heterocíclico aromático, un grupo arilosulfonilo y un grupo heterocíclico aromático [estos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo ciano, un grupo amino sustituido o no sustituido, un grupo carbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo sulfamoilo sustituido o no sustituido, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido. Ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi y un grupo haloalcoxi. Ejemplos del sustituyente para el grupo arilo y grupo heterocíclico aromático incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcoxycarbonilo, a grupo nitro, un grupo ciano grupo y un grupo carbamoilo].

El sustituyente para el "grupo fenilo", "grupo arilo" y "grupo heterocíclico aromático" es 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en los siguientes (xi) a (xv):

(xi) un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo metilendioxi, un grupo etilendioxi y $-(CH_2)_n-$ (n es un entero de 3 a 5);

(xii) un grupo amino sustituido o no sustituido, un grupo carbamoilo sustituido o no sustituido, y un grupo sulfamoilo sustituido o no sustituido;

(xiii) un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alquilcarbonilo, un grupo alquilcarboniloxi, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alquiltio y un grupo alquilsulfonilo [estos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo amino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o dos grupos alquilo iguales o diferentes, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo haloalcoxi, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo arilo opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido. Ejemplos del sustituyente para el grupo alcoxi, grupo arilo y grupo heterocíclico aromático incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo nitro, un grupo ciano y un grupo carbamoilo];

(xiv) un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalqueno, y un grupo heterocíclico alifático saturado o insaturado [estos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo oxo, un grupo tioxo, un grupo amino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o dos grupos alquilo iguales o diferentes, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido. Ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi y un grupo haloalcoxi. Ejemplos del

sustituyente para el grupo arilo y grupo heterocíclico aromático incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo nitro, un grupo ciano y un grupo carbamoilo];

5 (xv) un grupo arilo, un grupo heterocíclico aromático, un grupo ariloxi, un grupo heterociclioxi aromático, un grupo arilocarbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático, un grupo arilsulfonilo y un grupo heterocicilsulfonilo aromático [estos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un amino grupo sustituido o no sustituido, un grupo carbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo sulfamoilo sustituido o no sustituido, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido. Ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi y un grupo haloalcoxi. Ejemplos del sustituyente para el grupo arilo y grupo heterocíclico aromático incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo nitro, un grupo ciano y un grupo carbamoilo].

15 El sustituyente para el “grupo amino”, “grupo carbamoilo” y “grupo sulfamoilo” es un sustituyente o dos sustituyentes iguales o diferentes, que son seleccionados del grupo que consiste en los siguientes (xvi) - (xviii):

20 (xvi) un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo alquilcarbonilo, un grupo alquilsulfonilo y un grupo alcoxycarbonilo [estos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo amino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o dos grupos alquilo iguales o diferentes, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo heterocíclico alifático saturado o insaturado, un grupo arilo opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido. Ejemplos del sustituyente para el grupo arilo y grupo heterocíclico aromático incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo nitro, un grupo ciano y un grupo carbamoilo];

30 (xvii) un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalqueno, y un grupo heterocíclico alifático saturado o insaturado [estos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo oxo, un grupo tioxo, un grupo amino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o dos grupos alquilo iguales o diferentes, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido. Ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi y un grupo haloalcoxi. Ejemplos del sustituyente para el grupo arilo y grupo heterocíclico aromático incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo nitro, un grupo ciano y un grupo carbamoilo];

40 (xviii) un grupo arilo, un grupo heterocíclico aromático, un grupo arilocarbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático, un grupo arilsulfonilo y un grupo heterocicilsulfonilo aromático [estos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo amino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o dos grupos alquilo iguales o diferentes, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o dos grupos alquilo iguales o diferentes, un grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo o dos grupos alquilo iguales o diferentes, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido. Ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi y un grupo haloalcoxi. Ejemplos del sustituyente para el grupo arilo y grupo heterocíclico aromático incluye un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo nitro, un grupo ciano y un grupo carbamoilo].

50 Además, los dos sustituyentes para el “grupo amino”, “grupo carbamoilo” o “grupo sulfamoilo” están opcionalmente unidos para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un heterociclo de 5 a 10 miembros alifático que contiene nitrógeno.

55 Ejemplos del heterociclo alifático que contiene nitrógeno incluyen anillo pirrolidina, anillo piperidina, un anillo azepan, un anillo azocan, un anillo piperazina, un anillo morfolina, un anillo tiomorfolina y un anillo tetrahidroisoquinolina. Además, el heterociclo alifático que contiene nitrógeno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi y un grupo haloalcoxi. Ejemplos del sustituyente para el grupo alquilo incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi, un grupo haloalcoxi y un grupo carbamoilo.

En el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (1), cada uno de los grupos es preferiblemente como sigue.

5 R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo haloalquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un grupo haloalcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un grupo haloalquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, particularmente preferiblemente un átomo de hidrógeno. R^1 puede estar presente en el anillo benceno o el anillo piridina en cualquier posición adecuada.

10 Ejemplos específicos de R^1 incluyen un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, grupo etilo, un grupo propilo, un grupo trifluorometilo y similares. Entre ellos, se prefieren un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor y un átomo de cloro, y es más preferido un átomo de hidrógeno.

L es un enlace simple, -O- o -CH₂O-, preferiblemente, un enlace simple o -O-, más preferiblemente -O-. L puede estar presente en el anillo benceno o anillo piridina en cualquier posición adecuada. Cuando L es -CH₂O-, el átomo de oxígeno de -CH₂O- está unido al anillo benceno o anillo piridina, y la cadena metileno está unida a R^2 .

15 R^2 es un grupo arilo de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, preferiblemente un grupo arilo de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, más preferiblemente un grupo fenilo sustituido o no sustituido.

20 Ejemplos preferidos del sustituyente del grupo arilo o grupo heterocíclico aromático para R^2 incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono no sustituido), un grupo haloalquilo (preferiblemente un grupo haloalquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono), un grupo alcoxi (preferiblemente un grupo alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono), un grupo haloalcoxi (preferiblemente un grupo haloalcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono), un grupo ciano y similares, específicamente, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo terc-butilo, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo ciano y similares. Entre ellas, se prefiere un átomo de flúor, un grupo metilo y un grupo trifluorometoxi.

Ejemplos específicos del grupo arilo sustituido o no sustituido para R^2 incluyen un grupo fenilo y un grupo fenilo sustituido con los sustituyentes preferidos para el grupo arilo antes mencionado, y similares.

Ejemplos específicos del grupo heterocíclico aromático para R^2 incluyen un grupo piridilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo y similares. Entre ellos, se prefiere un grupo piridilo y un grupo furilo.

30 R^3 es un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un grupo alqueno que tiene 2 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un grupo alquino que tiene 2 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, un grupo cicloalqueno de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, preferiblemente un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, más preferiblemente un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, aún más preferiblemente un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, o un grupo cicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido.

45 Ejemplos preferidos del sustituyente para el grupo alquilo para R^3 incluyen un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi (preferiblemente un grupo alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono), un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros y similares, específicamente, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo isopropoxi, un grupo tetrahidrofurilo, un grupo tetrahidropirano y similares.

Ejemplos preferidos del sustituyente para el grupo heterocíclico alifático saturado para R^3 incluyen un grupo alquilcarbonilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo mono-alquil carbamoilo (la porción alquilo tiene preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono) y similares, específicamente, un grupo acetilo, grupo a terc-butoxicarbonilo, un grupo metilsulfonilo, un grupo isopropilcarbamoilo y similares.

50 Ejemplos específicos de R^3 incluyen un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo metoxietilo, un grupo etoxietilo, un grupo isopropoxietilo, un grupo hidroxietilo, un grupo metoxipropilo, un grupo etoxipropilo, un grupo hidroxipropilo, un grupo tetrahidropirano, un grupo tetrahidrofurilo, un grupo 2,2-dimetil-2-hidroxietilo, un grupo tetrahidropiranilmetilo, un grupo tetrahidrofurilmetilo, un grupo 4-piperidilo, un grupo 1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo, un grupo 1-isopropilcarbamoilpiperidin-4-ilo, un grupo 1-acetilpiperidin-4-ilo, un grupo 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilo y similares. R^3 es más preferiblemente un grupo ciclobutilo, un grupo 2-etoxietilo o un grupo etilo.

R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, o un

grupo cicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, preferiblemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, más preferiblemente un átomo de hidrógeno.

5 Ejemplos preferidos del sustituyente para el grupo alquilo y grupo cicloalquilo para R^4 incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi (preferiblemente un grupo alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono), un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros y similares, específicamente, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo tetrahydrofurilo, un grupo tetrahidropiraniolo y similares.

Ejemplos específicos de R^4 incluyen un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, grupo ciclopropilo y similares. Entre ellos, se prefiere un átomo de hidrógeno y un grupo metilo, y un átomo de hidrógeno es más preferido.

10 R^{5a} y R^{5b} son en cada caso independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, o R^4 y R^{5a} están opcionalmente unidos para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que R^4 está unido, un alifático heterociclo que contiene nitrógeno saturado de 4 a 8 miembros (en este caso, R^{5b} es un átomo de hidrógeno), preferiblemente independientemente cada uno un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido. Ejemplos preferidos del sustituyente para
15 el grupo alquilo para R^{5a} o R^{5b} incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi (preferiblemente un grupo alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono), un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros y similares, específicamente, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, grupo tetrahydrofurilo, grupo tetrahidropiraniolo y similares.

20 Ejemplos específicos de R^{5a} y R^{5b} incluyen independientemente cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo isopropilo (preferiblemente R^{5a} es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo isopropilo, y R^{5b} es un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo isopropilo). Entre ellos, se prefiere un átomo de hidrógeno y un grupo metilo (preferiblemente R^{5a} es un átomo de hidrógeno, y R^{5b} es un grupo metilo).

25 Cuando R^{5a} y R^{5b} son diferentes entre sí, el átomo de carbono al que están unidos es un átomo de carbono asimétrico, y la configuración estérica es preferiblemente la configuración S desde los aspectos de fácil disponibilidad de los materiales de inicio.

Ejemplos específicos del heterociclo alifático que contiene nitrógeno saturado de 4 a 8 miembros formado por R^4 y R^{5a} que están unidos entre sí, junto con el átomo de nitrógeno al que R^4 está unido, incluye un anillo azetidina, un anillo pirrolidina, un anillo piperidina y similares. Entre ellos, se prefiere el anillo pirrolidina preferido.

30 R^6 y R^7 son en cada caso independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un grupo haloalquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene 2 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un grupo alquino que tiene 2 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, un grupo cicloalqueno de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, un grupo arilo de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, o R^6 y R^7 están opcionalmente unidos para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo alifático que contiene nitrógeno saturado de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, o un heterociclo alifático insaturado de 5 a 10 miembros que contiene nitrógeno sustituido o no sustituido (el heterociclo alifático saturado o insaturado que contiene nitrógeno contiene 0 a 2 átomos de oxígeno, 0 a 2 átomo de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno), preferiblemente independientemente cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un grupo haloalquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, más preferiblemente independientemente cada uno un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, más preferiblemente un átomo de hidrógeno.
45

50 Ejemplos preferidos del sustituyente para el grupo alquilo para R^6 o R^7 incluyen un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi (preferiblemente un grupo alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono), un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros y similares, específicamente, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo tetrahydrofurilo, un grupo tetrahidropiraniolo, un pirrolidinilo, un grupo piperidilo, un grupo piperidino, un grupo piperazinilo, un grupo morfolino y similares. Ejemplos específicos del grupo alquilo sustituido para R^6 o R^7 incluyen un grupo metoxietilo, un grupo 2,2-dimetil-2-hidroxietilo, un grupo morfolinoetilo y similares.

Ejemplos específicos preferidos de R^6 o R^7 incluyen un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo y similares. Entre ellos, se prefiere un átomo de hidrógeno y un grupo metilo, y un átomo de hidrógeno es más preferido.

55 Ejemplos específicos del heterociclo alifático que contiene nitrógeno saturado de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido y heterociclo alifático insaturado de 5 a 10 miembros que contiene nitrógeno sustituido o no sustituido, que están formados por R^6 y R^7 que están unidos entre sí, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, incluyen un anillo morfolina, un anillo pirrolidina, un anillo piperidina, un anillo piperazina y similares. Entre ellos, se prefiere

un anillo morfolina y un anillo piperazina.

5 Ejemplos preferidos del sustituyente para el heterociclo alifático saturado que contiene nitrógeno y heterociclo alifático insaturado que contiene nitrógeno antes mencionados incluyen un grupo oxo, un grupo ciano, un grupo haloalquilo (preferiblemente un grupo haloalquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono) y similares. Entre ellos, se prefiere un grupo oxo, un grupo ciano y un grupo trifluorometilo.

Ejemplos preferidos del compuesto (1) incluyen los siguientes compuestos y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Realizaciones preferidas del mismo incluyen a compuesto en donde

R^1 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

10 L es un enlace simple o -O-,

R^2 es un grupo fenilo sustituido o no sustituido,

X es un átomo de carbono,

15 R^3 es un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido,

R^4 es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido,

R^{5a} y R^{5b} son en cada caso independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, y

20 R^6 y R^7 son en cada caso independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un grupo haloalquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, o

25 R^6 y R^7 están opcionalmente unidos para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo alifático que contiene nitrógeno saturado de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, o un heterociclo alifático insaturado de 5 a 10 miembros que contiene nitrógeno sustituido o no sustituido (el heterociclo alifático saturado o insaturado que contiene nitrógeno contiene 0 a 2 átomos de oxígeno, 0 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno).

Otras realizaciones preferidas del mismo incluyen un compuesto en donde

R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono,

30 L es un enlace simple o -O-,

R^2 es un grupo arilo de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido (el sustituyente es preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un grupo haloalcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente un átomo de flúor, un grupo metilo o un grupo trifluorometoxi),

X es un átomo de carbono,

35 R^3 es un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido (el sustituyente es preferiblemente un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros, más preferiblemente un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo isopropoxi, un grupo tetrahidrofurilo o un grupo tetrahidropiranilo), un grupo cicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo cicloalquilo de 3 a 8 miembros no sustituido), un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros no sustituido), o un grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 miembros no sustituido),

45 R^4 es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono no sustituido),

R^{5a} y R^{5b} son en cada caso independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono no sustituido), y

R^6 y R^7 son en cada caso independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de

carbono sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono no sustituido).

Entre ellos, es preferible un compuesto en donde

R¹ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

5 L es un enlace simple o -O-,

R² es un grupo fenilo sustituido o no sustituido (el sustituyente es preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un grupo haloalcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente un átomo de flúor, un grupo metilo o un grupo trifluorometoxi),

X es un átomo de carbono,

10 R³ es un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido (el sustituyente es preferiblemente un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono o a grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros, más preferiblemente un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo isopropoxi, un grupo tetrahidrofurilo o un grupo tetrahidropiraniilo), o un grupo cicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo cicloalquilo de 3 a 8 miembros no sustituido),

15 R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R^{5a} y R^{5b} son en cada caso independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo isopropilo (preferiblemente R^{5a} es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo isopropilo, y R^{5b} es un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo isopropilo), y

R⁶ y R⁷ es un átomo de hidrógeno,

20 y es más preferible un compuesto en donde

R¹ es un átomo de hidrógeno,

L es -O-,

25 R² es un grupo fenilo sustituido o no sustituido (el sustituyente es preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un grupo haloalcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente un átomo de flúor, un grupo metilo o un grupo trifluorometoxi),

X es un átomo de carbono,

30 R³ es un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido (el sustituyente es preferiblemente un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros, más preferiblemente un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo isopropoxi, un grupo tetrahidrofurilo o un grupo tetrahidropiraniilo), o un grupo cicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido (preferiblemente un grupo cicloalquilo de 3 a 8 miembros no sustituido),

R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R^{5a} y R^{5b} son en cada caso independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo (preferiblemente R^{5a} es un átomo de hidrógeno, y R^{5b} es un grupo metilo), y

35 R⁶ y R⁷ es un átomo de hidrógeno.

El compuesto de la presente invención es preferiblemente el compuesto (2) o el compuesto (3) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, más preferiblemente el compuesto (2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Ejemplos específicos preferibles de los mismos incluyen los siguientes compuestos y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Ejemplos específicos de los mismos incluyen un compuesto en donde

R¹ es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno (preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro),

45 (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente metilo) o

(4) un grupo haloalquilo C₁₋₆ (preferiblemente trifluorometilo),

L es

(1) un enlace simple,

(2) -O- o

5 (3) -CH₂O-,

R² es

(1) un grupo arilo C₆₋₁₀ (el grupo arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente condensado con un cicloalcano C₃₋₆) (preferiblemente fenilo, indanilo, más preferiblemente fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

10 (a) un átomo de halógeno (preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(b) un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo),

(c) un grupo haloalquilo C₁₋₆ (preferiblemente trifluorometilo),

(d) un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferiblemente metoxi, etoxi),

(e) un grupo haloalcoxi C₁₋₆ (preferiblemente trifluorometoxi) y

15 (f) un grupo ciano, o

(2) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros (preferiblemente un grupo heterocíclico aromático de 5- o 6-miembros, más preferiblemente piridilo, furilo),

X es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno,

R³ es

20 (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferiblemente metoxi, etoxi, isopropoxi),

(b) un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros (preferiblemente un grupo heterocíclico alifático saturado de 5 o 6 miembros, más preferiblemente tetrahidropirano, tetrahydrofurilo), y

25 (c) un grupo hidroxilo,

(2) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo), o

(3) un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros (preferiblemente un grupo heterocíclico alifático saturado de 5 o 6 miembros, más preferiblemente tetrahidropirano, piperidilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

30 (a) un grupo alquil C₁₋₆-carbonilo (preferiblemente acetilo),

(b) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo (preferiblemente terc-butoxicarbonilo),

(c) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (preferiblemente metilsulfonilo), y

(d) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o di-sustituido con grupo(s) alquilo(s) C₁₋₆ (preferiblemente isopropilo),

35 R⁴ es

(1) un átomo de hidrógeno, o

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente metilo),

R^{5a} y R^{5b} son en cada caso independientemente

(1) un átomo de hidrógeno, o

40 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente metilo, etilo, isopropilo), o

R⁴ y R^{5a} están opcionalmente unidos para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que R⁴ está unido, un heterociclo alifático que contiene nitrógeno saturado de 4 a 8 miembros (preferiblemente un heterociclo alifático que contiene nitrógeno saturado de 5 o 6 miembros, más preferiblemente pirrolidina) (en este caso, R^{5b} es un átomo de hidrógeno), y

5 R⁶ y R⁷ son en cada caso independientemente

(1) un átomo de hidrógeno, o

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente etilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionado de

(a) un grupo hidroxilo,

10 (b) un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferiblemente metoxi), y

(c) un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros (preferiblemente un grupo heterocíclico alifático saturado de 5 o 6 miembros, más preferiblemente morfolinilo), o

15 R⁶ y R⁷ están opcionalmente unidos para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo alifático que contiene nitrógeno saturado de 4 a 8 miembros (preferiblemente un heterociclo alifático que contiene nitrógeno saturado de 5 o 6 miembros, más preferiblemente morfolina, piperazina) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo oxo,

(b) un grupo ciano, y

(c) un grupo haloalquilo C₁₋₆ (preferiblemente trifluorometilo).

20 Ejemplos preferidos específicos de los mismos incluyen un compuesto en donde

R¹ es

(1) un átomo de hidrógeno, o

(2) un átomo de halógeno (preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro),

L es

25 (1) un enlace simple, o

(2) -O-,

R² es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionado de

(a) un átomo de halógeno (preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(b) un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo),

30 (c) un grupo haloalquilo C₁₋₆ (preferiblemente trifluorometilo),

(d) un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferiblemente metoxi, etoxi),

(e) un grupo haloalcoxi C₁₋₆ (preferiblemente trifluorometoxi), y

(f) un grupo ciano,

X es un átomo de carbono,

35 R³ es

(1) un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferiblemente metoxi, etoxi, isopropoxi),

40 (b) un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros (preferiblemente un grupo heterocíclico alifático saturado de 5 o 6 miembros, más preferiblemente tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo), y

(c) un grupo hidroxilo,

(2) un grupo cicloalquilo C3-8 (preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo), o

(3) un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros (preferiblemente un grupo heterocíclico alifático saturado de 5 o 6 miembros, más preferiblemente tetrahidropirranilo, piperidilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- 5
- (a) un grupo alquil C1-6-carbonilo (preferiblemente acetilo),
 - (b) un grupo alcoxi C1-6-carbonilo (preferiblemente terc-butoxicarbonilo),
 - (c) un grupo alquilsulfonilo C1-6 (preferiblemente metilsulfonilo), y
 - (d) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o di-sustituido con grupo(s) alquilo(s) C1-6 (preferiblemente isopropilo),

10 R⁴ es

- (1) un átomo de hidrógeno, o
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente metilo),

R^{5a} y R^{5b} son en cada caso independientemente

- (1) un átomo de hidrógeno, o

15 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente metilo, etilo, isopropilo), y

R⁶ y R⁷ son en cada caso independientemente

- (1) un átomo de hidrógeno, o
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente etilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

20 (a) un grupo hidroxilo,

(b) un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferiblemente metoxi), y

(c) un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros (preferiblemente un grupo heterocíclico alifático saturado de 5 o 6 miembros, más preferiblemente morfolinilo), o

25 R⁶ y R⁷ están opcionalmente unidos para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo alifático que contiene nitrógeno saturado de 4 a 8 miembros (preferiblemente un heterociclo alifático que contiene nitrógeno saturado de 5 o 6 miembros, más preferiblemente morfolina, piperazina) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) un grupo oxo,
- (b) un grupo ciano, y

30 (c) un grupo haloalquilo C₁₋₆ (preferiblemente trifluorometilo).

Otros ejemplos preferidos específicos de los mismos incluyen un compuesto en donde

R¹ es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro), o

35 (3) un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente metilo),

L es

- (1) un enlace simple, o
- (2) -O-,

40 R² es un grupo arilo C₆₋₁₀ (el grupo arilo C₆₋₁₀ está opcionalmente condensado con un cicloalcano de C₃₋₆) (preferiblemente fenilo, indanilo, más preferiblemente fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(b) un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo),

(c) un grupo haloalquilo C₁₋₆ (preferiblemente trifluorometilo),

(d) un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferiblemente metoxi, etoxi),

5 (e) un grupo haloalcoxi C₁₋₆ (preferiblemente trifluorometoxi), y

(f) un grupo ciano,

X es un átomo de carbono,

R³ es

10 (1) un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferiblemente metoxi, etoxi, isopropoxi),

(b) un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros (preferiblemente un grupo heterocíclico alifático saturado de 5 o 6 miembros, más preferiblemente tetrahidropiraniilo, tetrahydrofurilo), y

(c) un grupo hidroxilo,

15 (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo), o

(3) un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros (preferiblemente un grupo heterocíclico alifático saturado de 5 o 6 miembros, más preferiblemente tetrahidropiraniilo, piperidilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionado de

(a) un grupo alquil C₁₋₆ -carbonilo (preferiblemente acetilo),

20 (b) un grupo alcoxi C₁₋₆ -carbonilo (preferiblemente terc-butoxicarbonilo),

(c) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ (preferiblemente metilsulfonilo), y

(d) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o di-sustituido con grupos alquilo(s) C₁₋₆ (preferiblemente isopropilo),

R⁴ es

25 (1) un átomo de hidrógeno, o

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente metilo),

R^{5a} y R^{5b} son en cada caso independientemente

(1) un átomo de hidrógeno, o

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente metilo, etilo, isopropilo), y

30 R⁶ y R⁷ son en cada caso independientemente

(1) un átomo de hidrógeno, o

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente etilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo hidroxilo,

35 (b) un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferiblemente metoxi), y

(c) un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros (preferiblemente un grupo heterocíclico alifático saturado de 5 o 6 miembros, más preferiblemente morfolinilo).

Entre ellos, es preferible un compuesto en donde

R¹ es

40 (1) un átomo de hidrógeno, o

(2) un átomo de halógeno (preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro),

L es

(1) un enlace simple, o

(2) -O-,

5 R² es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(b) un grupo alquilo C1-6 (preferiblemente metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo),

(c) un grupo haloalquilo C1-6 (preferiblemente trifluorometilo),

(d) un grupo alcoxi C1-6 (preferiblemente metoxi, etoxi),

10 (e) un grupo haloalcoxi C1-6 (preferiblemente trifluorometoxi), y

(f) un grupo ciano,

X es un átomo de carbono,

R³ es

15 (1) un grupo alquilo C1-6 (preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alcoxi C1-6 (preferiblemente metoxi, etoxi, isopropoxi),

(b) un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros (preferiblemente un grupo heterocíclico alifático saturado de 5 o 6 miembros, más preferiblemente tetrahidropiraniolo, tetrahydrofurilo), y

(c) un grupo hidroxilo, o

20 (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo),

R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R^{5a} y R^{5b} son en cada caso independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo isopropilo (preferiblemente R^{5a} es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo isopropilo, y R^{5b} es un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo isopropilo), y

25 R⁶ y R⁷ es un átomo de hidrógeno, y

es más preferible un compuesto en donde

R¹ es un átomo de hidrógeno,

L es -O-,

R² es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

30 (a) un átomo de halógeno (preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(b) un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo),

(c) un grupo haloalquilo C₁₋₆ (preferiblemente trifluorometilo),

(d) un grupo alcoxi C₁₋₆ (preferiblemente metoxi, etoxi),

(e) un grupo haloalcoxi C₁₋₆ (preferiblemente trifluorometoxi), y

35 (f) un grupo ciano,

X es un átomo de carbono,

R³ es

(1) un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alcoxi C1-6 (preferiblemente metoxi, etoxi, isopropoxi),

(b) un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros (preferiblemente un grupo heterocíclico alifático saturado de 5 o 6 miembros, más preferiblemente tetrahidropiraniolo, tetrahidrofurilo), y

(c) un grupo hidroxilo, o

5 (2) un grupo cicloalquilo C₃₋₈ (preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo),

R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y

R^{5a} y R^{5b} son en cada caso independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo (preferiblemente R^{5a} es un átomo de hidrógeno, y R^{5b} es un grupo metilo), y

R⁶ y R⁷ es un átomo de hidrógeno.

10 Otros ejemplos preferidos específicos de los mismos incluyen

N²-{[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metil}glicinamida,

N²-{[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-2-metilalaninamida,

N²-{[1-ciclopropil-6-(4-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N²-{[1-ciclobutil-6-(4-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

15 N²-{[6-(4-clorofenoxi)-1-(2-etoxietil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N²-{[6-(4-fluorofenoxi)-1-(2-hidroxil-2-metilpropil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N²-{[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N²-{[6-(4-fluorofenoxi)-1-(3-metoxipropil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N²-{[6-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-1-(2-etoxietil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

20 N²-{[1-etil-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N²-{[6-(2,4-difluorofenoxi)-1-(2-hidroxil-2-metilpropil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N²-{[1-(2-etoxietil)-5-fluoro-6-(4-fluorofenil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N²-{[1-etil-5-fluoro-6-(4-fluorofenil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N²-{[1-(3-metoxipropil)-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

25 N²-{[6-(4-metilfenoxi)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,

N²-{[5-cloro-1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida, y

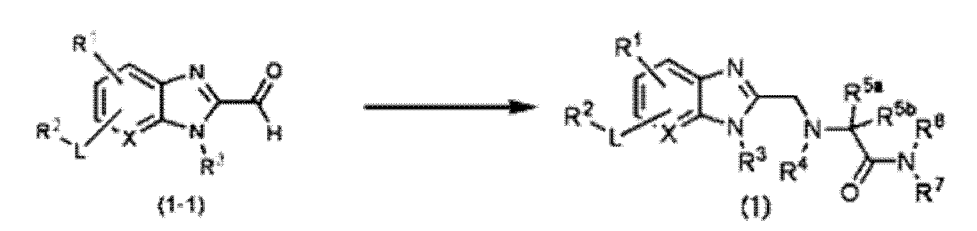
N²-{[5-cloro-6-(3,4-difluorofenil)-1-(2-etoxietil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida, y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El compuesto (1) puede prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el método mostrado a continuación.

30

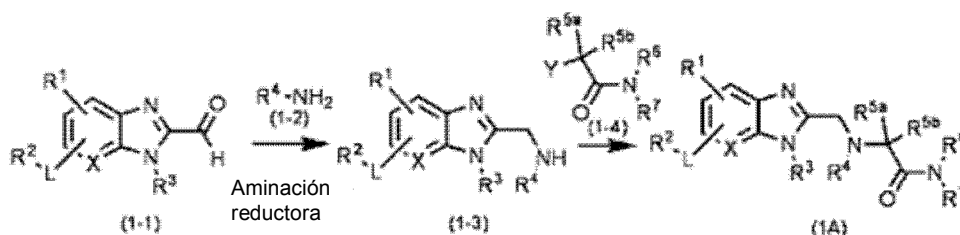
Esquema de reacción 1



en donde R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b}, R⁶, R⁷, L y X son como se han definido antes.

- El compuesto (1) puede prepararse sometiendo el compuesto (1-1) a una aminación reductora con el compuesto de amina correspondiente. Como disolvente, pueden usarse disolventes etéreos tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares, disolventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares, disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol y similares, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo y similares. Entre ellos, el tetrahidrofurano, diclorometano y metanol son los preferidos. Como agente reductor, puede usarse borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y similares. La temperatura de reacción es de -20°C a la temperatura de reflujo del disolvente de reacción, y de modo particularmente preferible de 0°C a cerca de la temperatura ambiente. Puede añadirse tamiz molecular o sulfato de sodio como agente deshidratante. Puede añadirse ácido acético ácido clorhídrico como aditivo.
- 5 El compuesto (1A), que es el compuesto (1) en donde R⁴ y R^{5a} no están unidos, también puede prepararse del compuesto (1-1) de acuerdo con el método mostrado en el Esquema de reacción 2 siguiente.
- 10 El compuesto (1A), que es el compuesto (1) en donde R⁴ y R^{5a} no están unidos, también puede prepararse del compuesto (1-1) de acuerdo con el método mostrado en el Esquema de reacción 2 siguiente.

Esquema de reacción 2

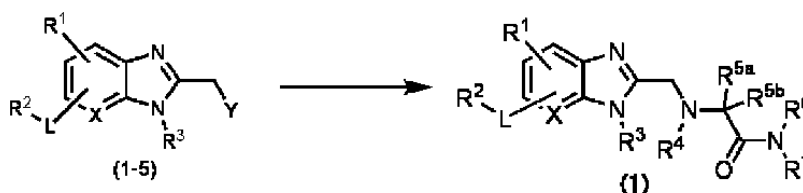


- 15 en donde R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b}, R⁶, R⁷, L y X son como se han definido antes excepto que R⁴ y R^{5a} no están unidos, e Y es un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, un grupo mesiloxi, un grupo tosiloxi y similares.

El compuesto (1-1) es sometido a una aminación reductora con el compuesto (1-2) para dar el compuesto (1-3), y el compuesto (1-3) reacciona con el compuesto (1-4) en presencia de una base, en un disolvente tal como un disolvente etéreo (por ejemplo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares), disolvente halogenado (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares), acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo y similares, a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente de reacción para dar el compuesto (1A). Aunque la base no está particularmente limitada, pueden usarse bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc-butóxido de potasio y similares, y bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiltilamina y similares.

- 25 Además, el compuesto (1) también puede prepararse de acuerdo con el método mostrado en el Esquema de reacción 3 siguiente.

Esquema de reacción 3

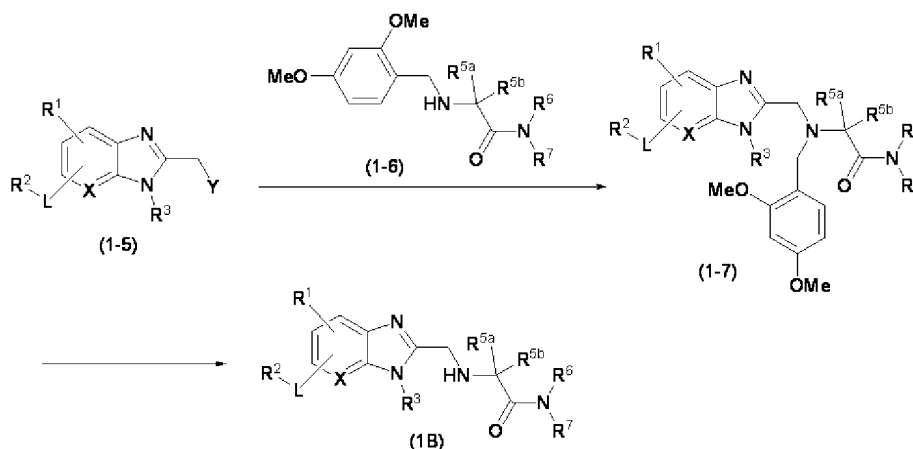


en donde R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b}, R⁶, R⁷, L, Y y X son como se han definido antes.

- 30 El compuesto (1) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (1-5) con el compuesto de amina correspondiente en presencia de una base, en un disolvente tal como un disolvente etéreo (por ejemplo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares), disolvente halogenado (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares), acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo y similares, a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente de reacción. Aunque la base no está particularmente limitada, pueden usarse bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc-butóxido potasio y similares, y bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiltilamina y similares.
- 35 El compuesto (1B), que es el compuesto (1) en donde R⁴ es un átomo de hidrógeno, puede prepararse, por ejemplo,

por el método mostrado en el Esquema de reacción 4 siguiente.

Esquema de reacción 4

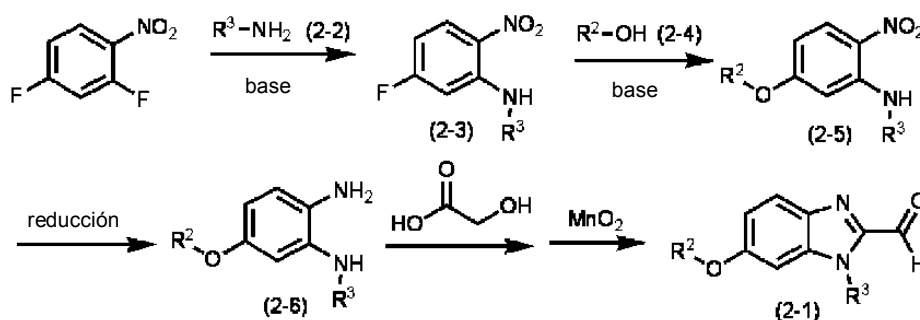


en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^7 , L , Y y X son como se han definido antes.

- 5 El compuesto (1B) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (1-7), que es obtenido a partir del compuesto (1-5) y el compuesto (1-6) de la misma manera que en el Esquema de reacción 3, en un disolvente ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares, a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente de reacción. La reacción es más preferiblemente realizada en ácido trifluoroacético a aproximadamente 50°C.
- 10 Los compuestos antes mencionados (1-1) y (1-5) pueden prepararse por el método mostrado a continuación y un método análogo al mismo.

Del compuesto antes mencionado (1-1), el compuesto (2-1) puede prepararse, por ejemplo, por el método mostrado en el Esquema de reacción 5 siguiente.

Esquema de reacción 5



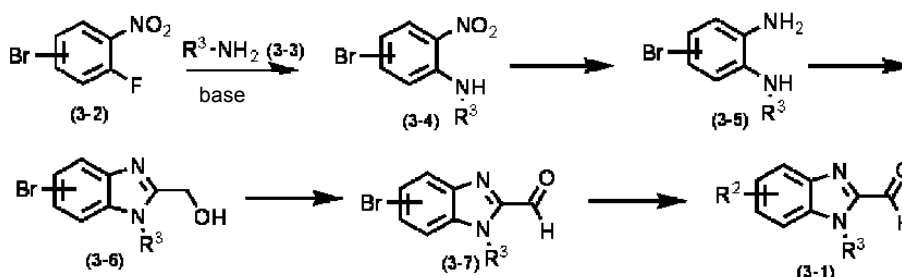
- 15 en donde R^2 y R^3 son como se han definido antes.
- El compuesto (2-3) puede prepararse haciendo reaccionar 2,4-difluoronitrobenceno con el compuesto (2-2) en presencia de una base, en un disolvente tal como un disolvente etéreo (por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano y similares), N,N-dimetilformamida, acetonitrilo y similares, a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente de reacción. Como base, puede usarse carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc-butóxido de potasio y similares, y preferiblemente se usa carbonato de potasio. Como disolvente, es preferible en 1,4-dioxano.
- 20 El compuesto (2-5) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (2-3) con el compuesto (2-4) en presencia de una base, en un disolvente tal como un disolvente etéreo (por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano y similares), N,N-dimetilformamida, acetonitrilo y similares, a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente de reacción. Como base, puede usarse carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc-butóxido de potasio y similares, y el carbonato de cesio es preferiblemente usado. Como disolvente, es preferible en 1,4-dioxano.
- 25 El compuesto (2-6) puede prepararse al reducir el grupo nitro del compuesto (2-5) a un grupo amino. La reducción a

ser usada en esta reacción puede ser realizada bajo condiciones de reducción convencionales. Se prefiere la reducción catalítica por paladio-carbono y similares, reducción usando un metal tal como hierro y similares, y similares. El disolvente a ser usado para la reducción es preferiblemente seleccionado de acuerdo a las condiciones de reducción. Por ejemplo, para la reducción catalítica, metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo y similares son preferiblemente seleccionados y, para la reducción usando un metal tal como hierro y similares, tetrahidrofurano, ácido acético, metanol, etanol, agua y similares son seleccionados. La reducción catalítica es preferiblemente realizada a temperatura ambiente, y la reducción usando un metal tal como hierro y similares es preferiblemente realizada a una temperatura desde 50°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente de reacción.

El compuesto (2-1) puede prepararse mezclando el compuesto (2-6) con ácido glicólico y calentándolos de 100°C a 150°C, y oxidando el grupo hidroxilo del compuesto cíclico correspondiente obtenido. La oxidación a ser usada para esta reacción puede ser realizada bajo condiciones de oxidación convencionales. Ejemplos de la misma incluyen oxidación con dióxido de manganeso, cromo y similares, y oxidación con un oxidante orgánico representado por sulfóxido de dimetilo. Se prefiere la oxidación con dióxido de manganeso y oxidación de Swern. De estas, la oxidación con dióxido de manganeso es particularmente preferida. El disolvente a ser usado para la oxidación es preferiblemente seleccionado de acuerdo con las condiciones de oxidación. Por ejemplo, para la oxidación con un metal, se seleccionan preferiblemente disolventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo y similares, y disolventes etéreos tal como tetrahidrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano y similares. Para la oxidación con un oxidante orgánico, se prefieren los disolventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo y similares. La oxidación con metal es preferiblemente realizada a temperatura ambiente, y la oxidación con un oxidante orgánico es preferiblemente realizada a una temperatura desde -78°C hasta la temperatura ambiente.

En el compuesto antes mencionado (1-1), el compuesto (3-1) también puede prepararse, por ejemplo, por el método mostrado en el Esquema de reacción 6 siguiente.

Esquema de reacción 6



25 en donde R² y R³ son como se han definido antes.

El compuesto (3-4) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (3-2) con el compuesto (3-3) en presencia de una base, en un disolvente tal como un disolvente etéreo (por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano y similares), N,N-dimetilformamida, acetonitrilo y similares, a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente de reacción. Como base, puede usarse carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc-butóxido de potasio y similares, y el carbonato de potasio es preferiblemente usado. Como disolvente, es preferible el 1,4-dioxano.

El compuesto (3-5) puede prepararse al reducir el grupo nitro del compuesto (3-4) a un grupo amino. La reducción a ser usada en esta reacción es preferiblemente una reducción usando un metal tal como hierro, estaño etc., y similares. Un disolvente a ser usado para la reducción es preferiblemente tetrahidrofurano, ácido acético, metanol, etanol, agua y similares. La reducción usando un metal es preferiblemente realizada a 50°C – la temperatura de reflujo del disolvente de reacción.

El compuesto (3-6) puede prepararse mezclando el compuesto (3-5) con ácido glicólico y calentándolos de 100°C a 150°C. El compuesto (3-7) puede prepararse por oxidación del grupo hidroxilo del compuesto (3-6). La oxidación a ser usada para esta reacción puede ser realizada bajo condiciones de oxidación convencionales. Ejemplos de la misma incluyen oxidación con dióxido de manganeso, cromo y similares, y oxidación con un oxidante orgánico representado por sulfóxido de dimetilo. Se prefieren la oxidación con dióxido de manganeso y oxidación de Swern. De estas, la oxidación con dióxido de manganeso es particularmente preferida. El disolvente a ser usado para la oxidación es preferiblemente seleccionado de acuerdo con las condiciones de oxidación. Por ejemplo, para la oxidación con un metal, se prefiere un disolvente halogenado tal como diclorometano, cloroformo y similares, un disolvente etéreo tal como tetrahidrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano y similares y, para la oxidación con un oxidante orgánico, se prefiere un disolvente halogenado tal como diclorometano, cloroformo y similares. La oxidación con un metal es preferiblemente realizada a temperatura ambiente, y la oxidación con un oxidante orgánico es preferiblemente realizada a -78°C a temperatura ambiente.

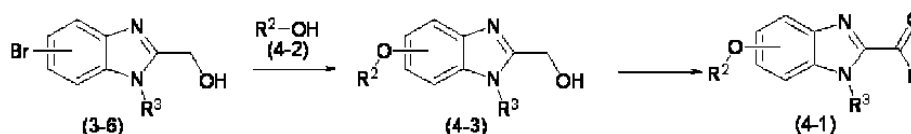
El compuesto (3-1) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (3-7) con el compuesto de ácido boránico correspondiente usando un catalizador de paladio, un ligando y una base, en un disolvente tal como dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, etanol y similares, a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente. Ejemplos del catalizador de paladio incluyen, pero no están particularmente limitados a, acetato de paladio, tetrakis(trifenilfosfina) paladio, tris(bencilideno)acetona dipaladio y similares. Aunque el ligando no está particularmente limitado, ejemplos del mismo incluyen trifenilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, tri-*tert*-butilfosfina y similares. Aunque la base no está particularmente limitada, ejemplos de la misma incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares.

5

En el compuesto antes mencionado (1-1), el compuesto (4-1) puede prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el método mostrado en el Esquema de reacción 7 siguiente.

10

Esquema de reacción 7



en donde R² y R³ son como se han definido antes.

El compuesto (4-3) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (3-6) con el compuesto (4-2) usando un catalizador de cobre, un ligando y una base, en un disolvente tal como N-metilpirrolidiona, 1,4-dioxano, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida y similares, a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente. Aunque el catalizador de cobre no está particularmente limitado, ejemplos del mismo incluyen yoduro de cobre, bromuro de cobre, cloruro de cobre y similares. Aunque el ligando no está particularmente limitado, ejemplos del mismo incluyen 2,2,6,6-tetrametilheptano-3,5-diona, N,N-dimetilglicina y similares. Aunque la base no está particularmente limitada, ejemplos de la misma incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares.

15

20

El compuesto (4-1) puede prepararse por oxidación del grupo hidroxilo del compuesto (4-3). La oxidación a ser usada para esta reacción puede ser realizada bajo condiciones de oxidación convencionales. Ejemplos de la misma incluyen oxidación con dióxido de manganeso, cromo y similares, y oxidación con un oxidante orgánico representado por sulfóxido de dimetilo. Se prefiere la oxidación con dióxido de manganeso y oxidación de Swern. De estas, la oxidación con dióxido de manganeso es particularmente preferida. El disolvente a ser usado para la oxidación es preferiblemente seleccionado de acuerdo con las condiciones de oxidación. Por ejemplo, para la oxidación con un metal, se selecciona preferiblemente un disolvente halogenado tal como diclorometano, cloroformo y similares, y disolventes etéreos tales como tetrahydrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano y similares. Para la oxidación con un oxidante orgánico, un disolvente halogenado tal como diclorometano, cloroformo y similares es preferible. La oxidación con metal es preferiblemente realizada a temperatura ambiente, y la oxidación con un oxidante orgánico es preferiblemente realizada a una temperatura desde -78°C hasta la temperatura ambiente.

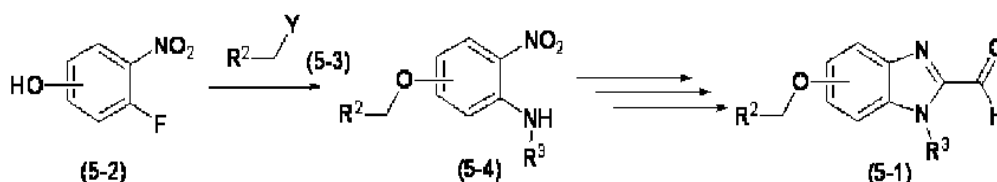
25

30

En el compuesto antes mencionado (1-1), el compuesto (5-1) puede prepararse, por ejemplo, por el método mostrado en el Esquema de reacción 8 siguiente.

35

Esquema de reacción 8



en donde R², R³ e Y son como se han definido antes.

El compuesto (5-4) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (5-2) con el compuesto (5-3) en presencia de una base, en un disolvente tal como un disolvente etéreo (por ejemplo, tetrahydrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano y similares), N,N-dimetilformamida y similares, a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente de reacción. Como base, puede usarse carbonato de potasio, carbonato de

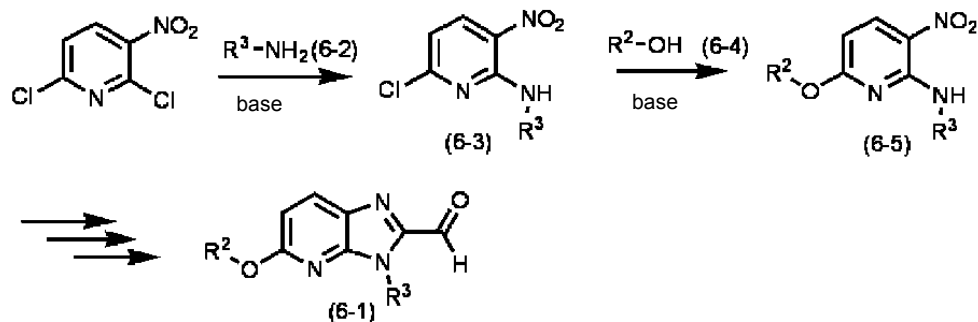
40

cesio, hidróxido de sodio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc-butóxido de potasio y similares, y el carbonato de potasio es preferiblemente usado. Como disolvente, la N,N-dimetilformamida es preferible.

El compuesto (5-1) puede obtenerse a partir del compuesto (5-4) de la misma manera que en el Esquema de reacción 5.

- 5 En el compuesto antes mencionado (1-1), el compuesto (6-1) puede prepararse, por ejemplo, de acuerdo al Esquema de reacción 9 siguiente.

Esquema de reacción 9



en donde R^2 y R^3 son como se han definido antes.

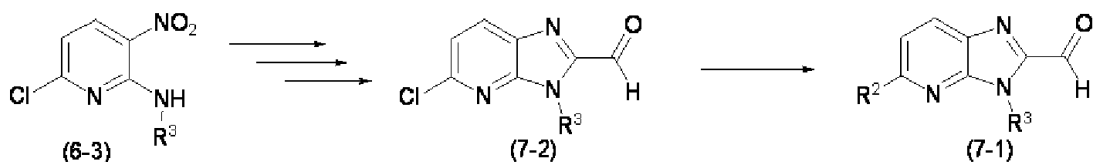
- 10 El compuesto (6-3) puede prepararse haciendo reaccionar 2,6-cicloro-3-nitropiridina con el compuesto (6-2) en presencia de una base, en un disolvente tal como un disolvente etéreo (por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano y similares), N,N-dimetilformamida, acetonitrilo y similares, a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente de reacción. Como base, puede usarse carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc-butóxido de potasio y similares, y el carbonato de potasio es preferiblemente usado. Como disolvente, es preferible en 1,4-dioxano.

- 15 El compuesto (6-5) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (6-3) con compuesto (6-4) en presencia de una base, en un disolvente tal como un disolvente etéreo (por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano y similares), N,N-dimetilformamida, acetonitrilo y similares, a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente de reacción. Como base, puede usarse carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc-butóxido de potasio y similares, y el carbonato de cesio es preferiblemente usado. Como disolvente, es preferible en 1,4-dioxano.

- 20 El compuesto (6-1) puede obtenerse a partir del compuesto (6-5) de la misma manera que en el Esquema de reacción 5.

- 25 En el compuesto antes mencionado (1-1), el compuesto (7-1) puede prepararse, por ejemplo, por el método mostrado en el Esquema de reacción 10 siguiente.

Esquema de reacción 10



en donde R^2 y R^3 son como se han definido antes.

- 30 El compuesto (7-2) puede obtenerse a partir del compuesto (6-3) de la misma manera que en el Esquema de reacción 6.

- 35 El compuesto (7-1) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (7-2) con el compuesto de ácido borónico correspondiente usando un catalizador de paladio, un ligando y una base, en un disolvente tal como dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, etanol y similares, a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente. Ejemplos del catalizador de paladio incluyen, pero no están particularmente limitados a, acetato de paladio, tetrakis(trifenilfosfina) paladio, tris(bencilideno)acetona dipaladio y similares. Aunque el ligando no está particularmente limitado, ejemplos del mismo incluyen trifenilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina, tri-*ter*-butilfosfina y similares. Aunque la base no está particularmente limitada, ejemplos de la misma incluyen carbonato de sodio,

carbonato de potasio, carbonato de cesio y similares.

El compuesto antes mencionado (1-5) puede prepararse del compuesto (8-1), por ejemplo, por el método mostrado en el Esquema de reacción 11 siguiente.

Esquema de reacción 11



5

en donde R^1 , R^2 , R^3 , L, X e Y son como se han definido antes.

Como una etapa de conversión para un grupo saliente, cuando el grupo saliente Y es un grupo mesiloxi o un grupo tosilo, el cloruro correspondiente (cloruro de mesilo, cloruro de tosilo) se hace reaccionar en presencia de una base tal como trietilamina, piridina y similares para dar la forma correspondiente mesilo o tosilo. Cuando el grupo saliente Y es un átomo de halógeno, pueden emplearse los métodos descritos en Comprehensive Organic Transformation [R.C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989)], 4th Edition Jikken Kagaku Kouza (Maruzen), Shinjikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (Maruzen) y similares. Por ejemplo, el bromuro correspondiente puede obtenerse al añadir tribromuro de fósforo an tetrahidrofurano.

Cada una de las reacciones antes mencionadas puede ser realizada de acuerdo con los métodos descritos en los Ejemplos de la presente memoria descriptiva, en Comprehensive Organic Transformation [R.C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989)], 4th Edition Jikken Kagaku Kouza (Maruzen), Shinjikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (Maruzen).

Además, los compuestos de partida a ser usados en los métodos de producción antes mencionados pueden prepararse convenientemente usando un producto disponible en el mercado o de acuerdo con un método conocido por los expertos en la técnica.

Más aún, cuando se prepara el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un grupo funcional tal como un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo amino y similares puede protegerse o desprotegerse en cualquier etapa cuando sea necesario. El tipo del grupo protector y el método de protección y desprotección pueden ser esos bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo se hace referencia a "Protective Groups in Organic Synthesis (T.W. Greene et al., John Wiley & Sons, Inc. publicado en 1991)" y similares.

Cuando la compuesto (1) tiene un grupo capaz de formar una sal en la estructura, puede convertirse cuando sea necesario a una sal de adición ácida con el ácido inorgánico o el ácido orgánico, o una sal de adición alcalina, que es aceptable como medicamento. Ejemplos de la sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable incluye sales de ácidos inorgánicos tales como hidrocloreto, bromhidrato, sulfato, fosfato y similares, sales con ácido carboxílico orgánico tales como formato, acetato, fumarato, maleato, oxalato, citrato, malato, tartrato, aspartato, glutamato y similares, sales con ácido sulfúrico tales como metanosulfonato, bencensulfonato, p-toluensulfonato, hidroxibencensulfonato, dihidroxibencensulfonato y similares, y ejemplos de la sal de adición alcalina farmacéuticamente aceptable incluye la sal de amonio, sal de litio, sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio y similares.

Además, la presente invención también abarca un hidrato, y un solvato tal como etanolato y similares, del compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más aún, la presente invención abarca cualquier tautómero o estereoisómero tal como un isómero óptico y similares, y cualquier forma cristalina, del compuesto (1). Éstos pueden purificarse convenientemente por un método bien conocido por los expertos en la técnica, tal como cromatografía en columna de gel de sílice, HPLC, cromatografía de intercambio iónico, de cristalización y similares.

Para obtener el isómero óptico antes mencionado en una forma pura, puede usarse un método de resolución óptica conocido por los expertos en la técnica. Para ser específicos, cuando el compuesto de la presente invención o un intermediario del mismo tiene un grupo funcional básico, puede formar una sal con un ácido ópticamente activo (por ejemplo, ácidos monocarboxílicos tales como ácido maléico, N-benciloxilalanina, ácido láctico y similares, ácidos dicarboxílicos tales como ácido tartárico, ácido o-diisopropilidéntartárico, ácido málico y similares, ácidos sulfónicos tales como ácido alcanforsulfónico, ácido bromoalcanforsulfónico y similares) en un disolvente inerte. Además, cuando el compuesto de la presente invención o un intermediario del mismo que tiene un grupo funcional ácido, puede formar una sal con una amina ópticamente activa (por ejemplo, aminas orgánicas tales como α -fenetilamina,

quinina, quinidina, cinchonidina, cinconina, estrichina y similares). La temperatura para la formación de la sal es de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

5 El compuesto novedoso que tiene un heterociclo bicíclico de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una actividad inhibidora de SNS y puede ser usado como fármaco terapéutico o profiláctico para el dolor neuropático y el dolor nociceptivo. Ejemplos del dolor neuropático incluyen aquí neuralgia después de una operación lumbar, neuropatía diabética, neuralgia después de herpes zoster, distrofia simpática refleja, dolor de extremidad fantasma, lesión en la médula espinal, dolor carcinomatoso de última fase y dolor post-operativo prolongado. Ejemplos del dolor nociceptivo incluyen lumbago, dolor abdominal, artritis reumatoide, dolor debido a osteoartritis y similares. Además, el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser usado como fármaco terapéutico o profiláctico para la disuria. Ejemplos de la disuria aquí incluyen orinar frecuentemente, cistalgia debido a hiperplasia prostática benigna, y similares. Más aún, puede usarse como fármaco terapéutico o profiláctico para eliminar la inflamación nerviosa anormal en el cerebelo en la esclerosis múltiple. Como un medicamento libre de efectos secundarios derivados del tejido no neuronal o del sistema nervioso central, es más preferible un compuesto que tiene una actividad inhibidora selectiva de SNS.

15 El fármaco terapéutico o profiláctico de la presente invención para el dolor neuropático, dolor nociceptivo, disuria o esclerosis múltiple puede contener varios componentes adicionales para la preparación tales como un portador convencional, aglutinante, estabilizador, excipiente, diluyente, agente amortiguador del pH, disgregante, solubilizante, auxiliar de disolución, agente isotónico y similares, que son farmacéuticamente aceptables. Además, estos fármacos terapéuticos o profilácticos pueden ser administrados oral o parenteralmente. Es decir, para la administración oral, el fármaco puede ser administrado oralmente en la forma generalmente empleada, por ejemplo, en una forma de dosificación tal como comprimidos, píldoras, polvo, gránulos, cápsula, jarabe, emulsión, suspensión y similares. Para la administración parenteral, el fármaco puede ser formulado como una preparación en la forma de, por ejemplo, inyección intravenosa (infusión por goteo), inyección intramuscular, inyección subcutánea, embrocación, gotas en los ojos, ungüento oftálmico, y similares.

25 Una preparación sólida tal como un comprimido se prepara mezclando el ingrediente activo con un portador o excipiente en general farmacológicamente aceptable tal como lactosa, sacarosa, almidón de maíz y similares, aglutinante tal como celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y similares, un disgregante tal como carboximetilcelulosa de sodio, glicolato sódico y similares, un lubricante tal como ácido esteárico, estearato de magnesio y similares, conservantes y similares.

30 Para la administración parenteral, el ingrediente activo puede ser disuelto o suspendido en un portador fisiológicamente aceptable tal como agua, solución salina, aceite, solución acuosa de glucosa y similares, y se le puede añadir un emulsificador, estabilizador, sal para ajustar la presión osmótica o un agente amortiguador como auxiliares, cuando sea necesario.

35 La preparación del compuesto de la presente invención puede prepararse de acuerdo con el método convencional. Por ejemplo, un comprimido puede prepararse mezclando el compuesto del Ejemplo 1 (20 mg), lactosa (100 mg), celulosa cristalina (25 mg) y estearato de magnesio (1 mg) y formando el comprimido a partir de la mezcla obtenida.

40 Aunque la dosis y la frecuencia de administración varían dependiendo del método de administración, y de la edad, peso corporal, estado de la enfermedad y aspectos similares del paciente, se prefiere un método de administración tópica a una parte afectada por enfermedad-lesión. También se prefiere administrar el fármaco una vez o dos veces o más por día. Cuando se administra dos veces o más, es deseable la administración consecutiva o la repetición en la administración a intervalos adecuados.

45 La dosis es 10 µg – 2g, preferiblemente 1 mg - 1 g, más preferiblemente 10 - 100 mg, en la cantidad del ingrediente activo para un paciente adulto por administración simple, que puede ser administrado en una vez o en varias porciones durante el día. Para la administración parenteral, la dosis puede ser 0,1 - 100 mg/día, más preferiblemente 0,3 - 50 mg/día, para un paciente adulto, que puede ser administrado en una vez o en varias porciones durante el día. Para reducir la frecuencia en la administración, también puede usarse una preparación de liberación sostenida.

Además, el fármaco terapéutico o profiláctico de la presente invención para el dolor neuropático, dolor nociceptivo, disuria o esclerosis múltiple también puede ser utilizado como fármaco para animales.

Ejemplos

50 La presente invención se explica con mayor detalle en lo siguiente por referencia a Ejemplos de Referencia y Ejemplos; no obstante, el alcance técnico de la presente invención no se limita a tales Ejemplos y similares. Los compuestos fueron identificados mediante espectro de absorción de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (¹H-RMN) y similares.

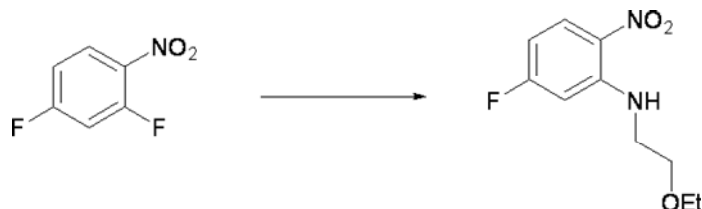
55 En lo siguiente, las abreviaturas mostradas a continuación pueden ser usadas algunas veces para simplificar la descripción de la presente memoria descriptiva.

Me: metilo, Et: etilo, Pr: propilo, iPr: isopropilo, Ph: fenilo, Ac: acetilo, Boc: terc-butoxicarbonilo, Bn: bencilo, TBDMS:

terc-butildimetilsililo, PyBOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(pirrolidino)fosfonio, J: constante de acoplamiento, s: singlete, d: doblete, dd: doble doblete, ddd: 4 dobletes, td: 3 dobletes, t: triplete, dt: doble triplete, q: cuartete, quint: quintete, br: ancho, m: multiplete.

5 A menos de que se especifique lo contrario, los compuestos de partida, los reactivos de reacción y los disolventes usados fueron productos disponibles en el mercado.

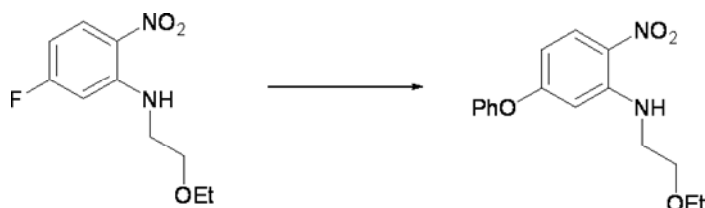
Ejemplo de referencia 1



10 A una solución de 2,4-difluoronitrobenzoceno (15 g, 94 mmoles) en dioxano (300 mL) se añadió carbonato de potasio (14,4 g, 104 mmoles) y 2-etoxietilamina (8,4 g, 104 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida para dar el producto de interés (21 g, 98%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,25 (t, J = 7,1Hz, 3H), 3,43 (q, J = 5,2Hz, 2H), 3,58 (q, J = 7,1Hz, 2H), 3,72 (t, J = 5,2Hz, 2H), 6,37 (ddd, J = 9,5, 7,3, 2,5Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 11,5, 2,5Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 9,5, 6,1Hz, 1H), 8,38 (br, 1H).

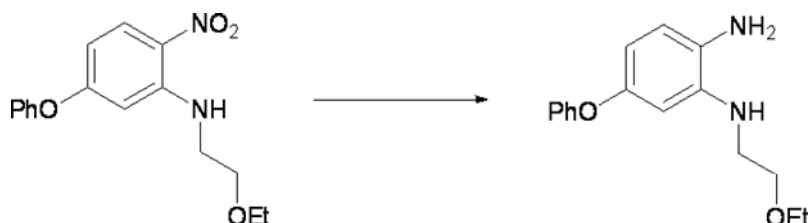
15 Ejemplo de referencia 2



20 A una solución (60 mL) del compuesto (3,0 g, 13,2 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 1 en dioxano se añadió carbonato de cesio (6,4 g, 19,7 mmoles) y fenol (1,5 g, 15,8 mmoles), y la mezcla se calentó a 80°C. Después de agitar durante 7 h, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida para dar el producto de interés (4,1 g, 100%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,23 (t, J = 7,0Hz, 3H), 3,34 (q, J = 5,2Hz, 2H), 3,55 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,67 (t, J = 5,2Hz, 2H), 6,22 (dd, J = 9,4, 2,5Hz, 1H), 6,29 (d, J = 2,5Hz, 1H), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 8,16 (d, J = 9,4Hz, 1H), 8,39 (br, 1H).

25 Ejemplo de referencia 3-1



30 A una solución (50 mL) del compuesto (1,8 g, 6,0 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 en etanol se añadió 10% paladio-carbono (1 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró y secó a presión reducida para dar el producto de interés (1,4 g, 86%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,22 (t, J = 7,0Hz, 3H), 3,21 (t, J = 5,2Hz, 2H), 3,23 (br, 2H), 3,53 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,67 (t, J =

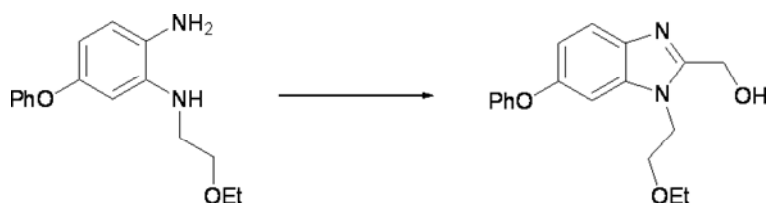
5,2Hz, 2H), 6,34 (dd, J = 8,3, 2,6Hz, 1H), 6,40 (d, J = 2,6Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,3Hz, 1H), 6,92-7,04 (m, 3H), 7,24-7,30 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 3-2

El producto de interés antes mencionado también puede prepararse por el método siguiente.

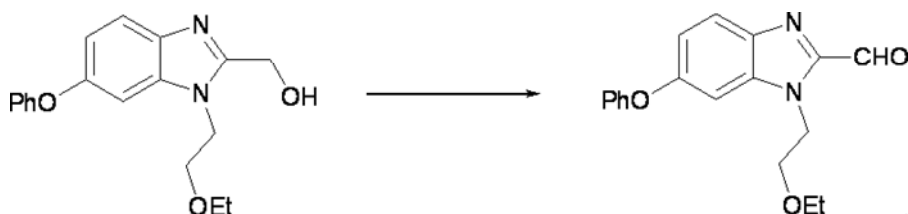
- 5 A una suspensión (3:2:1, 120 mL) de hierro (13,9 g, 0,25 moles) y cloruro de amonio (6,6 g, 0,12 moles) en tetrahidrofurano-metanol-agua se añadió gota a gota una solución (60 mL) del compuesto (9,8 g, 32 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 en una mezcla de disolventes (3:2:1) de tetrahidrofurano-metanol-agua mientras estaba a reflujo bajo calentamiento. Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar, y filtrada a través de celite. Se añadió agua al filtrado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida para dar el producto de interés (8,7 g, 100%).

Ejemplo de referencia 4



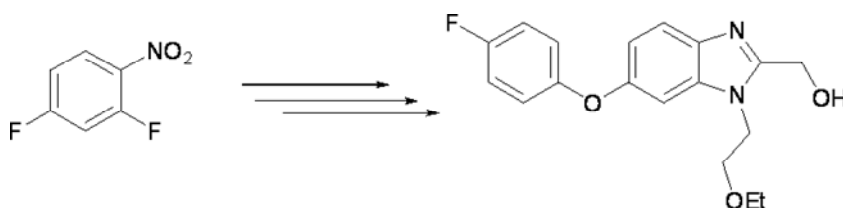
- 15 Al compuesto (5,0 g, 18,4 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 se añadió ácido glicólico (8 g), y la mezcla se agitó a 120°C durante 30 min. Después de enfriar, se añadió agua y cloroformo a la mezcla de reacción, y la mezcla se neutralizó con solución acuosa de hidróxido de sodio al 30% bajo enfriamiento con hielo. La capa orgánica se extrajo, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=50:1 - 30:1) para dar el producto de interés bruto (4,1 g).

Ejemplo de referencia 5



- 20 A una solución del compuesto (4,1 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 4 en diclorometano (100 mL) se añadió dióxido de manganeso (8 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:2) para dar el producto de interés (3,5 g, 61%, 2 etapas).
- 25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,03 (t, J = 7,0Hz, 3H), 3,37 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,73 (t, J = 5,3Hz, 2H), 4,66 (t, J = 5,3Hz, 2H), 7,04-7,20 (m, 5H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,86 (d, J = 8,8Hz, 1H), 10,05 (s, 1H).

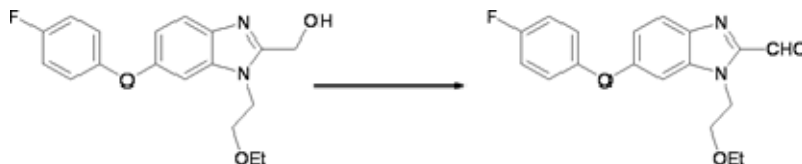
Ejemplo de referencia 6



- 30 El producto de interés bruto obtenido a partir de 2,4-difluoronitrobenzene (20,0 g, 126 mmoles) y 4-fluorofenol de la misma manera que en los Ejemplos de referencia 1 - 4 se recristalizó en cloroformo/hexano y después se recristalizó en acetonitrilo para dar el producto de interés (23,3 g, 56%, 4 etapas).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,05 (t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H), 3,37(q, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 3,70(t, $J=5,1\text{Hz}$, 2H), 4,34(t, $J=5,1\text{Hz}$, 2H), 4,89(s, 2H), 6,89-7,03(m, 6H), 7,58(m, 1H).

Ejemplo de referencia 7



- 5 El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 5 a partir del compuesto obtenido en Ejemplo de Referencia 6.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 0,99 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 3,33(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 3,69(t, $J = 5,1\text{Hz}$, 2H), 4,62(t, $J = 5,1\text{Hz}$, 2H), 6,92-7,09(m, 6H), 7,81(m, 1H), 10,00(s, 1H).

Ejemplo 1

- 10 N^2 -[1-(2-etoxietil)-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il]metil]-L-alaninamida



- 15 A una solución del compuesto (2,0 g, 6,5 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 en diclorometano (50 mL) se añadió hidrocloreto de (L)-alaninamida (0,96 g, 7,7 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,6 g, 7,7 mmoles) al mismo, y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=50:1 - 10:1) para dar el producto de interés (0,59 g, 24%).

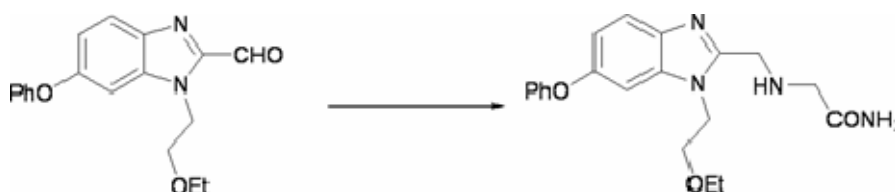
- 20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,08(t, $J = 7,1\text{Hz}$, 3H), 1,41(d, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 3,33(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 1H), 3,38(q, $J = 7,1\text{Hz}$, 2H), 3,68(t, $J = 5,1\text{Hz}$, 2H), 4,04(d, $J = 14,7\text{Hz}$, 1H), 4,12(d, $J = 14,7\text{Hz}$, 1H), 4,17-4,32(m, 2H), 5,50(brs, 1H), 6,98-7,02(m, 4H), 7,09(m, 1H), 7,28-7,36(m, 3H), 7,68(m, 1H).

El compuesto antes mencionado también puede prepararse por el método siguiente.

- 25 A una solución del compuesto (0,15 g, 0,48 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió hidrocloreto de (L)-alaninamida (0,18 g, 1,45 mmoles), sulfato de sodio (3 g) y trietilamina (0,20 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, se añadió cianoborohidruro de sodio (45 mg, 0,72 mmoles) al conjunto, y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se extrajo, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=50:1 - 10:1) para dar el producto de interés (0,09 g, 49%).

Ejemplo 2

- N^2 -[1-(2-etoxietil)-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il]glicinamida

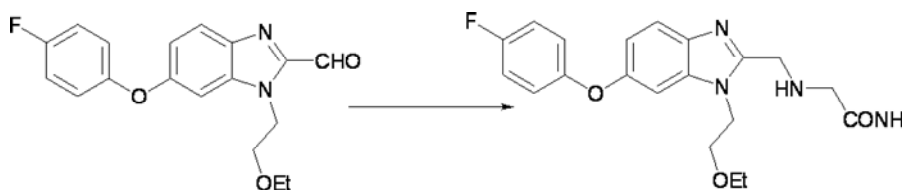


A una solución del compuesto (44 mg, 0,14 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 5 en metanol (3 mL) se añadió hidrócloruro de glicinamida (31 mg, 0,28 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, se añadió cianoborohidruro sodio (18 mg, 0,28 mmoles) al conjunto, y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=50:1 - 10:1) para dar el producto de interés (23 mg, 43%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,08(t, J = 7,0Hz, 3H), 3,38(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,42(s, 2H), 3,68(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,10(s, 2H), 4,26(t, J = 5,1Hz, 2H), 5,72(brs, 1H), 6,96-7,02(m, 4H), 7,08(m, 1H), 7,21(brs, 1H), 7,28-7,36(m, 2H), 7,68(m, 1H).

10 Ejemplo 3

N^2 -[[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metil]glicinamida

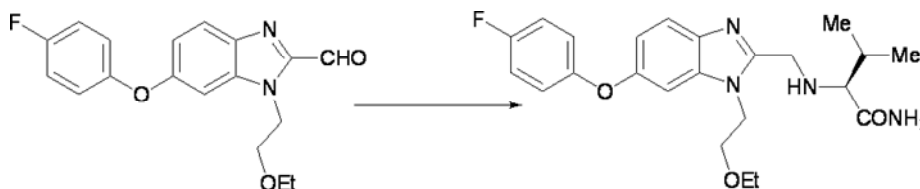


El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,09 (t, J = 7,0Hz, 3H), 3,39 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,69 (t, J = 5,0Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,26 (t, J = 5,0Hz, 2H), 5,54 (brs, 1H), 6,93-7,05 (m, 6H), 7,18 (brs, 1H), 7,67 (m, 1H).

Ejemplo 4

N^2 -[[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-L-valinamida

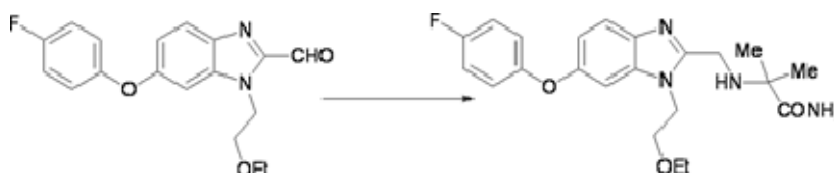


20 El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 e hidrócloruro de (L)-valinamida.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 0,99(d, J = 7,0Hz, 3H), 1,02(d, J = 7,0Hz, 3H), 1,08(t, J = 7,0Hz, 3H), 2,08(m, 1H), 2,97(d, J = 5,5Hz, 1H), 3,38(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,68(t, J = 5,1Hz, 2H), 3,98(d, J = 14,5Hz, 1H), 4,15(d, J = 14,5Hz, 1H), 4,17-4,40(m, 2H), 5,56(brs, 1H), 6,93-7,01(m, 7H), 7,67(m, 1H).

25 Ejemplo 5

N^2 -[[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-2-metilalaninamida



El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 y 2-metilalaninamida que es un compuesto conocido.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,09(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,46(s, 6H), 3,38(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,69(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,02(s, 2H),

4,24(t, J = 5,1Hz, 2H), 5,43(brs, 1H), 6,93-7,05(m, 6H), 7,48(brs, 1H), 7,68(m, 1H).

Ejemplos 6 - 58

El compuestos de los Ejemplos 6 – 58 mostrados en las Tablas 1 - 9 se prepararon de la misma manera que en los Ejemplos de Referencia 1 – 7, el Ejemplo 1 o el Ejemplo 2 a partir de 2,4-difluoronitrobenzenceno y usando compuestos conocidos o disponibles en el mercado.

5

[Tabla 1-1]

Ejemplo	fórmula estructural	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ
6		1,40(d, J = 7,0Hz, 3H), 1,79-1,88(m, 2H), 2,42-2,58(m, 2H), 3,28(q, J = 7,0Hz, 1H), 3,51-3,58(m, 2H), 4,03(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,11(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,13-4,19(m, 2H), 4,48(m, 1H), 5,45(brs, 1H), 6,91-7,05 (m, 6H), 7,26(brs, 1H), 7,67(d, J = 8,8Hz, 1H).
7		0,98-1,05(m, 2H), 1,15-1,27(m, 2H), 1,44(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,18 (m, 1H), 3,35(q, J = 7,0Hz, 1H), 4,09(d, J = 15,6Hz, 1H), 4,17(d, J = 15,6Hz, 1H), 5,35(brs, 1H), 6,91-7,05(m, 5H), 7,14(d, J = 2,4Hz, 1H), 7,25(brs, 1H), 7,63(d, J = 8,8Hz, 1H).
8		1,47(s, 6H), 1,80-1,86(m, 2H), 2,44-2,58(m, 2H), 3,50-3,59(m, 2H), 4,01(s, 2H), 4,14-4,19(m, 2H), 4,43(m, 1H), 5,84(brs, 1H), 6,90-7,04(m, 5H), 7,16(brs, 1H), 7,26(d, J = 2,0Hz, 1H), 7,66(d, J = 8,8Hz, 1H).
9		1,40(d, J = 7,0Hz, 3H), 1,58(d, J = 7,0Hz, 6H), 3,30(q, J = 7,0Hz, 1H), 4,01(d, J = 14,7Hz, 1H), 4,08(d, J = 14,7Hz, 1H), 4,69(m, 1H), 6,10 (brs, 1H), 6,92-7,02(m, 3H), 7,07(m, 1H), 7,15 (brs, 1H), 7,21(m, 1H), 7,27-7,37 (m, 2H), 7,65(d, J = 8,6Hz, 1H).

[Tabla 1-2]

10		1,58(d, J = 7,0Hz, 6H), 3,43(s, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,69(m, 1H), 6,15(brs, 1H), 6,91-7,01(m, 4H), 7,04(m, 1H), 7,11(brs, 1H), 7,20(d, J = 1,9Hz, 1H), 7,29-7,36(m, 2H), 7,64(d, J = 8,8Hz, 1H).
11		1,42 (d, J = 7,0Hz, 3H), 1,82-2,04 (m, 2H), 2,44-2,58 (m, 2H), 2,76-2,91 (m, 2H), 3,30 (q, J = 7,0Hz, 1H), 3,99 (d, J = 14,1Hz, 1H), 4,06 (d, J = 14,1Hz, 1H), 4,87 (m, 1H), 5,52 (brs, 1H), 6,94-7,11 (m, 4H), 7,13 (brs, 1H), 7,30-7,37 (m, 3H), 7,66 (d, J = 8,8Hz, 1H).

[Tabla 2-1]

Ejemplo	fórmula estructural	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ
12		1,88-2,04 (m, 2H), 2,46-2,59 (m, 2H), 2,76-2,92 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,88 (m, 1H), 5,50 (brs, 1H), 6,95-7,12 (m, 5H), 7,30-7,36 (m, 3H), 7,66 (d, J = 8,8Hz, 1H).
13		1,30-1,54 (m, 4H), 1,43 (d, J = 6,8Hz, 3H), 2,06(m, 1H), 3,22-3,37 (m, 3H), 3,86-4,10 (m, 6H), 5,51 (brs, 1H), 6,96-7,13 (m, 6H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,67 (m, 1H).
14		1,32-1,54 (m, 4H), 2,06 (m, 1H), 3,30 (td, J = 11,5, 2,6Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,92-4,00 (m, 4H), 4,06 (s, 2H), 5,57 (brs, 1H), 6,96-7,12 (m, 6H), 7,30-7,37 (m, 2H), 7,67 (m, 1H).
15		1,08 (t, J = 7,0Hz, 3H), 1,78-2,05(m, 3H), 2,29 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,28-3,42 (m, 3H), 3,70 (t, J = 5,2Hz, 2H), 3,94 (d, J = 14,3Hz, 1H), 4,21 (d, J = 14,3Hz, 1H), 4,27-4,38(m, 2H), 5,39 (brs, 1H), 6,93-7,06 (m, 6H), 7,64 (brs, 1H), 7,68 (d, J = 9,4Hz, 1H).
16		1,32-1,52 (m, 4H), 1,80-2,35 (m, 5H), 2,59 (q, J = 8,4Hz, 1H), 3,20-3,36 (m, 4H), 3,88-4,18 (m, 6H), 5,50 (brs, 1H), 6,96-7,12 (m, 5H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,44 (brs, 1H), 7,68 (m, 1H).

[Tabla 2-2]

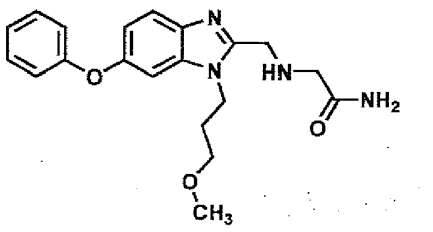
17		1,42 (d, J = 6,8Hz, 3H), 1,86-2,04 (m, 2H), 2,47-2,57 (m, 2H), 2,78-2,88 (m, 2H), 3,30 (q, J = 6,8Hz, 1H), 3,99 (d, J = 15,0Hz, 1H), 4,06 (d, J = 15,0Hz, 1H), 4,87 (m, 1H), 5,45 (brs, 1H), 6,90-7,06 (m, 5H), 7,12 (brs, 1H), 7,27 (d, J = 2,2Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,8Hz, 1H).
----	--	---

[Tabla 3-1]

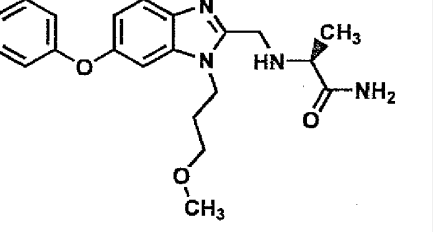
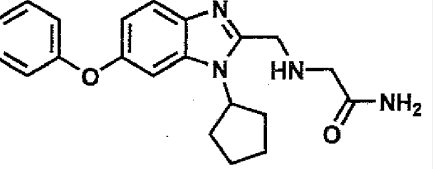
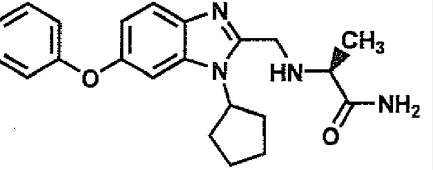
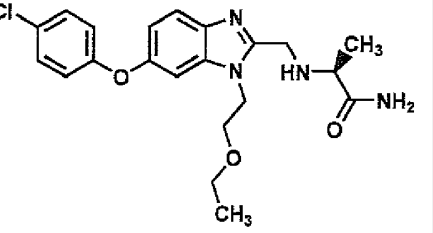
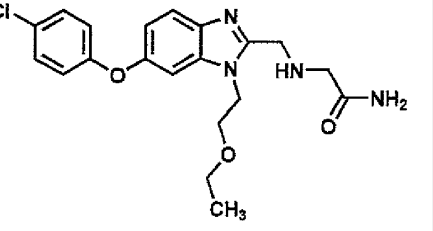
Ejemplo	fórmula estructural	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ
18		1,86-2,06 (m, 2H), 2,30-2,58 (m, 2H), 2,75-2,90 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,87 (m, 1H), 5,59 (brs, 1H), 6,90-7,10 (m, 6H), 7,27 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,8Hz, 1H).
19		1,56 (m, 1H), 1,80-2,06 (m, 6H), 2,29 (m, 1H), 2,58 (q, J = 8,5Hz, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,32 (dd, J = 9,8, 5,4Hz, 1H), 3,67-3,82 (m, 2H), 3,95 (d, J = 14,4Hz, 1H), 4,11-4,34 (m, 4H), 5,28 (brs, 1H), 6,96-7,10 (m, 5H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,57 (brs, 1H), 7,68 (d, J = 8,5Hz, 1H).
20		1,41 (d, J = 7,1Hz, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,80-1,93 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 3,35 (q, J = 7,1Hz, 1H), 3,67-3,83 (m, 2H), 4,00-4,30 (m, 5H), 5,41 (brs, 1H), 6,85-7,10 (m, 5H), 7,25-7,35 (m, 3H), 7,67 (d, J = 8,5Hz, 1H).
21		1,55 (m, 1H), 1,80-2,08 (m, 6H), 2,28 (m, 1H), 2,61 (q, J = 8,6Hz, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,33 (dd, J = 9,7, 5,4Hz, 1H), 3,67-3,81 (m, 2H), 3,98 (d, J = 14,6Hz, 1H), 4,15-4,24 (m, 4H), 5,33 (brs, 1H), 6,96-7,10 (m, 5H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,55 (brs, 1H), 7,68 (d, J = 8,5Hz, 1H).

[Tabla 3-2]

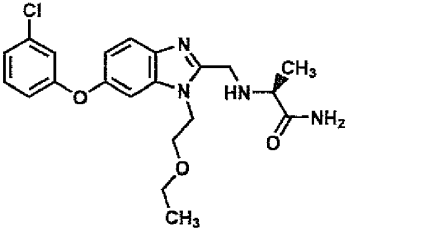
22		1,41 (d, J = 6,8Hz, 3H), 1,56 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 3,32 (q, J = 6,8Hz, 1H), 3,67-3,84 (m, 2H), 4,03-4,22 (m, 5H), 5,36 (brs, 1H), 6,80-7,10 (m, 5H), 7,24-7,34 (m, 3H), 7,67 (d, J = 8,5Hz, 1H).
----	--	---

23		2,02(m, 2H), 3,27-3,34(m, 5H), 3,45 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,21(t, J = 6,8Hz, 2H), 5,78(brs, 1H), 6,98-7,10(m, 5H), 7,21(brs, 1H), 7,30-7,35(m, 2H), 7,67 (m, 1H).
----	---	--

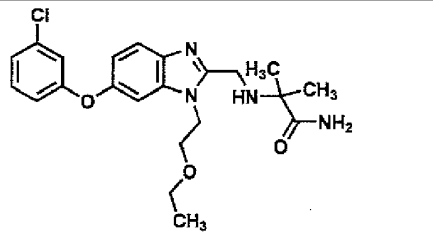
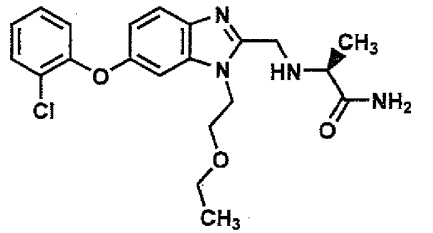
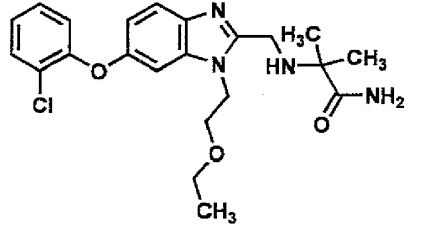
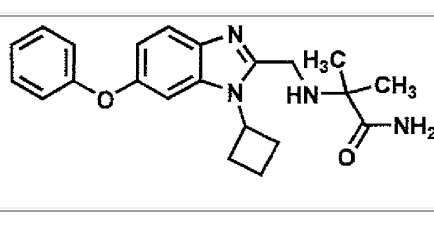
[Tabla 4-1]

Ejemplo	fórmula estructural	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ
24		1,42(d, J = 6,8Hz, 3H), 2,00-2,26 (m, 2H), 3,28(s, 3H), 3,28-3,36(m, 3H), 4,01(d, J = 14,5Hz, 1H), 4,07(d, J = 14,5Hz, 1H), 4,28(t, J = 6,8Hz, 2H), 5,47 (brs, 1H), 6,97-7,10(m, 5H), 7,23(brs, 1H), 7,29-7,34(m, 2H), 7,67(m, 1H).
25		1,74-2,38(m, 8H), 3,44(s, 2H), 4,09(s, 2H), 4,78(m, 1H), 5,93(brs, 1H), 6,93-7,68 (m, 9H).
26		1,40-1,42(m, 3H), 1,74-2,21 (m, 8H), 3,30(q, J = 6,8Hz, 1H), 4,00-4,11(m, 2H), 4,72-4,77(m, 1H), 5,76(brs, 1H), 6,94-7,68 (m, 9H).
27		1,09 (t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41 (d, J = 7,0Hz, 3H), 3,34 (q, J = 7,0Hz, 1H), 3,38 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,68 (t, J = 5,1Hz, 2H), 4,04 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,12 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,19-4,26 (m, 2H), 5,40 (brs, 1H), 6,90-7,00 (m, 4H), 7,23 (brs, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,69 (m, 1H).
28		1,09 (t, J = 7,0Hz, 3H), 3,39 (q, J = 7,0Hz, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,69 (t, J = 5,0Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,27 (t, J = 5,0Hz, 2H), 6,90-7,00 (m, 4H), 7,18 (brs, 1H), 7,24-7,30 (m, 3H), 7,68 (m, 1H).

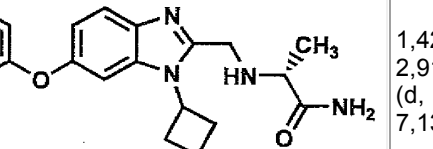
[Tabla 4-2]

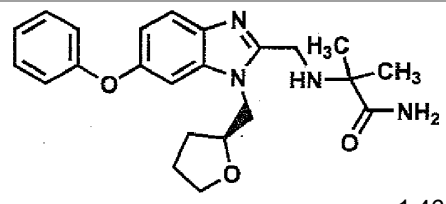
29		1,08(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41(d, J = 6,8Hz, 3H), 3,30-3,42(m, 3H), 3,68-3,70(m, 2H), 4,04(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,13(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,21-4,32 (m, 2H), 5,73(brs, 1H), 6,86-7,05(m, 5H), 7,20-7,27(m, 2H), 7,71(m, 1H).
----	---	--

[Tabla 5-1]

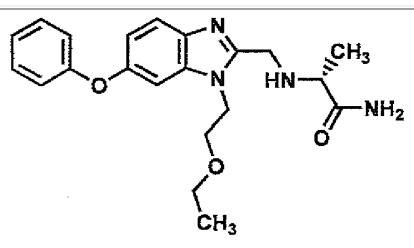
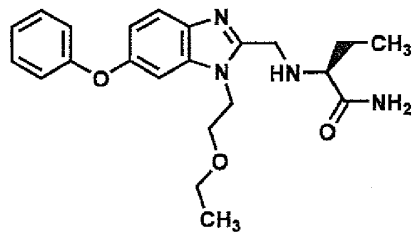
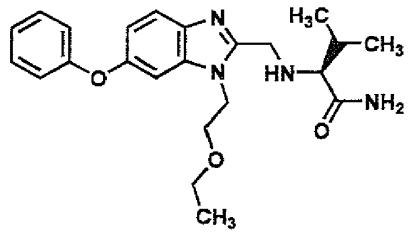
Ejemplo	fórmula estructural	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ
30		1,09 (t, J = 7,0Hz, 3H), 1,47(s, 6H), 3,39(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,70(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 4,27 (t, J = 5,0Hz, 2H), 5,49(brs, 1H), 6,85-7,06(m, 5H), 7,23(t, J = 8,1Hz, 1H), 7,48(brs, 1H), 7,71(d, J = 8,4Hz, 1H).
31		1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,33(q, J = 7,0Hz, 1H), 3,38(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,68(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,03(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,12(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,22(dt, J = 15,1, 5,0Hz, 1H), 4,28(dt, J = 15,1, 5,0Hz, 1H), 5,63(brs, 1H), 6,89-7,19(m, 5H), 7,26(brs, 1H), 7,47(dd, J = 7,9, 1,6Hz, 1H), 7,68(dd, J = 8,4, 0,7Hz, 1H).
32		1,09(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,46(s, 6H), 3,38(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,69(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 4,25(t, J = 5,1Hz, 2H), 5,55(brs, 1H), 6,89-7,28(m, 5H), 7,45-7,48(m, 2H), 7,68(d, J = 8,4Hz, 1H).
33		1,47 (s, 6H), 1,86-2,04 (m, 2H), 2,45-2,57 (m, 2H), 2,77-2,92 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 5,46 (brs, 1H), 6,94-7,11 (m, 4H), 7,29-7,37 (m, 4H), 7,67 (d, J = 8,8Hz, 1H).

[Tabla 5-2]

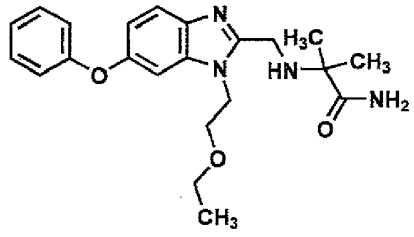
34		1,42 (d, J = 7,0Hz, 3H), 1,82-2,04 (m, 2H), 2,44-2,58 (m, 2H), 2,76-2,91 (m, 2H), 3,30 (q, J = 7,0Hz, 1H), 3,99 (d, J = 14,1Hz, 1H), 4,06 (d, J = 14,1Hz, 1H), 4,87 (m, 1H), 5,52 (brs, 1H), 6,94-7,11 (m, 4H), 7,13 (brs, 1H), 7,30-7,37 (m, 3H), 7,66 (d, J = 8,8Hz, 1H).
----	---	---

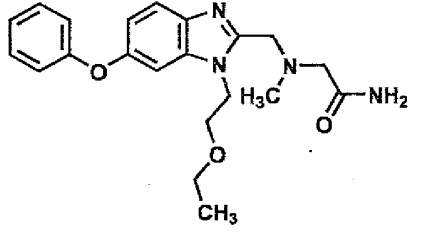
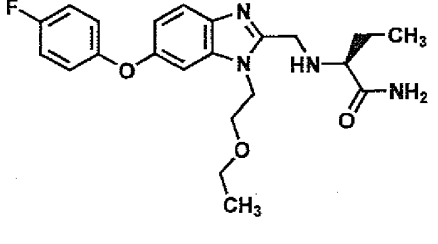
35		<p>1,46 (s, 6H), 1,57 (m, 1H), 1,82-2,10 (m, 3H), 3,67-3,84 (m, 2H), 3,96-4,25 (m, 5H), 5,36 (brs, 1H), 6,96-7,11 (m, 5H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,48 (brs, 1H), 7,68 (d, J = 8,6Hz, 1H).</p>
	1,46	

[Tabla 6-1]

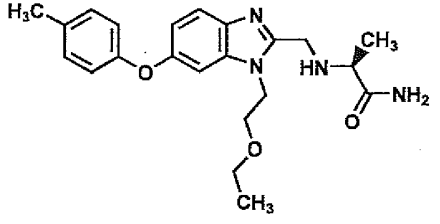
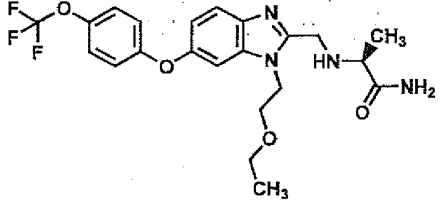
Ejemplo	fórmula estructural	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ
36		<p>1,08 (t, J = 7,0Hz, 3H), 1,40(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,33(q, J = 7,0Hz, 1H), 3,38(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,68(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,03(d, J = 14,7Hz, 1H), 4,12(d, J = 14,7Hz, 1H), 4,17-4,32(m, 2H), 5,95(brs, 1H), 6,98-7,10 (m, 5H), 7,29-7,35(m, 3H), 7,68 (m, 1H).</p>
37		<p>1,01(t, J = 7,3Hz, 3H), 1,08(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,70-1,84 (m, 2H), 3,15(t, J = 6,3Hz, 1H), 3,37(q, J = 7,3Hz, 2H), 3,68(t, J = 5,2Hz, 2H), 4,01(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,13(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,21(dt, J = 15,2, 5,2Hz, 1H), 4,30(dt, J = 15,2, 5,2Hz, 1H), 5,56(brs, 1H), 6,98-7,11 (m, 5H), 7,18(brs, 1H), 7,27-7,35(m, 2H), 7,68(m, 1H).</p>
38		<p>0,99(d, J = 6,9Hz, 3H), 1,02(d, J = 6,9Hz, 3H), 1,08(t, J = 7,0Hz, 3H), 2,08(m, 1H), 2,97(d, J = 5,3Hz, 1H), 3,37(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,68(t, J = 5,2Hz, 2H), 3,99(d, J = 14,4Hz, 1H), 4,14(d, J = 14,4Hz, 1H), 4,22(dt, J = 15,2, 5,2Hz, 1H), 4,35(dt, J = 15,2, 5,2Hz, 1H), 5,80(brs, 1H), 6,97-7,11(m, 6H), 7,27-7,35(m, 2H), 7,68(m, 1H).</p>

[Tabla 6-2]

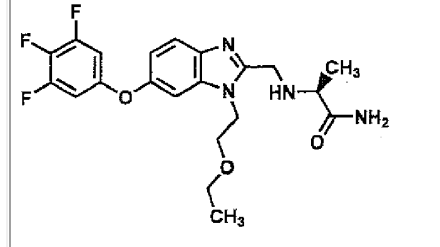
39		<p>1,09(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,46(s, 6H), 3,39 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,68(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,03(s, 2H), 4,24 (t, J = 5,0Hz, 2H), 5,76 (brs, 1H), 6,97-7,10(m, 5H), 7,27-7,35(m, 2H), 7,51 (brs, 1H), 7,69 (m, 1H).</p>
----	---	--

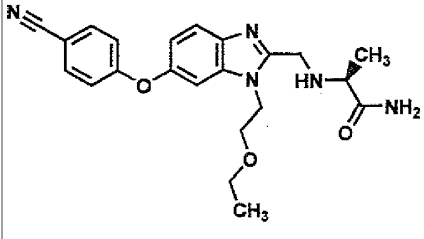
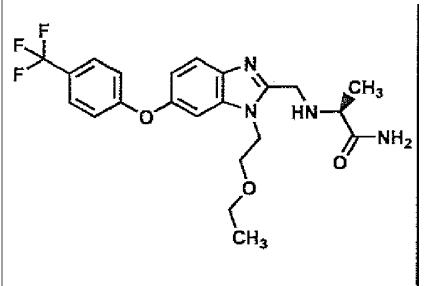
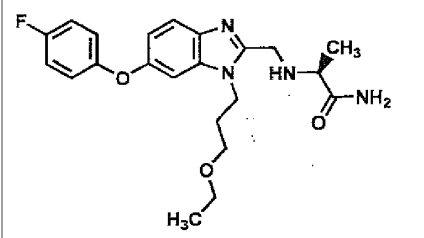
40		<p>1,08(t, J = 7,0Hz, 3H), 2,43(s, 3H), 3,20 (s, 2H), 3,38(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,71(t, J = 5,2Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,37(t, J = 5,2Hz, 2H), 5,84(brs, 1H), 6,98-7,11 (m, 5H), 7,27-7,35(m, 2H), 7,38(brs, 1H), 7,69(m, 1H).</p>
41		<p>1,01(t, J = 7,4Hz, 3H), 1,08(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,69-1,86 (m, 2H), 3,15(t, J = 6,3Hz, 1H), 3,37(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,68(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,00(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,12(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,19-4,33(m, 2H), 5,79(brs, 1H), 6,94-7,05 (m, 6H), 7,18(brs, 1H), 7,67(m, 1H).</p>

[Tabla 7-1]

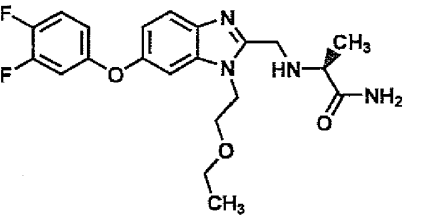
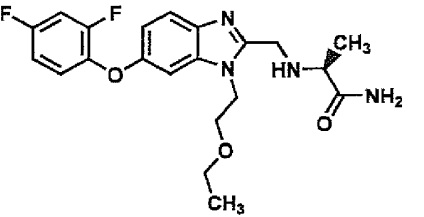
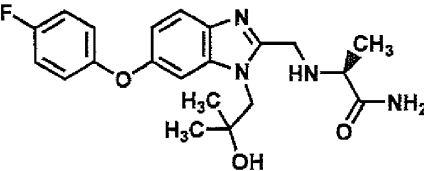
Ejemplo	fórmula estructural	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ
42		<p>1,08 (t, J=7,0Hz, 3H), 1,41(d, J=6,9Hz, 3H), 2,33(s, 3H), 3,33 (q, J=6,9Hz, 1H), 3,37 (q, J=7,0Hz, 2H), 3,67(t, J=5,1Hz, 2H), 4,03(d, J=14,7Hz, 1H), 4,11(d, J=14,7Hz, 1H), 4,18-4,32(m, 2H), 5,62(brs, 1H), 6,87-7,00(m, 4H), 7,09-7,16(m, 2H), 7,26(brs, 1H), 7,65(d, J=9,4Hz, 1H).</p>
43		<p>1,08(t, J=7,0Hz, 3H), 1,41(d, J=6,9Hz, 3H), 3,34(q, J=6,9Hz, 1H), 3,38 (q, J=7,0Hz, 2H), 3,69(t, J=5,0Hz, 2H), 4,04(d, J=14,7Hz, 1H), 4,13(d, J=14,7Hz, 1H), 4,19-4,36(m, 2H), 5,75(brs, 1H), 6,94-7,04(m, 4H), 7,13-7,20(m, 2H), 7,25(brs, 1H), 7,69(d, J=8,6Hz, 1H).</p>

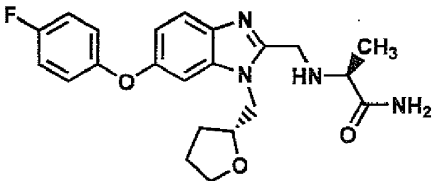
[Tabla 7-2]

Ejemplo	fórmula estructural	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ
44		<p>1,09(t, J=7,0Hz, 3H), 1,41(d, J=7,0Hz, 3H), 2,27(brs, 1H), 3,34(q, J=7,0Hz, 1H), 3,39(q, J=7,0Hz, 2H), 3,70(t, J=5,0Hz, 2H), 4,05(d, J=14,8Hz, 1H), 4,14(d, J=14,8Hz, 1H), 4,23-4,35(m, 2H), 5,80(brs, 1H), 6,51-6,64(m, 2H), 6,92-7,08(m, 2H), 7,21(brs, 1H), 7,72(d, J=8,6Hz, 1H).</p>

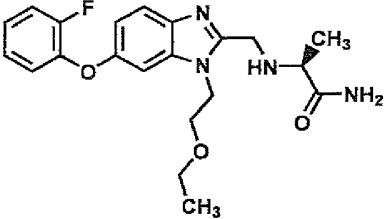
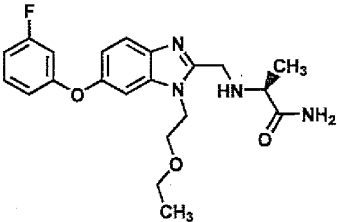
45		1,08(t, J=7,0Hz, 3H), 1,42(d, J=6,9Hz, 3H), 1,94(brs, 1H), 3,34(q, J=6,9Hz, 1H), 3,39(q, J=7,0Hz, 2H), 3,70(t, J=5,0Hz, 2H), 4,05(d, J=14,8Hz, 1H), 4,14(d, J=14,8Hz, 1H), 4,20-4,37(m, 2H), 5,63 (brs, 1H), 6,95-7,03(m, 3H), 7,08(d, J=1,8Hz, 1H), 7,19(brs, 1H), 7,55-7,63(m, 2H), 7,74(d, J=8,8Hz, 1H).
46		1,08 (t, J=7,0Hz, 3H), 1,42(d, J=7,0Hz, 3H), 2,32(brs, 1H), 3,34(q, J=7,0Hz, 1H), 3,39(q, J=7,0Hz, 2H), 3,70(t, J=5,1Hz, 2H), 4,05(d, J=14,7Hz, 1H), 4,14(d, J=14,7Hz, 1H), 4,20-4,37(m, 2H), 5,64(brs, 1H), 6,97-7,08(m, 4H), 7,22(brs, 1H), 7,56(brd, J=8,4Hz, 2H), 7,72(d, J=8,6Hz, 1H).
47		1,14 (t, J = 7,0Hz, 3H), 1,39(d, J = 7,0Hz, 3H), 1,99(m, 2H), 3,28-3,41(m, 5H), 3,99(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,05(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,18(t, J = 7,0Hz, 2H), 5,41(brs, 1H), 6,71-7,02(m, 6H), 7,16(brs, 1H), 7,63(d, J = 8,6Hz, 1H).

[Tabla 8-1]

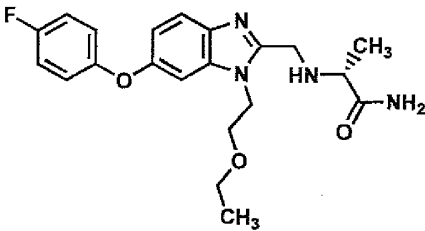
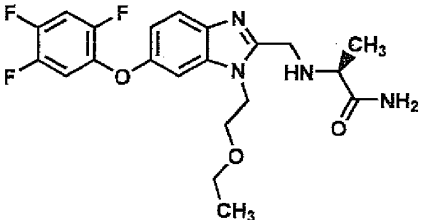
Ejemplo	fórmula estructural	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ
48		1,09 (t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41 (d, J = 7,0Hz, 3H), 3,33 (q, J = 7,0Hz, 1H), 3,39 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,69 (t, J = 5,1Hz, 2H), 4,04 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,12 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,20-4,33 (m, 2H), 5,43 (br, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,10 (q, J = 9,0Hz, 1H), 7,22 (br, 1H), 7,69 (d, J = 8,3Hz, 1H).
49		1,08 (t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41 (d, J = 7,0Hz, 3H), 3,33 (q, J = 7,0Hz, 1H), 3,38 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,68 (t, J = 5,0Hz, 2H), 4,03 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,11 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,18-4,32 (m, 2H), 5,41 (br, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,91-7,05 (m, 4H), 7,22 (br, 1H), 7,65 (m, 1H).
50		1,21 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,33(d, J = 6,9Hz, 3H), 3,35(q, J = 6,9Hz, 1H), 4,04(d, J = 13,9Hz, 1H), 4,10(s, 2H), 4,11(d, J = 13,9Hz, 1H), 5,87(brs, 1H), 6,91-7,05(m, 6H), 7,09(brs, 1H), 7,63(d, J = 9,3Hz, 1H).

Ejemplo	fórmula estructural	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ
51		1,40(d, J = 7,0Hz, 3H), 1,55(m, 1H), 1,77-1,94(m, 2H), 1,97-2,12(m, 2H), 3,34(q, J = 7,0Hz, 1H), 3,65-3,83(m, 2H), 3,96-4,27(m, 5H), 5,67(brs, 1H), 6,91-7,06(m, 6H), 7,24(brs, 1H), 7,66(dd, J = 8,4, 0,6Hz, 1H).

[Tabla 8-2]

52		1,07 (t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41 (d, J = 7,0Hz, 3H), 3,33 (q, J = 7,0Hz, 1H), 3,38 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,68 (t, J = 5,1Hz, 2H), 4,03 (d, J = 14,7Hz, 1H), 4,12 (d, J = 14,7Hz, 1H), 4,18-4,32 (m, 2H), 5,43 (br, 1H), 6,95-7,23 (m, 6H), 7,25 (br, 1H), 7,66 (m, 1H).
53		1,09 (t, J = 7,0Hz, 3H), 1,42 (d, J = 7,0Hz, 3H), 3,34 (q, J = 7,0Hz, 1H), 3,39 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,69 (t, J = 5,0Hz, 2H), 4,05 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,13 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,19-4,35 (m, 2H), 5,44 (br, 1H), 6,64-6,81 (m, 3H), 6,98-7,06 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,4Hz, 1H).

[Tabla 9-1]

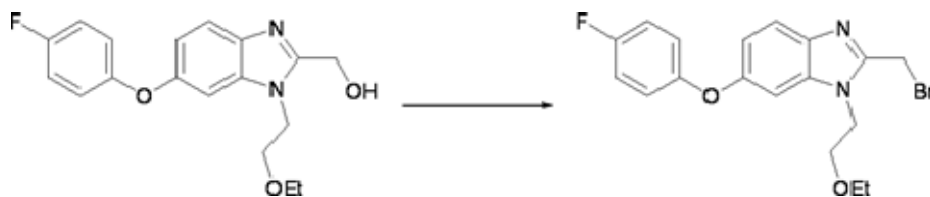
Ejemplo	fórmula estructural	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ
54		1,09(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41(d, J = 6,8Hz, 3H), 3,33(q, J = 6,8Hz, 1H), 3,38(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,68(t, J = 5,2Hz, 2H), 4,03(d, J = 14,7Hz, 1H), 4,12(d, J = 14,7Hz, 1H), 4,16-4,32(m, 2H), 5,41(brs, 1H), 6,93-7,05(m, 6H), 7,23(brs, 1H), 7,67 (m, 1H).
55		1,09(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41 (d, J = 7,0Hz, 3H), 3,33 (q, J = 7,0Hz, 1H), 3,39 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,69 (t, J = 5,0Hz, 2H), 4,04 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,12 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,19-4,34 (m, 2H), 5,35 (br, 1H), 6,79-7,13 (m, 4H), 7,20 (br, 1H), 7,69 (d, J = 8,6Hz, 1H).

Ejemplo	fórmula estructural	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ
56		1,41 (d, J = 6,8Hz, 3H), 1,50-2,10 (m, 4H), 3,32 (q, J = 6,8Hz, 1H), 3,66-3,84 (m, 2H), 4,01-4,23 (m, 5H), 5,44 (br, 1H), 6,93-7,05 (m, 6H), 7,25 (m, 1H), 7,66 (d, J = 6,4Hz, 1H).

[Tabla 9-2]

Ejemplo	fórmula estructural	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ
57		1,08 (t, J = 7,0Hz, 3H), 1,42 (d, J = 6,8Hz, 3H), 3,34 (q, J = 6,8Hz, 1H), 3,39 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,70 (t, J = 5,1Hz, 2H), 4,05 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,13 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,20-4,35 (m, 2H), 5,47 (br, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 8,8, 2,4Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,20 (br, 1H), 7,72 (d, J = 8,8Hz, 1H).
58		1,08 (t, J=7,0Hz, 3H), 1,41 (d, J = 6,8Hz, 3H), 3,33 (q, J = 6,8Hz, 1H), 3,38 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,69 (t, J = 5,0Hz, 2H), 4,03 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,12 (d, J = 14,8Hz, 1H), 4,19-4,34 (m, 2H), 5,52 (br, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,87-7,04 (m, 4H), 7,23 (br, 1H), 7,68 (d, J = 8,6Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 8



5

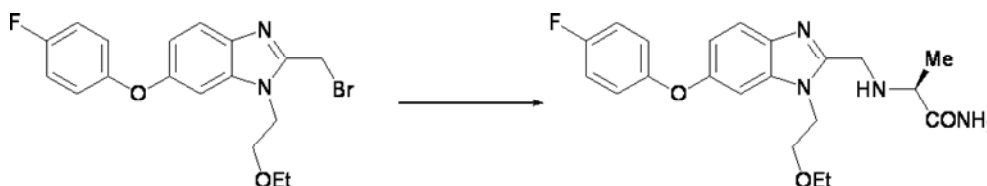
A una solución del compuesto (0,22 g, 0,66 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió tribromuro de fósforo (0,18 g, 0,66 mmoles) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar durante 1 h, se añadió solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio al mismo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El concentrado se usó directamente para la siguiente reacción.

10

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,08(t, J=7,0Hz, 3H), 3,39(q, J=7,0Hz, 2H), 3,70(t, J=5,1Hz, 2H), 4,37(t, J=5,1Hz, 2H), 4,81(s, 2H), 6,95-7,05(m, 6H), 7,69(m, 1H).

Ejemplo 59

N²-[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenoxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil]-L-alaninamida



- 5 A una solución del compuesto (107 mg, 0,27 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 en acetonitrilo (3 mL) se añadió diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,55 mmoles) y N-(2,4-dimetoxibencil)alaninamida (97,7 mg, 0,41 mmoles). Después de agitar a 50°C durante 5 h, se añadió solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio a la misma, y la mezcla se extrajo con cloroforno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. Se añadió ácido trifluoroacético (3 mL) a la misma, y la mezcla se agitó más a 50°C durante 2 h, neutralizada con solución acuosa de hidróxido de sodio, y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se recrystalizó en cloroforno/2-propanol para dar el producto de interés (75 mg, 70%).

10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,08(t, J=7,0Hz, 3H), 1,41(d, J=6,8Hz, 3H), 3,33-3,41(m, 3H), 3,68(t, J=5,1Hz, 2H), 4,03(d, J=14,6Hz, 1H), 4,12(d, J=14,6Hz, 1H), 4,23-4,27(m, 2H), 5,58 (brs, 1H), 6,94-7,05(m, 6H), 7,24 (brs, 1H), 7,67(m, 1H).

15 Ejemplos 60-65

El compuesto de los Ejemplos 60 – 65 mostrados en la Tabla 10 se prepararon de la misma manera que en los Ejemplos de Referencia 1 - 4, 8 y el Ejemplo 59 a partir de 2,4-difluoronitrobenzoceno y usando compuestos conocidos o disponibles en el mercado.

Tabla 10-1

Ejemplo	fórmula estructural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
60		1.41(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.26(s, 3H), 3.33(q, J = 7.0Hz, 1H), 3.65(t, J = 4.9Hz, 2H), 4.02(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.10(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.22-4.28(m, 2H), 5.34(brs, 1H), 6.94-7.05(m, 6H), 7.25(brs, 1H), 7.67(m, 1H).
61		1.02(d, J = 6.2Hz, 6H), 3.40-3.48(m, 3H), 3.68(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.10(s, 2H), 4.24(t, J = 5.1Hz, 2H), 5.45(brs, 1H), 6.94-7.05(m, 6H), 7.21(brs, 1H), 7.67(m, 1H).
62		1.01(d, J = 6.0Hz, 6H), 1.41(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.33(q, J = 7.0Hz, 1H), 3.43(m, 1H), 3.67(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.04(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.12(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.22(m, 2H), 5.33(brs, 1H), 6.93-7.05(m, 6H), 7.26(brs, 1H), 7.67(m, 1H).
63		3.25(s, 3H), 3.40(s, 2H), 3.64(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.08(s, 2H), 4.26(t, J = 5.0Hz, 2H), 6.34(brs, 1H), 6.93-7.04(m, 6H), 7.21(brs, 1H), 7.65(m, 1H).

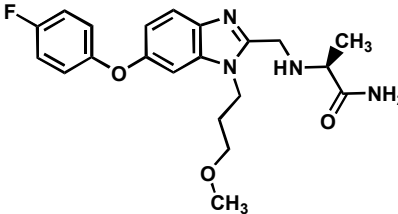
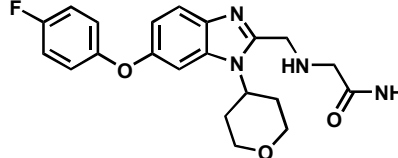
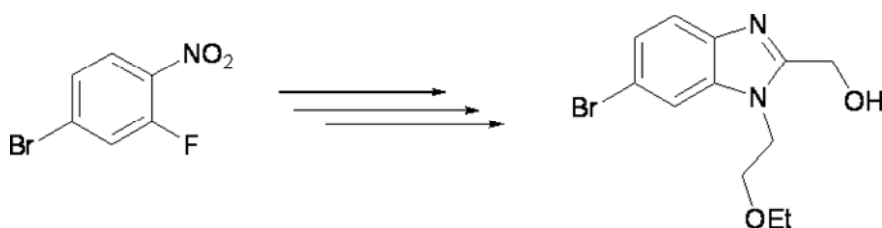
64		<p>1.42(d, J = 7.0Hz, 3H), 2.02(quint, J = 6.7Hz, 2H), 3.28(s, 3H), 3.27-3.37(m, 3H), 4.01(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.07(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.19(t, J = 6.7Hz, 2H), 5.36(brs, 1H), 6.93-7.05(m, 6H), 7.21(brs, 1H), 7.66(d, J = 8.8Hz, 1H).</p>
----	---	---

Tabla 10-2

65		<p>1.82-1.87(m, 2H), 2.43-2.57(m, 2H), 3.43(s, 2H), 3.51-3.59(m, 2H), 4.11(s, 2H), 4.14-4.19(m, 2H), 4.49(m, 1H), 5.46(brs, 1H), 6.80(brs, 1H), 6.91-7.05(m, 5H), 7.25(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.67(d, J = 8.8Hz, 1H).</p>
----	---	---

Ejemplo de referencia 9

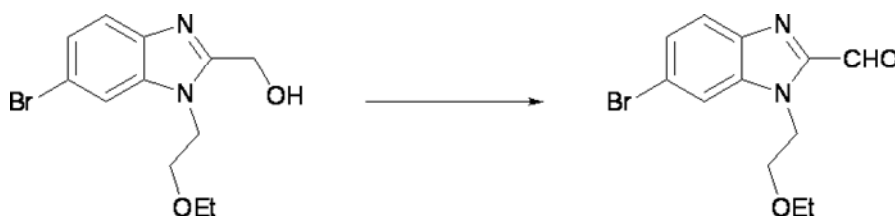


5

El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en los Ejemplos de Referencia 1, 3 y 4 a partir de 2-fluoro-4-bromonitrobenzeno.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,12(t, J = 7,0Hz, 3H), 3,43(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,75(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,37(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,88(s, 2H), 7,36(dd, J = 8,6, 1,8Hz, 1H), 7,49(d, J = 1,8Hz, 1H), 7,59(d, J = 8,6Hz, 1H).

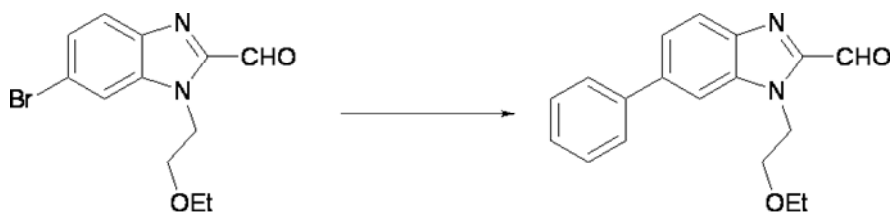
10 Ejemplo de referencia 10



El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 5 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 9.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,02(t, J = 7,0Hz, 3H), 3,35(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,71(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,64(t, J = 5,1Hz, 2H), 7,41(m, 1H), 7,68-7,73(m, 2H), 10,05(s, 1H).

Ejemplo de referencia 11

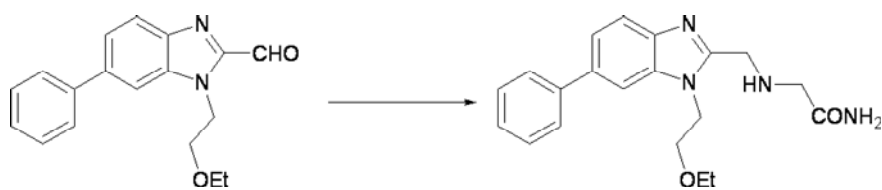


A una solución (4:1, 15 mL) del compuesto (200 mg, 0,67 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 10 en una mezcla de disolventes de dioxano-agua se añadió carbonato de potasio (280 mg, 2,02 mmoles), ácido fenilborónico (123 mg, 1,01 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (154 mg, 0,13 mmoles), y la mezcla se calentó a 110°C. Después de calentar a reflujo por 2 h, se añadió agua al mismo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=90:10 - 75:25 - 50:50) para dar el producto de interés (115 mg, 58%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,07(t, J=7,0Hz, 3H), 3,42(q, J=7,0Hz, 2H), 3,81(t, J=5,1Hz, 2H), 4,81(t, J=5,1Hz, 2H), 7,39(m, 1H), 7,48(t, J=7,6Hz, 2H), 7,63-7,67(m, 3H), 7,76(m, 1H), 7,96(d, J=8,6Hz, 1H), 10,11(s, 1H).

Ejemplo 66

N²-{[1-(2-etoxietil)-6-fenil-1H-benzimidazol-2-il]metil}glicinamida



El producto de interés (31 mg, 38%) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 (68 mg, 0,23 mmoles).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,08(t, J=7,1Hz, 3H), 3,38(q, J=7,1Hz, 2H), 3,41(s, 2H), 3,75(t, J=5,1Hz, 2H), 4,11(s, 2H), 4,35(t, J=5,1Hz, 2H), 5,68(brs, 1H), 7,22(brs, 1H), 7,33(m, 1H), 7,42-7,51(m, 4H), 7,61-7,63(m, 2H), 7,76(m, 1H).

Ejemplos 67 - 73

Los compuestos de los Ejemplos 67 - 73 mostrados en la Tabla 11 y Tabla 12 se prepararon de la misma manera que en los Ejemplos de Referencia 9 - 11 y Ejemplo 66.

Tabla 11

Ejemplo	fórmula estructural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
67		1.03(t, J = 7.1Hz, 3H), 3.29(q, J = 7.1Hz, 2H), 3.36(s, 2H), 3.70(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.06(s, 2H), 4.30(t, J = 5.1Hz, 2H), 5.68(brs, 1H), 7.05-7.09(m, 2H), 7.16(brs, 1H), 7.37-7.39(m, 2H), 7.49-7.53(m, 2H), 7.70(m, 1H).
68		1.08(t, J = 7.1Hz, 3H), 1.39(d, J = 6.8Hz, 3H), 3.32(q, J = 6.8Hz, 1H), 3.37(q, J = 7.1Hz, 2H), 3.73(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.04(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.13(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.31(dt, J = 15.9, 5.0Hz, 1H), 4.36(dt, J = 15.9, 5.0Hz, 1H), 5.61(brs, 1H), 7.10-7.14(m, 2H), 7.25(brs, 1H), 7.41-7.43(m, 2H), 7.54-7.57(m, 2H), 7.74(m, 1H).

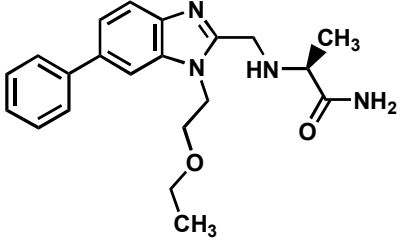
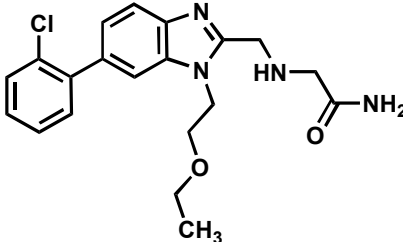
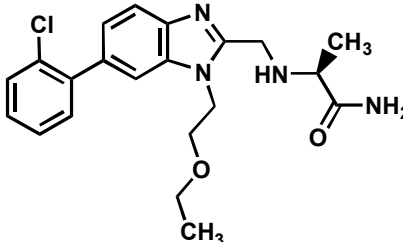
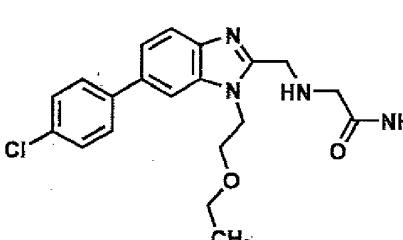
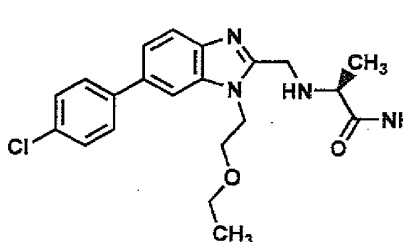
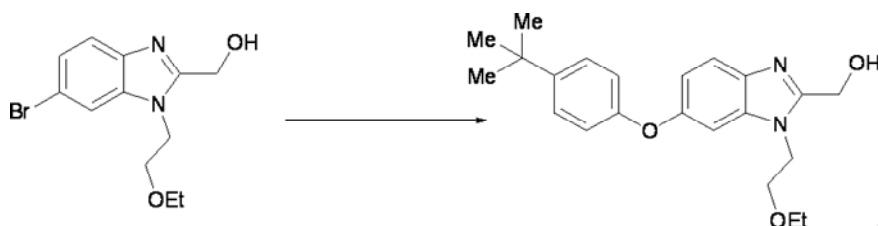
69		<p>1.08(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.39(d, J = 6.9Hz, 3H), 3.30(q, J = 6.9Hz, 1H), 3.37(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.73(t, J = 4.8Hz, 2H), 4.04(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.13(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.28-4.38(m, 2H), 5.73(brs, 1H), 7.28(brs, 1H), 7.33(m, 1H), 7.41-7.50(m, 4H), 7.60-7.63(m, 2H), 7.75(m, 1H).</p>
		<p>1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 3.40(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.44(s, 2H), 3.75(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.14(s, 2H), 4.36(t, J = 5.0Hz, 2H), 5.60(brs, 1H), 7.27-7.36(m, 4H), 7.40-7.43(m, 2H), 7.50(m, 1H), 7.78(m, 1H).</p>

Tabla 12

Ejemplo	fórmula estructural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
71		<p>1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.35(q, J = 7.0Hz, 1H), 3.39(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.74(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.07(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.16(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.30(dt, J = 15.0, 5.0Hz, 1H), 4.37(dt, J = 15.0, 5.0Hz, 1H), 5.81(brs, 1H), 7.26-7.36(m, 4H), 7.39-7.42(m, 2H), 7.50(m, 1H), 7.78(m, 1H).</p>
72		<p>1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 3.40(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.43(s, 2H), 3.77(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.13(s, 2H), 4.38(t, J = 5.1Hz, 2H), 5.65(brs, 1H), 7.21(brs, 1H), 7.41-7.49 (m, 4H), 7.54-7.58(m, 2H), 7.78 (m, 1H).</p>
73		<p>1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.35(q, J = 7.0Hz, 1H), 3.40(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.76(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.06(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.16(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.31-4.44(m, 2H), 5.81(brs, 1H), 7.28(brs, 1H), 7.40-7.47(m, 4H), 7.53-7.57(m, 2H), 7.78(m, 1H).</p>

Ejemplo de referencia 12

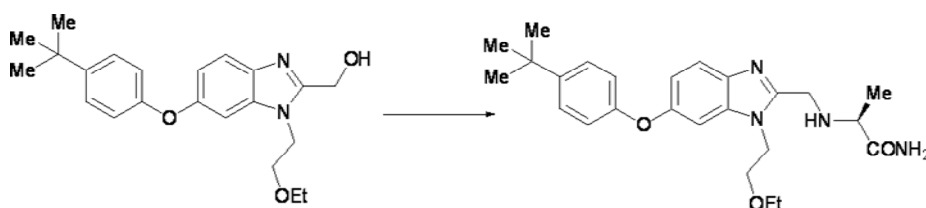


5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto (150 mg, 0,5 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 9 en N-metilpirrolidinona (5 mL) se añadió carbonato de cesio (489 mg, 1,5 mmoles), 4-terc-butilfenol (225 mg, 1,5 mmoles), 2,2,6,6-tetrametilheptano-3,5-diona (52 μ l, 0,25 mmoles) y cloruro de cobre(I) (50 mg, 0,5 mmoles), y la mezcla se calentó a 120°C. Después de agitar durante 6 h, la mezcla de reacción se añadió a 2 mol/L de ácido clorhídrico bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 0,5 mol/L de ácido clorhídrico, 2 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=100:0 - 0:100) para dar el producto de interés (56 mg, 30%).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,09(t, J=7,0Hz, 3H), 1,32(s, 9H), 3,41(q, J=7,0Hz, 2H), 3,72(t, J=5,1Hz, 2H), 4,35(t, J=5,1Hz, 2H), 4,89(s, 2H), 6,89-7,02(m, 4H), 7,31-7,36(m, 2H), 7,64(d, J=8,5Hz, 1H).

Ejemplo 74

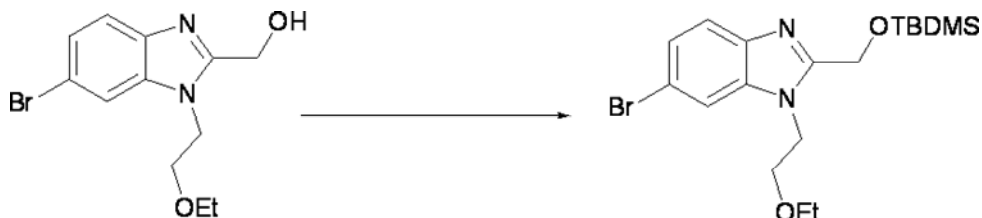
N^2 -[[6-(4-terc-butilfenoxi)-1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]metil]-L-alaninamida



15 El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 5 y el Ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 12.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,09(t, J=7,0Hz, 3H), 1,32(s, 9H), 1,41(d, J=6,9Hz, 3H), 3,34(q, J=6,9Hz, 1H), 3,38(q, J=7,0Hz, 2H), 3,68(t, J=5,1Hz, 2H), 4,04(d, J=14,9Hz, 1H), 4,12(d, J=14,9Hz, 1H), 4,18-4,34(m, 2H), 5,47(bris, 1H), 6,89-6,95(m, 2H), 6,97-7,02(m, 2H), 7,29(bris, 1H), 7,31-7,36(m, 2H), 7,67(d, J=8,5 Hz, 1H).

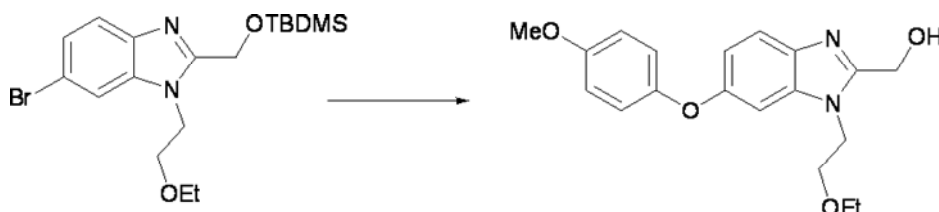
Ejemplo de referencia 13



25 A una solución del compuesto (1,20 g, 4 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 9 en N,N-dimetilformamida (15 mL) se añadió imidazol (1,36 g, 20 mmoles) y cloruro de terc-butildimetilsililo (904 mg, 6 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió agua a la misma, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=100:0 - 85:15) para dar el producto de interés (1,65 g, 100%).

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 0,11(s, 6H), 0,91(s, 9H), 1,12(t, J=7,0Hz, 3H), 3,41 (q, J=7,0Hz, 2H), 3,74(t, J=5,5Hz, 2H), 4,44(t, J=5,5Hz, 2H), 4,99(s, 2H), 7,34(dd, J=1,9, 8,5Hz, 1H), 7,56-7,62(m, 2H).

Ejemplo de referencia 14

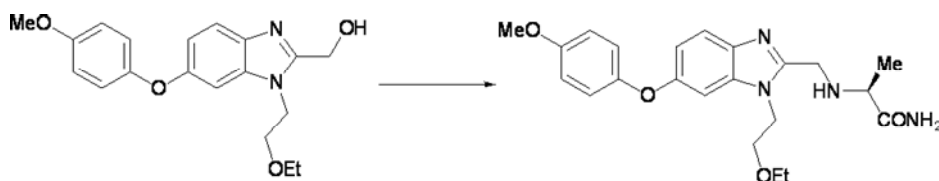


5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto (207 mg, 0,5 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 13 en N-metilpirrolidinona (5 mL) se añadió carbonato de cesio (489 mg, 1,5 mmoles), 4-metoxifenol (186 mg, 1,5 mmoles), 2,2,6,6-tetrametilheptano-3,5-diona (52 μ l, 0,25 mmoles) y cloruro de cobre(I) (50 mg, 0,5 mmoles), y la mezcla se calentó a 120°C. Después de agitar durante 4 h, la mezcla de reacción se añadió a 2 mol/L de ácido clorhídrico bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 0,5 mol/L de ácido clorhídrico, 2 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=100:0 - 0:100) para dar el producto de interés (36 mg, 21%).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,10(t, J=7,0Hz, 3H), 3,41(q, J=7,0Hz, 2H), 3,70(t, J=5,0Hz, 2H), 3,81(s, 3H), 4,32(t, J=5,0Hz, 2H), 4,88(s, 2H), 6,84-7,01(m, 6H), 7,63(d, J=8,8Hz, 1H).

Ejemplo 75

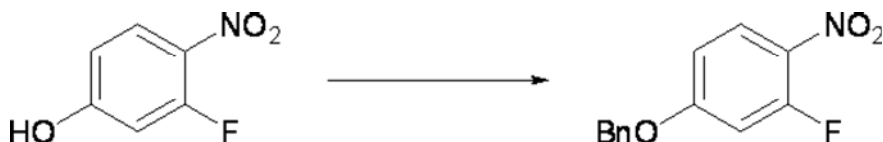
N^2 -[1-(2-etoxietil)-6-(4-metoxifenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-L-alaninamida



15 El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 5 y Ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 14.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,09(t, J=7,0Hz, 3H), 1,41(d, J=6,8Hz, 3H), 3,33(q, J=6,8Hz, 1H), 3,37(q, J=7,0Hz, 2H), 3,67(t, J=5,1Hz, 2H), 3,81(s, 3H), 4,03(d, J=14,7Hz, 1H), 4,10(d, J=14,7Hz, 1H), 4,17-4,30(m, 2H), 5,32(brs, 1H), 6,85-7,00(m, 6H), 7,27(brs, 1H), 7,64(d, J=8,8Hz, 1H).

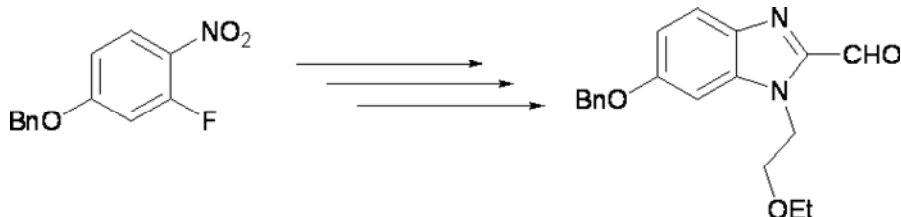
Ejemplo de referencia 15



25 A una solución de 3-fluoro-4-nitrofenol (2,5 g, 16,0 mmoles) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se añadió carbonato de potasio (3,3 g, 24,0 mmoles) y bromuro de bencilo (2,1 ml, 17,6 mmoles), y la mezcla se calentó a 70°C. Después de agitar durante 1 h, se añadió agua al mismo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se usó directamente para la siguiente reacción.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 5,14(s, 2H), 6,79-6,86(m, 2H), 7,38-7,43(m, 5H), 8,10(m, 1H).

Ejemplo de referencia 16

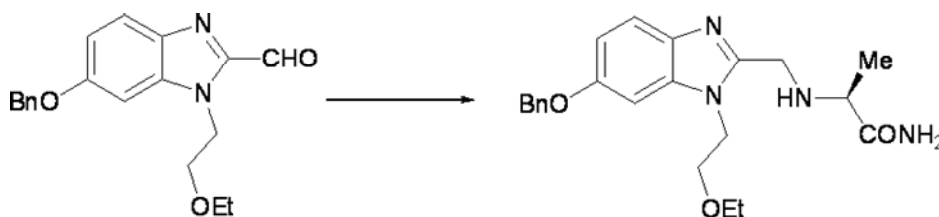


El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en los Ejemplos de Referencia 1 y 3 - 5 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 15.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,08(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 3,40(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 3,77(t, $J = 5,1\text{Hz}$, 2H), 4,71(t, $J = 5,1\text{Hz}$, 2H), 5,15(s, 2H), 7,04(d, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H), 7,11(dd, $J = 9,0, 2,4\text{Hz}$, 1H), 7,35-7,49(m, 5H), 7,79(d, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 10,01(s, 1H).

Ejemplo 76

N^2 -{[6-(benciloxi)-1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida



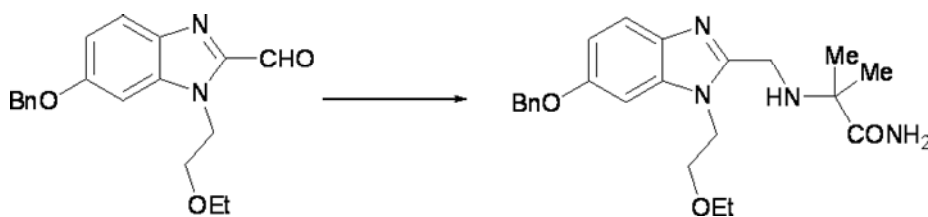
10

El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 16 e hidrocloreto de (L)-alaninamida.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,09(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 1,39(d, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 3,32(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 1H), 3,37(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 3,68(t, $J = 5,1\text{Hz}$, 2H), 4,00(d, $J = 14,6\text{Hz}$, 1H), 4,09(d, $J = 14,6\text{Hz}$, 1H), 4,16-4,32(m, 2H), 5,11(s, 2H), 5,75(brs, 1H), 6,87(d, $J = 2,2\text{Hz}$, 1H), 6,98(dd, $J = 8,8, 2,2\text{Hz}$, 1H), 7,27-7,53(m, 6H), 7,61(d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H).

Ejemplo 77

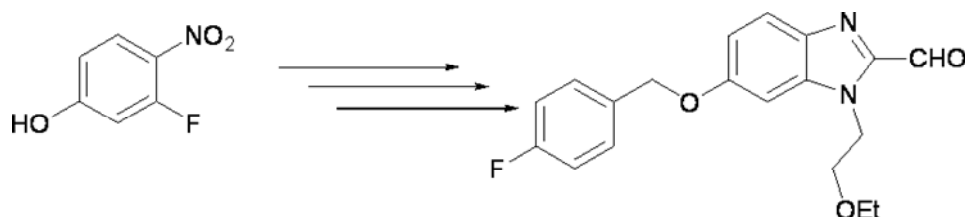
N^2 -{[6-(benciloxi)-1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-2-metilalaninamida



20 El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 16 y 2-metilalaninamida.

- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,10(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 1,45(s, 6H), 3,37(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 3,69(t, $J = 5,1\text{Hz}$, 2H), 4,00(s, 2H), 4,24(t, $J = 5,1\text{Hz}$, 2H), 5,12(s, 2H), 5,47(brs, 1H), 6,86(d, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H), 6,98(dd, $J = 8,8, 2,4\text{Hz}$, 1H), 7,31-7,48(m, 5H), 7,51(brs, 1H), 7,62(d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H).

Ejemplo de referencia 17

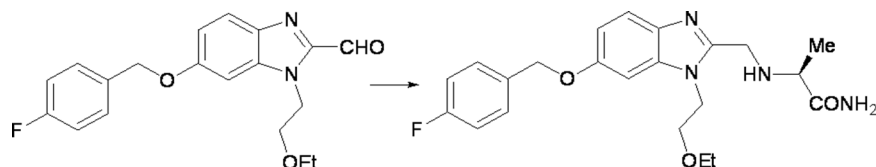


El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en los Ejemplos de Referencia 15, 1 y 3 - 5 a partir de 3-fluoro-4-nitrofenol.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,07(t, J = 7,0Hz, 3H), 3,40(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,78(t, J = 5,3Hz, 2H), 4,71(t, J = 5,3Hz, 2H), 5,10(s, 2H), 7,03(d, J = 2,2Hz, 1H), 7,07-7,13(m, 3H), 7,42-7,47(m, 2H), 7,79(d, J = 9,0Hz, 1H), 10,01(s, 1H).

Ejemplo 78

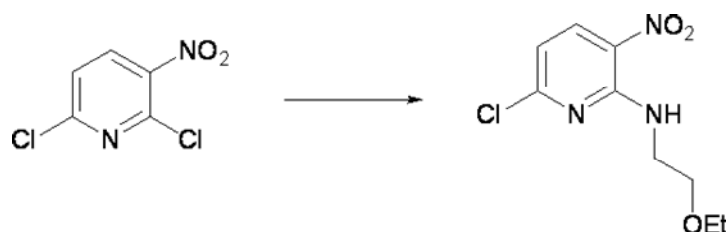
N^2 -({1-(2-etoxietil)-6-[(4-fluorobencil)oxi]-1H-benzimidazol-2-il}metil)-L-alaninamida



- 10 El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 17 e hidrocloreto de (L)-alaninamida.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,40(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,32(q, J = 7,0Hz, 1H), 3,38(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,70(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,01(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,09(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,20-4,32(m, 2H), 5,08(s, 2H), 5,39(brs, 1H), 6,86(d, J = 2,2Hz, 1H), 6,96(dd, J = 8,8, 2,2Hz, 1H), 7,06-7,10(m, 2H), 7,25(brs, 1H), 7,42-7,45(m, 2H), 7,62(d, J = 8,8Hz, 1H).

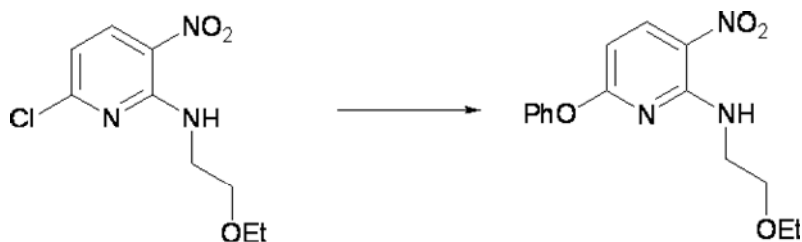
Ejemplo de referencia 18



- 20 A una solución de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (3,0 g, 15,5 mmoles) en dioxano (50 mL) se añadió carbonato de potasio (2,4 g, 17,0 mmoles) y 2-etoxietilamina (1,4 g, 17,0 mmoles), y la mezcla se agitó a 50°C. Después de agitar durante 3 h, se añadió carbonato de potasio (1,8 g, 13,0 mmoles) y 2-etoxietilamina (0,9 g, 10,0 mmoles) a la misma, y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:5) para dar el producto de interés (3,4 g, 89%).

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,24 (t, J = 7,0Hz, 3H), 3,57 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,67 (t, J = 5,2Hz, 2H), 3,82 (q, J = 5,2Hz, 2H), 6,61 (d, J = 8,5Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,5Hz, 1H), 8,59 (br, 1H).

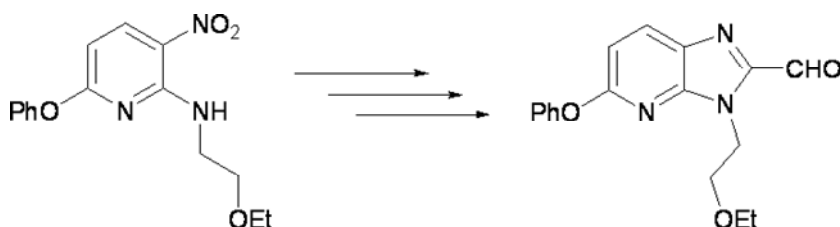
Ejemplo de referencia 19



El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 2 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 18.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,18 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 3,39-3,50 (m, 6H), 6,20 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 7,12-7,17 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,37-7,44 (m, 2H), 8,42 (d, $J = 9,0\text{Hz}$, 1H), 8,66 (br, 1H).

Ejemplo de referencia 20

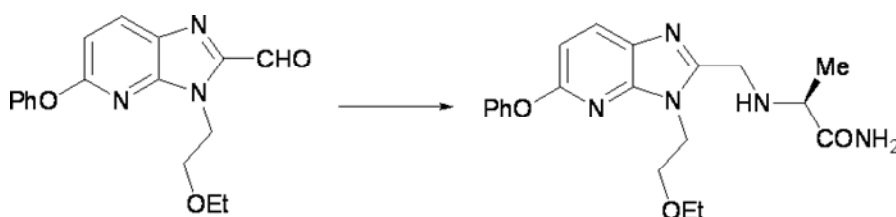


- 10 El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en los Ejemplos de Referencia 3 - 5 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 19.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,01 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 3,38 (q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 3,72 (t, $J = 5,6\text{Hz}$, 2H), 4,70 (t, $J = 5,6\text{Hz}$, 2H), 6,98 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 7,17-7,28 (m, 3H), 7,37-7,46 (m, 2H), 8,16 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 10,00 (s, 1H).

Ejemplo 79

N^2 -[3-(2-etoxietil)-5-fenoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metil-L-alaninamida

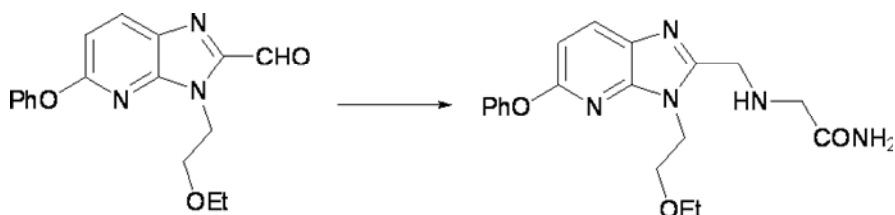


- 15 El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 20.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,09(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 1,41(d, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 3,35(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 1H), 3,38(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 3,71(t, $J = 5,1\text{Hz}$, 2H), 4,06(d, $J = 15,0\text{Hz}$, 1H), 4,14(d, $J = 15,0\text{Hz}$, 1H), 4,32(t, $J = 5,1\text{Hz}$, 2H), 5,56(brs, 1H), 6,67(d, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H), 7,11-7,21(m, 3H), 7,26(brs, 1H), 7,35-7,42(m, 2H), 7,95(d, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H).

Ejemplo 80

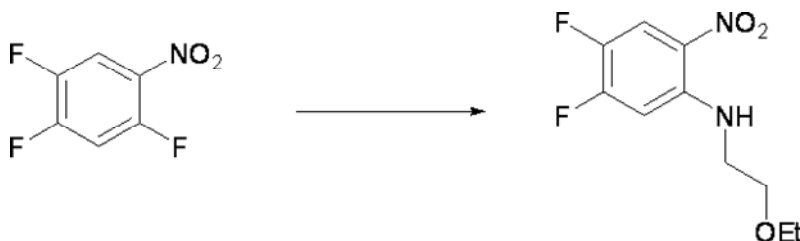
N²-[[3-(2-etoxietil)-5-fenoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metil]glicinamida



5 El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 20.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,08(t, J = 7,0Hz, 3H), 3,38(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,42(s, 2H), 3,72(t, J = 4,9Hz, 2H), 4,12(s, 2H), 4,33(t, J = 4,9Hz, 2H), 5,73(brs, 1H), 6,76(d, J = 8,4Hz, 1H), 7,11-7,22(m, 3H), 7,26(brs, 1H), 7,35-7,42(m, 2H), 7,95(d, J = 8,4Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 21

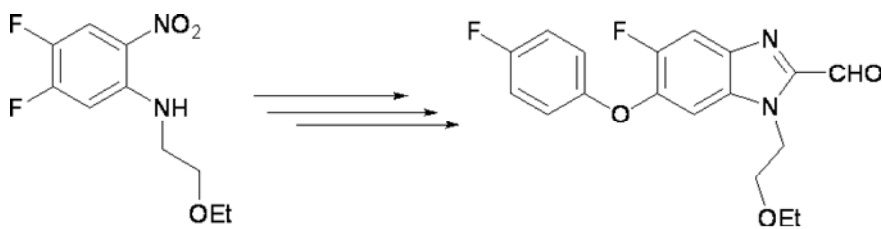


10

El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1 a partir de 2,4,5-trifluoronitrobenzencia.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,25 (t, J = 7,1Hz, 3H), 3,43 (q, J = 5,1Hz, 2H), 3,57 (q, J = 7,1Hz, 2H), 3,72(t, J = 5,1Hz, 2H), 6,66 (dd, J = 12,4, 6,6Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 10,2, 8,6Hz, 1H), 8,29 (br, 1H).

15 Ejemplo de referencia 22

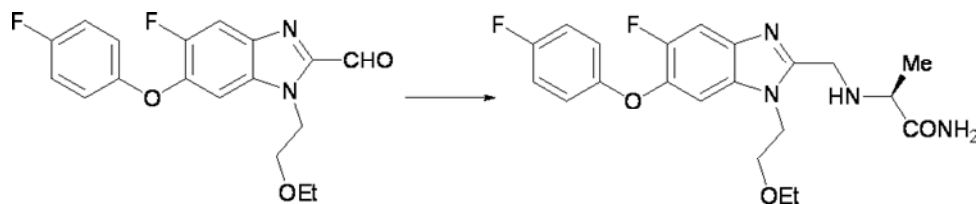


El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en los Ejemplos de Referencia 2 - 5 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 21.

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 0,99(t, J = 7,0Hz, 3H), 3,33(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,71(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,64(t, J = 5,1Hz, 2H), 7,00-7,10(m, 4H), 7,13(d, J = 7,1Hz, 1H), 7,66(d, J = 10,3Hz, 1H), 10,04(s, 1H).

Ejemplo 81

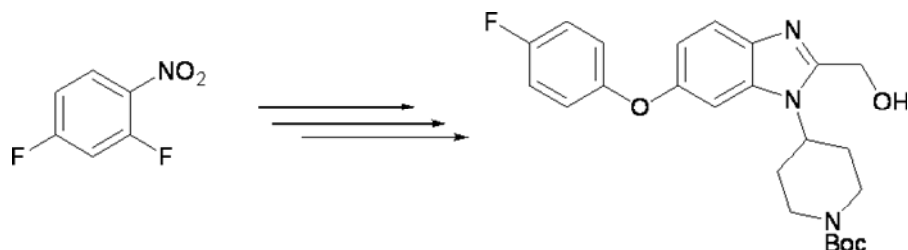
N²-[[1-(2-etoxietil)-5-fluoro-6-(4-fluorofenoxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil]-L-alaninamida



5 El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 22.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,07(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,32(q, J = 7,0Hz, 1H), 3,37(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,66(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,02(d, J = 14,7Hz, 1H), 4,11(d, J = 14,7Hz, 1H), 4,17-4,32(m, 2H), 5,38(bris, 1H), 6,90-7,05(m, 5H), 7,16(bris, 1H), 7,52(d, J = 12,1Hz, 1H).

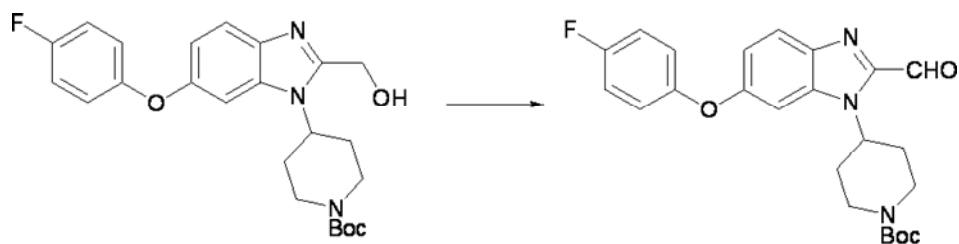
Ejemplo de referencia 23



10 El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en los Ejemplos de Referencia 1 - 4 a partir de 2,4-difluoronitrobenzoceno, 4-amino-(1-ter-butoxicarbonil)piperidina y 4-fluorofenol.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,48(s, 9H), 1,91-1,95(m, 2H), 2,22-2,37(m, 2H), 2,76-2,93(m, 2H), 4,30(br, 2H), 4,60(m, 1H), 4,86(s, 2H), 6,86-7,05(m, 5H), 7,14(d, J = 2,0Hz, 1H), 7,58(d, J = 8,8Hz, 1H).

15 Ejemplo de referencia 24

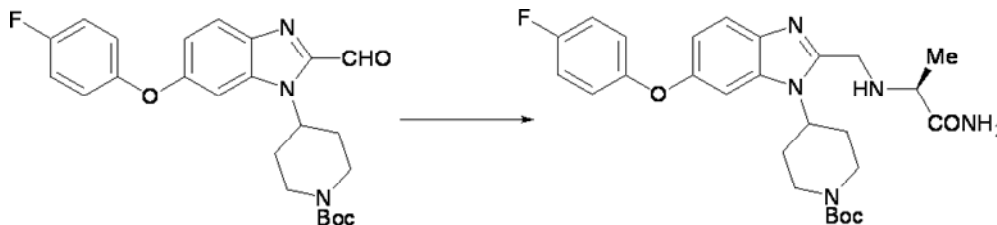


El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 5 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 23.

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,48(s, 9H), 1,89-1,93(m, 2H), 2,23-2,38(m, 2H), 2,85-2,94(m, 2H), 4,33(br, 2H), 5,63(m, 1H), 6,99-7,10(m, 5H), 7,18(d, J = 2,0Hz, 1H), 7,86(d, J = 8,8Hz, 1H), 10,04(s, 1H).

Ejemplo 82

4-[2-(((2S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)metil]-6-(4-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

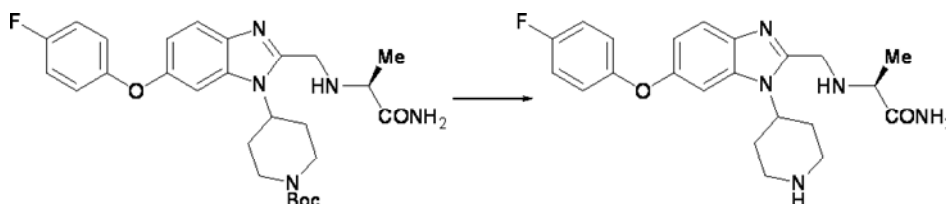


- 5 El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 24.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,38(d, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 1,48(s, 9H), 1,86-1,89(m, 2H), 2,30-2,34(m, 2H), 2,81-2,89(m, 2H), 3,28(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 1H), 4,02(d, $J = 14,7\text{Hz}$, 1H), 4,10(d, $J = 14,7\text{Hz}$, 1H), 4,31-4,42(m, 3H), 6,02(brs, 1H), 6,87-7,04(m, 6H), 7,15(d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,64(d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H).

10 Ejemplo 83

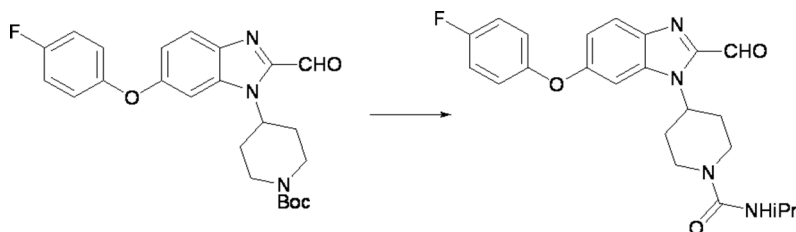
N^2 -[[6-(4-fluorofenoxi)-1-(piperidin-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-L-alaninamida



- 15 A una solución del compuesto (68 mg, 0,13 mmoles) obtenido en el Ejemplo 82 en diclorometano (1,3 mL) se añadió ácido trifluoroacético (260 μL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol=99:1 - 80:20) para dar el producto de interés (38 mg, 71%).

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,41(d, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 1,86-1,89(m, 2H), 2,26-2,40(m, 2H), 2,72-2,81(m, 2H), 3,26-3,33(m, 3H), 4,02(d, $J = 14,7\text{Hz}$, 1H), 4,10(d, $J = 14,7\text{Hz}$, 1H), 4,30(m, 1H), 5,89(brs, 1H), 6,89-7,07(m, 6H), 7,33(d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,65(d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H).

Ejemplo de referencia 25



- 25 A una solución del compuesto (300 mg, 0,68 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 24 en diclorometano (6,8 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1,4 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido fue disuelto en diclorometano (6,8 mL), se añadió trietilamina (142 μL , 1,02 mmoles) e isocianato de isopropilo (100 μL , 1,02 mmoles) al mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice

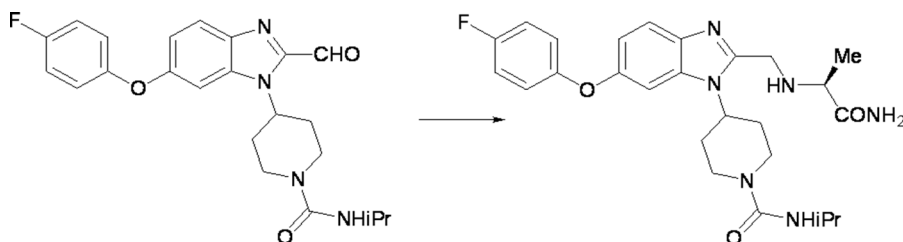
- 30

(cloroformo:metanol=99:1 - 85:15) para dar el producto de interés (280 mg, 97%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,18(d, J = 6,6Hz, 6H), 1,92-1,97(m, 2H), 2,28-2,42(m, 2H), 2,91-3,01(m, 2H), 4,01(m, 1H), 4,12-4,17(m, 2H), 4,33(m, 1H), 5,65(m, 1H), 6,97-7,10(m, 5H), 7,20(d, J = 2,0Hz, 1H), 7,86(d, J = 8,8Hz, 1H), 10,04(s, 1H).

5 Ejemplo 84

4-[2-(((2S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)metil]-6-(4-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-1-il]-N-(propan-2-il)piperidina-1-carboxamida

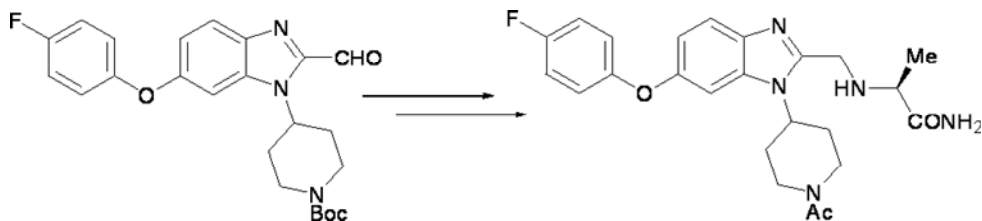


10 El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 25.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,17(d, J = 6,6Hz, 6H), 1,38(d, J = 7,0Hz, 3H), 1,90-1,92(m, 2H), 2,30-2,40(m, 2H), 2,87-2,94(m, 2H), 3,27(q, J = 7,0Hz, 1H), 3,93-4,18(m, 5H), 4,36-4,45(m, 2H), 5,73(brs, 1H), 6,89-7,03(m, 6H), 7,16(d, J = 2,0Hz, 1H), 7,65(d, J = 8,8Hz, 1H).

Ejemplo 85

15 N^2 -[[1-(1-acetilpiperidin-4-il)-6-(4-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-L-alaninamida

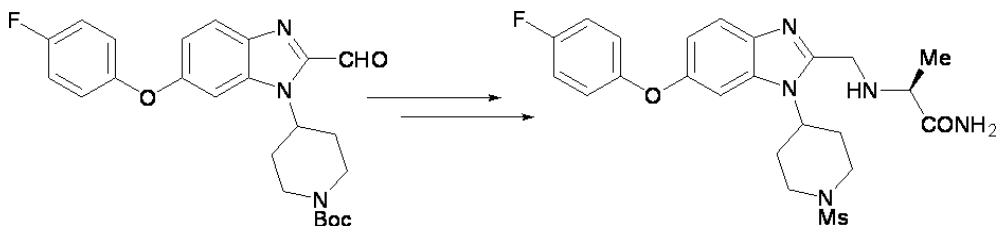


El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 25 y el Ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 24 y cloruro de acetilo.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,38(d, J = 7,0Hz, 3H), 1,89-2,46(m, 3H), 2,16(s, 3H), 2,67(m, 1H), 3,18-3,32(m, 2H), 3,65(m, 1H), 3,99-4,13(m, 3H), 4,52(m, 1H), 4,89(m, 1H), 5,85(brs, 1H), 6,88-7,05(m, 6H), 7,11(d, J = 2,0Hz, 1H), 7,65(d, J = 8,8Hz, 1H).

Ejemplo 86

N^2 -((6-(4-fluorofenoxi)-1-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]-1H-bencimidazol-2-il)metil)-L-alaninamida

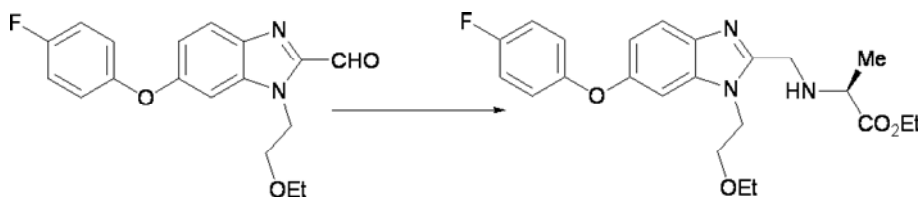


25 El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 25 y el Ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 24 y cloruro de metanosulfonilo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,37(d, J = 6,8Hz, 3H), 2,00-2,16(m, 3H), 2,48-2,61(m, 2H), 2,88(m, 1H), 2,86(s, 3H), 3,25(q, J = 6,8Hz, 1H), 3,99-4,16(m, 4H), 4,46(m, 1H), 5,87(brs, 1H), 6,81(brs, 1H), 6,89-7,05(m, 5H), 7,21(d, J = 2,0Hz, 1H),

7,65(d, J = 8,8Hz, 1H).

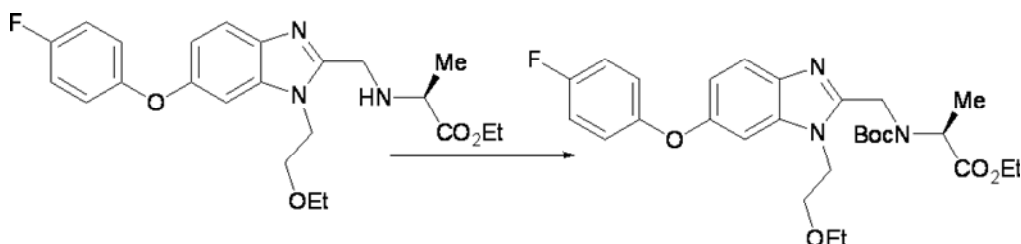
Ejemplo de referencia 26



5 A una solución del compuesto (2,28 g, 6,9 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 en tetrahidrofurano (70 mL) se añadió etil éster de hidrocloreuro de (L)-alanina (2,15 g, 14 mmoles), trietilamina (1,95 ml, 14 mmoles) y sulfato de sodio (10 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, se añadió cianoborohidruro de sodio (503 mg, 8 mmoles) a la misma, y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (cloroforno:metanol=100:0 - 95:5) para dar el producto de interés (1,78 g, 60%).

10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,08(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,28(t, J = 7,1Hz, 3H), 1,35(d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,38(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,48(q, J = 7,1Hz, 1H), 3,70(t, J = 5,3Hz, 2H), 4,02(d, J = 13,9Hz, 1H), 4,10-4,23(m, 3H), 4,31-4,42(m, 2H), 6,90-7,05(m, 6H), 7,66(d, J = 8,6Hz, 1H).

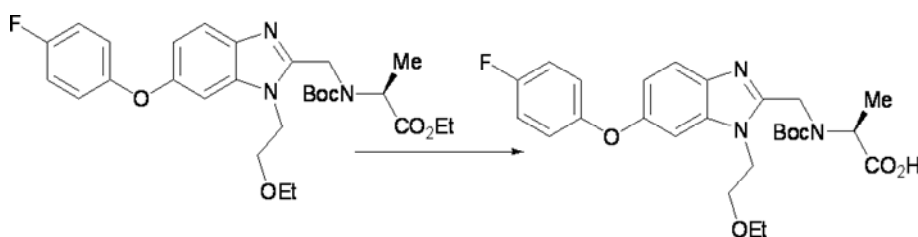
15 Ejemplo de referencia 27



20 A una solución del compuesto (2,79 g, 6,5 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 26 en acetonitrilo (65 mL) se añadió bicarbonato de di-t-butilo (1,64 g, 7,5 mmoles), y la mezcla se agitó con calentamiento a 60°C durante 3 h y a 100°C durante 3 h. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=100:0 - 70:30) para dar el producto de interés (2,24 g, 65%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,00-1,18(m, 6H), 1,40(d, J = 7,1Hz, 3H), 1,44(s, 9H), 3,38(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,68(t, J = 5,9Hz, 2H), 3,86-4,12(m, 2H), 4,19-4,55(m, 3H), 4,75(d, J = 15,4Hz, 1H), 4,98(d, J = 15,4Hz, 1H), 6,90-7,08(m, 6H), 7,64(d, J = 8,8Hz, 1H).

25 Ejemplo de referencia 28



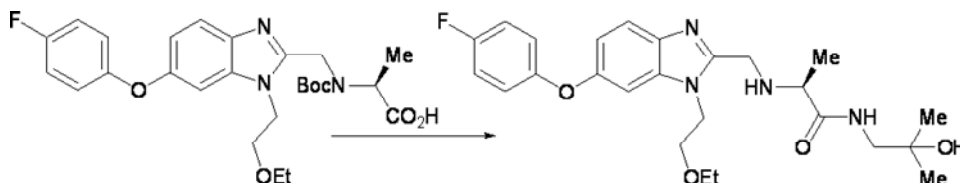
30 A una solución del compuesto (2,24 g, 4,2 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 27 en etanol (40 mL) se añadió 2 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (4,2 ml, 8,4 mmoles) en un baño de hielo. Después de agitar durante 30 min bajo las mismas condiciones, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la capa acuosa se lavó con éter. La capa acuosa fue ajustada a pH=4 con 2 mol/L de ácido clorhídrico, y la mezcla se extrajo con cloroforno. La capa orgánica se extrajo, se lavó con salmuera saturada y secada sobre sulfato de sodio para dar el

producto de interés (2,02 g, 96%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,11(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,49(s, 9H), 1,55(d, J = 7,2Hz, 3H), 3,30-3,50(m, 2H), 3,63-3,75(m, 2H), 3,90(brs, 1H), 4,13-4,29(m, 2H), 4,54(brs, 1H), 5,27(brs, 1H), 6,91-7,08(m, 6H), 7,63(d, J = 8,6Hz, 1H).

Ejemplo 87

5 N^2 -[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenoxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-L-alaninamida



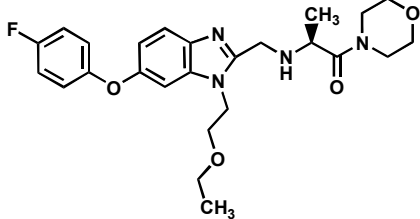
A una solución del compuesto (53 mg, 0,1 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 28 en diclorometano (2 mL) se añadió 1-amino-2-metilpropan-2-ol (18 mg, 0,2 mmoles) y PyBOP [marca registrada, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(pirrolidin)fosfonio] (52 mg, 0,1 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h, 10% se añadió solución acuosa de ácido cítrico a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. Después de concentración a presión reducida, el residuo se purificó en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=100:0 - 98:2) para dar el producto de interés (51 mg, 89%). El producto se disolvió en acetato de etilo (1 mL), se añadió 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 ml, 4 mmoles) al mismo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 14 h, la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió 2 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se extrajo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. Después de concentración a presión reducida, el residuo se purificó en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=100:0 - 95:5) para dar el producto de interés (32 mg, 76%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,10(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,29(s, 6H), 1,36(d, J = 6,8Hz, 3H), 3,21(dd, J = 5,3, 3,6Hz, 1H), 3,29-3,51(m, 4H), 3,61-3,73(m, 2H), 3,97(d, J = 14,3Hz, 1H), 4,11(d, J = 14,3Hz, 1H), 4,21(dt, J = 15,3, 4,2Hz, 1H), 4,33(m, 1H), 6,90-7,07(m, 6H), 7,68 (dd, J = 8,3, 0,9Hz, 1H), 7,83 (brt, J = 6,0Hz, 1H).

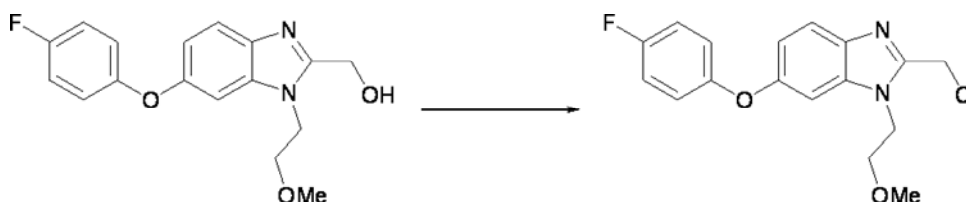
Ejemplos 88 – 90

25 Los compuestos de los Ejemplos 88 – 90 mostrados en la Tabla 13 se prepararon de acuerdo con los métodos descritos en los Ejemplos de Referencia y Ejemplos o métodos análogos a los mismos antes mencionados.

Ejemplo	Fórmula estructural	$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ δ
88		1.08(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.37(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.32(q, J = 7.0Hz, 1H), 3.35(s, 3H), 3.38(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.43-3.52(m, 4H), 3.67(t, J = 5.2Hz, 2H), 3.99(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.08(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.26(t, J = 5.2Hz, 2H), 6.91-7.07(m, 6H), 7.53 (brs, 1H), 7.64-7.69(m, 1H).
89		1.08(t, J = 7.1Hz, 3H), 1.37(d, J = 6.8Hz, 3H), 2.41-2.53(m, 6H), 3.25-3.45(m, 5H), 3.62-3.72(m, 6H), 4.00(d, J = 14.9Hz, 1H), 4.08(d, J = 14.9Hz, 1H), 4.17-4.33(m, 2H), 6.94-7.05(m, 6H), 7.48(brt, J = 5.2Hz, 1H), 7.66(m, 1H).

90		<p>1.08(t, J = 7.1Hz, 3H), 1.19(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.31-3.43(m, 3H), 3.44-3.80(m, 10H), 3.96(d, J = 14.1Hz, 1H), 4.11(d, J = 14.1Hz, 1H), 4.32(m, 1H), 4.46(m, 1H), 6.90-7.06(m, 6H), 7.63(d, J = 8.6 Hz, 1H).</p>
----	---	--

Ejemplo de referencia 29

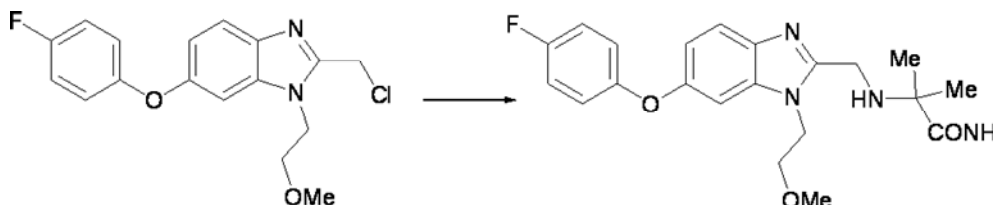


A una solución de alcohol (500 mg, 1,58 mmoles) obtenido de la misma manera que en los Ejemplos de Referencia 1 - 4 en diclorometano (16 mL) se añadió cloruro de tionilo (342 μ L, 4,74 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo obtenido fue disuelto en cloroformo, y se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio al mismo. La mezcla se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida para dar el producto de interés (508 mg, 96%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 3,27(s, 3H), 3,67(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,38(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,92(s, 2H), 6,96-7,06(m, 6H), 7,58(d, J = 8,4Hz, 1H).

Ejemplo 91

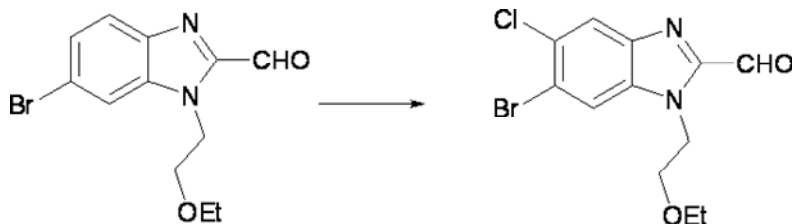
N^2 -[[6-(4-fluorofenoxi)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]metil]-2-metilalaninamida



A una solución del compuesto (300 mg, 0,90 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 29 en acetonitrilo (4,5 mL) se añadió 2,2-dimetilglicina (138 mg, 1,35 mmoles), diisopropilamina (321 μ L, 1,80 mmoles) y yoduro de sodio (135 mg, 0,90 mmoles), y la mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante la noche. Se añadió agua al mismo, la mezcla se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol=99:1 - 80:20) para dar el producto de interés (169 mg, 47%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,45(s, 6H), 3,26(s, 3H), 3,66(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,00(s, 2H), 4,25(t, J = 5,0Hz, 2H), 5,57(brs, 1H), 6,94-7,05(m, 6H), 7,46(brs, 1H), 7,67(m, 1H).

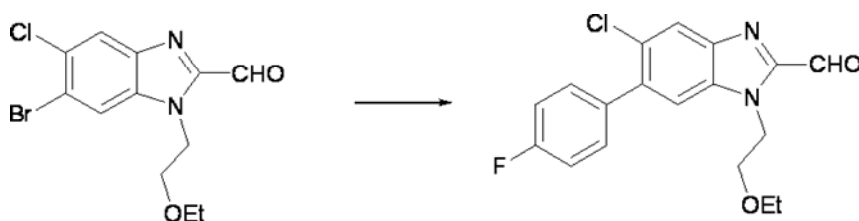
Ejemplo de referencia 30



A una solución del compuesto (0,84 g, 2,8 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 10 en N,N-dimetilformamida (30 mL) se añadió N-clorosuccinimida (0,95 g, 7,1 mmoles), y la mezcla se calentó a 40°C. Después de agitar durante la noche, se añadió agua a la misma, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, concentrada a presión reducida y se usó directamente para la siguiente reacción.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,07(t, J=7,0Hz, 3H), 3,39(q, J=7,0Hz, 2H), 3,76(t, J=5,1Hz, 2H), 4,72(t, J=5,1Hz, 2H), 8,01-8,02(m, 2H), 10,09(s, 1H).

10 Ejemplo de referencia 31

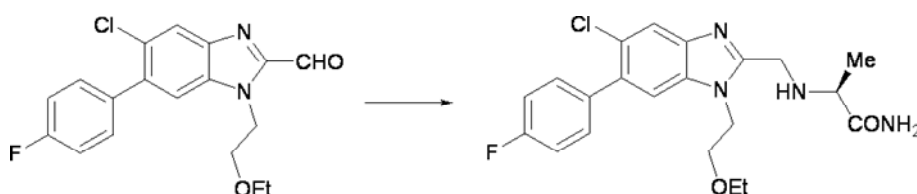


El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 11 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 30.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,05(t, J = 7,0Hz, 3H), 3,38(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,77(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,76(t, J = 5,1Hz, 2H), 7,12-7,20(m, 3H), 7,40-7,46(m, 2H), 8,02(s, 1H), 10,12(s, 1H).

Ejemplo 92

N^2 -{[5-cloro-1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida



El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 31.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,09(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,41(t, J = 7,0Hz, 3H), 3,32-3,42(m, 3H), 3,71(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,05(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,14(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,23-4,38(m, 2H), 5,39(brs, 1H), 7,11-7,17(m, 3H), 7,21(brs, 1H), 7,41-7,45(m, 2H), 7,83(s, 1H).

Ejemplos 93-108

Los compuestos de los Ejemplos 93 – 108 mostrados en los Tablas 14 - 16 se prepararon de acuerdo con los métodos descritos en los Ejemplos de Referencia y Ejemplos o métodos análogos a los mismos antes mencionados.

Tabla 14-1

Ejemplo	Fórmula estructural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
93		1.11(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.43(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.32-3.45(m, 3H), 3.82(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.07(d, J = 14.9Hz, 1H), 4.17(d, J = 14.9Hz, 1H), 4.65-4.68(m, 2H), 5.35(brs, 1H), 6.87-7.04(m, 6H), 7.58(d, J = 8.8Hz, 1H).
94		1.09(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.24(d, J = 7.0Hz, 6H), 1.41(d, J = 7.0Hz, 3H), 2.90(m, 1H), 3.31-3.40(m, 3H), 3.68(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.04(d, J = 14.9Hz, 1H), 4.11(d, J = 14.9Hz, 1H), 4.20-4.29(m, 2H), 5.33(brs, 1H), 6.90-6.99(m, 4H), 7.16-7.19(m, 2H), 7.26(brs, 1H), 7.66(m, 1H).
95		1.09(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41(d, J = 7.0Hz, 3H), 2.06-2.13(m, 2H), 2.85-2.90(m, 4H), 3.31-3.40(m, 3H), 3.68(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.03(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.11(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.18-4.30(m, 2H), 5.33(brs, 1H), 6.79(d, J = 8.1Hz, 1H), 6.86(m, 1H), 6.97-6.99(m, 3H), 7.15(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.65(d, J = 9.3Hz, 1H).
96		1.38 (t, J = 7.1Hz, 3H), 1.42 (d, J = 7.0Hz, 3H), 3.32 (q, J = 7.0Hz, 1H), 3.99 (d, J = 14.8Hz, 1H), 4.06 (d, J = 14.8Hz, 1H), 4.06-4.16 (m, 2H), 5.50 (br, 1H), 6.88-7.00 (m, 4H), 7.09-7.16 (m, 3H), 7.65 (m, 1H).

Tabla 14-2

97		1.40 (t, J = 7.3Hz, 3H), 1.42 (d, J = 7.0Hz, 3H), 3.32 (q, J = 7.0Hz, 1H), 4.00 (d, J = 15.0Hz, 1H), 4.08 (d, J = 15.0Hz, 1H), 4.09-4.20 (m, 2H), 5.52 (br, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.87-7.15 (m, 4H), 7.69 (d, J = 8.6Hz, 1H).
----	--	--

Tabla 15

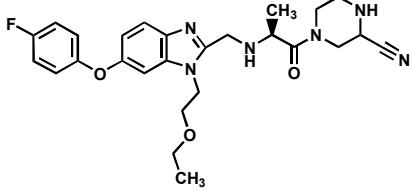
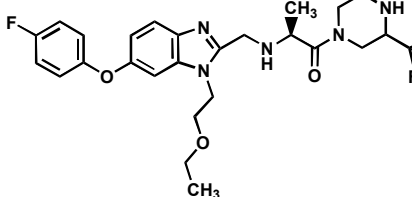
Ejemplo	Fórmula estructural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
98		1.39 (t, J = 7.1Hz, 3H), 1.42 (d, J = 6.8Hz, 3H), 3.31 (q, J = 6.8Hz, 1H), 3.99 (d, J = 14.8Hz, 1H), 4.06 (d, J = 14.8Hz, 1H), 4.07-4.17 (m, 2H), 5.48 (br, 1H), 6.80-7.12 (m, 6H), 7.65 (m, 1H).
99		0.95-1.05 (m, 2H), 1.13-1.23 (m, 2H), 1.43 (d, J = 7.0Hz, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.30 (q, J = 7.0Hz, 1H), 4.08 (d, J = 14.4Hz, 1H), 4.17 (d, J = 14.4Hz, 1H), 5.52 (br, 1H), 6.80-7.06 (m, 4H), 7.13 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.23 (br, 1H), 7.61 (d, J = 8.6Hz, 1H).

100		0.98-1.08 (m, 2H), 1.15-1.25 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.8Hz, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.36 (q, J = 6.8Hz, 1H), 4.10 (d, J = 15.4Hz, 1H), 4.18 (d, J = 15.4Hz, 1H), 5.44 (br, 1H), 6.93-7.00 (m, 3H), 7.14-7.26 (m, 4H), 7.66 (d, J = 8.6Hz, 1H).
101		1.20(s, 3H), 1.29(s, 3H), 1.32(d, J = 6.9Hz, 3H), 2.33(s, 3H), 3.34(q, J = 6.9Hz, 1H), 4.03(d, J = 13.9Hz, 1H), 4.07-4.14(m, 3H), 5.91(brs, 1H), 6.84-6.91(m, 2H), 6.94-6.99(m, 2H), 7.08-7.15(m, 3H), 7.61(m, 1H).
102		1.06(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.22(t, J = 7.6Hz, 3H), 1.38(d, J = 6.8Hz, 3H), 2.61(q, J = 7.6Hz, 2H), 3.30-3.38(m, 3H), 3.65(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.03(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.09(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.16-4.28(m, 2H), 5.41(brs, 1H), 6.89-6.96(m, 4H), 7.11-7.13(m, 2H), 7.21(brs, 1H), 7.62(m, 1H).

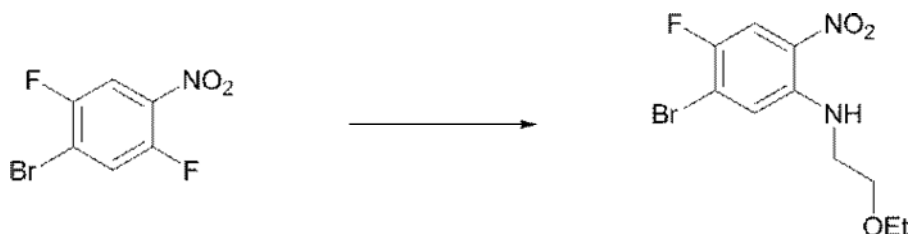
Tabla 16-1

Ejemplo	Fórmula estructural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
103		(CD ₃ OD) 1.24(s, 3H), 1.25(s, 3H), 1.61(d, J = 7.1Hz, 3H), 4.14(q, J = 7.1Hz, 1H), 4.27(d, J = 15.3Hz, 1H), 4.32(d, J = 15.3Hz, 1H), 4.62(d, J = 15.1Hz, 1H), 4.67(d, J = 15.1Hz, 1H), 7.00-7.10(m, 3H), 7.22-7.28(m, 2H), 7.37(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.73(d, J = 8.8Hz, 1H).
104		1.39(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.43(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.33(q, J = 7.0Hz, 1H), 4.00(d, J = 14.9Hz, 1H), 4.03(d, J = 14.9Hz, 1H), 4.14(q, J = 7.0Hz, 2H), 5.63(brs, 1H), 6.94-7.03(m, 4H), 7.09(brs, 1H), 7.12-7.21(m, 2H), 7.69(d, J = 8.6Hz, 1H).
105		(CD ₃ OD) 1.20(s, 3H), 1.22(s, 3H), 1.30(d, J = 6.8Hz, 3H), 3.25-3.36(m, 1H), 4.03(d, J = 14.3Hz, 1H), 4.11 (d, J = 14.3Hz, 1H), 4.18(d, J = 15.0Hz, 1H), 4.25(d, J = 15.0Hz, 1H), 6.87-6.96(m, 2H), 7.03-7.18(m, 3H), 7.57(d, J = 8.8Hz, 1H).
106		1.08(t, J = 7.1Hz, 3H), 1.21(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.17-3.84(m, 9H), 3.91-4.35(m, 5H), 4.45(m, 1H), 6.73-7.07(m, 7H), 7.61(t, J = 8.6Hz, 1H).

Tabla 16-2

107		1.08(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.23-1.32(m, 3H), 2.82-4.54(m, 16H), 6.88-7.08(m, 6H), 7.63(m, 1H).
108		1.08(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.13-1.23(m, 3H), 2.28(m, 1H), 2.57-3.46(m, 6H), 3.58-4.61(m, 9H), 6.90-7.06(m, 6H), 7.61(m, 1H).

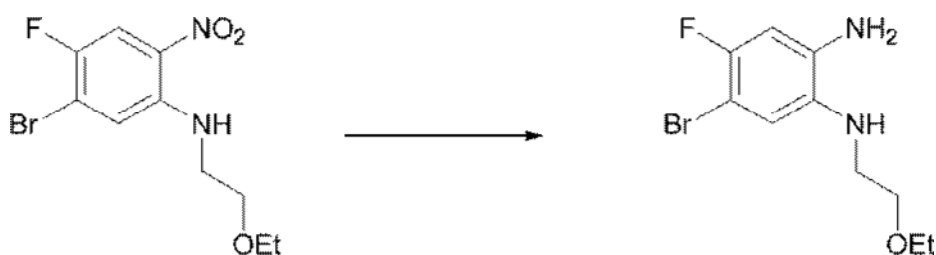
Ejemplo de referencia 32



- 5 El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1 a partir de 4-bromo-2,5-difluoronitrobenzene.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,23(t, J = 7,0Hz, 3H), 3,43(q, J = 5,2Hz, 2H), 3,56(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,70(t, J = 5,2Hz, 2H), 7,11(d, J = 5,9Hz, 1H), 7,93(d, J = 8,6Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 33



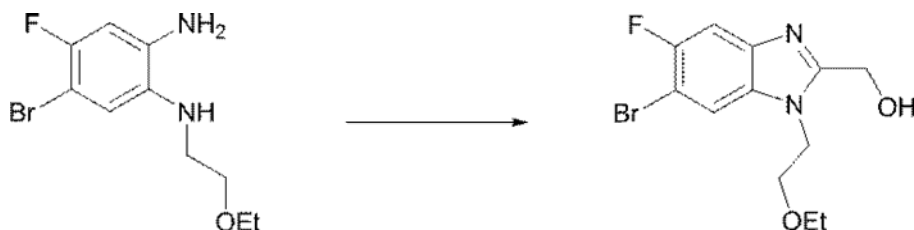
10

El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3-2 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 32.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,21(t, J = 7,3Hz, 3H), 3,51-3,58(m, 4H), 3,65(t, J = 5,1Hz, 2H), 6,49(d, J = 9,5Hz, 1H), 6,72(d, J = 6,6Hz, 1H).

15

Ejemplo de referencia 34



El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 4 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 33.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,12 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 3,43(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 3,75(t, $J = 5,0\text{Hz}$, 2H), 4,38(t, $J = 5,0\text{Hz}$, 2H), 4,88(s, 2H), 7,45(d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 7,53(d, $J = 5,9\text{Hz}$, 1H).

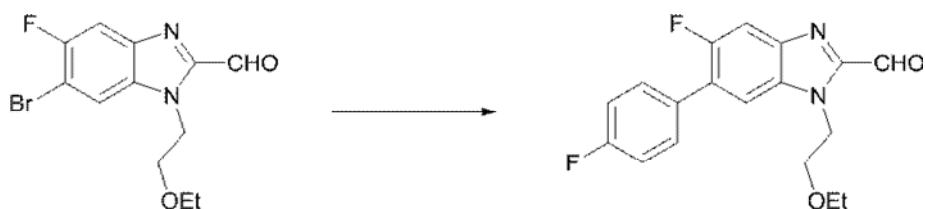
Ejemplo de referencia 35



- 10 El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 5 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 34.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,07(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 3,40(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 3,76(t, $J = 5,0\text{Hz}$, 2H), 4,73(t, $J = 5,0\text{Hz}$, 2H), 7,63(d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 7,87(d, $J = 6,1\text{Hz}$, 1H), 10,09(s, 1H).

Ejemplo de referencia 36

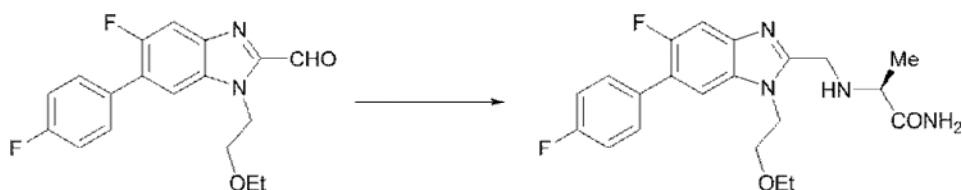


- 15 El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 11 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 35.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,06(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 3,40(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 3,78(t, $J = 5,1\text{Hz}$, 2H), 4,78(t, $J = 5,1\text{Hz}$, 2H), 7,15-7,27(m, 2H), 7,54-7,66(m, 4H), 10,11(s, 1H).

Ejemplo 109

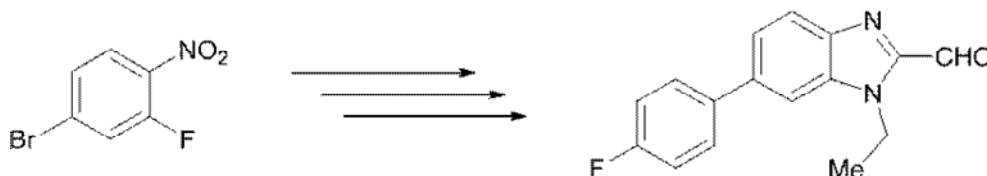
- 20 N^2 -[1-(2-etoxietil)-5-fluoro-6-(4-fluorofenil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-L-alaninamida



El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 36 e hidrocloreuro de (L)-alaninamida.

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,09(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 1,40(d, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 3,31-3,41(m, 3H), 3,72(t, $J = 5,0\text{Hz}$, 2H), 4,04(d, $J = 14,8\text{Hz}$, 1H), 4,12(d, $J = 14,8\text{Hz}$, 1H), 4,26-4,38(m, 2H), 5,82(brs, 1H), 7,11-7,15(m, 2H), 7,22(brs, 1H), 7,27(d, $J = 6,6\text{Hz}$, 1H), 7,47(d, $J = 10,7\text{Hz}$, 1H), 7,49-7,53(m, 2H).

Ejemplo de referencia 37

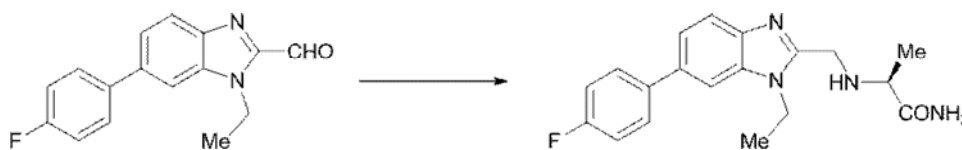


El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en los Ejemplos de referencia 9 - 11 a partir de 4-bromo-2-fluoronitrobenzoceno, etilamina y ácido 4-fluorofenilboránico.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,49 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H), 4,71(q, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H), 7,18(t, $J = 8,5\text{Hz}$, 2H), 7,58-7,64(m, 4H), 7,98(d, $J = 9,3\text{Hz}$, 1H), 10,12(s, 1H).

Ejemplo 110

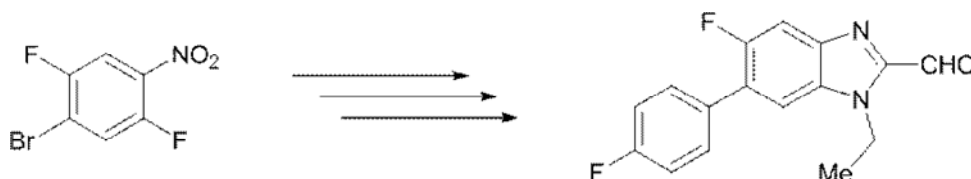
N^2 -[1-etil-6-(4-fluorofenil)-1H-benzimidazol-2-il]metil-L-alaninamida



15 El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 37 e hidrocloreuro de (L)-alaninamida.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,42-1,48(m, 6H), 3,32(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 1H), 4,03(d, $J = 14,8\text{Hz}$, 1H), 4,11(d, $J = 14,8\text{Hz}$, 1H), 4,24(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 5,60(brs, 1H), 7,12-7,18(m, 3H), 7,43-7,46(m, 2H), 7,57-7,62(m, 2H), 7,77(m, 1H).

Ejemplo de referencia 38



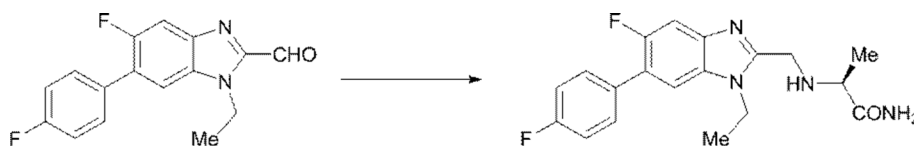
20 El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 37 a partir de 4-bromo-2,5-difluoronitrobenzoceno.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,48(t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H), 4,68(q, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H), 7,14-7,20(m, 2H), 7,46(d, $J = 6,6\text{Hz}$, 1H), 7,53-7,59(m, 2H), 7,67(d, $J = 10,5\text{Hz}$, 1H), 10,11(s, 1H).

25

Ejemplo 111

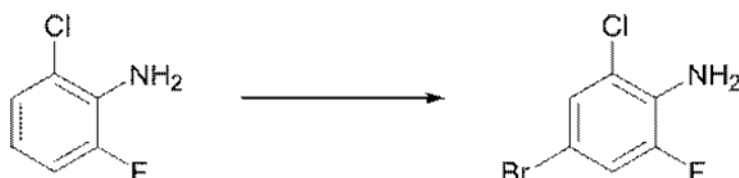
N²-[[1-etil-5-fluoro-6-(4-fluorofenil)-1H-benzimidazol-2-il]metil]-L-alaninamida



5 El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 38 e hidrocloreto de (L)-alaninamida.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,42-1,46(m, 6H), 3,31(q, J = 7,0Hz, 1H), 4,01(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,08(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,20(q, J = 7,0Hz, 2H), 5,41(brs, 1H), 7,04(brs, 1H), 7,13-7,18(m, 2H), 7,28(d, J = 6,6Hz, 1H), 7,49(d, J = 11,0Hz, 1H), 7,52-7,55(m, 2H).

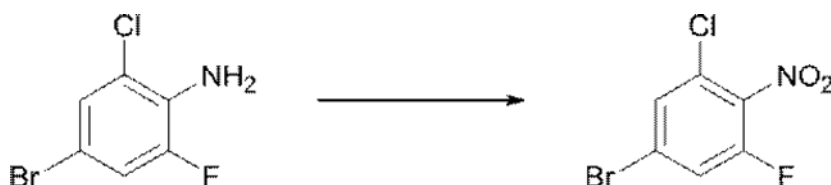
Ejemplo de referencia 39



10 A una solución de 2-cloro-6-fluoroanilina (2,5 g, 17,2 mmoles) en cloroformo (40 mL) se añadió bromo (2,75 g, 17,2 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de tiosulfato de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=9:1 - 3:1) para dar el producto de interés (3,21 g, 83%).

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,07(dd, J = 10,0, 2,0Hz, 1H), 7,19(t, J = 2,0Hz, 1H).

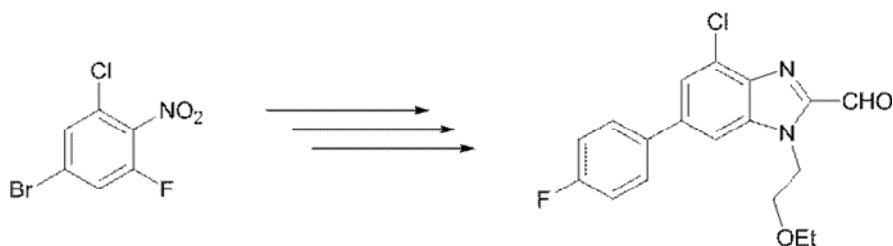
Ejemplo de referencia 40



20 Una solución de peroxoborato de sodio tetrahidratado (11,0 g, 71,5 mmoles) en ácido acético (50 mL) se calentó a 55°C, y se le añadió gota a gota una solución del compuesto (3,21 g, 14,3 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 39 en ácido acético (30 mL) durante una 1 h. Después de agitar durante 3 h, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el material insoluble se filtró. El filtrado se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=90:10 - 5:1) para dar el producto de interés (1,30 g, 36%).

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,39(dd, J = 8,3, 2,0Hz, 1H), 7,50(t, J = 2,0Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 41

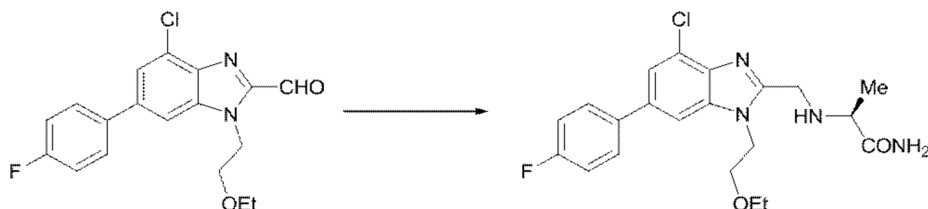


El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en los Ejemplos de Referencia 9 - 11 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 40 y ácido 4-fluorofenilborónico.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,04(t, J = 7,0Hz, 3H), 3,38(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,79(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,79(t, J = 5,1Hz, 2H), 7,12-7,18(m, 2H), 7,51-7,62(m, 4H), 10,12(s, 1H).

Ejemplo 112

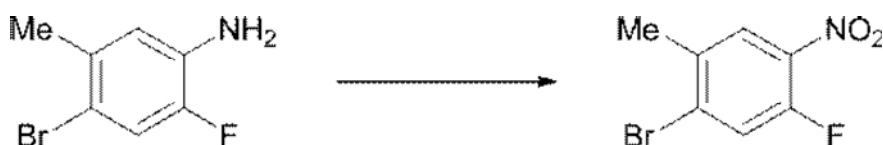
N^2 -{[4-cloro-1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida



- 10 El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 41 e hidrocloreuro de (L)-alaninamida.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,09(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,40(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,30-3,41(m, 3H), 3,74(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,07(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,15(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,30-4,44(m, 2H), 5,65(brs, 1H), 7,11-7,16(m, 2H), 7,27(brs, 1H), 7,35(d, J = 1,4Hz, 1H), 7,46(d, J = 1,4Hz, 1H), 7,53-7,57(m, 2H).

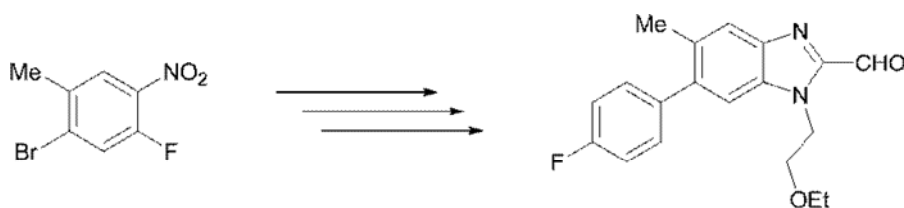
- 15 Ejemplo de referencia 42



El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 40 a partir de 4-bromo-2-fluoro-5-metilanilina.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 2,43(s, 3H), 7,48(d, J = 10,0Hz, 1H), 7,93(d, J = 7,8Hz, 1H).

- 20 Ejemplo de referencia 43



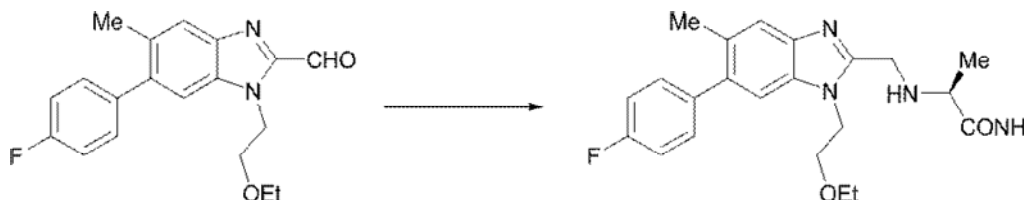
El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 41 a partir del compuesto

obtenido en el Ejemplo de Referencia 42.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,05(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 2,34(s, 3H), 3,40(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 3,77(t, $J = 5,4\text{Hz}$, 2H), 4,75(t, $J = 5,4\text{Hz}$, 2H), 7,11-7,16(m, 2H), 7,29-7,33(m, 2H), 7,40(s, 1H), 7,70(s, 1H), 10,10(s, 1H).

Ejemplo 113

5 N^2 -[[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenil)-5-metil-1H-benzimidazol-2-il]metil]-L-alaninamida



El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 43 e hidrocloreto de (L)-alaninamida.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,09(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 1,41(d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H), 2,33(s, 3H), 3,30-3,42(m, 3H), 3,71(t, $J = 5,0\text{Hz}$, 2H), 4,05(d, $J = 14,8\text{Hz}$, 1H), 4,13(d, $J = 14,8\text{Hz}$, 1H), 4,22-4,38(m, 2H), 5,43(brs, 1H), 7,09-7,14(m, 3H), 7,29-7,34(m, 3H), 7,61(s, 1H).

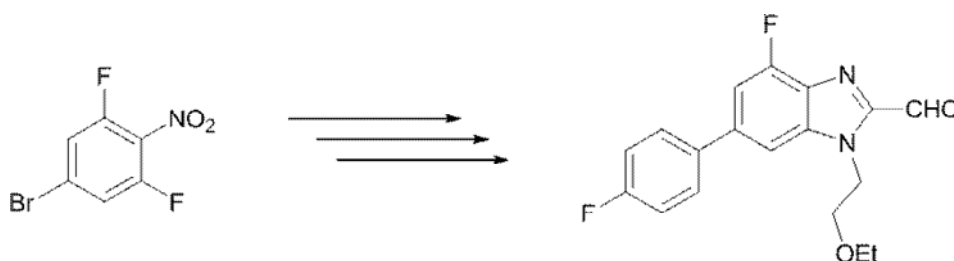
Ejemplo de referencia 44



15 El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 40 a partir de 4-bromo-2,6-difluoroanilina.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,28-7,32(m, 2H).

Ejemplo de referencia 45

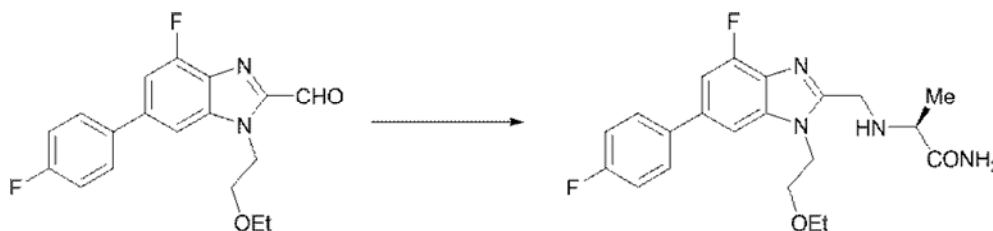


20 El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 41 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 44.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,06(t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 3,41(q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 3,81(t, $J = 5,3\text{Hz}$, 2H), 4,81(t, $J = 5,3\text{Hz}$, 2H), 7,15-7,19(m, 2H), 7,27(dd, $J = 11,0, 1,6\text{Hz}$, 1H), 7,51(d, $J = 1,6\text{Hz}$, 1H), 7,57-7,61(m, 2H), 10,16(s, 1H).

Ejemplo 114

N²-[[1-(2-etoxietil)-4-fluoro-6-(4-fluorofenil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-L-alaninamida



- 5 El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 45 e hidrocloreto de (L)-alaninamida.

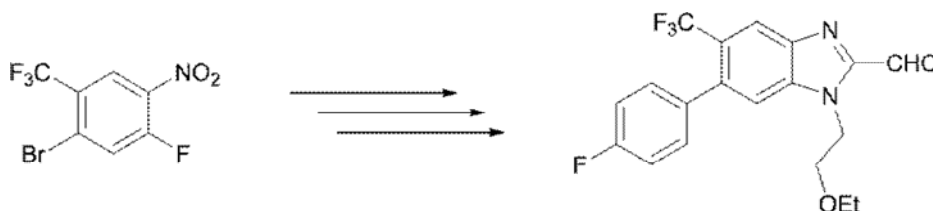
¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,11(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,42(d, J = 6,8Hz, 3H), 3,32-3,45(m, 3H), 3,77(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,08(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,18(d, J = 14,6Hz, 1H), 4,31-4,46(m, 2H), 6,00(brs, 1H), 7,12-7,29(m, 5H), 7,52-7,59(m, 2H).

Ejemplo de referencia 46



- 10 El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 40 a partir de 4-bromo-6-fluoro-3-trifluorometilanilina.

Ejemplo de referencia 47

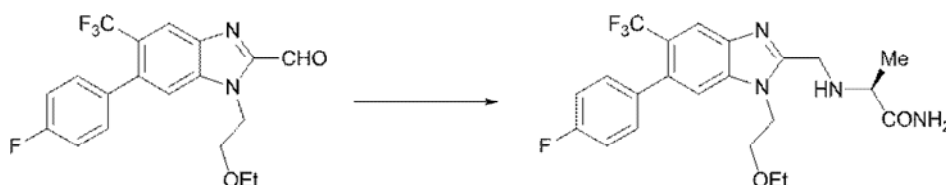


- 15 El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 41 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 46.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,03(t, J = 7,0Hz, 3H), 3,38(q, J = 7,0Hz, 2H), 3,77(t, J = 5,1Hz, 2H), 4,78(t, J = 5,1Hz, 2H), 7,09-7,13(m, 2H), 7,31-7,35(m, 2H), 7,53(s, 1H), 8,32(s, 1H), 10,16(s, 1H).

Ejemplo 115

N²-[[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-L-alaninamida

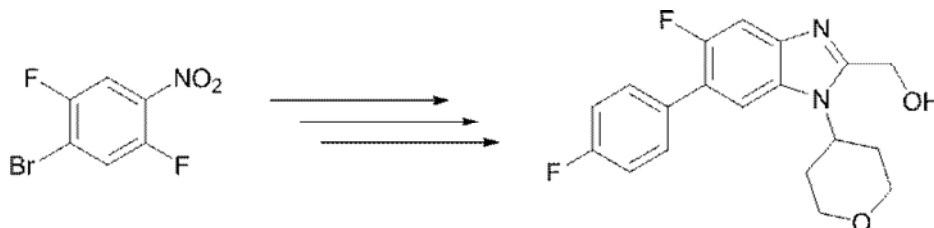


20

- El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 47 e hidrocloreto de (L)-alaninamida.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,09(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,43(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,31-3,42(m, 3H), 3,71(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,09(d, J = 15,0Hz, 1H), 4,18(d, J = 15,0Hz, 1H), 4,27-4,38(m, 2H), 5,34(brs, 1H), 7,10(t, J = 8,7Hz, 2H), 7,13(brs, 1H), 7,25(s, 1H), 7,31-7,36(m, 2H), 8,13(s, 1H).

Ejemplo de referencia 48

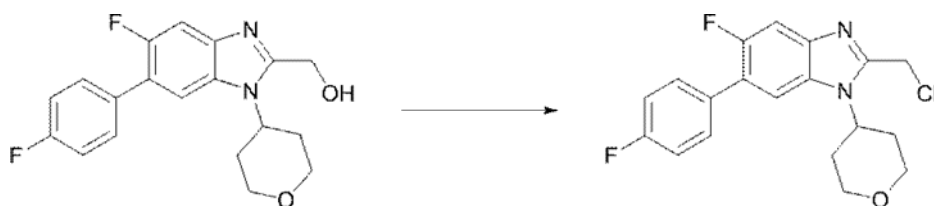


5

El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en los Ejemplos de Referencia 1, 3, 4 y 11 a partir de 2,5-difluoro-4-bromonitrobenzoceno, hidrocloreto de 4-aminotetrahidropirano y ácido 4-fluorofenilborónico.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,94(m, 2H), 2,58(m, 2H), 3,62(m, 2H), 4,20(m, 2H), 4,69(m, 1H), 4,92(s, 2H), 7,12-7,21(m, 2H), 7,45(d, 1H, J=10,6Hz), 7,48-7,57(m, 3H).

10 Ejemplo de referencia 49



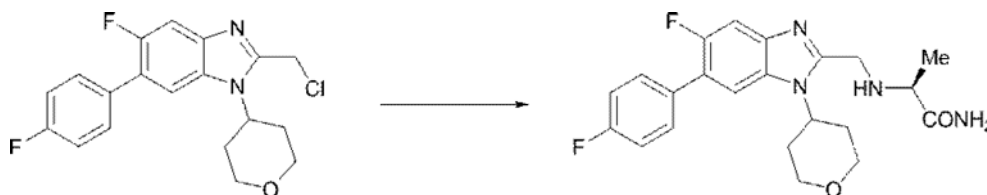
15

A una solución del compuesto (0,82 g, 2,38 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 48 en diclorometano (20 mL) se añadió diisopropiletilamina (2,12 ml, 11,9 mmoles) y cloruro de tionilo (solución en diclorometano 1 mol/L, 11,9 ml, 11,9 mmoles). Después de calentar a reflujo durante 1 h, la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió agua a la misma. La mezcla se neutralizó con solución acuosa de hidróxido de sodio 2 mol/L, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se usó directamente para la siguiente reacción.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,96-2,05(m, 2H), 2,55-2,70(m, 2H), 3,58-3,66(m, 2H), 4,19-4,24(m, 2H), 4,61(m, 1H), 4,88(s, 2H), 7,15-7,22(m, 2H), 7,50-7,57(m, 4H).

20 Ejemplo 116

N^2 -[5-fluoro-6-(4-fluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-L-alaninamida



25

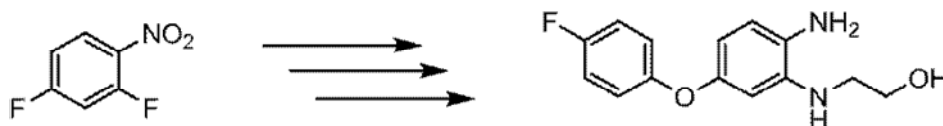
A una solución del compuesto (0,16 g, 0,44 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 49 en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió N-(2,4-dimetoxibencil)alaninamida (0,12 g, 0,49 mmoles), diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,66 mmoles) y yoduro de sodio (0,07 g, 0,44 mmoles). Después de calentamiento a reflujo durante 2 h, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió agua a la misma. La mezcla se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió ácido trifluoroacético (2 mL) y la mezcla se calentó a 50°C. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se enfrió a 0°C, se añadió cloroformo a la misma, y la mezcla se neutralizó con solución acuosa de hidróxido de sodio 2 mol/L, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=99:1 -

30

85:15) y se recristalizó en acetato de etilo-hexano para dar el producto de interés (0,09 mg, 50%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,40(d, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 1,86-1,89(m, 2H), 2,49-2,64(m, 2H), 3,32(m, 1H), 3,53-3,61(m, 2H), 4,11-4,20(m, 4H), 4,53(m, 1H), 5,43(brs, 1H), 7,08(brs, 1H), 7,12-7,18(m, 2H), 7,43-7,52(m, 4H).

Ejemplo de referencia 50

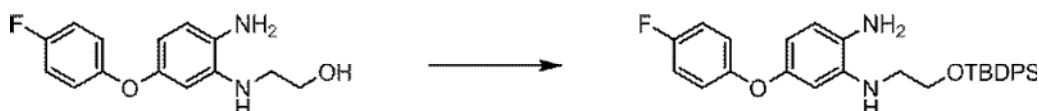


5

El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en los Ejemplos de Referencia 1 - 3 a partir de 2,4-difluoronitrobenzoceno, 2-aminoetanol y 4-fluorofenol.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 3,23 (t, $J = 4,8\text{Hz}$, 2H), 3,84 (t, $J = 4,8\text{Hz}$, 2H), 6,28 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 6,37 (d, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H), 6,66 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 6,27-6,98(m, 4H).

10 Ejemplo de referencia 51



15 A una solución del compuesto (2,7 g, 10,5 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 50 en N,N-dimetilformamida (50 mL) se añadió cloruro de t-butil-difenilsililo (3,6 ml, 12,6 mmoles) e imidazol (1,1 g, 15,8 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, se añadió agua a la misma, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se usó directamente para la siguiente reacción.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,05(s, 9H), 3,16 (t, $J = 5,1\text{Hz}$, 2H), 3,87 (t, $J = 5,1\text{Hz}$, 2H), 6,24-6,28(m, 2H), 6,65 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 6,82-6,94 (m, 4H), 7,31-7,43 (m, 6H), 7,62-7,72(m, 4H).

Ejemplo de referencia 52



20

El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en los Ejemplos de Referencia 4 y 5 y el Ejemplo 2 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 51 e hidrocloreto de (L)-alaninamida.

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,02(s, 9H), 1,45(d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H), 3,34(q, $J = 6,8\text{Hz}$, 1H), 3,95(t, $J = 5,4\text{Hz}$, 2H), 4,09(d, $J = 14,9\text{Hz}$, 1H), 4,14(d, $J = 14,9\text{Hz}$, 1H), 4,23-4,36(m, 2H), 6,08(brs, 1H), 6,87-6,93(m, 3H), 7,00-7,05(m, 3H), 7,18(brs, 1H), 7,30-7,36(m, 4H), 7,41-7,47(m, 6H), 7,79(d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H).

Ejemplo 117

N^2 -[6-(4-fluorofenoxi)-1-(2-hidroxietil)-1H-benzimidazol-2-il]metil-L-alaninamida



A una solución (4 mL) del compuesto (1,2 g, 2,0 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 52 en THF se

añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución de tetrahidrofurano 1 mol/L, 3,0 ml, 3,0 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, se añadió agua a la misma, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol=99:1 - 85:15) y se recristalizó en cloroformo-hexano para dar el producto de interés (300 mg, 40%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,32(d, J = 7,0Hz, 3H), 3,33(q, J = 7,0Hz, 1H), 3,92-3,98(m, 2H), 4,03(d, J = 13,6Hz, 1H), 4,08(d, J = 13,6Hz, 1H), 4,30(t, J = 4,6Hz, 2H), 5,50(brs, 1H), 6,78(brs, 1H), 6,92-7,03(m, 6H), 7,64(d, J = 8,8Hz, 1H).

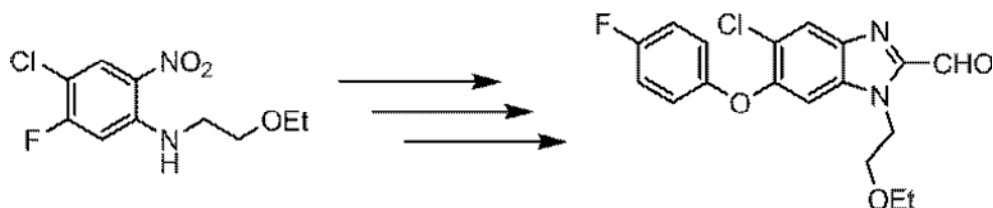
Ejemplo de referencia 53



A una solución del compuesto (1,0 g, 4,4 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 en N,N-dimetilformamida (44 mL) se añadió N-clorosuccinimida (0,64 g, 4,8 mmoles), y la mezcla se calentó a 40°C. Después de agitar durante la noche, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua a la misma, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=95:5 - 90:10 - 75:25 - 50:50) para dar el producto de interés (0,82 g, 72%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,22 (t, J = 7,0Hz, 3H), 3,41 (q, J = 5,2Hz, 2H), 3,55 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,69 (t, J = 5,2Hz, 2H), 6,62 (d, J = 11,5Hz, 1H), 8,27 (d, J = 7,8Hz, 1H), 8,31 (brs, 1H).

Ejemplo de referencia 54

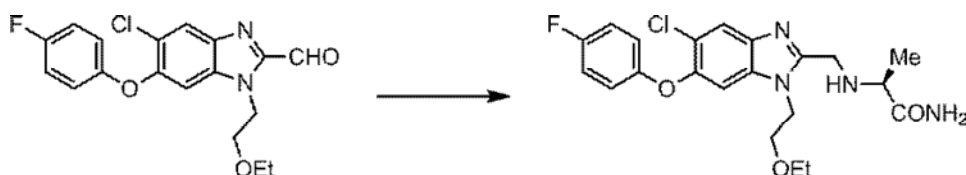


El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en los Ejemplos de Referencia 2 - 5 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 53.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 0,95(t, J = 7,0Hz, 3H), 3,29 (q, J = 7,0Hz, 2H), 3,67 (t, J = 5,0Hz, 2H), 4,59 (t, J = 5,0Hz, 2H), 6,96-7,10 (m, 5H), 7,98 (s, 1H), 10,02 (s, 1H).

Ejemplo 118

25 N^2 -{[5-cloro-1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenoxi)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida



El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 2 a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 54 e hidrocloreto de (L)-alaninamida.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,05(t, J = 7,0Hz, 3H), 1,40(d, J = 6,8Hz, 3H), 3,29-3,38(m, 3H), 3,63(t, J = 5,0Hz, 2H), 4,01(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,10(d, J = 14,8Hz, 1H), 4,15-4,28(m, 2H), 5,68(brs, 1H), 6,87-6,91(m, 2H), 6,97-7,02(m, 3H), 7,16(brs, 1H), 7,80(s, 1H).

Ejemplos 119-190

Los compuestos de los Ejemplos 119 – 190 mostrados en los Tablas 17 - 31 se prepararon de acuerdo con los métodos descritos en los Ejemplos de Referencia y Ejemplos o métodos análogos a los mismos antes mencionados.

Tabla 17-1

Ejemplo	Fórmula estructural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
119		1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.32 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.01-4.21 (m, 5H), 5.57 (brs, 1H), 6.87-7.01 (m, 4H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (brs, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H).
120		1.41 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 3.32 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.03-4.25 (m, 5H), 5.61 (brs, 1H), 6.94-7.00 (m, 3H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (brs, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H).
121		1.41 (d, J = 7.0Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.80-2.10 (m, 3H), 3.31 (q, J = 7.0Hz, 1H), 3.66-3.84 (m, 2H), 4.00-4.24 (m, 5H), 5.40 (br, 1H), 6.78-7.05 (m, 5H), 7.24 (br, 1H), 7.65 (d, J = 8.6Hz, 1H).
122		1.43 (d, J = 7.0Hz, 3H), 2.03 (m, 2H), 3.28-3.38 (m, 6H), 4.02 (d, J = 14.7Hz, 1H), 4.08 (d, J = 14.7Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.8Hz, 2H), 5.47 (br, 1H), 6.66-6.84 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 8.6, 2.2Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.20 (br, 1H), 7.69 (d, J = 8.8Hz, 1H).

Tabla 17-2

123		1.42 (d, J = 7.0Hz, 3H), 2.02 (m, 2H), 3.25-3.36 (m, 6H), 4.00 (d, J = 14.7Hz, 1H), 4.06 (d, J = 14.7Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.8Hz, 2H), 5.55 (br, 1H), 6.79-7.06 (m, 5H), 7.21 (br, 1H), 7.64 (d, J = 8.6Hz, 1H).
-----	--	--

Tabla 18-1

Ejemplo	Fórmula estructural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
124		1.41 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.75-2.10 (m, 3H), 3.35 (q, J = 6.8Hz, 1H), 3.66-3.84 (m, 2H), 4.00-4.30 (m, 5H), 5.45 (br, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 8.6, 2.2Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.21 (br, 1H), 7.68 (d, J = 8.6Hz, 1H).

125		1.40 (d, J = 7.0Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.80-2.10 (m, 3H), 3.34 (q, J = 7.0Hz, 1H), 3.66-3.83 (m, 2H), 3.98-4.28 (m, 5H), 5.44 (br, 1H), 6.79-7.05 (m, 5H), 7.22 (br, 1H), 7.64 (d, J = 8.6Hz, 1H).
126		1.42 (d, J = 7.0Hz, 3H), 2.01 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.33 (q, J = 7.0Hz, 1H), 4.00 (d, J = 14.7Hz, 1H), 4.07 (d, J = 14.7Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.8Hz, 2H), 5.50 (br, 1H), 6.87-7.02 (m, 4H), 7.12 (m, 2H), 7.23 (br, 1H), 7.64 (d, J = 8.6Hz, 1H).
127		1.42 (d, J = 6.8Hz, 3H), 2.03 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.28-3.38 (m, 3H), 4.02 (d, J = 14.8Hz, 1H), 4.08 (d, J = 14.8Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.9Hz, 2H), 5.56 (br, 1H), 6.95-7.00 (m, 3H), 7.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.14-7.25 (m, 3H), 7.69 (d, J = 8.8Hz, 1H).

Tabla 18-2

Ejemplo	Fórmula estructural	¹ H-RMN(CDCI ₃) δ
128		1.40 (d, J = 7.0Hz, 3H), 1.80-1.95 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 3.28 (q, J = 7.0Hz, 1H), 3.56 (m, 2H), 4.00-4.22 (m, 4H), 4.50 (m, 1H), 5.59 (br, 1H), 6.65-6.83 (m, 2H), 6.90 (br, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.2Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.28 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8Hz, 1H).

Tabla 19-1

Ejemplo	Fórmula estructural	¹ H-RMN(CDCI ₃) δ
129		1.40 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.78-1.86 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.43-2.58 (m, 2H), 3.28 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.50-3.59 (m, 2H), 4.00-4.19 (m, 4H), 4.47 (m, 1H), 5.72 (brs, 1H), 6.87-7.00 (m, 4H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H).
130		1.40 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.80-1.91 (m, 2H), 2.44-2.59 (m, 2H), 3.29 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.01-4.21 (m, 4H), 4.50 (m, 1H), 5.86 (brs, 1H), 6.92-7.00 (m, 4H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H).
131		1.40 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.78-1.89 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.34 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.98-4.27 (m, 5H), 5.57 (brs, 1H), 6.86-6.91 (m, 2H), 6.93-7.01 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (brs, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

132		1.41 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.79-1.95 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 3.35 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.99-4.21 (m, 4H), 4.25 (dd, J = 14.8, 2.8 Hz, 1H), 5.68 (brs, 1H), 6.94-7.00 (m, 3H), 7.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.13-7.19 (m, 2H), 7.22 (brs, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H).
-----	--	--

Tabla 19-2

Ejemplo	Fórmula estructural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
133		1.38(d, J = 6.8Hz, 3H), 2.03-2.09(m, 2H), 3.36-3.55(m, 3H), 4.06(d, J = 14.3Hz, 1H), 4.13(d, J = 14.3Hz, 1H), 4.22-4.41(m, 2H), 5.72(brs, 1H), 6.95-7.18(m, 7H), 7.68(d, J = 8.6Hz, 1H).

Tabla 20

Ejemplo	Fórmula estructural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
134		1.32(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.35(q, J = 7.0Hz, 1H), 3.96(t, J = 4.8Hz, 2H), 4.04(d, J = 14.0Hz, 1H), 4.10(d, J = 14.0Hz, 1H), 4.32(t, J = 4.8Hz, 2H), 5.65(brs, 1H), 6.85(brs, 1H), 6.95-7.00(m, 4H), 7.15-7.18(m, 2H), 7.65(d, J = 9.4Hz, 1H).
135		1.38 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.47 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 4.10 (q, J = 7.2Hz, 2H), 5.45 (br, 1H), 6.85-7.00 (m, 4H), 7.13 (m, 2H), 7.32 (br, 1H), 7.65 (d, J = 8.8Hz, 1H).
136		1.00-1.28 (m, 4H), 1.48 (s, 6H), 3.18 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 5.58 (br, 1H), 6.90-7.05 (m, 5H), 7.15 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.42 (br, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H).
137		1.46 (s, 6H), 1.57 (m, 1H), 1.80-2.10 (m, 3H), 3.67-3.84 (m, 2H), 3.96-4.25 (m, 5H), 5.33 (br, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.89-7.04 (m, 4H), 7.45 (br, 1H), 7.65 (d, J = 8.6Hz, 1H).
138		1.31 (t, J = 7.3Hz, 3H), 1.47 (s, 6H), 3.97 (s, 2H), 4.11 (q, J = 7.3Hz, 2H), 5.59 (br, 1H), 6.92-7.06 (m, 6H), 7.30 (br, 1H), 7.67 (m, 1H).

Tabla 21

Ejemplo	Fórmula estructural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
139		1.39 (t, J = 7.1Hz, 3H), 1.42 (d, J = 6.8Hz, 3H), 3.32 (q, J = 6.8Hz, 1H), 3.39 (d, J = 14.8Hz, 1H), 4.06 (d, J = 14.8Hz, 1H), 4.12 (m, 2H), 5.50 (br, 1H), 6.92-7.14 (m, 7H), 7.67 (m, 1H).
140		1.47 (s, 6H), 1.78-1.86 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.44-2.58 (m, 2H), 3.48-3.58 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.12-4.20 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 5.65 (brs, 1H), 6.86-6.91 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.17 (brs, 1H), 7.26 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H).
141		1.09 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.47 (s, 6H), 3.39 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 5.0Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 4.26 (t, J = 5.0Hz, 2H), 5.41 (br, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.94-7.15 (m, 3H), 7.46 (br, 1H), 7.70 (d, J = 8.4Hz, 1H).
142		1.47 (s, 6H), 2.02 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 4.18 (t, J = 6.9Hz, 2H), 5.48 (br, 1H), 6.87-7.02 (m, 4H), 7.10 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.44 (br, 1H), 7.65 (d, J = 8.6Hz, 1H).
143		1.45(s, 6H), 3.96(t, J = 4.8Hz, 2H), 4.01(s, 2H), 4.30(t, J = 4.8Hz, 2H), 5.39(brs, 1H), 6.92-7.05(m, 7H), 7.65(d, J = 8.6Hz, 1H).

Tabla 22-1

Ejemplo	Fórmula estructural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
144		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41(d, J = 6.8Hz, 3H), 2.38(s, 3H), 3.33-3.43(m, 3H), 3.74(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.05(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.15(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.31-4.43(m, 2H), 5.89(brs, 1H), 7.26-7.32(m, 4H), 7.48-7.55(m, 3H), 7.76(d, J = 8.3Hz, 1H).
145		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.32-3.42(m, 3H), 3.76(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.07(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.15(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.30-4.41(m, 2H), 5.75(brs, 1H), 7.25-7.32(m, 3H), 7.45-7.47(m, 2H), 7.63-7.65(m, 2H), 7.78(d, J = 9.0Hz, 1H).

146		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41(d, J = 6.8Hz, 3H), 3.32-3.42(m, 3H), 3.76(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.07(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.16(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.31-4.43(m, 2H), 5.70(brs, 1H), 7.25(brs, 1H), 7.49-7.52(m, 2H), 7.68-7.74(m, 4H), 7.80(d, J = 8.3Hz, 1H).
147		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.31-3.43(m, 3H), 3.75(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.08(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.17(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.30-4.43(m, 2H), 5.73(brs, 1H), 6.90-7.00(m, 2H), 7.28-7.50(m, 4H), 7.79(d, J = 8.4Hz, 1H).

Tabla 22-2

Ejemplo	Fórmula estructural	¹ H-RMN(CDCI ₃) δ
148		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.34-3.43(m, 3H), 3.76(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.08(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.15(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.29-4.43(m, 2H), 5.98(brs, 1H), 7.18-7.44(m, 6H), 7.77(d, J = 8.4Hz, 1H).

Tabla 23-1

Ejemplo	Fórmula estructural	¹ H-RMN(CDCI ₃) δ
149		1.11(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.47(s, 6H), 3.40(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.77(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.06(s, 2H), 4.36(t, J = 5.0Hz, 2H), 5.47(brs, 1H), 7.12-7.17(m, 2H), 7.44-7.46(m, 2H), 7.51(brs, 1H), 7.57-7.60(m, 2H), 7.78(m, 1H).
150		1.01(t, J = 7.4Hz, 3H), 1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.69-1.87(m, 2H), 3.16(t, J = 6.3Hz, 1H), 3.39(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.76(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.04(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.16(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.30-4.45(m, 2H), 5.96(brs, 1H), 7.11-7.16(m, 2H), 7.21(brs, 1H), 7.43-7.46(m, 2H), 7.56-7.60(m, 2H), 7.77(m, 1H).
151		1.00(d, J = 7.0Hz, 3H), 1.02(d, J = 7.0Hz, 3H), 1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 2.08(m, 1H), 2.98(d, J = 5.6Hz, 1H), 3.40(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.76(q, J = 5.2Hz, 2H), 4.02(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.18(d, J = 14.4Hz, 1H), 4.31-4.49(m, 2H), 5.66(brs, 1H), 7.09(brs, 1H), 7.12-7.17(m, 2H), 7.44-7.46(m, 2H), 7.57-7.60(m, 2H), 7.76(m, 1H).

152		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41(d, J = 6.8Hz, 3H), 2.45(s, 3H), 3.32-3.42(m, 3H), 3.76(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.06(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.15(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.30-4.42(m, 2H), 5.68(brs, 1H), 7.16-7.52(m, 7H), 7.77(m, 1H).
-----	--	--

Tabla 23-2

Ejemplo	Fórmula estructural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
153		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42(d, J = 7.0Hz, 3H), 2.29(s, 3H), 3.33-3.42(m, 3H), 3.73(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.08(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.16(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.26-4.38(m, 2H), 5.66(brs, 1H), 7.22-7.30(m, 7H), 7.75(m, 1H).

Tabla 24

Ejemplo	Fórmula estructural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
154		1.45(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.48(s, 6H), 4.01(s, 2H), 4.22(q, J = 7.0Hz, 2H), 5.82(brs, 1H), 7.11-7.17(m, 2H), 7.34(brs, 1H), 7.42-7.45(m, 2H), 7.56-7.61(m, 2H), 7.77(m, 1H).
155		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42(d, J = 6.8Hz, 3H), 3.32-3.42(m, 3H), 3.74(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.08(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.16(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.29-4.41(m, 2H), 5.41(brs, 1H), 7.06(m, 1H), 7.24-7.30(m, 3H), 7.35-7.39(m, 2H), 7.77(d, J = 8.3Hz, 1H).
156		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.47(s, 6H), 3.40(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.75(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.07(s, 2H), 4.34(t, J = 5.1Hz, 2H), 5.37(brs, 1H), 7.06(m, 1H), 7.24-7.39(m, 5H), 7.77(d, J = 8.3Hz, 1H).
157		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42(d, J = 7.0Hz, 3H), 2.27(s, 3H), 3.33-3.42(m, 3H), 3.73(t, J = 5.4Hz, 2H), 4.08(d, J = 15.4Hz, 1H), 4.15(d, J = 15.4Hz, 1H), 4.27-4.40(m, 2H), 5.35(brs, 1H), 6.92-7.01(m, 2H), 7.17-7.25(m, 3H), 7.29(brs, 1H), 7.34(d, J = 8.3Hz, 1H).

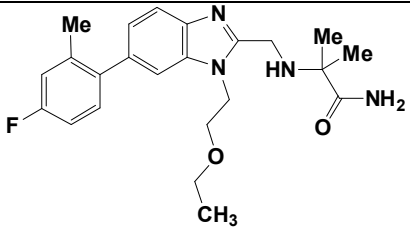
158		1.11(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.47(s, 6H), 2.26(s, 3H), 3.40(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.74(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.07(s, 2H), 4.33(t, J = 5.0Hz, 2H), 5.47(brs, 1H), 6.92-7.01(m, 2H), 7.17-7.27(m, 3H), 7.54(brs, 1H), 7.75(d, J = 8.3Hz, 1H).
-----	---	--

Tabla 25-1

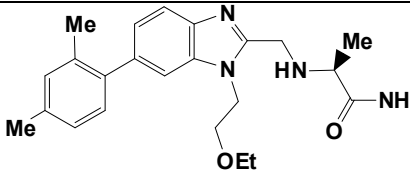
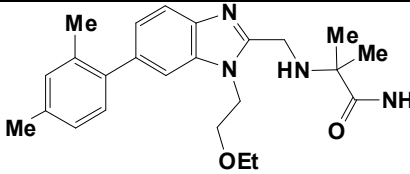
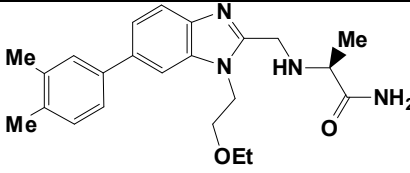
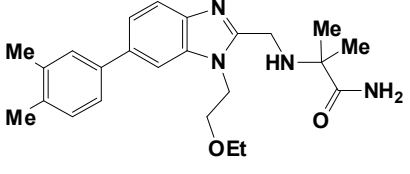
Ejemplo	Fórmula estructural	¹ H-RMN(CDCI ₃) δ
159		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41(d, J = 7.0Hz, 3H), 2.26(s, 3H), 2.38(s, 3H), 3.32-3.42(m, 3H), 3.72(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.07(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.15(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.26-4.38(m, 2H), 5.81(brs, 1H), 7.07-7.27(m, 5H), 7.33(brs, 1H), 7.73(d, J = 8.3Hz, 1H).
160		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.47(s, 6H), 2.26(s, 3H), 2.38(s, 3H), 3.39(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.73(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.06(s, 2H), 4.32(t, J = 5.1Hz, 2H), 5.49(brs, 1H), 7.06-7.26(m, 5H), 7.55(brs, 1H), 7.75(d, J = 8.3Hz, 1H).
161		1.11(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42(d, J = 6.8Hz, 3H), 2.32(s, 3H), 2.36(s, 3H), 3.31-3.43(m, 3H), 3.76(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.07(d, J = 14.9Hz, 1H), 4.16(d, J = 14.9Hz, 1H), 4.29-4.44(m, 2H), 5.36(brs, 1H), 7.23(m, 1H), 7.36(brs, 1H), 7.30-7.51(m, 4H), 7.76(d, J = 9.0Hz, 1H).
162		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.47(s, 6H), 2.32(s, 3H), 2.36(s, 3H), 3.39(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.77(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.06(s, 2H), 4.36(t, J = 5.0Hz, 2H), 5.28(brs, 1H), 7.22(m, 1H), 7.37-7.51(m, 4H), 7.55(brs, 1H), 7.77(d, J = 8.6Hz, 1H).

Tabla 25-2

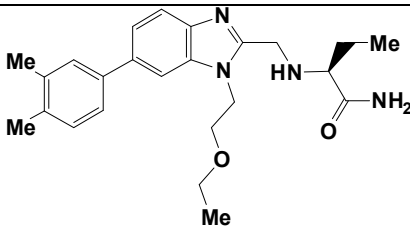
Ejemplo	Fórmula estructural	¹ H-RMN(CDCI ₃) δ
163		1.01(t, J = 7.5Hz, 3H), 1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.65-1.85(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.36(s, 3H), 3.16(t, J = 6.3Hz, 1H), 3.39(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.76(t, J = 5.2Hz, 2H), 4.05(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.16(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.29-4.46(m, 2H), 5.42(brs, 1H), 7.22(m, 2H), 7.36-7.52(m, 4H), 7.76(d, J = 9.0Hz, 1H).

Tabla 26-1

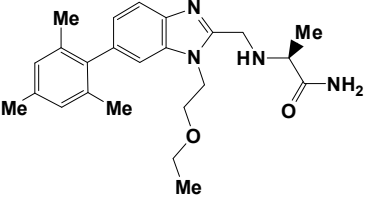
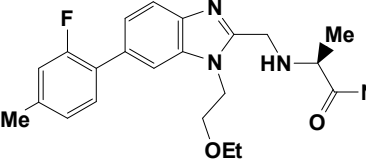
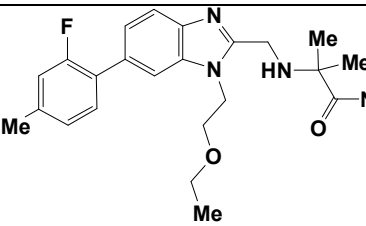
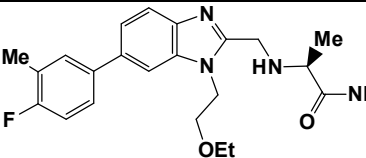
Ejemplo	Fórmula estructural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
164		1.09(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.43(d, J = 7.1Hz, 3H), 2.01(s, 6H), 2.35(s, 3H), 3.33-3.41(m, 3H), 3.76(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.07(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.14(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.24-4.36(m, 2H), 5.37(brs, 1H), 6.97(s, 2H), 7.04(dd, J = 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.10(d, J = 1.6Hz, 1H), 7.32(brs, 1H), 7.76(d, J = 8.0Hz, 1H).
165		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42(d, J = 7.0Hz, 3H), 2.41(s, 3H), 3.31-3.43(m, 3H), 3.75(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.07(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.16(d, J = 14.7Hz, 1H), 4.28-4.42(m, 2H), 5.33(brs, 1H), 6.98-7.06(m, 2H), 7.27(brs, 1H), 7.35-7.49(m, 3H), 7.78(d, J = 8.4Hz, 1H).
166		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.47(s, 6H), 2.41(s, 3H), 3.39(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.76(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.07(s, 2H), 4.35(t, J = 5.1Hz, 2H), 5.31(brs, 1H), 6.96-7.05(m, 2H), 7.35-7.49(m, 3H), 7.52(brs, 1H), 7.78(d, J = 8.4Hz, 1H).
167		1.11(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42(d, J = 7.0Hz, 3H), 2.36(s, 3H), 3.31-3.44(m, 3H), 3.76(t, J = 5.2Hz, 2H), 4.07(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.16(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.28-4.44(m, 2H), 5.37(brs, 1H), 7.08(t, J = 8.9Hz, 1H), 7.37-7.46(m, 5H), 7.77(d, J = 9.0Hz, 1H).

Tabla 26-2

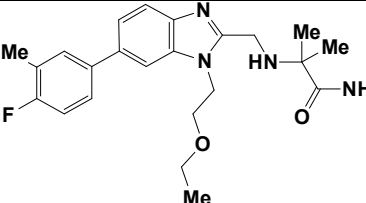
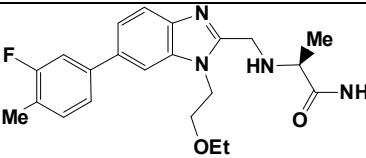
Ejemplo	Fórmula estructural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
168		1.11(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.47(s, 6H), 2.36(s, 3H), 3.40(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.77(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.06(s, 2H), 4.36(t, J = 5.0Hz, 2H), 5.30(brs, 1H), 7.08(t, J = 8.8Hz, 1H), 7.36-7.46(m, 4H), 7.51(brs, 1H), 7.77(d, J = 8.1Hz, 1H).

Tabla 27-1

Ejemplo	Fórmula estructural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
169		1.11(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42(d, J = 7.0Hz, 3H), 2.33(s, 3H), 3.31-3.44(m, 3H), 3.76(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.07(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.16(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.29-4.44(m, 2H), 5.42(brs, 1H), 7.23-7.33(m, 4H), 7.42-7.49(m, 2H), 7.77(d, J = 8.8Hz, 1H).

170		1.11(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.47(s, 6H), 2.33(s, 3H), 3.40(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.77(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.07(s, 2H), 4.36(t, J = 5.0Hz, 2H), 5.35(brs, 1H), 7.22-7.33(m, 4H), 7.46-7.49(m, 2H), 7.78(d, J = 9.0Hz, 1H).
171		1.09(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42(d, J = 6.8Hz, 3H), 3.34-3.42(m, 3H), 3.75(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.09(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.16(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.29-4.41(m, 2H), 5.67(brs, 1H), 7.14-7.16(m, 2H), 7.23-7.30(m, 2H), 7.41-7.52(m, 2H), 7.80(d, J = 8.5Hz, 1H).
172		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.31-3.42(m, 3H), 3.74(t, J = 5.1Hz, 2H), 3.81(s, 3H), 4.07(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.15(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.28-4.40(m, 2H), 5.37(brs, 1H), 6.73-6.78(m, 2H), 7.28-7.41(m, 4H), 7.75(d, J = 8.3Hz, 1H).

Tabla 27-2

Ejemplo	Fórmula estructural	¹ H-RMN(CDCI ₃) δ
173		1.11(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.32-3.43(m, 3H), 3.76(t, J = 5.0Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 4.08(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.16(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.31-4.43(m, 2H), 5.40(brs, 1H), 7.13-7.20(m, 4H), 7.44-7.46(m, 2H), 7.78(d, J = 9.0Hz, 1H).

Tabla 28

Ejemplo	Fórmula estructural	¹ H-RMN(CDCI ₃) δ
174		1.11(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.47(s, 6H), 3.39(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.75(t, J = 5.1Hz, 2H), 3.81(s, 3H), 4.06(s, 2H), 4.33(t, J = 5.1Hz, 2H), 5.36(brs, 1H), 6.72-6.78(m, 2H), 7.28-7.40(m, 3H), 7.53(brs, 1H), 7.75(d, J = 8.3Hz, 1H).
175		1.11(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.48(s, 6H), 3.39(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.77(t, J = 5.1Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 4.07(s, 2H), 4.37(t, J = 5.1Hz, 2H), 5.29(brs, 1H), 7.14-7.20(m, 4H), 7.44-7.51(m, 2H), 7.78(d, J = 8.0Hz, 1H).
176		1.09(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41(t, J = 7.0Hz, 3H), 3.32-3.42(m, 3H), 3.71(t, J = 5.1Hz, 2H), 4.05(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.14(d, J = 14.6Hz, 1H), 4.23-4.38(m, 2H), 5.39(brs, 1H), 7.11-7.17(m, 3H), 7.21(brs, 1H), 7.41-7.45(m, 2H), 7.83(s, 1H).

177		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.31-3.43(m, 3H), 3.71(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.07(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.17(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.24-4.39(m, 2H), 5.60(brs, 1H), 7.24-7.47(m, 7H), 7.84(s, 1H).
178		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.43(d, J = 7.0Hz, 3H), 2.44(s, 3H), 3.32-3.42(m, 3H), 3.71(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.07(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.15(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.25-4.38(m, 2H), 5.61(brs, 1H), 7.26-7.39(m, 6H), 7.83(s, 1H).

Tabla 29

Ejemplo	Fórmula estructural	¹ H-RMN(CDCI ₃) δ
179		1.08(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.30-3.41(m, 3H), 3.70(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.05(d, J = 15.1Hz, 1H), 4.13(d, J = 15.1Hz, 1H), 4.24-4.36(m, 2H), 5.67(brs, 1H), 6.90-6.98(m, 2H), 7.21(brs, 1H), 7.28-7.34(m, 2H), 7.84(s, 1H).
180		1.09(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.30-3.41(m, 3H), 3.71(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.05(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.13(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.25-4.37(m, 2H), 5.68(brs, 1H), 7.15-7.30(m, 5H), 7.81(s, 1H).
181		1.09(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.30-3.42(m, 3H), 3.70(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.05(d, J = 15.0Hz, 1H), 4.14(d, J = 15.0Hz, 1H), 4.23-4.38(m, 2H), 5.63(brs, 1H), 7.20(brs, 1H), 7.26-7.30(m, 3H), 7.47-7.50(m, 2H), 7.83(s, 1H).
182		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.37-3.44(m, 3H), 3.72(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.05(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.14(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.25-4.35(m, 2H), 7.31(m, 1H), 7.56-7.59(m, 2H), 7.70-7.73(m, 2H), 7.84(s, 1H).
183		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.31-3.43(m, 3H), 3.74(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.05(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.14(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.28-4.40(m, 2H), 5.54(brs, 1H), 7.18(brs, 1H), 7.21-7.29(m, 3H), 7.39(m, 1H), 7.49(s, 1H).

Tabla 30-1

Ejemplo	Fórmula estructural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
184		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42(d, J = 7.0Hz, 3H), 2.42(s, 3H), 3.31-3.42(m, 3H), 3.73(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.05(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.13(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.26-4.38(m, 2H), 5.56(brs, 1H), 7.24(brs, 1H), 7.26-7.30(m, 3H), 7.46-7.50(m, 3H).
185		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42(d, J = 7.0Hz, 3H), 3.31-3.42(m, 3H), 3.73(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.05(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.13(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.27-4.39(m, 2H), 5.58(brs, 1H), 7.23(brs, 1H), 7.32(d, J = 6.3Hz, 1H), 7.39(m, 1H), 7.45-7.51(m, 3H), 7.57-7.59(m, 2H).
186		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42(d, J = 6.8Hz, 3H), 3.31-3.42(m, 3H), 3.73(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.05(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.13(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.27-4.39(m, 2H), 5.36(brs, 1H), 7.20(brs, 1H), 7.29(d, J = 6.6Hz, 1H), 7.42-7.44(m, 3H), 7.48-7.52(m, 2H).
187		1.45(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.48(s, 6H), 3.99(s, 2H), 4.20(q, J = 7.0Hz, 2H), 5.50(brs, 1H), 7.13-7.18(m, 2H), 7.28(d, J = 6.6Hz, 1H), 7.49(d, J = 11.0Hz, 1H), 7.52-7.56(m, 2H).

Tabla 30-2

Ejemplo	Fórmula estructural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
188		1.11(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42(d, J = 7.0Hz, 3H), 2.35(s, 3H), 3.30-3.43(m, 3H), 3.73(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.05(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.14(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.27-4.39(m, 2H), 5.35(brs, 1H), 7.09(t, J = 8.8Hz, 1H), 7.23(brs, 1H), 7.34-7.39(m, 3H), 7.48(d, J = 10.8Hz, 1H).

Tabla 31

Ejemplo	Fórmula estructural	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ
189		1.10(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42(d, J = 6.8Hz, 3H), 2.34(s, 3H), 3.31-3.42(m, 3H), 3.73(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.05(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.13(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.28-4.40(m, 2H), 5.42(brs, 1H), 7.22-7.31(m, 5H), 7.49(d, J = 10.7Hz, 1H).
190		1.09(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.41(d, J = 6.8Hz, 3H), 2.33(s, 3H), 3.31-3.41(m, 3H), 3.71(t, J = 5.0Hz, 2H), 4.05(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.13(d, J = 14.8Hz, 1H), 4.24-4.36(m, 2H), 5.41(brs, 1H), 7.07-7.26(m, 5H), 7.60(s, 1H).

Ejemplo de referencia 55



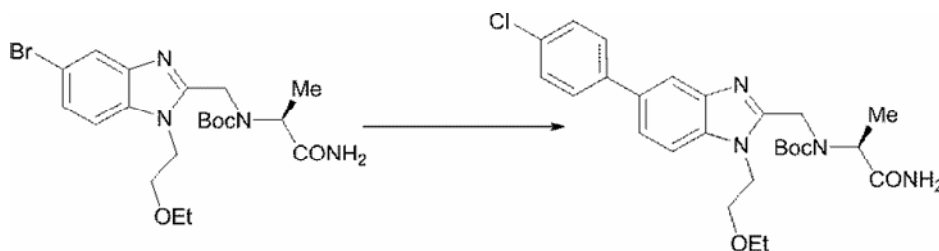
5 A una solución del compuesto (1,4 g, 5,0 mmoles) obtenido de la misma manera que en los Ejemplos de Referencia 9 y 10 a partir de 2-fluoro-5-bromo-nitrobenzoceno en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió sulfato de sodio anhidro (3,8 g, 26,8 mmoles), trietilamina (2,1 ml, 15,4 mmoles) e hidrocloreuro de (L)-alaninamida (1,9 g, 15,2 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,33 g, 5,2 mmoles) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol=99:1 - 95:5) para dar el producto de interés (0,89 g, 51%).

Ejemplo de referencia 56



15 A una solución del compuesto (0,48 g, 1,3 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 55 en dicloroetano (10 mL) se añadió bicarbonato de di-ter-butilo (1,4 g, 6,5 mmoles) y diisopropiletilamina (0,33 ml, 1,95 mmoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 14 h. Se añadió diclorometano a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol=99:1 - 97:3) para dar el producto de interés (500 mg, 82%).

Ejemplo de referencia 57

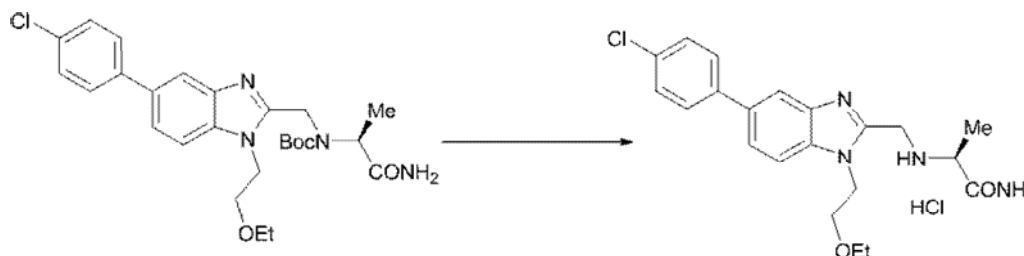


20 A una solución (3:1, 4 mL) del compuesto (50 mg, 0,11 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 56 en acetonitrilo acuoso se añadió ácido 4-clorofenilborónico (34 mg, 0,22 mmoles), solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio 3 mol/L (90 µl) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (13 mg, 0,00112 mmoles), y la mezcla se agitó a 85°C durante 5 h bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró. Se añadió acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio para dividir el residuo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (acetato de etilo solo) para dar el producto de interés (48 mg, 90%).

25

Ejemplo 191

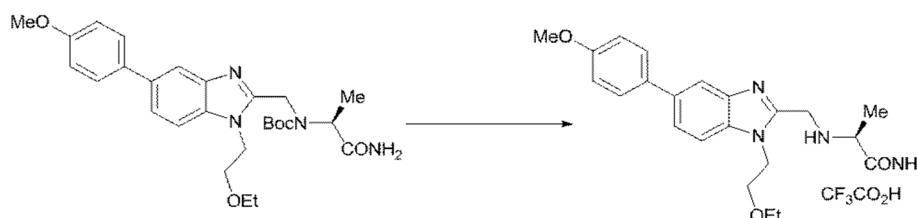
Hidrocloreto de N²-{[5-(4-clorofenil)-1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida



- 5 Una solución (3 mL) del compuesto (48 mg, 0,10 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 57 en ácido clorhídrico-dioxano se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se concentró, y el polvo resultante se lavó con éter dietílico para dar el producto de interés (25 mg, 76%).

Ejemplo 192

Trifluoroacetato de N²-{[1-(2-etoxietil)-5-(4-metoxifenil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida



- 10 A una solución (3 mL) del compuesto (62 mg, 0,13 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia antes mencionado en diclorometano se añadió ácido trifluoroacético (0,3 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se dejó calentando a temperatura ambiente y con agitación durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y cristalizó en éter dietílico para dar el producto de interés (48 mg, 76%).

Ejemplos 193-208

- 15 Los compuestos mostrados en la Tabla 32 se prepararon de acuerdo con los métodos descritos en los Ejemplos de Referencia y Ejemplos o métodos análogos a los mismos antes mencionados.

Los compuestos fueron identificados por espectro de LC/MS y tiempo de retención de acuerdo con cualquiera de los métodos siguientes.

Condiciones de análisis 1

- 20 Instrumento de detección: LCMS/MS API2000 (fabricado por Applied Biosystems)
 columna: Fenomenex Gemini C18 4,6X50 mm, 5 μm
 longitud de onda de detección: 220 nm, 260 nm
 caudal de flujo: 1,2 mL/min
- 25 composición del disolvente de elución: SOLUCIÓN A: 0,05% solución acuosa de TFA, 0,05% solución acuosa de HCOOH o solución acuosa de acetato de amonio 10 mM, SOLUTION B: acetonitrilo
 gradiente: 0-0,01 min B 10%, 0,01-1,50 min B 10% a 30%, 1,50-3,00 min B 30% a 90%, 3,00-4,00 min B 90%, 4,00-5,00 min B 90% a 10%

Condiciones de análisis 2

- 30 Instrumento de detección: LCMS/MS API2000 (fabricado por Applied Biosystems)
 columna: Fenomenex Gemini C18 4,6X50 mm, 5 μm

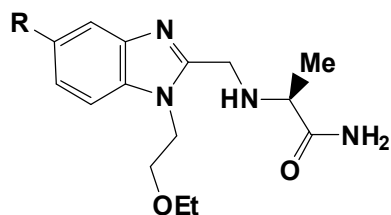
longitud de onda de detección: 220 nm, 260 nm

caudal de flujo: 1 mL/min

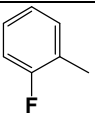
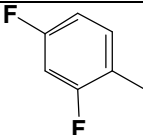
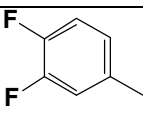
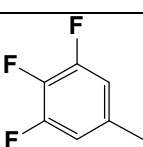
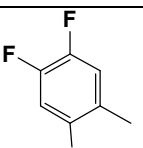
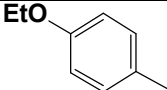
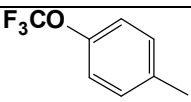
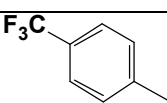
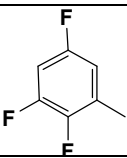
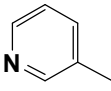
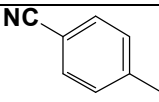
composición del disolvente de elución: SOLUCIÓN A: 0,05% solución acuosa de TFA, 0,05% solución acuosa de HCOOH o solución acuosa de acetato de amonio 10 mM, SOLUCIÓN B: acetonitrilo

5 gradiente: 0-0,01 min B 5%, 0,01-1,00 min B 5%, 1,00-7,00 min B 5% a 50%, 7,00-10,00 min B 50% a 90%, 10,00-11,00 min B 90%, 11,00-12,00 min B 90% a 5%

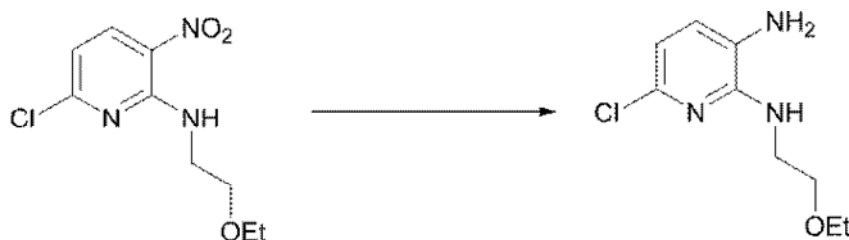
Tabla 32-1



Ejemplo	R	sal	Peso molecular	m/e	Tiempo de retención	Condiciones del análisis
191		HCl	400.1666	401.4	2.74	Condiciones del análisis 1 MeCN-TFA
192		CF ₃ CO ₂ H	396.2161	397.4	2.61	Condiciones del análisis 1 MeCN-TFA
193		HCl	366.2056	367.4	3.86	Condiciones del análisis 1 MeCN-TFA
194		CF ₃ CO ₂ H	380.2212	381.4	6.29	Condiciones del análisis 2 MeCN-TFA
195		HCl	394.2369	395.4	2.77	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA
196		HCl	408.2525	409.4	2.84	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA
197		HCl	384.1962	385.2	5.94	condiciones del análisis 2 MeCN-TFA

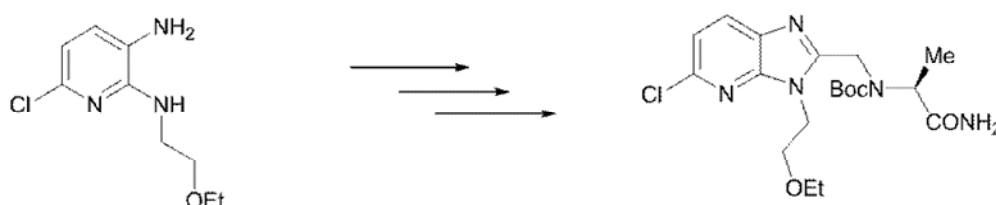
198		HCl	384.1962	385.2	5.94	condiciones del análisis 2 MeCN-TFA
199		HCl	402.1867	403.2	6.1	condiciones del análisis 2 MeCN-TFA
200		CF ₃ CO ₂ H	402.1867	403.4	2.75	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA
201		HCl	420.1773	421.4	2.76	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA
202		HCl	420.1773	421.2	6.25	condiciones del análisis 2 MeCN-TFA
203		HCl	410.2318	411.4	2.7	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA
204		CF ₃ CO ₂ H	450.1879	451.2	2.78	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA
205		CF ₃ CO ₂ H	434.193	435.4	2.79	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA
206		HCl	420.1773	421.2	2.71	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA
207		HCl	367.2008	368.6	5.99	condiciones del análisis 2 MeCN-TFA
208		HCl	391.2008	392.2	5.63	condiciones del análisis 2 MeCN-TFA

Ejemplo de referencia 58



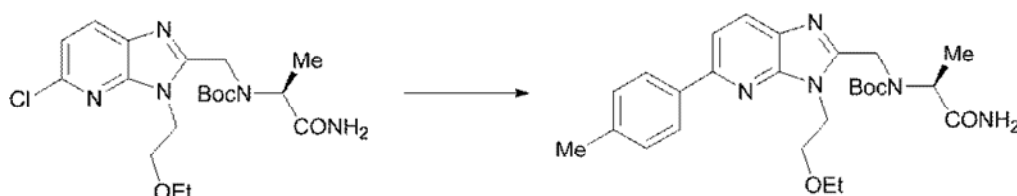
A una solución (25 mL) de hierro (3,7 g, 66 mmoles) y cloruro de amonio (1,04 g, 19 mmoles) en una mezcla de disolventes (3:2:1) de tetrahidrofurano-metanol-se añadió agua gota a gota una solución (25 mL) del compuesto (1,7 g, 6,9 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 18 en una mezcla de disolventes (3:2:1) de tetrahidrofurano-metanol-agua a 70°C. Después de 1,5 h, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró, se añadió agua al mismo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, secada y concentrada para dar el producto de interés (1,32 g, 89%). El producto se usó para la siguiente reacción sin purificación.

10 Ejemplo de referencia 59



El producto de interés se obtuvo de la misma manera que en los Ejemplos de Referencia 4, 5, 55 y 56.

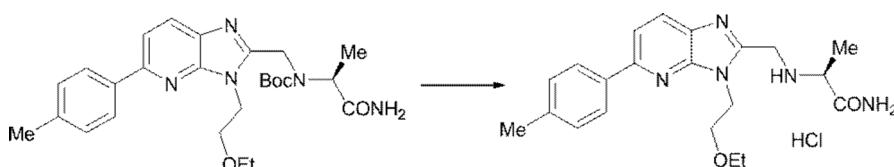
Ejemplo de referencia 60



A una solución del compuesto (60 mg, 0,14 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 59 y ácido 4-metilfenilborónico (38 mg, 0,28 mmoles) en n-butanol (2 mL) se añadió fosfato de potasio (60 mg, 0,28 mmoles), acetato de paladio (3,2 mg, 0,014 mmoles) y S-phos (11,6 mg, 0,0038 mmoles), y la mezcla se agitó a 100°C durante 14 h bajo una atmósfera de argón. Después de enfriamiento, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, y se lavó con metanol. El filtrado se concentró, se añadió acetato de etilo al mismo, y la mezcla se lavó con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=65:35) para dar el producto de interés (43 mg, 52%).

Ejemplo 209

Hidrocloreto de N²-[[3-(2-etoxietil)-5-(4-metilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metil]-L-alaninamida



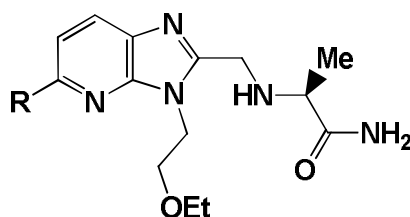
A una solución del compuesto (34 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 60 en dioxano (1 mL) se añadió ácido clorhídrico 4 mol/L -dioxano (2 mL) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró, y el polvo resultante se lavó con éter dietílico para dar el producto de interés (28 mg, 95%).

5 Ejemplos 210-226

Los compuestos mostrados en la Tabla 33 se prepararon de acuerdo con los métodos descritos en los Ejemplos de Referencia y Ejemplos o métodos análogos a los mismos descritos anteriormente.

Los compuestos fueron identificados por espectro de LC/MS y tiempo de retención bajo condiciones similares a esas descritas antes.

10 Tabla 33-1



Ejemplo	R	sal	Peso molecular	m/e	Tiempo de retención	Condiciones del análisis
209		HCl	381.2165	382.3	6.15	condiciones del análisis 2 MeCN-TFA
210		HCl	367.2008	368.5	3.04	condiciones del análisis 1 MeCN-NH ₄ OAc
211		HCl	395.2321	396.4	2.79	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA
212		HCl	409.2478	410.2	2.86	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA
213		HCl	385.1914	386.4	3.12	condiciones del análisis 1 MeCN-NH ₄ OAc

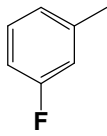
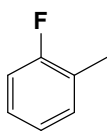
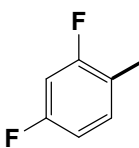
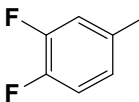
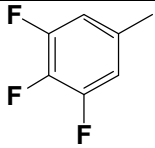
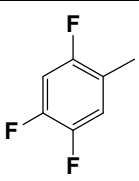
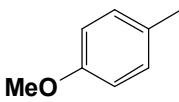
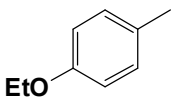
214		HCl	385.1914	386.2	2.63	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA
215		HCl	385.1914	386.2	2.63	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA

Tabla 33-2

Ejemplo	R	sal	Peso molecular	m/e	Tiempo de retención	Condiciones del análisis
216		HCl	403.182	404.2	2.6	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA
217		HCl	403.182	404.4	2.71	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA
218		HCl	421.1726	422.2	2.71	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA
219		HCl	421.1726	422.1	6.25	condiciones del análisis 2 MeCN-TFA
220		HCl	397.2114	398.2	2.67	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA
221		HCl	411.227	412.4	6.22	condiciones del análisis 2 MeCN-TFA

222		HCl	435.1882	436.6	2.79	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA
223		HCl	451.1831	452.2	6.85	condiciones del análisis 2 MeCN-TFA
224		HCl	392.1961	393.4	2.61	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA

Tabla 33-3

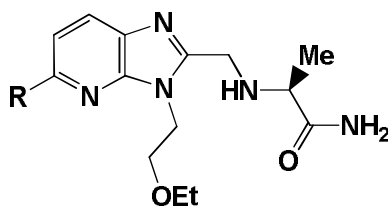
Ejemplo	R	sal	Peso molecular	m/e	Tiempo de retención	Condiciones del análisis
225		HCl	421.1726	422	2.65	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA
226		HCl	368.1961	369.6	5.34	condiciones del análisis 2 MeCN-TFA

Ejemplos 227-237

- 5 Los compuestos de los Ejemplos 227-237 mostrados en la Tabla 34 y Tabla 35 se prepararon de la misma manera que en los Ejemplos de Referencia 18-20 y Ejemplo 79.

Los compuestos fueron identificados por espectro de LC/MS y tiempo de retención bajo condiciones similares a las descritas antes.

Tabla 34



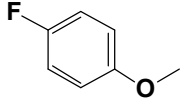
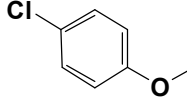
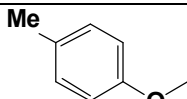
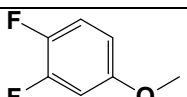
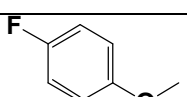
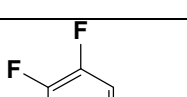
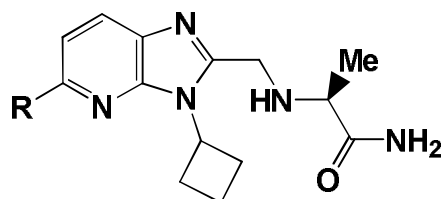
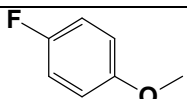
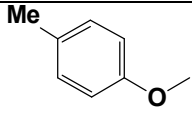
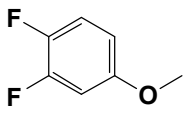
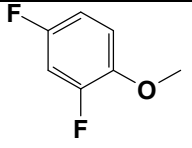
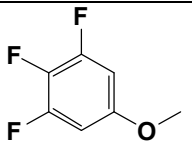
Ejemplo	R	Peso molecular	m/e	Tiempo de retención	Condiciones del análisis
227		401.1863	402	2.64	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA
228		417.1568	418	2.72	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA
229		397.2114	398.2	2.67	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA
230		419.1769	420.2	2.68	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA
231		419.1769	420.2	2.67	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA
232		437.1675	438	2.68	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA

Tabla 35

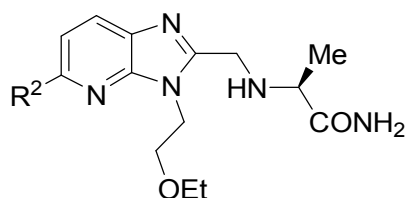


Ejemplo	R	Peso molecular	m/e	Tiempo de retención	Condiciones del análisis
233		383.1758	384.2	2.71	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA

234		379.2008	380.4	2.78	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA
235		401.1663	402.2	2.71	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA
236		401.1663	402.2	2.72	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA
237		419.1569	419.9	2.75	condiciones del análisis 1 MeCN-TFA

Los compuestos mostrados en los Tablas 36-38 pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos en los Ejemplos de Referencia y Ejemplos o métodos análogos a los mismos descritos anteriormente.

Tabla 36




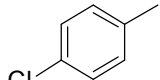
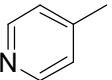
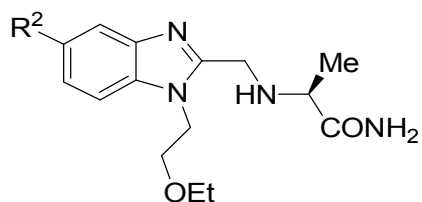
No.	R ²	No.	R ²	No.	R ²
1		2		3	

Tabla 37




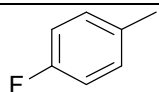
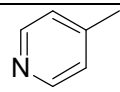
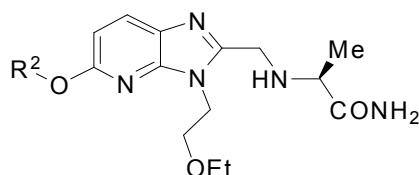
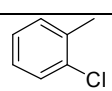
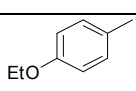
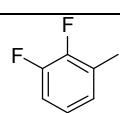
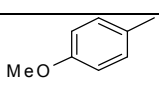
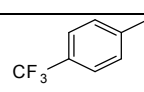
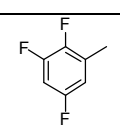
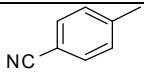
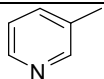
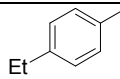

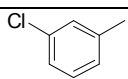
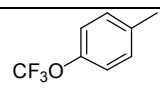
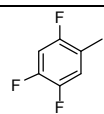
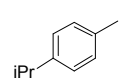
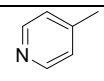
No.	R ²	No.	R ²	No.	R ²
4		5		6	

Tabla 38



No.	R ²	No.	R ²	No.	R ²
7		12		17	
8		13		18	
9		14		19	
10		15		20	
11		16		21	

5

Ejemplo experimental1

Experimento de inhibición del canal de Na resistente a TTX en células que expresan el gen SNS humano

10 Se obtienen células que expresan el gen SNS humano incorporando el gen SNS humano en células de ovario de Hámster Chino (CHO-K1) y permitiendo la expresión estable. Ya que las células CHO-K1 no tienen inherentemente un componente del canal de Na resistente a TTX, el componente del canal de Na resistente a TTX de las células que expresan el gen SNS humano es SNS y el compuesto de la presente invención se considera un inhibidor de SNS.

1) Construcción de células que expresan SNS humano y confirmación de la expresión de las funciones del SNS

15 Se incorporó un gen de subunidad α de longitud completa en un plásmido de expresión (pcDNA3,1Zeo(+)) que tiene un gen de resistencia a Zeocina, y se introdujo un gen de cadena ligera de Anexina II de longitud completa en un plásmido de expresión (pcDNA3,1 (+)) que contenía un gen de resistencia a Neomicina. Estos dos genes fueron introducidos simultáneamente dentro de la célula CHO-K1 usando lipofectamina 2000, se cultivó en medio F-12 que contenía Neomicina y Zeocina, y se seleccionó una célula resistente a ambos fármacos, a saber, una célula que

anclaba los dos genes. La cepa resistente a los dos fármacos se sometió a doble dilución limitante, y se clonó la célula que incorporaba el gen SNS. Se confirmó el SNS transgénico por RT-PCR, se detectó un componente resistente a TTX que responde a la estimulación del canal de Na usando un indicador fluorescente sensible al potencial de membrana, y se confirmó la expresión funcional del SNS.

5 2) Efecto farmacológico en el canal de Na resistente a TTX de la célula que expresa el gen SNS humano

Usando la célula que expresa el SNS humano obtenida en 1 anterior, se evaluó la acción inhibitora del SNS del compuesto de la presente invención. Para ser específico, se añadió un compuesto de ensayo por adelantado a una célula que expresaba el SNS humano, aproximadamente 30 minutos después se añadió veratridina (50 µM), un estimulante del canal de Na, en presencia de TTX (1 µM), se incrementó el potencial de membrana vía el canal de Na resistente a TTX, y se evaluó la acción supresora sobre el incremento del potencial de membrana del compuesto de ensayo.

3) Método de evaluación farmacológica

La tasa inhibitora del SNS del compuesto de ensayo fue determinada mediante la siguiente fórmula de cálculo.

15 Tasa inhibitora de SNS (%) = $100 \times \frac{(\text{valor pico de la estimulación de veratridina sola sin compuesto de ensayo}) - (\text{valor pico de la estimulación de veratridina con el compuesto de ensayo})}{(\text{valor pico de la estimulación de veratridina sola sin compuesto de ensayo}) - (\text{valor estándar sin estimulación})}$

4) Resultados del ensayo

20 Los compuestos obtenidos en los ejemplos fueron evaluados para determinar la acción inhibitora (tasa inhibitora de SNS) sobre el canal de Na resistente a TTX de la célula que expresa el SNS humano. Como resultado, se observó que el compuesto de la presente invención presentó una acción inhibitora de SNS. La tasa inhibitora de SNS (%) cuando la concentración del compuesto era 12,5 µM se muestra en loa Tablas 39-47.

Tabla 39

compuesto	Tasa de inhibición de SNS (%)	compuesto	Tasa de inhibición de SNS (%)
Ejemplo 1	45.8	Ejemplo 16	96.2
Ejemplo 2	8.4	Ejemplo 17	89.3
Ejemplo 3	12.9	Ejemplo 18	14.2
Ejemplo 4	66.8	Ejemplo 19	100
Ejemplo 5	59.3	Ejemplo 20	7.2
Ejemplo 6	77.8	Ejemplo 21	100
Ejemplo 7	83.1	Ejemplo 22	16.4
Ejemplo 8	90.4	Ejemplo 23	0.8
Ejemplo 9	28.9	Ejemplo 24	5.8
Ejemplo 10	16.3	Ejemplo 25	0.0
Ejemplo 11	63.0	Ejemplo 26	26.6
Ejemplo 12	17.0	Ejemplo 27	78.2
Ejemplo 13	29.8	Ejemplo 28	27.4
Ejemplo 14	16.4	Ejemplo 29	27.0
Ejemplo 15	95.7	Ejemplo 30	31.5

Tabla 40

compuesto	Tasa de inhibición de SNS (%)	compuesto	Tasa de inhibición de SNS (%)
Ejemplo 31	92.1	Ejemplo 46	95.5
Ejemplo 32	91.2	Ejemplo 47	86.6
Ejemplo 33	32.9	Ejemplo 48	96.7
Ejemplo 34	6.7	Ejemplo 49	94.8
Ejemplo 35	10.8	Ejemplo 50	86.8
Ejemplo 36	0.4	Ejemplo 51	90.5
Ejemplo 37	42.3	Ejemplo 52	89.7
Ejemplo 38	48.8	Ejemplo 53	94.0
Ejemplo 39	48.8	Ejemplo 54	95.7
Ejemplo 40	95.8	Ejemplo 55	89.4
Ejemplo 41	99.7	Ejemplo 56	82.2
Ejemplo 42	76.7	Ejemplo 57	87.6
Ejemplo 43	61.0	Ejemplo 58	71.2
Ejemplo 44	84.9	Ejemplo 59	54.8
Ejemplo 45	40.6	Ejemplo 60	75.7

Tabla 41

compuesto	Tasa de inhibición de SNS (%)	compuesto	Tasa de inhibición de SNS (%)
Ejemplo 61	26.1	Ejemplo 76	18.8
Ejemplo 62	93.8	Ejemplo 77	16.0
Ejemplo 63	9.2	Ejemplo 78	22.2
Ejemplo 64	82.7	Ejemplo 79	3.5
Ejemplo 65	47.8	Ejemplo 80	2.5
Ejemplo 66	16.8	Ejemplo 81	69.1
Ejemplo 67	30.8	Ejemplo 82	30.7
Ejemplo 68	16.0	Ejemplo 83	0.0
Ejemplo 69	22.3	Ejemplo 84	76.8
Ejemplo 70	11.2	Ejemplo 85	24.9

ES 2 620 446 T3

Ejemplo 71	73.7	Ejemplo 86	8.3
Ejemplo 72	7.3	Ejemplo 87	90.1
Ejemplo 73	8.0	Ejemplo 88	83.5
Ejemplo 74	58.2	Ejemplo 89	83.0
Ejemplo 75	0.0	Ejemplo 90	96.1

Tabla 42

compuesto	Tasa de inhibición de SNS (%)	compuesto	Tasa de inhibición de SNS (%)
Ejemplo 91	76.4	Ejemplo 100	72.1
Ejemplo 92	66.7	Ejemplo 101	85.2
Ejemplo 93	82.1	Ejemplo 102	96.3
Ejemplo 94	63.9	Ejemplo 103	87.9
Ejemplo 95	26.8	Ejemplo 104	83.6
Ejemplo 96	84.8	Ejemplo 105	75.1
Ejemplo 97	82.4	Ejemplo 106	86.4
Ejemplo 98	69.8	Ejemplo 107	83.7
Ejemplo 99	65.4	Ejemplo 108	85.3

Tabla 43

compuesto	Tasa de inhibición de SNS (%)	compuesto	Tasa de inhibición de SNS (%)
Ejemplo 109	89.3	Ejemplo 124	87.8
Ejemplo 110	9.8	Ejemplo 125	95.9
Ejemplo 111	88.4	Ejemplo 126	56.9
Ejemplo 112	0	Ejemplo 127	93.9
Ejemplo 113	64.7	Ejemplo 128	85
Ejemplo 114	6.5	Ejemplo 129	90.3
Ejemplo 115	3.5	Ejemplo 130	42.1
Ejemplo 116	33.2	Ejemplo 131	55.9
Ejemplo 117	78.8	Ejemplo 132	86.4
Ejemplo 118	64.5	Ejemplo 133	91.7

ES 2 620 446 T3

Ejemplo 119	87.2	Ejemplo 134	95.7
Ejemplo 120	92.4	Ejemplo 135	57.8
Ejemplo 121	94.3	Ejemplo 136	28.7
Ejemplo 122	100	Ejemplo 137	90.7
Ejemplo 123	96.8	Ejemplo 138	93.1

Tabla 44

compuesto	Tasa de inhibición de SNS (%)	compuesto	Tasa de inhibición de SNS (%)
Ejemplo 139	96	Ejemplo 154	11.2
Ejemplo 140	97.5	Ejemplo 155	86.1
Ejemplo 141	90.3	Ejemplo 156	71.2
Ejemplo 142	47.9	Ejemplo 157	89.9
Ejemplo 143	27.7	Ejemplo 158	86.1
Ejemplo 144	6.1	Ejemplo 159	96.1
Ejemplo 145	1.3	Ejemplo 160	97
Ejemplo 146	19.7	Ejemplo 161	76.2
Ejemplo 147	23.5	Ejemplo 162	67.3
Ejemplo 148	17	Ejemplo 163	36.5
Ejemplo 149	30.6	Ejemplo 164	3.7
Ejemplo 150	45.6	Ejemplo 165	100
Ejemplo 151	26.6	Ejemplo 166	62.7
Ejemplo 152	8.9	Ejemplo 167	82.8
Ejemplo 153	28.5	Ejemplo 168	20.2

Tabla 45

compuesto	Tasa de inhibición de SNS (%)	compuesto	Tasa de inhibición de SNS (%)
Ejemplo 169	68.1	Ejemplo 184	87.9
Ejemplo 170	14.2	Ejemplo 185	64.6
Ejemplo 171	38.3	Ejemplo 186	55.6
Ejemplo 172	50.9	Ejemplo 187	53.3

ES 2 620 446 T3

Ejemplo 173	27.1	Ejemplo 188	87
Ejemplo 174	33.4	Ejemplo 189	97.7
Ejemplo 175	5.9	Ejemplo 190	34.3
Ejemplo 176	68.8	Ejemplo 191	23.3
Ejemplo 177	22.5	Ejemplo 192	11.9
Ejemplo 178	16	Ejemplo 193	22.3
Ejemplo 179	67.4	Ejemplo 194	19.7
Ejemplo 180	4.5	Ejemplo 195	20.1
Ejemplo 181	0	Ejemplo 196	23
Ejemplo 182	0	Ejemplo 197	9.3
Ejemplo 183	72.3	Ejemplo 198	10.2

Tabla 46

compuesto	Tasa de inhibición de SNS (%)	compuesto	Tasa de inhibición de SNS (%)
Ejemplo 199	14.7	Ejemplo 214	0.2
Ejemplo 200	22.4	Ejemplo 215	12.4
Ejemplo 201	11.1	Ejemplo 216	0.7
Ejemplo 202	26	Ejemplo 217	3.2
Ejemplo 203	18.4	Ejemplo 218	12.5
Ejemplo 204	0	Ejemplo 219	9.7
Ejemplo 205	24.2	Ejemplo 220	12.2
Ejemplo 206	14.5	Ejemplo 221	22
Ejemplo 207	7	Ejemplo 222	10.1
Ejemplo 208	0	Ejemplo 223	0
Ejemplo 209	6.5	Ejemplo 224	0
Ejemplo 210	2.1	Ejemplo 225	25.1
Ejemplo 211	9.5	Ejemplo 226	14
Ejemplo 212	20.6	Ejemplo 227	20.4
Ejemplo 213	8.1	Ejemplo 228	31

Tabla 47

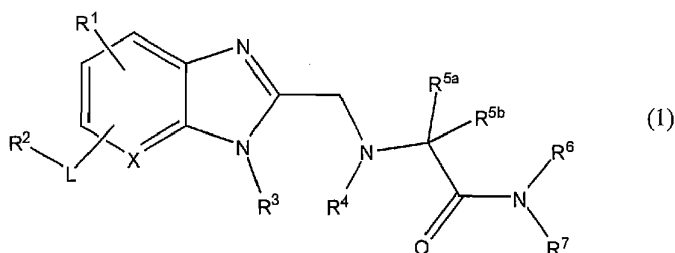
compuesto	Tasa de inhibición de SNS (%)
Ejemplo 229	10.1
Ejemplo 230	33.2
Ejemplo 231	17.9
Ejemplo 232	16.1
Ejemplo 233	49.9
Ejemplo 234	94.3
Ejemplo 235	100
Ejemplo 236	71
Ejemplo 237	100

Aplicación industrial

- 5 El compuesto novedoso heterocíclico bicíclico de la presente invención puede ser usado como fármaco superior para tratamiento o profilaxis de patologías en las cuales está involucrado SNS, específicamente, enfermedades tales como dolor neuropático, dolor nociceptivo, disuria, esclerosis múltiple, y similares.

REIVINDICACIONES

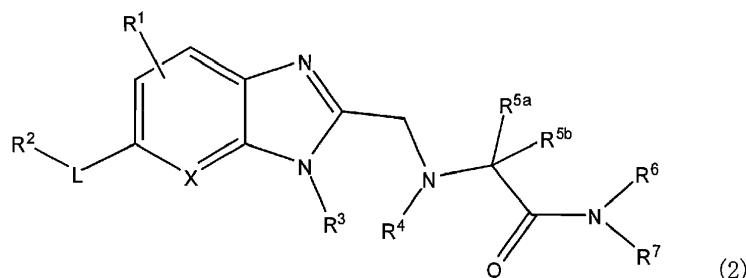
1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (1):



en donde

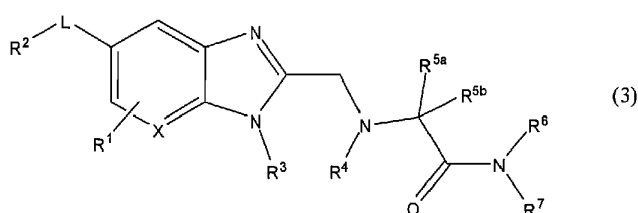
- 5 R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo haloalquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un grupo haloalcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono (R^1 puede ocupar cualquier posición sustituible del anillo de benceno o del anillo de piridina),
- 10 L es un enlace simple, -O- o -CH₂O- (L puede ocupar cualquier posición sustituible del anillo de benceno o del anillo de piridina),
- R^2 es un grupo arilo de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido,
- X es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno,
- 15 R^3 es un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un grupo alquenilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un grupo alquinilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquenilo monocíclico o bicíclico de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido,
- 20 R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, o un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido,
- 25 R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, o R^4 y R^{5a} están opcionalmente unidos para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que R^4 está unido, un heterociclo alifático que contiene nitrógeno saturado de 4 a 8 miembros (en este caso, R^{5b} es un átomo de hidrógeno),
- 30 R^6 y R^7 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un grupo haloalquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un grupo alquinilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquenilo monocíclico o bicíclico de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, un grupo arilo de 6 a 10 miembros sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, o R^6 y R^7 están opcionalmente unidos para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo alifático que contiene nitrógeno saturado de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, o un heterociclo alifático que contiene nitrógeno insaturado de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido (el heterociclo alifático que contiene nitrógeno saturado o insaturado contiene 0 a 2 átomos de oxígeno, 0 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno),
- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que está representado por la siguiente fórmula (2):



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^7 , L y X son como se han definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 3. El compuesto de la reivindicación 1, que está representado por la siguiente fórmula (3):



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^7 , L y X son como se han definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

10 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^2 es un grupo fenilo sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^3 es un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^6 y R^7 son en cada caso independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un grupo haloalquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alifático saturado de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico alifático insaturado de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, o R^6 y R^7 están opcionalmente unidos para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo alifático que contiene nitrógeno saturado de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido, o un heterociclo alifático que contiene nitrógeno insaturado de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido (el heterociclo alifático que contiene nitrógeno saturado o insaturado contiene 0 a 2 átomos de oxígeno, 0 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^4 es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^{5a} y R^{5b} son en cada caso independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde X es un átomo de carbono, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^1 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde L es un enlace simple, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde L es $-O-$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 1, que es N^2 -{[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metil}glicinamida,
 N^2 -{[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-2-metilalaninamida,
 N^2 -{[1-ciclopropil-6-(4-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,
5 N^2 -{[1-ciclobutil-6-(4-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,
 N^2 -{[6-(4-clorofenoxi)-1-(2-etoxietil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,
 N^2 -{[6-(4-fluorofenoxi)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,
 N^2 -{[1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,
 N^2 -{[6-(4-fluorofenoxi)-1-(3-metoxipropil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,
10 N^2 -{[6-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-1-(2-etoxietil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,
 N^2 -{[1-etil-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,
 N^2 -{[6-(2,4-difluorofenoxi)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,
 N^2 -{[1-(2-etoxietil)-5-fluoro-6-(4-fluorofenil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,
 N^2 -{[1-etil-5-fluoro-6-(4-fluorofenil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,
15 N^2 -{[1-(3-metoxipropil)-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,
 N^2 -{[6-(4-metilfenoxi)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida,
 N^2 -{[5-cloro-1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida, o
 N^2 -{[5-cloro-6-(3,4-difluorofenil)-1-(2-etoxietil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-L-alaninamida, o una sal farmacéutica-
mente aceptable del mismo.
- 20 14. El compuesto de la reivindicación 1, que es N^2 -{1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenoxi)-1H-bencimidazol-2-ilmetil}-2-metilalaninamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
15. El compuesto de la reivindicación 1, que es N^2 -{6-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-1-(2-etoxietil)-1H-bencimidazol-2-ilmetil}-L-alaninamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 25 16. El compuesto de la reivindicación 1, que es N^2 -{1-etil-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-ilmetil}-L-alaninamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
17. El compuesto de la reivindicación 1, que es N^2 -{1-(3-metoxipropil)-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-ilmetil}-L-alaninamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
18. El compuesto de la reivindicación 1, que es N^2 -{6-(4-metilfenoxi)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-bencimidazol-2-ilmetil}-L-alaninamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
- 30 19. Uso del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para uso en tratamiento o profilaxis de dolor neuropático, dolor nociceptivo, disuria o esclerosis múltiple;
20. Un inhibidor de SNS que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como ingrediente activo;
- 35 21. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable;
22. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en tratamiento o profilaxis de dolor neuropático, dolor nociceptivo, disuria o esclerosis múltiple.